

# ARCHIVOS

de la Facultad de

# MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 47

Núm. 1

Marzo 2007

## *IV Jornada Investigación del Sector Salud III*

- Presentaciones orales
- Presentaciones a póster



#### DIRECTORA

Begoña Martínez Jarreta

#### SECRETARIA

Milagros Bernal Pérez

#### COMITE EDITORIAL

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado

José Miguel Morales Asín

Enrique Martínez Ballarín

Jorge Albareda Albareda

Jesús Escanero Marcén

Fco. Javier Suárez Pinilla

Ignacio Querol Nasarre

Adjuntos al Decano para Estudiantes

#### Por el Ilustre Colegio de Médicos

Miguel Ángel Lechuga Monge

*Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza*

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

María Dolores Abós Olivares  
Carlos Aibar Remón  
Julia Aisa Fernández  
Octavio Alda Torrubia  
Juan Antonio Amiguet García  
María Jesús Azanza Ruiz  
Félix Barrao Comps  
Máximo Bartolomé Rodríguez  
Carlos Baselga Asensio  
Luisa Bernad Pérez  
María Milagros Bernal Pérez  
Julia Blasco Oquendo  
José Bueno Gómez  
Manuel Bueno Sánchez  
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado  
Francisco Javier Castillo García  
Jesús Cebollada Muro  
Pedro Cía Gómez  
Antonio Clavel Parilla  
Francisco Conget López  
Javier Deus Fombellida  
Fernando Dolado Arnal  
Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón  
Juan de Dios Escolar Castellón  
Ernesto Fabre González  
Ignacio Ferreira Montero  
Jesús M<sup>a</sup> Garragori Otero  
Felicito García-Alvarez Alvarez  
Ana Isabel García Felipe  
Juan Carlos Giménez Morales  
Armando Giner Soria  
Virginia Gómez Aracil  
Luis Ignacio Gómez López  
Rafael Gómez Lus  
Manuel González González  
Matilde Grasa Jordán  
Miguel Ángel de Gregorio Ariza  
Gabriel Guillén Martínez  
Martín Gutiérrez Martín  
Araceli Hernández Vitoria  
Francisco Honrubia López  
Concepción Junquera Escribano  
Francisco Javier Lanuza Giménez  
Jesús Lázaro Pérez  
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón  
Guillermo Marcos Aragües  
Enrique Martínez Ballarín  
Carmen Martínez Ciriano  
Mariano Martínez Díez  
Begoña Martínez Jarreta  
Diana Martínez Tello  
Tomás Martínez Terrer  
Mariano Mateo Arrizabalaga  
José M<sup>a</sup> Miguélana Bobadilla  
Antonio Millastre Benito  
Consuelo Miqueo Miqueo  
Francisco Morales Asín  
Carlos Morales Blánquez  
María José Morandeira García  
José Luis Nieto Amada  
José Luis Olivares López  
Fco. J. Ortego Fernández de Retana  
Daniel Palanca Martín  
José María Pérez González  
María Pilar Pérez Hiraldo  
Ignacio Querol Nasarre  
Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco  
Alfonso del Río Ligorit  
Luis Angel Rioja Sanz  
Soledad Romero Colás  
Fco. J. Romero Fernández  
Emilio Rubio Calvo  
María Carmen Rubio Calvo  
Miguel Rubio Nacher  
Ricardo Sáinz Samitier  
José Carlos Salinas Payer  
René Serrat Torreguitart  
Antonio Sarriá Chueca  
Fernando Seral Iñigo  
Dolores Serrat Moré  
Blanca Sinués Porta  
Francisco Javier Suárez Pinilla  
Miguel Angel Suárez Pinilla  
Ana Torres del Puerto  
Alejandro Tres Sánchez  
José Gabriel Valdivia Uría  
Héctor Vallés Varela  
Javier Villagrasa Compaired  
José Lucio Villavieja Atance  
Jaime White Orozco

Publicación cuatrimestral  
Copyright © Facultad de Medicina  
I. S. S. N.: 0558-6291  
Depósito legal: Z-44-1958

Preimpresión e impresión:  
Navarro & Navarro Impresores

Archivos de la Facultad  
de Medicina de Zaragoza se  
distribuye exclusivamente entre  
los profesionales de la Medicina

Publicación autorizada  
por el Ministerio de Sanidad,  
como soporte válido  
Ref. 88020-R

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## SUMARIO

VOLUMEN 47, NUMERO 1, MARZO 2007

IV Jornada de Investigación del Sector Salud III

¿PARA QUÉ SIRVE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
HECHA EN NUESTRO ENTORNO?:  
LA “TRANSFERENCIA” DE RESULTADOS

Zaragoza, 16 de noviembre de 2006

---

• <i>Comité organizador</i>	2
• <i>Índice de presentaciones orales</i>	3
• <i>Índice de presentaciones a póster</i>	4
• <i>Presentaciones orales</i>	5
• <i>Presentaciones a póster</i>	18

---

Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE  
MÉDICOS DE ZARAGOZA

# IV Jornada de Investigación del Sector Salud III

**¿PARA QUÉ SIRVE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
HECHA EN NUESTRO ENTORNO?:  
LA “TRANSFERENCIA” DE RESULTADOS**

*Zaragoza, 16 de noviembre de 2007*

## **COMITÉ ORGANIZADOR**

---

Sebastián Celaya Pérez  
*Gerente Sector Zaragoza III*

Florencio García Latorre  
*Director HCU Lozano Blesa*

### ***Comité Científico: Comisión de Investigación***

---

Antonio Lobo Satué  
Tránsito Salvador Gómez  
Carmen Rubio Calvo  
Félix Lamata Hernández  
D. Ángel Lanas Arbeloá  
Luis Larrad Mur  
Pilar Comet Cortés  
Pablo Iñigo Gil  
Eloy Tejero Cebrian  
Elena Altarribas Bolsa

### ***Comité Técnico:***

---

María Jesús Asensio Bueno  
Pilar Tobed Moneo

# ÍNDICE PRESENTACIONES ORALES

- Tecnologías emergentes en ablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos .....5
- Estudio del polietileno en artroplastia total de rodilla.....6
- Fracturas de cadera del anciano .....7
- Transferencia de datos de investigación epidemiológica a la práctica clínica en psiquiatría geriátrica .....8
- Investigación translacional en patología digestiva: del laboratorio a la clínica y viceversa.  
Beneficiario: el paciente .....9
- Human-t lymphotropic virus: una infección emergente .....12
- Un caballo de troya para los tumores .....13
- La genética forense: la medicina aplicada al derecho. en la frontera de la investigación bioquímica .....15
- Aplicaciones biomédicas de la nanociencia .....17

# ÍNDICE PRESENTACIONES A PÓSTER

• Densidad lexical en los segundos iniciales de las tareas de fluidez verbal .....	18
• Aplicación de la espectrometría de masas para la determinación de ghb (éxtasis líquido) y ketamina .....	19
• Intoxicaciones por paraquat detectadas por el sistema español de toxicovigilancia .....	20
• Análisis de polimorfismos genéticos de cromosoma x con aplicación médico forense .....	21
• Análisis de marcadores str's en cromosoma y, y autosómicos de uso antropológico y forense en población del centro y sur de américa .....	22
• Intervención nutricional en ancianos hospitalizados .....	23
• Epidemiología del cáncer en el área sanitaria III de zaragoza .....	24
• Fisiología del envejecimiento y del estrés oxidativo (B40) .....	25
• Salmonella enterica portadora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas en zaragoza durante los años 2001-2005 .....	27
• Rheumatoid synovial fluid t cells are sensitive to APO2L/TRAIL regulation .....	28
• Caracterización de enterobacterias portadoras de blee aisladas de muestras invasivas .....	29
• Mecanismos de resistencia a quinolonas .....	30
• Localización preoperatoria y cirugía radiodirigida del adenoma de paratiroides utilizando gammagrafía con 99mTc-MIBI y sonda de detección gammagráfica. ....	31
• Oncoterapia inducida mediante nanopartículas magnéticas quimioportadoras y focalizadas hacia dianas ferromagnéticas intratumorales implantadas percutáneamente bajo control laparoscópico .....	32
• Células madre adultas. ....	33
• Osteosíntesis percutánea de fracturas trocantereaas .....	34
• Mortalidad asociada a la depresión en pacientes hospitalizados en medicina interna y seguidos en atención primaria: factores etiopatogénicos y "autopsia biopsicosocial". ....	35
• Hacia modelos asistenciales más eficientes para pacientes con morbilidad psíquica y somática .....	36
• Estudio preliminar de mutaciones germinales en el gen MYH en población aragonesa con cáncer de colon. ....	37
• Transferencia de datos de investigación epidemiológica a la práctica clínica en psiquiatría psicosomática y psiquiatría de enlace .....	38
• Transferencia de datos de investigación epidemiológica a la práctica clínica en psiquiatría geriátrica .....	39
• Microbacterias en inmigrantes (sector III de zaragoza: evolución de resistencia de mycobacterium tuberculosis y relación epidemiológica .....	40
• Caracterización de la cuarta y quinta mutación del gen NIPBL en dos pacientes españoles con síndrome cornelia de lange. ....	41
• Diagnóstico molecular de un nuevo paciente español con aciduria 3-hidroxi-3-metil glutarica.....	42
• Enfermedad pulmonar por M. Kansasii: análisis de 33 casos. ....	43
• Enfermedad pulmonar por M. Avium complex en Zaragoza. ....	44

## TECNOLOGÍAS EMERGENTES EN ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE TUMORES HEPÁTICOS

### Valoración de la eficacia y predictibilidad en tumores hepáticos humanos excindidos, hígado porcino y análisis mediante elementos finito

A.Güemes, F.Burdío, JM.Burdío, A. Navarro, R.Sousa, A.González, I.Cruz

Servicio de Cirugía General A/ HCU Lozano Blesa. Departamento de Cirugía/ Facultad de Veterinaria de Zaragoza

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

Verificar la eficacia de dos métodos actuales de aplicación de radiofrecuencia (RF) (electrodo expandible (EE) y electrodo bipolar perfundido (EBP) para la ablación de tumores hepáticos.

#### METODOLOGÍA:

Se realizarán 3 tipos de experiencias para una completa evaluación de los dos métodos:

A) Experiencias en piezas de tejido tumoral hepáticos humanos extirpado. En las piezas de hepatectomía mayores con tumores hepáticos, inmediatamente después de la excisión, se llevará a cabo una destrucción por RF. Grupo 1: Electrodo expandible (n=64); Grupo 2: Electrodo bipolar (n=64). Variables: i) Eléctricas (impedancia, intensidad, potencia); ii) Diámetros de la lesión; iii) Volumen; iv) Coeficiente de esfericidad; v) Respuesta terapéutica.

B) Experiencias en Hígado porcino «in vivo»: Se llevarán a cabo en la Unidad Mixta de Investigación de la Universidad de Zaragoza. Aplicación de RF en cerdos sanos in vivo con ambos métodos. Grupo 1a: (n=9): EE sin maniobra de Pringle (MP); Grupo 1b (n=9): EE con MP; Grupo 2a: (n=9): EBP sin MP y Grupo 2b: (n=9): EBP con MP. Los animales serán observados hasta el día de su sacrificio (15º día postoperatorio). Variables: Las mismas que en la sección 1 y i) Temperaturas en el tejido medidas por termopares; ii) Variables anestésicas convencionales y iii) Variables analíticas (SGOT, SGPT, Fosfatasa alcalina, Bilirrubina, Glucosa, urea, ionograma, hematocrito y bioquímica convencional).

C) Modelado teórico mediante elementos finitos (FEM). Las distribuciones de las variables térmicas y eléctricas serán calculadas usando la "Bioheat equation" mediante software específico (ANSYS y FEMLAB).

De manera continuada se realizará una valoración conjunta de los tres estudios como corresponde a un estudio multicéntrico.

#### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LINEA

Patentes:

TITLE Diseño, construcción y prueba de un nuevo electrodo bipolar perfusor de suero salino con sistema de bloqueo de pérdida de suero salino y sistema de medición de temperatura en tiempo real

INVENTORS:

(by order of signature) Burdío J, Burdío F, Güemes A. et al.

REQUEST NO.

PRIORITY COUNTRY Spain

PRIORITY DATE December 2002

ENTITY University of Zaragoza

EXTENDED TO COUNTRIES Spain

COMPANIES EXPLOITING IT MINIMECA SL

TITLE Saline-enhanced catheter for Radiofrequency ablation INVENTORS:

(by order of signature) Butty Jean François, Burdío Fernando, Laborda Antonio et al.

REQUEST NO. B-14928 PCT

PRIORITY COUNTRY Patent Cooperation Treaty (PCT area)

PRIORITY DATE 10 march 2005

ENTITY PCT

EXTENDED TO COUNTRIES PCT area

COMPANIES EXPLOITING IT MEDELEC

#### BIBLIOGRAFÍA

Burdío F, Güemes A, Burdío JM et al. Hepatic lesion ablation using bipolar saline-enhanced radiofrequency in the audible spectrum. *Acad Radiol* 1999;6(11):680-686.

Burdío F, Güemes A, Burdío JM et al. Large Ablation with Bipolar Saline-Enhanced Radiofrequency. An Experimental Study in In vivo Porcine liver with a Novel Approach. *Journal of Surgical Research* 2003;110(1):193-201

Burdío F, Güemes A, Burdío JM et al. A Bipolar Saline-enhanced Electrode for Radiofrequency Ablation. Results of an Experimental Study in In vivo Porcine Liver. *Radiology* 2003; 229:447-456.

Burdío F, Burdío JM, Navarro A et al. Electric Influence of NaCl Concentration into the Tissue in Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2004;232(3):932.

Burdío F, Navarro A, Sousa R et al. Premature roll-off in radiofrequency ablation using bipolar saline-enhanced electrodes. *Eur Radiol*. 2005 Jan 14 [Epub ahead of print]

Burdío F, Figueras J. Radiofrecuencia y Criocirugía. *Cirugía Española*, diciembre 2004.

Burdío F, Navarro A, Sousa et al. Evolving technology in bipolar perfused radiofrequency ablation: assessment of efficacy, predictability and safety in a pig liver model. *Annals of Surgical Oncology* (en revisión)

**ESTUDIO DEL POLIETILENO EN ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA****B. Seral-García<sup>1</sup>, F. Seral-Iñigo<sup>1</sup>, J. Bayod-Lopez<sup>2</sup>, MA Martínez-Barca<sup>2</sup>, M. Doblaré-Castellano<sup>2</sup>.**

1. Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Clínico Universitario.

2. Departamento de Ingeniería Mecánica, CPS Ingenieros.

1,2. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Universidad de Zaragoza

**OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA**

- Relacionar mediante técnicas computacionales la cinemática de la prótesis, y las áreas y presiones de contacto actuantes para 4 diseños de prótesis de rodilla Natural II (Zimmer®): congruente (C), ultracongruente (UC), posterior estabilizada (PS), y plataformas móviles (PR).
- Evaluar la profundidad y del volumen de desgaste de la bandeja de polietileno.

**APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA**

La artroplastia total de rodilla es una técnica ampliamente realizada en nuestros hospitales, con unos resultados buenos ó excelentes en un 90% de los casos.

Las partículas liberadas de la bandeja de polietileno (PE) han sido consideradas como la causa fundamental de osteolisis tibial en la evolución de una prótesis de rodilla. Se producen por deslizamiento entre superficies de contacto y se generan partículas de un tamaño pequeño, responsables de este fenómeno. La relación entre congruencia de superficies y tensiones producidas parece ser la responsable de la existencia de partículas en la prótesis de rodilla.

Las áreas de contacto en los modelos UC y PS son muy próximas en todos los rangos de flexión y cargas, excepto a 90° de flexión. La PR proporciona las mayores áreas de contacto, con una congruencia máxima a 0°, presentando aumentos de área en torno al 50% respecto a los 2 modelos anteriores. Esta diferencia se reduce notablemente a otros ángulos de flexión.

Las menores presiones de contacto se producen en la PR para extensión completa. Conforme aumenta el grado de fle-

xión, la congruencia disminuye y las presiones van aumentando pero siempre son inferiores en comparación con los otros 3 modelos restantes.

El modelo realizado es útil para poder realizar valoraciones preclínicas en distintos modelos de prótesis de rodilla, puesto que calcula no solo las áreas y presiones de contacto, que dependen de la congruencia del diseño, sino los deslizamientos de ambas superficies de contacto, factor fundamental para poder calcular el desgaste del PE y su probabilidad de fallo.

**BIBLIOGRAFÍA**

Revistas Nacionales:

B. Seral, J. Cegoñino, JM. García, M. Doblaré, F. Seral. Simulación en 3D con elementos finitos de un modelo de prótesis de rodilla. *Rev. Ortop Traumatol* 2003; 47: 64-72.

Revistas Internacionales:

J. Bayod, MA. Martínez, M. Doblare. Numerical comparison of the gait cycle in four types of knee prostheses. *Medical Engineering and Physics*, 2006 (en prensa).

Congresos Nacionales:

Al Congreso de la Sociedad Española de la Rodilla (SEROD), mayo 2006:

B. Seral, F. Seral, J. Bayod, MA. Martínez, JA. Bea, M. Doblaré. Estudio de sensibilidad de la profundidad del desgaste del polietileno en prótesis de rodilla. Estimación de la vida del polietileno.

B. Seral, F. Seral, J. Bayod, MA. Martínez, M. Doblaré. Estudio computacional del polietileno en 4 diseños de prótesis de rodilla.

B. Seral, F. Seral, J. Bayod, MA. Martínez, JA. Bea, M. Doblaré. Desgaste del polietileno en prótesis de rodilla.

**FRACTURAS DE CADERA DEL ANCIANO****B. Seral- J. Albareda. JM Lasierra. B. Seral. F.Seral**Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza**OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA**

- Disminuir la mortalidad en los ancianos tras sufrir una fractura de cadera
- Disminuir la morbilidad en los ancianos que han sido tratados de fractura de cadera
- Disminuir el número de reintervenciones quirúrgicas
- Mejorar la calidad de vida posterior a una fractura de cadera
- Disminuir la estancia hospitalaria

**APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA**

- Cambio en el tratamiento, abandonando el enclavamiento condilocefálico y adoptando el enclavamiento cefalomedular.
- Disminución evidente del número de reintervenciones quirúrgicas.
- Mejora de la calidad de vida residual por mejora en la deambulación, siendo mas elevado el número de pacientes controlados y dados de alta por curación.
- Cambio en la técnica quirúrgica y diseño del material de osteosíntesis, haciendo que el número de complicaciones técnicas y reintervenciones sea mínimo, disminuyendo del 33% al 2%.

**BIBLIOGRAFÍA**

LACLERIGA A., ALBAREDA J., SERAL F.: El enclavamiento condilocefálico en el tratamiento de las fracturas pertrocantéreas de cadera. Estudio comparativo de métodos rígidos y elásticos mediante técnicas de fotoelasticidad. Rev. Esp. de Cir. Ost. 22: 345-350 1987

ALBAREDA J., LACLERIGA A., SERAL F.: Estabilidad y evolución de las fracturas del macizo trocántereo tratadas con enclavamiento elástico de Ender. Rev. Ortop. Traum. 32- IB: 369-376 1988

ALBAREDA J., LACLERIGA A., SERAL F.: Estabilidad y evolución de las fracturas trocántereas tratadas con enclavamiento condilocefálico rígido. Rev. Esp. de Cir. Ost. 23: 273-280, 1988

ALBAREDA J., LASIERRA J.M., SANCHEZ M., BELLO M.L., PALANCA D., SERAL F.: El clavo Gamma en las fracturas proximales de fémur. Rev. Esp. de Cir. Ost. 27: 1-6 1992

ALBAREDA J., LACLERIGA A., PALANCA D., PANIAGUA L., SERAL F.: Complications and technical problems with the Gamma nail. In. Orthop. 20: 47-50 1996

ALBAREDA J., SEGURA J., GARCIA MEDINA J.R., PALANCA D., SERAL F.: Influencia de los cerrojos distales en el tratamiento de las fracturas trocántereas estables mediante clavo Gamma. Rev. Esp. de Cir. Ost. 31: 187-191 1996

ALBAREDA J., SERAL F.: Fracturas subtrocantéreas del fémur. En: De Pedro J.A., Pérez Caballer A.J. (Eds). Fracturas. Madrid. Panamericana. 1999. 507-523

ALBAREDA J., GARCIA-ALVAREZ F., SERAL B., AVILA J.L., SERAL F.: Fracturas de cadera en el adulto joven. Tratamiento mediante clavo Gamma. En De Pedro J.A. (Ed.) "Fracturas de cadera en el adulto joven". Panamericana. Madrid. 2000 109-118

AVILA J.L., GARCIA-ALVAREZ F., ALBAREDA J., SERAL F.: Femoral shaft fractures after Gamma nail. News. AIOD. 9: 4-5, 2001

SERAL B., ALBAREDA J., LASIERRA J.M., SERAL F.: Estudio clínico de las osteosíntesis intra y extramedular en el tratamiento de las fracturas trocántereas de cadera Rev. Ortop. Traum. 45, 374-383 2001

ALBAREDA J., LASIERRA J.M., SERAL B., MODREGO J., SERAL F.: Fracturas subtrocantéreas conminutas del anciano. Tratamiento con clavo Gamma largo. Rev. Esp. de Cir. Ost. 36: 156-160 2001

SERAL B., ALBAREDA J., LASIERRA J.M., SERAL F.: Fracturas diafisarias de fémur como complicación del clavo Gamma trocántereo. Rev. Esp. de Cir. Ost. 37: 44-49 2002

ALBAREDA J., GARCIA-ALVAREZ F., LASIERRA JM, SERAL B.: Femoral head necrosis associated with intracapsular non-displaced hip fractures treated by osteosynthesis. Osteo Trauma Care 11: 1-3 2003

## TRANSFERENCIA DE DATOS DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA GERIÁTRICA

López R, Campayo A, Roy JF, Barcones MF, Lobo E, Cazcarra R, De La Cámara C, Sarasola A, Saz P, Lobo A y Grupo ZARADEMP

Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza  
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

La relevancia de la investigación epidemiológica en Psiquiatría Geriátrica ha sido documentada. Nuestro grupo ha divulgado, en congresos y publicaciones, datos que han resultado útiles en programas sanitarios nacionales e internacionales y han influido en la práctica clínica diaria. El objetivo de ésta comunicación es presentar los datos de investigación que han podido tener más relevancia clínica.

### MÉTODO:

Mediante una organización temporal de cinco "generaciones" de estudios se exponen los instrumentos, documentos y datos que han sido transferidos de la investigación a la gestión sanitaria y práctica clínica diaria.

### RESULTADOS:

De la primera generación, destaca la validación de instrumentos en nuestro medio y, en especial, el patentado examen cognoscitivo MINI-MENTAL, ampliamente utilizado para el screening de deterioro cognoscitivo. De la segunda generación (Estudios epidemiológicos iniciales) se obtuvo la informa-

ción sobre las necesidades de la población geriátrica en hospitales generales, derivando de ello, la Clínica de la Memoria de la Unidad de Psicósomática y Psiquiatría de enlace del HCU. En la tercera generación, se inician estudios de muestras más amplias, como el estudio ZARAGOZA, del que parte un informe en 1994 solicitado por la DGA sobre la morbilidad psíquica y salud mental de la población geriátrica aragonesa. La cuarta generación, corresponde a los amplios estudios europeos, en especial EURODEM) del que parte un informe solicitado por el MSC para la OCDE. Por último, en la quinta generación, los estudios ZARADEMP I-IV (Una de las muestras representativas más grandes para el estudio de demencia y depresión en el anciano) y los Proyectos NO-COG I-II, están estudiando, en colaboración con la investigación básica, factores de riesgo/protectores que puedan reducir la prevalencia de demencia y prevención de la depresión.

### CONCLUSIONES:

Creemos que esta trayectoria de estudios confirma que los resultados obtenidos han sido transferidos a la gestión sanitaria y a la práctica clínica.

## INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL EN PATOLOGÍA DIGESTIVA: DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA Y VICEVERSA. BENEFICIARIO: EL PACIENTE

Ferrandez A, Garcia-Gonzalez MA, Piazuelo E, Jiménez P, Santander S, Arroyo M, Sopena F, Gomollón F, Benito R, Esteva F, Ortego J, Strunk M, Roncales P, Irún P, Mas E, Simon MA, Serrano T, Sainz R, Lanás A.

Grupo de Investigación en Patología Digestivas

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

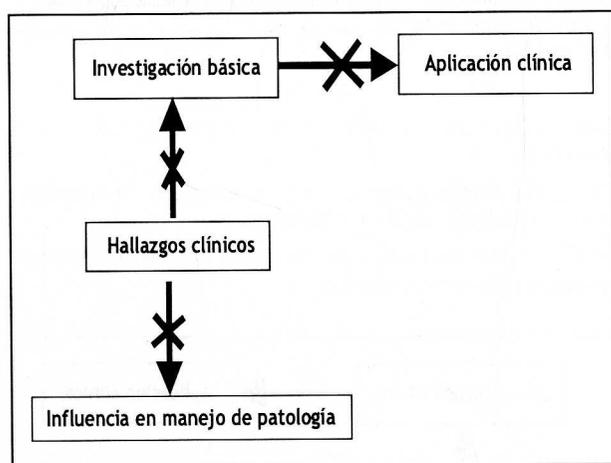


Los conocimientos de los básicos pueden ser aprovechados por los clínicos para aplicaciones concretas. Al mismo tiempo los básicos, a través de su contacto con los clínicos, pueden detectar las áreas en las que la profundización en el conocimiento puede redundar en una mayor eficiencia investigadora

### Situación "ideal"

- Proyección rápida de los hallazgos básicos en la práctica clínica
- Mayores opciones en la resolución de los problemas clínicos
- Mayor profundidad y calidad en la investigación clínica
- Modulación de las líneas de investigación básica por las aportaciones de los clínicos

### No siempre es "ideal"



### EXPERIENCIA DEL GRUPO DE APARATO DIGESTIVO

#### Los inicios en investigación básica Implantación de un laboratorio

- Investigación de fisiopatología del ácido y pepsina en humanos y en modelo experimental
- Citoquinas en patología ácido-péptica y H. pylori
- Reparación tisular
- Cultivos celulares
- Modelos experimentales

#### Los inicios en investigación básica Implantación de un laboratorio

- Estudios de polimorfismos genéticos
- Patología ácido-péptica
- Patología tumoral (cáncer gástrico)
- Modelos animales de progresión neoplásica
- Ratas - E Barrett
- Nude mice
- Estudios mutacionales

#### Investigación en esófago de Barrett

- Condición preneoplásica (adenocarcinoma esofágico) en pacientes con ERGE sostenida
- Única opción hoy en día seguimiento endoscópico (¿coste-efectivo, ¿clínicamente útil?)
- Necesaria la búsqueda de:
- Tratamientos que reduzcan-retrasen la progresión neoplásica
- Marcadores biológicos predictores de buen-mal pronóstico

#### EB: Tratamientos

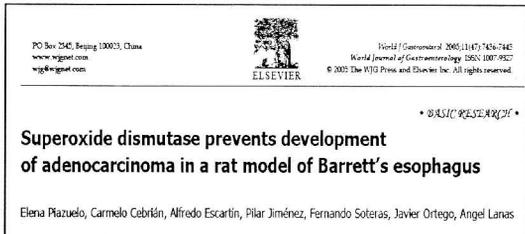
- Objetivo: frenar la progresión neoplásica
- Únicamente la cirugía es eficaz
  - Muy agresiva
  - No es necesaria en pacientes sin displasia
- Se utilizan los IBPs
- ¿Otros fármacos?

#### EB y radicales libres

Free radicals and antioxidant systems in reflux esophagitis and Barrett's esophagus

Pilar Jiménez, Elena Piazuelo, M. Teresa Sánchez, Javier Ortego, Fernando Soteras, Angel Lanás

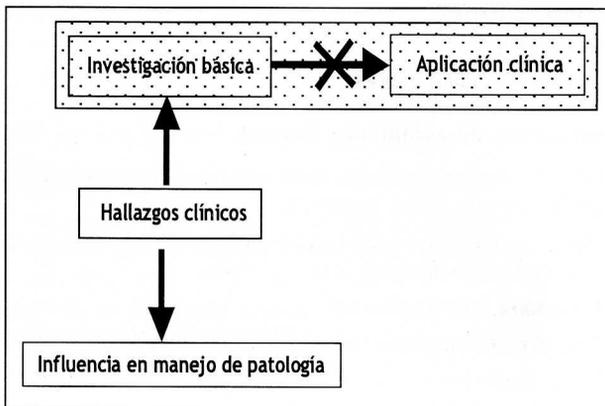
Un descenso de la actividad de la SOD y con ello un de anión superóxido y radicales de peroxinitrito pueden contribuir al desarrollo de EB en paciente con ERGE



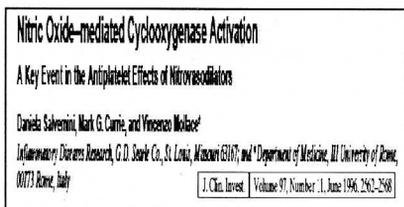
- SOD previene la progresión de esofagitis a EB y adenocarcinoma en un modelo de EB en ratas
- ¿Efectivo como quimioprolifaxis?

### E. Barret Quimioprolifaxis

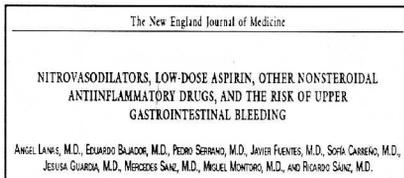
- La COX2 se sobreexpresa en Barrett y ADK esofágico
- Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego IBP-inhibidores + inh COX2 o placebo
- Marcadores de proliferación, apoptosis y expresión
- Apoptosis incrementada en pacientes del grupo de inh-COX2. Posibilidad de quimioprolifaxis
- Rofecoxib: retirado del mercado



### AINES y Nitritos



- El óxido nítrico de forma directa y tras activar la ciclooxigenasa (y con ello la PGI2) contribuye a los efectos antiplaquetarios observados tras la administración de nitrovasodiladores utilizados en la práctica clínica

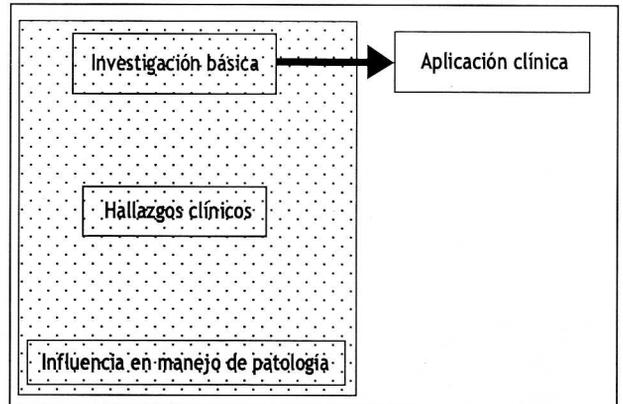


- El uso de nitritos se asociaba a un descenso del riesgo de hemorragia digestiva alta (OR 0.6; IC 95%: 0.4-0.9)

### AINES y Nitritos: Aplicaciones

- Búsqueda de combinaciones AAS-nitritos y de AINE-nitritos
- La adición de NO a AAS mantiene la actividad anti-COX-1 y antiplaquetaria con escaso daño gastrointestinal. Fiorucci et al. Gastroenterology 2003

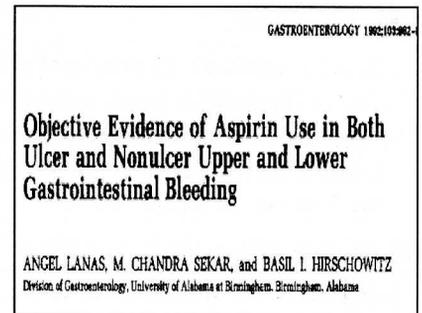
- NCX4040 (AINE liberador de NO) sensibiliza las células tumorales cólicas al efecto de los quimioterápicos. Leonetti C et al. Mol Cancer Ther 2006
- ¿Quimioprolifaxis de CCR-ADK esofágico?



### AINES y Patología digestiva baja

Connor AM, Laposata M. A rapid assay for platelet thromboxane production and its use in assessing prior aspirin ingestion. Am J Clin Pathol. 1988;89(2):216-21.

Técnica analítica, rápida y barata para determinar la función de la ciclooxigenasa y tromboxano en plaquetas. Lo proponen como técnica de screening para determinar la ingesta de AAS



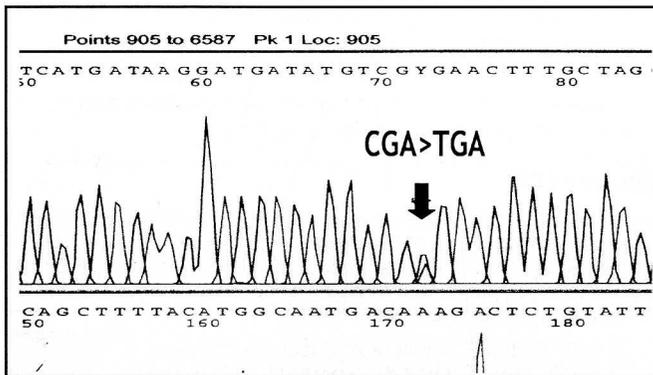
- Valoración de la importancia de lesiones en tracto digestivo bajo
- Todos los AINES deben considerar este tipo de lesiones no sólo en el tracto digestivo superior
- Ensayos clínicos internacionales para valorar la incidencia y profilaxis de dichos efectos



### CCR: de polimorfismos a la prevención

- Implantación de técnicas específicas
- Estudios genéticos en familias con cáncer colorrectal hereditario
- Establecimiento de programa de prevención de CCR en Aragón en pacientes de riesgo
- Tres provincias, 90% de los hospitales con desigual éxito
- Tests genéticos a todo Aragón
- Diferentes proyectos en marcha

### Diagnóstico genético: PAF

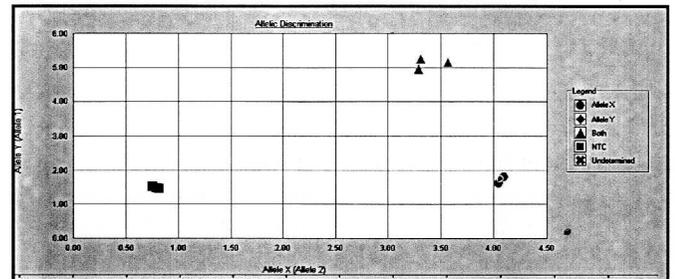


### Diagnóstico genético: Beneficios

- Determinar con exactitud qué pacientes son beneficiarios de seguimiento intenso

- Excluir de pruebas diagnósticas y de cribado pacientes sin mutaciones (si en la familia se conoce la mutación causal)
- Diagnóstico prenatal y pre-implantación

### Diagnóstico pre-implantación



### Sumario

La interacción básica-clínica es fundamental para ambas partes y **fundamentalmente para el paciente**

La traslación del conocimiento debe ser lo más fluida posible

No siempre es posible un flujo del conocimiento ideal

**HUMAN-T LYMPHOTROPIC VIRUS: UNA INFECCIÓN EMERGENTE****Rafael Benito Ruesca, Joaquina Gil Tomás, M. Carmen Rubio Calvo**

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

**OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA**

- Evaluar la prevalencia de la infección en nuestro medio, especialmente en grupos de riesgo y en los que son susceptibles de recibir consejos preventivos.
- Evaluar la repercusión de la infección en pacientes trasplantados.
- Evaluar la repercusión de la infección en embarazadas.

**APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA**

- Aportar datos que se incorporan al estudio multicéntrico nacional que se realiza por el Grupo para el estudio de las infecciones por HTLV-I/II que sirven para la elaboración de recomendaciones a nivel nacional, especialmente en la población relacionada con los trasplantes y en gestantes.
- Detección de dos pacientes infectados con HTLV-I y 18 con HTLV-II.
- Detección y seguimiento de los pacientes infectados con HTLV-II relacionados con trasplante.
- Prevalencia de la infección en: población general (0,08%), ADVP (99,44% para HTLV-II), embarazadas (0%), donantes/receptores de órganos (0,43% para HTLV-II, inmigrantes (0,28% para HTLV-I y 0,14% para HTLV-II; 2,15% para HTLV-I/II en africanos) internos en prisión (3,00% para HTLV-II, de los que el 76,47% eran ADVP).
- Cribado en donantes y receptores de órganos o tejidos que pertenezcan a grupos de riesgo: ADVP, promiscuos sexuales, inmigrantes, contactos sexuales con inmigrantes, antecedentes de estancia en prisión. Para ello es necesario una historia clínica bien cumplimentada.

- Necesidad de métodos rápidos para cribado de donantes por la dificultad de obtener resultados dentro de la urgencia de una donación.
- Necesidad de confirmación de los resultados serológicos, para evitar descartar donantes con un resultado falso positivo (0,43% de falsos positivos en EIA)..

**BIBLIOGRAFÍA**

- Toro C, Rodés B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Tuset C, García J, De Lajárazu RO, Eiros JM, Calderón E, Rodríguez C, Soriano V, HTLV Spanish Study Group. Clinical impact of HTLV-1 infection in Spain. Implications for public health and mandatory screening. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 366-368.
- Toro C, Rodés B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Bassani S, Rodríguez C, Tuset C, Ortiz de Lajárazu R, Eirós J, García J, Calderón E, Capote FJ, Vallejo A, Guitérrez M, Soriano V y Grupo Español para el Estudio del VIH-2 y HTLV-I/II (Marcaida G, Tuset T, de Romero J, Prieto E, Regueiro B, Medrano FJ, Leal M, Cilla G, Pérez-Trallero E, Dron-da F, Pujol E, Rodríguez A, Rodríguez-Iglesias MA, Martín AM, Evora O, Franco E, Adelantado M, Castro A, Poveda E, González-Lahoz J.). Infecciones por VIH-2 y HTLV-I/II en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:177-82..
- Toro C, Benito R, Aguilera A, Bassani S, Rodríguez C, Calderón E, Caballero E, Álvarez P, García J, Rodríguez-Iglesias M, Guelar A, del Romero J, Soriano V on behalf of the HTLV Spanish Study Group (Tuset C, Marcaida G, Tuset T, Prieto E, Regueiro B, Ortiz de Lejara-zu R, Eirós JM, Vallejo A, Medrano FJ, Leal M, Capote F, Cilla G, Pérez-Trallero E, Dron-da F, Pujol E, García-Campello M, Franco E, Adelantado M, Castro A, Martín AM, Evora O, Pumarola T, Miró M, Rodés B, González-Lahoz J). Infection with human T lymphotropic virus type I in organ transplant donors and recipients in Spain. *J Med Virol* 2005; 76: 268-270.

## UN CABALLO DE TROYA PARA LOS TUMORES

### Utilización de células dendríticas para el transporte de nanopartículas al tumor

Tres Sanchez, A, Sáez B.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Los tumores precisan para su crecimiento la llegada de nutrientes en suficiente cantidad para lo cual necesitan formar vasos sanguíneos nuevos –neovascularización- que aporten estos nutrientes. Para ello producen sustancias que estimulan el crecimiento de nuevos vasos desde las proximidades –VEGF-. Pero el crecimiento de estos vasos no se produce exclusivamente por el crecimiento de las células endoteliales (células que recubren los vasos en su interior y que son el constituyente principal de los pequeños vasos llamados capilares) de los vasos próximos, sino que la estimulación producida por VEGF atrae células circulantes en la sangre procedentes de células de médula ósea –células madres- o incluso desvía a algunas células con funciones definidas para otras misiones obligándolas a transformarse en células constituyentes de la pared endotelial de los nuevos vasos que se forman en el tumor. Entre esas células “esclavizadas” se encuentran las células dendríticas.

¿Qué son las células dendríticas?

Son células del sistema inmune, el sistema encargado de defendernos contra las infecciones y también que impide la entrada de células “extrañas” como en los trasplantes-este sistema es el responsable del rechazo que se produce de los órganos trasplantados – o elimina las células tumorales que en cierto modo se comportan como células extrañas o trasplantadas. La función de las células dendríticas en el sistema inmune es la de “avisar” de la entrada de una infección, una célula “extraña”, o simplemente de proteínas o sustancias degradadas o que se han “vuelto viejas”, y activar al sistema inmune para que produzca un rechazo y una eliminación de las mismas. Las células dendríticas son las más importantes de un grupo de células que se conocen como *presentadoras de antígenos*, porque lo que hacen básicamente es presentar adecuadamente, después de un laborioso proceso de “digestión” trocitos de esas células extrañas, sustancias degradadas o de agentes infecciosos al sistema inmune para que se inicie el proceso de respuesta y eliminación. Precisamente las células dendríticas no funcionan bien en los pacientes con tumores porque estos producen sustancias como VEGF –factor de crecimiento vascular- que inhiben su función.

¿Cuál es el objetivo de nuestro estudio?

Lo que pretendemos es aprovechar la capacidad del tumor de “esclavizar” las células dendríticas para usarlas en beneficio propio, constituyendo las paredes de los nuevos vasos, para introducir en el tumor nanopartículas que puedan servirnos para detectar o/y destruir el tumor, a modo de *caballo de troya*.

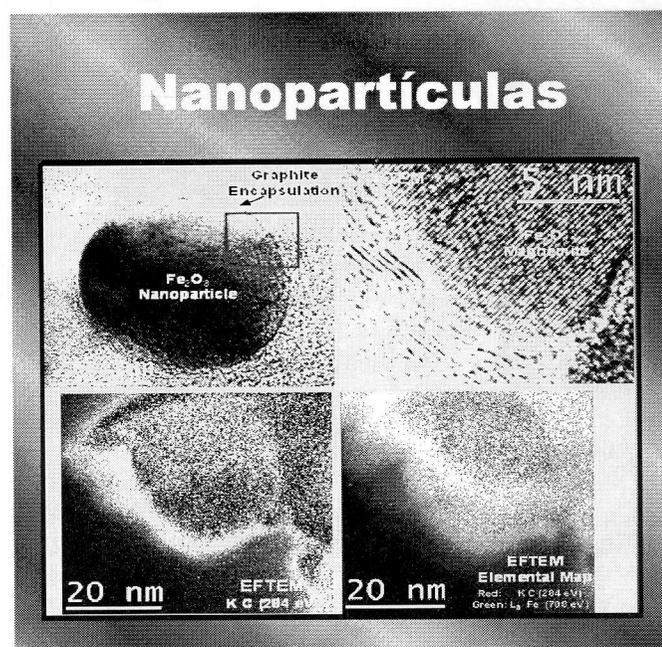
Para ello primero precisamos obtener dendríticas en número suficiente, y vírgenes del contacto con el tumor. Lo poded-

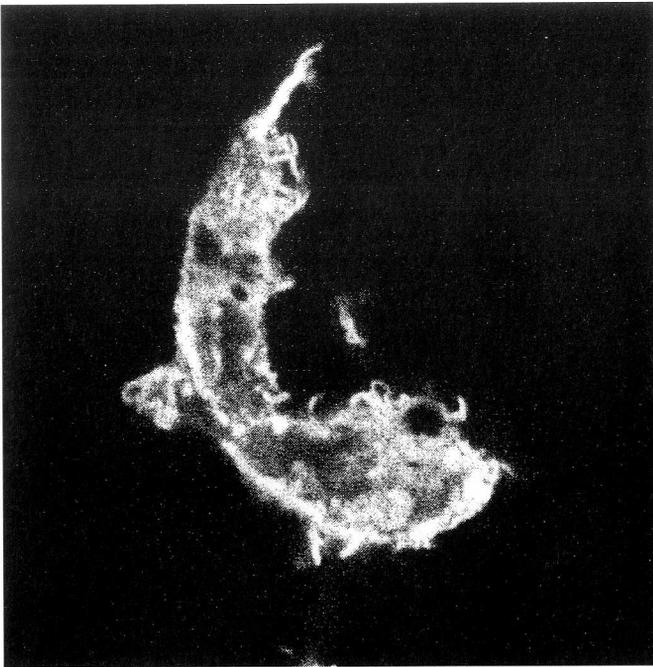
mos hacer en el laboratorio a expensas de precursores hematológicos de células sanguíneas que circulan en sangre. Nuestro equipo tiene una amplia experiencia en ello.

Después, necesitamos cargar estas células con nanopartículas proporcionadas por el grupo del Prof. Ibarra del Instituto de Nanotecnología de Aragón (INA). Estas partículas tienen el tamaño de nanómetros (una millonésima parte de un milímetro) y estamos experimentando con derivados de hierro que tienen propiedades magnéticas recubiertas de carbono, que las hace tolerables y no tóxicas, así como con algunas de sílice con un hueco en su interior a modo de un balón. Además es necesario comprobar que las células son viables y no se mueren. También hemos demostrado que “adquieren” propiedades magnéticas al transportar partículas magnéticas.

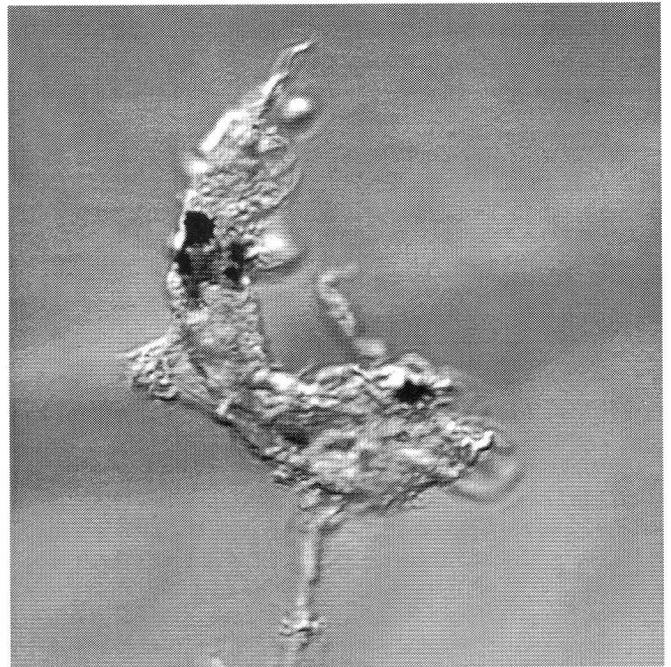
En las siguientes fases del proyecto será necesario comprobar que las células inyectadas en un modelo tumoral llegan al tumor y se introducen en él transportando las nanopartículas

- Intentaremos detectar las nanopartículas desde el exterior, y por tanto el tumor, mediante impulsos magnéticos (Resonancia Nuclear Magnética) y destruir las células mediante calentamiento a través de un campo magnético.

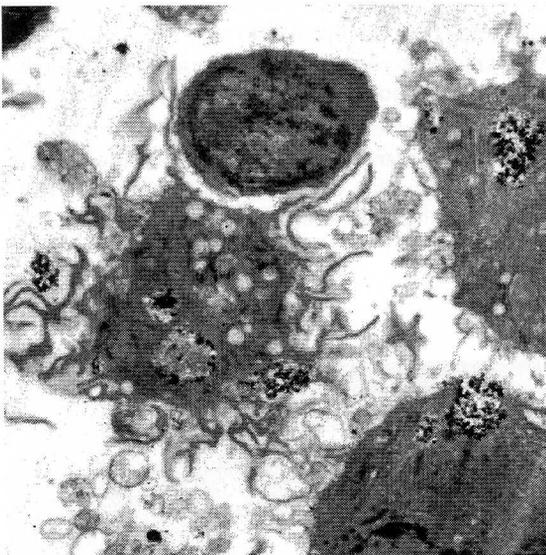




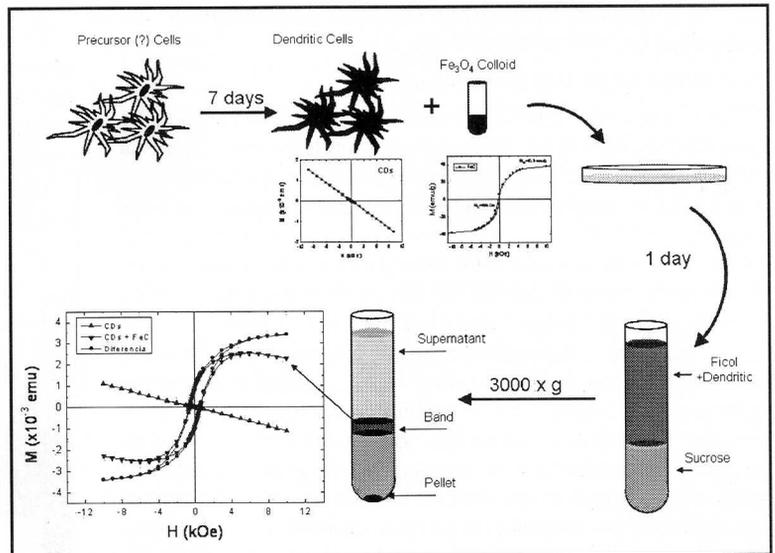
CÉLULA DENDRÍTICA AL MICROSCOPIO DE FLUORESCENCIA CARGADA DE NANOPARTÍCULAS



LA MISMA CELULA DENDRÍTICA AL MICROSCOPIO CONFOCAL



CÉLULAS DENDRÍTICAS CARGADAS DE NANOPARTÍCULAS AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO



DEMOSTRACIÓN DE QUE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS QUE SE ENCUENTRAN EN LA BANDA INTERMEDIA DEL ÚLTIMO TUBO HAN ADQUIRIDO PROPIEDADES MAGNÉTICAS SIMILARES A LAS NANOPARTÍCULAS QUE TRANSPORTAN

## LA GENÉTICA FORENSE: LA MEDICINA APLICADA AL DERECHO. EN LA FRONTERA DE LA INVESTIGACIÓN BIOQUÍMICA

**Martinez Jarreta, B.**

Catedrática H. de Medicina Legal y Forense. Universidad de Zaragoza

Cada año iniciamos las clases de Medicina Legal y Forense recordando esta famosa frase de Esquilo: "*Cada época tiene un sentido según el cual el Derecho se desplaza*". Esta frase encierra en esencia lo que es la Medicina Legal y Forense, "*toda la Medicina aplicada al derecho*", todo el saber médico al servicio del papel de ordenar la convivencia que al Derecho le corresponde en la vida en sociedad.

Adaptarse a las nuevas situaciones que la Biomedicina continuamente crea y hace posible lleva al Derecho a desplazarse y también a la Administración de Justicia. Pero ese desplazamiento genera a veces falta de sincronía entre la realidad biológica y el marco jurídico. Desde esa perspectiva la tarea de la Medicina Legal a veces no es sencilla porque ha de tender un lazo entre una ciencia rápidamente evolutiva, y un ámbito del saber que intenta compartimentar, organizar, establecer límites y cauces, y que camina con paso firme pero sin duda más lento.

De todas las áreas de la Biomedicina, podríamos decir que la Genética y la Biología Molecular es la que ha experimentado un ritmo de desarrollo más vertiginoso en las últimas décadas.

Ese desarrollo ha tenido un profundo impacto en Medicina Legal y Forense que gracias a la denominada "*Prueba del ADN*" vio como surgía y crecía hasta hacerse adulta y siempre con un ímpetu imparable, una super-especialidad que ha venido a consagrarse bajo el nombre de "*Genética Forense*" (Martínez Jarreta, 1999).

La historia de los acontecimientos más sobresalientes en Genética Forense se representa en la figura 1. En esa figura se ha intentado expresar ese ritmo de crecimiento acelerado que le ha caracterizado y que ha hecho que pasase de la nada al todo, a ser un campo del saber consolidado dentro de las Ciencias Forense y a convertirse en una herramienta imprescindible y plenamente reconocida por su rigor y rendimiento en todos los tribunales de justicia, en tan solo dos décadas.

Todo surgía a mediados de los 80 con el descubrimiento del Prof. Alec J. Jeffreys de la Universidad de Leicester. (Inglaterra) de las aplicaciones con fines forenses del análisis con sondas multilocus (Jeffreys y cols, 1985; Gill y cols, 1985). Desde esos momentos iniciales en los que se proponía el análisis en condiciones poco estrictas con esas sondas, hasta el momento actual, en el que Genética Forense utiliza las técnicas más avanzadas del momento científico, muchos y muy diversos sistemas genéticos y procedimientos de análisis se han utilizado. (Jobling y Gill, 2004).

Esto ha supuesto durante años un esfuerzo muy importante de adaptación, evolución y cambio para todos los laboratorios de Genética Forense que han debido hacer suyos día a día propuestas, posibilidades y realidades que se surgían continuamente.

En particular estos últimos años todo el esfuerzo se ha concentrado en cuatro puntos:

- 1 - El Desarrollo de nuevos marcadores.
- 2 - Automatización de los procedimientos de trabajo.
- 3 - Estandarización de protocolos y control de calidad.
- 4 - Creación de Bases de Datos Poblacionales y en particular de Bancos de Datos inteligentes.

Nos referiremos en particular al último punto.

La creación de bases de datos de perfiles criminales fue liderada por Inglaterra y EEUU y se inicia a principios de los 90. En Estados Unidos en 1990 se imponía el sistema CODIS (*combined index system*) para la creación de una base de datos inteligente dependiente del Departamento de Justicia - FBI y basada en el uso de 13 marcadores de tipo microsatélite o STR (*short tandem repeat*).

Esta propuesta del FBI, el diseño que realizó de su base de datos inteligente desde muchos puntos de vista, es la que posteriormente se impuso y se tomó como referencia en los numerosos países de todo el mundo que poco a poco se han animado a poner en marcha bases de datos inteligentes o de perfiles criminales.

La creación de bases de datos de ADN con fines de identificación en casos criminales ha estado sometida durante años a un gran debate entre detractores y defensores de las mismas. Sus defensores argumentan las ventajas que aportan en la resolución de casos criminales y en la exculpación de inocentes.

El uso de bancos de datos de ADN con fines civiles ha ganado adeptos gracias a su aplicación exitosa en la identificación de víctimas de grandes catástrofes, incluidos los graves atentados terroristas del 11 de septiembre de 2001 en USA y del 11 de marzo de 2004 en Madrid.

La combinación del uso de estos bancos de datos, junto con la utilización de técnicas mejoradas de análisis de marcadores del sistema CODIS como Mini-STRs, permitió por ejemplo en la investigación forense de esos graves acontecimientos la obtención de resultados a partir de muestras muy degradadas y, a priori, poco accesibles al análisis de identificación biológica.

Desastres provocados, como los referidos anteriormente, han abierto recientemente nuevas y potentes líneas de desarrollo de la Medicina Forense, algunas de ellas cercanas también a la Genética Forense. Nos referimos a la Microbiología Forense que surgió con fuerza como consecuencia de la amenaza del Bioterrorismo.

El Bioterrorismo ya no es una posibilidad, ha sido y es una realidad a la que las Ciencias Forenses quieren anticiparse, lo que ha llevado a la creación de bases de datos de muy distin-

tos orden y tipos de información y a la constitución de sociedades y de nuevos equipos de investigadores especializados en los últimos años.

La Medicina Legal y Forense se adapta a los tiempos y a través de la Genética Forense interacciona con distintos campos del saber y distintas áreas de las Ciencias Médicas. En particular con la Medicina Clínica, la Veterinaria y la Antropología.

Para su consolidación y aplicación en casos judiciales, la Genética Forense ha necesitado crear bancos de datos de perfiles de ADN en la población general para todos y cada uno de los sistemas de marcadores genético-moleculares que a lo largo de los años se han ido introduciendo y validando para su uso forense.

La creación de esos bancos de datos era una necesidad forense, pero ha permitido, además, conocer y profundizar en el comportamiento en la población general sana de numerosos sistemas genéticos.

La creación de bancos de datos a partir de algunos de estos sistemas genéticos como los marcadores del Cromosoma Y, así como del ADN mitocondria, ha llevado a la colaboración internacional y a un esfuerzo transfronterizo muy importante en el que hemos estado involucrados laboratorios de todo el mundo (Roewer y cols, 2001).

La herencia patrilineal, en el caso de los primeros sistemas genéticos, y matrilineal, en el caso de los segundos, ha hecho que estos bancos sean a su vez de gran utilidad desde una perspectiva antropológica, y hayan aportado datos de extraordinario valor en la reconstrucción de la historia, movimientos, colonizaciones e invasiones, migraciones y evolución de los distintos pueblos que habitan nuestro planeta (Martínez Jarreta y cols, 2000; Prades, 2000; Nieves y cols, 2003; Martínez Jarreta y cols, 2005).

La interacción entre la Genética Forense y la Farmacología/Toxicología también es destacable. El estudio de los polimorfismos de enzimas metabolizantes de fármacos y sustancias tóxicas producidas en el entorno de las industrias ha demostrado la aparición de variantes asociadas con una mayor o menor capacidad enzimática con prevalencia desigual según el origen étnico o racial.

Por ejemplo la variación polimórfica de enzimas del grupo Citocromo P450 se ha puesto en relación con reacciones individuales/poblacionales diferentes ante la exposición a un ambiente químico o al tratamiento con determinados fármacos (Fanlo y cols, 2004).

Volviendo a la interacción entre la Medicina Clínica y la Genética Forense recordaremos como una mayor prevalencia de determinadas variantes polimórficas del ADN mitocondrial entre pacientes diabéticos, esquizofrénicos, etc, ha sido demostrada en los últimos años por grupos de trabajo provenientes del campo de la Genética Forense (Abecia y cols, 2004).

Nuestro grupo en concreto ponía recientemente en evidencia además la utilidad del humor vítreo para el análisis de ADN con fines propios de la Medicina Clínica y de la Medicina Forense (Abecia y cols, 2004) (ver figura 2).

Otra aplicación clínica de las técnicas propias de la Genética Forense tiene que ver con el seguimiento de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (ver figura 3).

La Genética Forense sigue su evolución imparable y nuevas aplicaciones de sus conocimientos y técnicas en cuestiones propias de nuestra especialidad la Medicina Forense surgen también continuamente.

Una de ellas tiene que ver con la Entomología Forense, dando lugar a lo que se ya se denomina Entomología Molecular que surgió con el objetivo de caracterizar mejor las especies de entomofauna cadavérica, cuestión fundamental en la aproximación a un problema clave en Medicina Forense, el diagnóstico de la data de la muerte.

Nuevos retos irán surgiendo, nuevas cuestiones a las que habrá que responder desde las Ciencias Forenses para ayudar al Derecho en su tarea de ordenar la convivencia y al servicio de la paz social. Y la Genética Forense en la frontera de la Bioquímica y la Biología Molecular seguirá ampliando su horizonte y sus logros al servicio de la Justicia y de la Sociedad.

## REFERENCIAS

abecia martínez e, peiró codina f, martínez jarreta b. Mitochondrial DNA control region analysis in diabetic retinopathy. *Ophthalmic Research* 2004, 36/1:29.

FANLO A, SINUÉS B, MAYAYO E, BERNAL M SORIANO A, MARTÍNEZ-JARRETA B, MARTÍNEZ BALLARÍN E. Urinary mutagenicity, CYP1A2 and NAT2 activity in textile industry workers. *J Occup Health* 2004,46: 440-447.

Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* (1985) 314, 67-73.

Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature* (1985)316, 76-79.

Gill P, Jeffreys AJ, Werrett DJ. Forensic application of DNA 'fingerprints'. *Nature* (1985) 318, 577-579.

Jobling MA, Gill P. Encoded Evidence. DNA in forensic analysis. *Nat Rev* (2004) 5, 739-752.

Martínez Jarreta B. (ed) La prueba del ADN en Medicina Forense. Barcelona: Masson, 1999.

Martínez- Jarreta B, Prades A, Calafell F, Budowle B. Mitochondrial Dna Hvi and Hvi7 variation in a North-East Spanish Population. *J Forensic Sci* 2000; 45: 11162-1163.

Martínez jarreta b, vásquez p, abecia e, budowle b, luna a. Characterization of 17 y-str loci in a population from El Salvador (San Salvador, Central America) and their potential for DNA Profiling. *Journal of Forensic Science*, 2005;50/5.

NIEVAS P, MARTÍNEZ-JARRETA B, ABECIA E, HINOJAL R, BUDOWLE B. Haplotype distribution of nine y-chromosome str-loci in two northern spanish populations (asturias and aragon). *Journal of Forensic Science* 2003; 48/1:204-205.

Prades A, Calafell F, Budowle B, Bertranpetit J, Martínez Jarreta B. Sequence analysis of mitochondrial DNA (mt DNA) control region in Aragon (North Spain). An anthropological view. *Sensabaugh PJ, Lincoln P and Olaisen B (eds). Progress in Forensic Genetics 8. Berkeley, CA: Elsevier. 2000:332-334.*

Roewer L, Krawzack M, wILLUWEIT, S, NAGY M, ALVES C, AMORIM a, anSLINGER k, aUGUSTIN C, BETZ A, BOSCH E, CAGLIÁ A, CARRACEDO C, CORACH D, DEKAIRELLE F, DOBOSZ M, DUPUY M, FUREDI S, GHERIG G, GUSMAO L, HENKE L, HIDDING M, HOHOFF C, HOSTE B, JOBLING M, KÄRGEL HJ, DE KNIJFF P, LESSIG R, LIEBEHERR E, LORENTE M, Martínez-Jarreta B, nievas p, nowak m, parson w, pascali vl, penacino g, ploski r, sala a, schmidt u, schneider pm, szibor r, teifel-greiding and kayser m. Online reference database of Y-chromosomal short tandem repeat (STR) haplotypes. *Forensic Sci Int* 118; 2001:106-113.

## APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LA NANOCIENCIA

**Oncoterapia inducida mediante nanopartículas magnéticas quimioportadoras y focalizadas hacia dianas ferromagnéticas intratumorales implantadas percutáneamente bajo control laparoscópico**

**J. G. Valdivia Uría<sup>1,2,5</sup>, M. R. Ibarra García<sup>2,3</sup>, R. Fernández Pacheco<sup>2</sup>, M. Gutiérrez Martín<sup>1,2</sup>, J. García Jalón<sup>3</sup>, A. Vitoria González<sup>4,5</sup>, T. Higuera Cavero<sup>4,5</sup>.**

1 Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 2 Instituto de Nanociencias de Aragón, 3 Instituto de Ciencias de Materiales de Aragón, 4 Hospital Clínico Veterinario de Zaragoza, 5 Unidad Técnicas de Mínima Invasión. Zaragoza.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

Focalizar en un determinado punto del organismo (riñón) una alta concentración de fármacos (doxorubicina) administrador por vía sistemática y vehiculizados mediante nanopartículas magnéticas recubiertas de carbón.

### OBJETIVOS DEL ÚLTIMO AÑO:

Obtener y caracterizar nanopartículas de hierro de 20 nm, recubiertas por carbón semiporoso. Estudiar in vitro la cinética de la absorción y desorción de la doxorubicina por las nanopartículas.

Estudiar in vitro e in vivo el comportamiento en sangre de las nanopartículas (rheometría).

Fabricar microimanes recubiertos por una película impermeable de oro.

Diseñar y perfeccionar el modelo quirúrgico experimental (implante laparoscópico de micro imanes dorados en riñón de conejos)

Estudiar histopatológicamente los riñones y otros órganos transcurridos distintos periodos de tiempo tras los implantes de los imanes y las nanopartículas.

### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA

Se han obtenido nanopartículas recubiertas por carbono capaces de absorber y resorber la doxorubicina y que muestran excelente comportamiento tolerancia en el torrente circulatorio.

Se ha conseguido recubrir con baño de oro microimanes comerciales. Se ha diseñado y utilizado con éxito el modelo quirúrgico experimental que permite el implante laparoscópico de los microimanes en el parénquima renal, observándose buena tolerancia local a medio plazo. Se ha observado un mayor porcentaje de nanopartículas en el riñón provisto del microimán dorado. No obstante, se ha detectado un considerable atropamiento de nanopartículas por el sistema retículo endotelial.

### BIBLIOGRAFÍA

#### Publicaciones

Autores (p.o. de firma): R. Fernández-Pacheco, M.R. Ibarra, J.G. Valdivia, C. Marquina, D. Serrate, M.S. Romero, M. Gutiérrez, J. Arbiol.

Título: Carbon Coated Magnetic Nanoparticles For Local Drug Delivery Using Magnetic Implants

Ref. revista: **X** Libro: Nanotech 2005 Vol. 1: Technical Proceedings of the 2005 NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show

Clave: CL Volumen: 1 Páginas, inicial: 144 final: 147

Fecha: 2005

Editorial (si libro): NSTI Publications

Lugar de publicación: Danville, EEUU.

## DENSIDAD LEXICAL EN LOS SEGUNDOS INICIALES DE LAS TAREAS DE FLUIDEZ VERBAL

Luis F. Pascual<sup>1,2</sup>, Teresa Fernández-Turrado<sup>1,3</sup>, Alicia Burriel<sup>1</sup>, Lourdes Santolaria<sup>1</sup>, Pilar Larrodé<sup>2</sup>, Sonia Santos<sup>2</sup>, Carlos Tejero<sup>2</sup> y Enrique Mostacero<sup>2</sup>

1. Unidad de FCS y Demencias, Hosp. Clín. Univ. Lozano-Blesa, Zaragoza, 2. Servicio Neurología", Hosp. Clín. Univ. Lozano-Blesa, Zaragoza, 3. Dpto. Psicología y Sociología, Universidad de Zaragoza

### INTRODUCCIÓN

La Fluidez verbal (FV) es una función cerebral compleja que implica la activación de diversos dominios cognitivos, como el lenguaje, la memoria y las funciones ejecutivas. La FV puede ser explorada con categorías semánticas (Fluidez Semántica) y fonológicas (Fluidez Fonológica). Un aspecto semiológico de interés es el rendimiento al inicio de la tarea, al ser en este momento mayor la facilidad de acceso lexical y menores las demandas cognitivas en otros dominios.

### OBJETIVOS:

Análisis densidad lexical en los 10 segundos iniciales en pacientes con Deterioro Cognitivo sin demencia.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Evaluación prospectiva en 20 pacientes con pérdida aislada de memoria, para FS (animales) y FF (letra "p") del número de nombres generado a los 10, 15, 30, 45 y 60 segundos

### RESULTADOS:

Edad  $57 \pm 11$  años. FS:  $17.4 \pm 6.6$ . FF:  $12.5 \pm 4.4$ . En porcentaje sobre el total: FS 10 seg:  $37.4 \pm 12\%$ ; 15 seg:  $50.2 \pm 14.7\%$ . FF 10 seg:  $30.5 \pm 12.6\%$ ; 15 seg:  $40.5 \pm 11\%$ .

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

En los 15 seg. iniciales (25% del tiempo disponible total), se generan el 50% del total de los nombres generados en las tareas de FV para FS y el 40% en FF. Estos datos apoyan la hipótesis de una mayor facilidad de búsqueda, acceso y recuperación lexicales en las condiciones iniciales de la tarea y que, a nivel semiológico, el número de nombres generado al inicio de las tareas de FV representa un índice de la densidad lexical de nombres para la categoría explorada.

## APLICACIÓN DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS PARA LA DETERMINACION DE GHB (ÉXTASIS LÍQUIDO) Y KETAMINA

**Menao Guillen S., Triñanes López E., Ferrer Dufol A.**

Unidad de Toxicología. H.C.U. Lozano Blesa de Zaragoza

### INTRODUCCIÓN:

En los últimos años el perfil de consumo de tóxicos con fines recreativos ha ido cambiando. Cada vez existen menos intoxicaciones agudas producidas por abuso de opiáceos. En cambio, el número de intoxicaciones relacionadas con las drogas estimulantes (cocaína, anfetaminas, ...) ha ido aumentando. Además, existen sustancias como el éxtasis líquido o la ketamina, utilizadas tradicionalmente como anestésicos, que son cada vez más consumidas con fines no terapéuticos.

Con el fin de identificar estas nuevas sustancias y también comprobar los positivos hallados mediante técnicas inmunológicas, se ha incorporado en nuestra Unidad un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas.

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Para realizar estas determinaciones se ha puesto en marcha en nuestra Unidad un procedimiento de extracción de las dro-

gas en muestras de orina y contenido gástrico y análisis de las mismas por cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas. La extracción de las muestras se ha realizado con las columnas "Toxilab" de Varian. El análisis se ha efectuado con el cromatógrafo de gases 6890N y el detector de masas 5975 de Agilent.

Se verificó la posible presencia de GHB (éxtasis líquido) en la orina de un paciente ingresado en la UCI de nuestro hospital y de ketamina en la orina de otro paciente atendido en el servicio de urgencias.

### RESULTADOS Y CONCLUSIÓN:

Se ha verificado la eficacia del procedimiento diseñado para la identificación de GHB (éxtasis líquido) y ketamina, hallándose los picos típicos del espectro de masas de ambas sustancias.

## INTOXICACIONES POR PARAQUAT DETECTADAS POR EL SISTEMA ESPAÑOL DE TOXICOVIGILANCIA

Ana Ferrer <sup>1</sup>, Román Royo <sup>1</sup>, Sebastián Menao <sup>1</sup>, Guillermo Burillo <sup>2</sup>, Miguel Angel Pinillos <sup>3</sup>, Antonio Gras <sup>4</sup>, Manuel Montañés <sup>5</sup>, Luis Marruecos <sup>6</sup>

1. H. Clínico Zaragoza; 2. H. Ntra. Sra. Candelaria Tenerife; 3. H. Navarra; 4. H. La Fe Valencia; 5. H. San Jorge Huesca; 6. H San Pablo Barcelona

### INTRODUCCIÓN:

Presentamos las intoxicaciones por paraquat recogidas dentro del registro general de intoxicaciones por productos químicos del Sistema Español de Toxicovigilancia promocionado por la Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología.

### MATERIAL Y METODOS:

Estudio descriptivo, prospectivo y multicéntrico (6 hospitales).

Los datos se obtienen de los casos remitidos por los distintos Servicios de Urgencias de los Hospitales que participan del Sistema de Toxicovigilancia (20 hospitales). Para ello esta diseñada una hoja de recogida de datos en la que se recogen valores clínicos, epidemiológicos y toxicológicos. Analizamos los resultados de los 6 primeros años del programa

### RESULTADOS:

Se exponen los datos epidemiológicos, clínicos y evolutivos de los 31 casos encontrados que suponen el 8% del total de intoxicaciones por plaguicidas y el 0,86% del total de intoxicaciones por productos químicos en el periodo del estudio. La mortalidad en estos casos se eleva al 55%.

### CONCLUSIONES:

1/Las intoxicaciones por paraquat son relativamente infrecuentes en nuestro medio, pero conllevan una altísima morbilidad y mortalidad ;

2/ Sería necesario promover el control en la venta de este tipo de productos, altamente nocivos, pero de fácil acceso para la población general

## ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE CROMOSOMA X CON APLICACIÓN MÉDICO FORENSE

<sup>(1)</sup>Begoña Martínez Jarreta, <sup>(1,2)</sup>Gustavo Martínez, <sup>(1)</sup>Santiago Gascón, <sup>(1)</sup>Miguel Bolea, <sup>(2)</sup>Leonardo Martínez, <sup>(2)</sup>Ramiro Badano, <sup>(2)</sup>Gastón Stigliano

Departamento de Medicina Legal y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Martín. Parná. Entre Ríos. Argentina  
Servicio de Genética Forense, Superior Tribunal de Justicia, Provincia de Entre Ríos. Argentina

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA LÍNEA:

#### 1. Objetivo clínico

Se han descrito asociaciones entre determinadas variaciones polimórficas de secuencia de las regiones codificantes del Cromosoma X y la predisposición a padecer patologías de diferente índole tal como la asociación existente entre el polimorfismo STR (Short Tandem Repeats) presente en el Exón 1 del gen que codifica para el Receptor de Andrógenos HUMARA y la predisposición de padecer enfermedades oncológicas y trastornos reproductivos. Comprobar la existencia de asociación con marcadores pone las bases para la detección temprana de la predisposición a ciertos padecimientos y facilitar la prevención además de contribuir a un mejor conocimiento de la fisiopatología de los procesos morbosos en estudio.

#### 2. Objetivo forense

A los marcadores genéticos polimórficos de uso en Medicina Forense se les exige como condición previa, necesaria y de obligado cumplimiento, que no muestren asociación con patología conocida. Con este estudio se verificará la utilidad o inuti-

lidad de algunos polimorfismos candidatos a ser utilizados en la rutina forense y ubicados en el Cromosoma X.

### OBJETIVOS DEL ÚLTIMO AÑO

Recogida de muestras según protocolos establecidos y comienzo de los correspondientes análisis genéticos.

### BIBLIOGRAFÍA

Yong EL, Loy CJ; Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. Hum Rep Update, 2003; 9(1):1-7

Thielemans BFJ, Spiessens C., Hooghe TD, Vanderschueren D, Legius E. Genetics abnormalities and male infertility. A comprehensive review. 1998 /81):217-225

Martínez-Jarreta B, Nievas P, Abecia E, Hinojal R, Budowle B. Haplotype distribución of nine Y-chromosome STR-loci in two northern Spanish populations (Asturias and Aragon). J Forensic Sci. 2003 Jan; 48 (1):204-5

Marínez G, Vázquez E, Schaller C, Quevedo N. Genetic data on 11 STRs (CSF1PO, TPOX, TH01, F13A01, FESFPS, Vwa, d16s539, d7s820, d13s317, f13b, lpl,) IN AN Argentine north-east population. Forensic Sci Int. 2003 May 5; 133(3):254-5

## ANÁLISIS DE MARCADORES STR's EN CROMOSOMA Y, Y AUTOSOMICOS DE USO ANTROPOLOGICO Y FORENSE EN POBLACION DEL CENTRO Y SUR DE AMERICA

**Investigador Principal:** Begoña Martínez Jarreta. **Investigadores:** Fabricio González; Gustavo Martínez; Santiago Gascón; Paola Casanova; Patricia Vásquez; Miguel Bolea; \*Luis Larrad; \*Pilar Lasierra.

Departamento de Medicina Legal y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

\* Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

#### 1. Objetivo Forense:

Contribuir al incremento del poder discriminativo de nuestro laboratorio en la rutina forense (identificación de la individualidad biológica en Criminalística e Investigación de Paternidad) debido a la incorporación de nuevos sistemas genéticos que continuamente se describen y que continuamente van siendo propuestos y validados para uso forense (SNPS de cromosoma Y, así como de ADNmt). Se pretende analizar el comportamiento de nuevos marcadores en la población de referencia como paso previo a su incorporación a nuestra batería de sistemas genéticos.

#### 2. Objetivo Antropológico:

Caracterización de la población aragonesa por estos nuevos polimorfismos, así como de las principales poblaciones inmigrantes que residen en nuestra comunidad (procedentes de Ecuador, El Salvador, Nicaragua, etc.), lo que permitirá profundizar en el origen de estos pueblos y en los lazos genéticos que nos unen como fruto de una historia común y de pasados tiempos migratorios.

#### 3. Objetivo clínico:

El estudio de la población sana permite poner las bases para estudios posteriores de asociación de marcadores en patología humana.

### OBJETIVOS DEL ÚLTIMO AÑO:

El análisis y estudio de resultados y conclusiones que son objeto de una Tesis Doctoral.

### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA

Los resultados se presentan con la lectura de una Tesis Doctoral, del que es autor Fabricio González y cuya Directora es la Prfª, Dra. Begoña Martínez Jarreta.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Jarreta B, Prades A, Calafell F, Budowle B. Mitochondrial DNA HVI and HVII variation in a north-east Spanish population. *J Forensic Sci.* 2000 Sep; 45 (5): 1162-3.
2. Martínez-Jarreta B, Nieves P, Abecia E, Hinojal R, Budowle B. Haplotype distribution of nine Y-chromosome STR-loci in two northern Spanish populations (Asturias and Aragon). *J Forensic Sci.* 2003 Jan; 48 (1): 204-5.
3. Martínez-Jarreta B, Nieves Marco P, Abecia Martínez E, Lareu Huidobro MV, Budowle B. Population genetics of the D1S1656, D12S391, and D18S535 loci in Asturias (North Spain). *J Forensic Sci.* 2000 Mar; 45 (2): 442-4.

## INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS

C. Cánovas, AC. Sanjoaquin\*, A. De Val, A. Zamora.

Servicio de Geriátria. Hospital San Jorge (Zaragoza). Hospital de Barbastro \* (Huesca)

### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

- Describir el estado nutricional del anciano hospitalizado.
- Analizar los factores de riesgo de desnutrición.
- Realizar una intervención nutricional precoz en ancianos desnutridos.
- Hacer un seguimiento evolutivo ambulatorio de estos pacientes post alta.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo de pacientes al ingreso en un Hospital Geriátrico desde 1/11/2004 hasta 1/11/2005. Variables: sexo, edad, lugar de residencia, factores de riesgo (órganos de los sentidos, comorbilidad, sd geriátricos, polifarmacia, soledad), Mini Nutricional Assesment (MNA), bioquímica (albúmina <2,7, colesterol <150, linfocitos <1200), tipo de dieta e intervención nutricional, índice de Barthel, estancia media, mortalidad. Seguimiento al mes, 3,6 y 12m. Análisis estadístico SPSS 10.0

### RESULTADOS

526 pacientes, edad media 84,43, mujeres 375 (71%). Viven en domicilio 387 (49 solos).

Pacientes desnutridos: 106 (20,2%), en riesgo desnutrición: 279 (52,9%). MNA<17: 232 (43,5%); MNA 17-23,5: 214 (40,7%).

Barthel medio: 40,13. Barthel en desnutridos 15 (p<0,05). Estancia media: 12,52 días, estancia-MNA <17 (p<0,05).

Factores de riesgo: Déficit visual 237, edentulismo 251 (85 prótesis dental), candidiasis oral 92.

Sd geriátricos (p<0,05): demencia 301, inmovilidad 234, úlceras por presión 89, disfagia 134. Comorbilidad (p>0,05): depresión 124, ACV 139, Parkinson 42, cáncer 58.

Nº medio de fármacos ingreso: 5,7.

Tipo de dieta: oral 511 (triturado 205, blando 110, normal 208), sonda nasogástricas 6, gastrostomías 6. Albúmina media: 3,09, colesterol medio 159,71, linfocitos medio 1736.

Intervención nutricional: consejos dietéticos, utilización de espesantes 133, suplementos proteicos 109. Mortalidad global: 85 (16,2%) (p<0,05). Al mes: fallecen 41 (7,8%) (p<0,05), reingresan 40 (7,6%).

### CONCLUSIONES

La elevada prevalencia de ancianos desnutridos obliga a una identificación precoz de factores de riesgo.

La desnutrición se relaciona con la presencia de sd geriátricos y una elevada mortalidad.

Necesidad de valoración nutricional con intervención precoz y seguimiento ambulatorio en ancianos desnutridos.

### BIBLIOGRAFÍA

AC. Milne, A. Avenell, J Potter. Metanálisis: suplemento proteico y energético en ancianos. *Ann Intern Med.* 2006; 144:37-48.

C. Gazzotti et al. Prevention of malnutrition in older people during and after hospitalisation : results from a randomised controlled clinical trial. *Age and Aging* 2003, 32: 321-325.

A. Salvá. Abordaje de la malnutrición calórico proteica en ancianos. *Rev .Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40 (supl 2):1-40.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EL ÁREA SANITARIA III DE ZARAGOZA

### Tendencia del cancer de mama entre 1992 y 2005

Bernal Pérez M, Buil Basurte D, Abascal Ruiz JA, C. Cebrian, E. del Valle, F J. Gomez y Srta. Pilar Rosel y Comité de Mama

Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

#### OBJETIVOS

Conocer cual es la tendencia el cáncer de mama en el Área Sanitaria III de Zaragoza

#### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA

Se ha estudiado la tendencia de la tasa de incidencia del cáncer de mama en hombres y en mujeres, .Como criterio de inclusión se han seleccionado exclusivamente los casos de cáncer de mama que se han dado en esta zona geográfica. Como criterio de exclusión se han eliminado los casos que teniendo cáncer de mama no viven en esta zona.

A partir de las tasas de incidencia desde 1992 hasta 2005 se ha calculado la pendiente y el porcentaje anual de cambio (PAC)

Cáncer de mama en mujeres:

Se pueden describir tres periodos con las siguientes características

AÑOS	PAC	PENDIENTE	SIG. ESTADISTICA (*P*)
1992-1995	2,70	0,02	0,003
1995-2000	12,53	0,11	0,001
2000-2004	0,8	0,008	0,02

Cáncer de mama en hombres:

Se pueden describir dos periodos con las siguientes características

AÑOS	PAC	PENDIENTE	SIG. ESTADISTICA (*P*)
1992-2003	-0,44	0,004	0,0001
2003-2005	118,2	0,78	0,001

#### CONCLUSIONES

En mujeres, se observa un incremento del porcentaje de cambio anual y de la pendiente entre los años 1995-2000, plausiblemente por efecto del screening de cáncer de mama.

En hombres, es de notar el elevado incremento de casos de mama en el último año, que viene a reflejar que en el área sanitaria habitualmente se daban 2 casos anuales, y en el año 2005 se han observado 5 casos. Es necesario estar atentos a este incremento para confirmar en próximos años si ha sido casual o estamos al inicio de una variación en este cáncer

#### BIBLIOGRAFÍA

Parkin DM, Ferlay SM, Teppo J, and Thomas DB. Cancer in Five continents. Vol VIII. IARC Press, Lyon 2002

Paci E, Duffy S.. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening. Breast Cancer Res. 2005;7:266-70.

Voogd AC, Rutgers EJ, van Tienhoven G The long-term prognosis of locally recurrent breast cancer after breast conserving treatment] Ned Tijdschr Geneesk. 2006 Jan 7;150:29-33.

Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. Cancer Causes Control. 2006 ;17:127-36.

Vercelli M, Lillini R, Capocaccia R, Micheli A, Coebergh JW, Quinn M, Martinez-Garcia C, Quaglia A; ELDCARE Working Group. Cancer survival in the elderly: effects of socio-economic factors and health care system features (ELDCARE project). Eur J Cancer. 2006 ;42:234-42.

Gennaro V, Tomatis L. Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases.

**FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO Y DEL ESTRÉS OXIDATIVO (B40)**

**José Joaquín García García** <sup>(1)</sup>, **Enrique Martínez Ballarín** <sup>(1,2)</sup>, **Isabel Orden Gonzalo** <sup>(1,2)</sup>, **Francisco Agustín García Gil** <sup>(3,4)</sup>, **Francisco Javier Miana Mena** <sup>(1)</sup>, **Lorena Fuentes Broto** <sup>(1)</sup>, **Eva María Gómez Trullén** <sup>(5)</sup>, **Manuel Sebastián García** <sup>(6)</sup>, **María José Zubero Imaz** <sup>(1,6)</sup>, **José Angel Mauri Llerda** <sup>(7,8)</sup>, **Gerard Piñol Ripoll** <sup>(1,8)</sup>, **María Teresa Gracia Cazorro** <sup>(7)</sup>, **Marcos César Reyes Gonzales** <sup>(1)</sup>, **María Pilar Cebollero Benito** <sup>(9)</sup>, **Jorge Escartín Valderrama** <sup>(10)</sup>, **María Elena Gonzalvo González** <sup>(3,10)</sup>, **Sergio Millán Plano** <sup>(1)</sup>, **José Luis Allué Blasco** <sup>(1)</sup>, **Carlos David Albendea Calleja** <sup>(1)</sup>, **César Berzosa Sánchez** <sup>(5)</sup> y **Miguel Aranda Martín** <sup>(1)</sup>

(1) Departamento de Farmacología y Fisiología, Universidad de Zaragoza; (2) Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (3) Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Universidad de Zaragoza; (4) Servicio de Cirugía B, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; (5) Departamento de Fisiología y Enfermería, Universidad de Zaragoza; (6) Servicio de Anestesia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; (7) Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología; (8) Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; (9) Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Miguel Servet; (10) Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA**

En 1996 formamos en la Universidad de Zaragoza un grupo de investigación con un objetivo único: estudiar el daño oxidativo de los radicales libres y los mecanismos fisiológicos que el organismo utiliza para combatirlo. Desde entonces, se ha ido consolidando la formación de los investigadores del equipo gracias al contacto e integración con otros grupos que trabajan en la misma línea, tanto en Departamentos de Fisiología españoles (Universidades de Granada, Sevilla, Oviedo, Rovira Virgili y Barcelona), como internacionales (Universidad de Texas, EE.UU.), con estancias que oscilan en periodos entre 2 y 18 meses. Son estos últimos contactos con la Universidad de Texas, concretamente en los laboratorios del Profesor RJ Reiter, los que han polarizado nuestra línea de investigación de Fisiología del Envejecimiento en el estudio de las funciones antioxidantes y neuroprotectoras de los productos sintetizados en la glándula pineal, entre los que destaca la melatonina, una indolamina cuya síntesis disminuye significativamente al envejecer. Entre los objetivos de nuestro trabajo se incluyen preferentemente el estudiar los efectos del envejecimiento en la fluidez de las membranas celulares y mitocondriales, así como si pueden existir relaciones con el estrés oxidativo. Por ello, nuestro trabajo se enmarca en la Investigación Básica, al contribuir a esclarecer mecanismos implicados en el envejecimiento fisiológico.

Tras aprobarse nuestra solicitud de reconocimiento como grupo Emergente en la primera convocatoria del I Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón, la fusión de nuestro grupo con el dirigido por el Prof. FA García Gil, que trabaja en una innovadora línea sobre trasplantes experimentales de hígado y páncreas ha posibilitado que en la actualidad nuestro grupo de investigación está reconocido como grupo de investigación Consolidado del Gobierno de Aragón (B40). El trasplante hepático proporciona actualmente una espectacular mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con enfermedades hepáticas en estadio terminal. El trasplante de páncreas es una terapéutica altamente efectiva para la Diabetes Mellitus insulino-dependien-

te, siendo en el momento actual el único tratamiento que proporciona un estado de normoglucemia mantenido a largo plazo sin aporte exógeno de insulina. Por sus buenos resultados las indicaciones terapéuticas de estos trasplantes se han ampliado exponencialmente, y el desequilibrio entre el número de pacientes receptores y los donantes disponibles se amplía continuamente. El Consejo de Europa ha estimado recientemente que se requieren 50 donantes p.m.p. para satisfacer las necesidades clínicas. En España, a pesar de ser el país con mayor tasa de donación en el mundo, 33.8 donantes cadáveres p.m.p. en el año 2004, los recursos son insuficientes para atender la demanda. La mortalidad en lista de espera es de un 12% y un 5-10% de pacientes tienen que ser dados de baja de la lista por empeoramiento progresivo, gravedad extrema y muy baja probabilidad de sobrevivir al trasplante. La acuciante escasez en la disponibilidad de órganos ha impulsado la tendencia a aceptar órganos de inferior calidad, denominados subóptimos, entre los que destacan de manera prioritaria los subóptimos predeterminados que incluyen los hígados esteatóticos y los de donantes de edad avanzada. En España, en los últimos tres años el 8.4% de los trasplantes fueron realizados en donantes de más de 70 años. En el desarrollo de la lesión del injerto y de la trombosis vascular después del trasplante la isquemia-reperusión juega un papel primordial y, muy especialmente, el daño oxidativo por los radicales libres derivados del oxígeno durante la reperusión. Esta se asocia con alteraciones en la homeostasis de la función mitocondrial que conducen a la formación de ingentes cantidades de radicales libres. También, los radicales libres pueden producirse en células fagocíticas activadas que por quimiotaxis se concentran en el área tisular de lesión. Considerando estos hechos y con objeto de rentabilizar al máximo el material y la metodología disponibles por nuestro grupo, entre los objetivos generales de investigación figura el aplicar nuestra experiencia en la investigación sobre la fisiología del envejecimiento y del estrés oxidativo a la terapéutica médica por trasplantes, reduciendo las lesiones oxidativas en el injerto con el tratamiento con antioxidantes que permitan mejorar la

viabilidad del injerto y la calidad de vida del paciente trasplantado.

Finalmente, reseñar que nuestro grupo está cursando varias investigaciones sobre la actividad antioxidante y neuroprotectora de la melatonina y otros derivados del triptófano: 1<sup>a</sup>: Estudio del estatus oxidativo en pacientes con un tumor cerebral. Para ello, se determinan en sangre y en líquido cefalorraquídeo las concentraciones de malonildialdehído (MDA) y 4-hidroxi-alquenos (4-HDA) y la actividad total antioxidante y en homogeneizado de muestras de tejido tumoral del sistema nervioso central o muestras peritumorales, las concentraciones de MDA+4-HDA, el contenido de restos carbonilo de las proteínas y la fluidez de la membrana en pacientes intervenidos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza; 2<sup>a</sup>: Actividad antioxidante de melatonina frente a la toxicidad de las sales biliares; 3<sup>a</sup>: Papel de las indolaminas en el envejecimiento de la piel. 4<sup>a</sup>: Función de la melatonina como antioxidante durante la actividad física; 5<sup>a</sup>: Prevención de la toxicidad oxidativa de la homocisteína por melatonina; 6<sup>a</sup>: Papel protector de la melatonina en la esclerosis lateral amiotrófica y séptima: Interacción de la melatonina y las  $\beta$ -carbolinas, pinolina y triptolina, con los receptores excitadores de glutamato de tipo NMDA en la corteza cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) FEBS Lett., 408, 297-300, 1997. 2) Life Sci., 60, 2251-71, 1997.
- 3) Neurosci.Lett., 230, 147-50, 1997. 4) Mol.Cell.Biochem., 178, 299-303, 1998. 5) J.Memb.Biol., 162, 59-65, 1998. 6) Rest.Neurol.Neurosci, 12, 135-42, 1998. 7) Ann.N.Y.Acad.Sci., 854, 410-24, 1998. 8) Neuroendocrinol.Lett., 19, 117-24, 1998. 9) J.Pineal Res., 26, 236-46, 1999. 10) Mech.Ageing Dev., 110, 157-73, 1999. 11) Toxicology, 139, 81-91, 1999. 12) J.Bioenerg.Biomembr., 31, 609-16, 1999. 13) Mutat.Res., 464, 239-45, 2000. 14) J.Cell.Biochem., 76, 651-7, 2000. 15) Neuropharmacology, 39, 507-14, 2000. 16) Environ.Health Persp., 108, 399-402, 2000. 17) J.Pineal.Res., 29, 54-61, 2000. 18) J.Reprod.Fertil., 119, 143-9, 2000. 19) Mol.Cell Biochem., 211, 137-44, 2000. 20) Biochim.Biophys.Acta, 1523, 140-6, 2000. 21) Neurosci.Lett., 294, 1-4, 2000. 22) Int.J.Biochem.Cell Biol., 32, 1045-54, 2000. 23) J.Cell.Biochem., 80, 461-70, 2001. 24) Mutat.Res., 474, 87-92, 2001. 25) J.Cell.Biochem., 81, 507-13, 2001. 26) Anat.Histol.Embriol., 30, 1-9, 2001. 27) J.Neuroendocr., 13, 459-66, 2001. 28) Neuroendocr.Lett., 22, 101-8, 2001. 29) J.Bioenerg.Biomembr., 33, 73-8, 2001. 30) Eur.J.Pharmacol., 428, 169-75, 2001. 31) Anal.Bioanal.Chem., 372, 148-54, 2002. 32) J.Pineal Res., 32, 253-6, 2002. 33) Neurosci.Lett., 323, 55-9, 2002. 34) Neuroendocrinology, 75, 201-8, 2002. 35) Pharmacol.Toxicol., 90, 32-7, 2002. 36) Environ.Mol.Mutagen., 41, 64-8, 2003. 37) J.PinealRes., 35, 104-8, 2003. 38) Anat.Histol.Embryol., 33, 158-60, 2004. 39) J.Trace Elem. Med.Biol., 19, 19-22, 2005. 40) Biogerontology, 7, 43-52, 2006. 41) Neurosci.Lett., 405, 89-93, 2006. 42) Transplantation Proceedings. En prensa.

## SALMONELLA ENTERICA PORTADORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) AISLADAS EN ZARAGOZA DURANTE LOS AÑOS 2001-2005

M. Pardos, C. Seral, M.I. Millán, M.A. Arias, M.P. Macipe, M.E. Llana, M.C. Rubio, F.J. Castillo

Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

### OBJETIVOS:

Estudiar la incidencia y caracterizar las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Salmonella enterica* aisladas de coprocultivos (2001-2005).

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Se determinó la sensibilidad antibiótica mediante el sistema WIDER<sup>®</sup> de microdilución a 2170 cepas de *S. enterica* aisladas de coprocultivos en nuestro laboratorio entre 2001 y 2005. Las cepas con fenotipo compatible con BLEE se confirmaron mediante la técnica de doble difusión con discos de cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), cefepime (CPM) y amoxicilina/clavulánico (AM/C) y con tiras de E-test<sup>®</sup> de CTX-CTX/C, CAZ-CAZ/C y CPM-CPM/C. También se estudió la sensibilidad a ertapenem. A las cepas BLEE+ se les realizó PCR de los genes: bla<sub>TEM</sub>, bla<sub>SHV</sub>, bla<sub>CTX-M-9</sub> y bla<sub>CTX-M-10</sub> y se tiparon mediante campo pulsado (digestión con XbaI).

### RESULTADOS:

De las 2170 *S. enterica* aisladas, los serotipos más frecuentes fueron: Enteritidis (60.78%), Typhimurium (26.08%) y Virchow (10.83%). Se encontraron 9 cepas de *S. enterica* portadoras de BLEE, pertenecientes a los serotipos Typhimurium (0.88%, [5/566]) y Virchow (1.7%, [4/235]). La incidencia de *S.*

*enterica* serov. Typhimurium y Virchow portadoras de BLEE en los distintos años fue, respectivamente: 2002 (0% y 4%), 2003 (2.2% y 2.8%), 2004 (0.9% y 2.4%) y 2005 (2.3% y 0%). El fenotipo predominante fue resistente a CTX, CPM y sensible a CAZ (6 cepas). El 44.44% de estas cepas fueron resistente a ácido nalidíxico. Todas las cepas fueron sensibles a ertapenem (rango de CMI<sub>s</sub> 0.012-0.047 mg/L). Los genes encontrados fueron: bla<sub>TEM</sub> (77.8%), bla<sub>CTX-M-9</sub> (44.4%), bla<sub>CTX-M-10</sub> (44.4%) y bla<sub>SHV</sub> (0%). En las 4 cepas de *Salmonella* Virchow coexistían tres genes. En dos cepas de *Salmonella* Typhimurium no hemos encontrado ningún gen de los estudiados. Las cepas portadoras de BLEE procedían de pacientes extrahospitalarios. Encontramos dos patrones de campo pulsado, compatibles con los dos serotipos con fenotipo BLEE.

### CONCLUSIONES:

La presencia de BLEE en *S. enterica* aparece por primera vez en nuestro medio en 2001, ha afectado a sólo dos serotipos, Typhimurium (bla<sub>TEM</sub>) y Virchow (bla<sub>TEM</sub>, bla<sub>CTX-M-9</sub> y bla<sub>CTX-M-10</sub>), y se ha mantenido con una frecuencia baja hasta la actualidad. Aclarar el origen veterinario o humano de estas cepas y los mecanismos involucrados en la difusión de los genes de resistencia es prioritario antes de que aumente el problema.

## RHEUMATOID SYNOVIAL FLUID T CELLS ARE SENSITIVE TO APO2L/TRAIL REGULATION

**Maria Jose Martinez-Lorenzo<sup>1</sup>, Alberto Anel<sup>4</sup>, Berta Saez- Gutierrez<sup>1</sup>, Maria Royo-Cañas<sup>1</sup>, Alberto Bosque<sup>4</sup>, Maria Angeles Alava<sup>4</sup>, Andres Pineiro<sup>4</sup>, Pilar Lasierra<sup>1</sup>, Miguel Rivas<sup>3</sup>, Jaime Asin-Ungria<sup>2</sup>, Luis Larrad<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología, 2) Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario 3) (Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Av. San Juan Bosco, s/n, Zaragoza, E- 50009, Spain, 4) Biochemistry and Molecular and Cellular Biology, University of Zaragoza, Campus Pza. San Francisco. Facultad de Ciencias, Zaragoza, E-50009, Spain.

The resistance of T lymphocytes infiltrated in the rheumatoid arthritis (RA) synovial fluid (SF) to apoptosis may be a factor in the persistence of the disease. We aimed to assess the functional relevance of FasL and of APO2L/TRAIL in the persistence of T cells in the rheumatoid SF. We analyzed the expression of the activation markers HLA-DR and CD69 and also of the death receptor Fas/CD95 and death ligands FasL or APO2L/TRAIL in CD3+ lymphocytes from SF of 62 RA patients, together with their sensitivity to anti-Fas mAb or to rAPO2L/TRAIL, using as controls T lymphocytes present in SF of 20 patients with traumatic arthritis (TA). Our data indicate that T lymphocytes in SF of RA patients have a chronically acti-

vated phenotype, with high expression of CD69 and HLA-DR. T lymphocytes present in SF of RA patients are also more susceptible to rAPO2L/TRAIL regulation than those of TA patients, in spite of their resistance to Fas-mediated regulation. In addition, we found very low amounts of bioactive FasL and APO2L/TRAIL associated with microvesicles/exosomes in SF from RA patients if compared with SF from TA patients, which could contribute to the persistence of infiltrated T cells. These results could have also therapeutic implications, since bioactive APO2L/TRAIL could be beneficial as a treatment for RA patients. This work was supported by Grants PI020658 and G03/02 from Fondo de Investigaciones Sanitarias (Spain)

## CARACTERIZACION DE ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE BLEE AISLADAS DE MUESTRAS INVASIVAS

M.I. Millán, C. Seral, M. Pardos, M.P. Macipe, M.A. Arias, E. Durán, C. Pitart, M.C. Rubio, F.J. Castillo.

Servicio de Microbiología del H.C.U. Lozano Blesa, Zaragoza.

### OBJETIVOS

Determinar la incidencia y caracterización de enterobacterias portadoras de b-lactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas en nuestro laboratorio de muestras invasivas (hemocultivos y líquidos biológicos) durante 4 años (2001 – 2005).

### MATERIAL Y MÉTODOS

De enero de 2001 a marzo de 2005 se estudió la sensibilidad de las enterobacterias procedentes de hemocultivos y líquidos biológicos mediante el sistema de microdilución WiderÖ. Las cepas que según criterios de CLSI podían ser portadoras de BLEE, se confirmaron mediante doble difusión con discos de cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam y amoxicilina/clavulánico y con tiras de E-testÖ: CTX – CTX/C, CAZ – CAZ/C. También se estudió la sensibilidad a ertapenem. Las BLEE se caracterizaron mediante PCR de los genes: bla<sub>TEM</sub>, bla<sub>SHV</sub>, bla<sub>CTX-M-9</sub> y bla<sub>CTX-M-10</sub>.

### RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 20 cepas portadoras de BLEE: 19 *Escherichia coli* y 1 *Klebsiella oxytoca*. Fueron: 13 hemocultivos (65%), 2 bilis (10%), 3 abscesos (15%), 1 líquido ascítico (5%) y 1 LCR (5%). Todas las muestras fueron de origen hospitalario, de los siguientes servicios: 35% de servicios médicos, 30% quirúrgicos, 20% pediatría y 15% de UCI. Su distribución según fenotipos fue: 14 CTX<sup>R</sup>-CAZ<sup>S</sup>, 4 CTX<sup>R</sup>-CAZ<sup>R</sup> y 2 CTX<sup>S</sup>-CAZ<sup>I</sup>. El rango de CMI<sub>90</sub> para estos antibióti-

cos fue: CTX (1 -> 16 mg/L, >16 mg/L), CAZ (< 0.5 -> 32 mg/L, 32 mg/L). Todas fueron sensibles a ertapenem (rango 0.008 – 0.5 mg/L, CMI<sub>90</sub> 0.047 mg/L). Las b-lactamasas detectadas fueron: TEM (50%), grupo CTX-M-9 (55%), grupo CTX-M-10 (5%) y SHV (30%). Por especie, encontramos las siguientes enzimas: en *K. oxytoca*: 1 cepa SHV. En *E. coli*: 6 cepas CTX-M-9; 4 cepas TEM; 1 cepa CTX-M-9 + CTX-M-10; 4 cepas TEM + SHV; 1 cepa CTX-M-9 + SHV; 1 cepa CTX-M-9 + TEM; 1 cepa CTX-M-9 + TEM + SHV y 1 cepa CTX-M-9 + TEM + CTX-M-10.

### CONCLUSIONES

Se ha detectado un progresivo aumento de enterobacterias portadoras de BLEE en hemocultivos y líquidos biológicos en nuestro medio. La enterobacteria portadora de BLEE en muestras invasivas predominante era *E. coli*. El grupo CTX-M-9 es la BLEE más frecuente en hemocultivos y líquidos biológicos, coexistiendo en 6 de los casos con otras enzimas.

### BIBLIOGRAFÍA

Bradford PA, Extended-spectrum b-lactamases in the 21<sup>st</sup> century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933 – 951.

Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A, and the Spanish group for nosocomial infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum b-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2122 – 2125.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA A QUINOLONAS

### Resistencia a quinolonas en *Aeromonas* spp. aisladas de coprocultivos entre 2000-2005

M.A.Arias, C.Seral, F.J.Castillo, M.P.Macipe, M.I.Millán, M.Pardos, M.E.Llaneza, M.C.Rubio.

Servicio de Microbiología del H.C.U. Lozano Blesa, Zaragoza.

#### OBJETIVOS:

Estudiar la resistencia a quinolonas en *Aeromonas* spp. aisladas de coprocultivos enviados a nuestro laboratorio entre 2000-2005.

#### MATERIAL Y MÉTODOS:

Durante los años 200-2005 se aislaron un total de 291 *Aeromonas* spp. a partir de coprocultivos que fueron identificadas con el sistema API 20E (BioMérieux) y se estudió la sensibilidad antibiótica mediante el sistema de microdilución WIDER® (Soria Melguizo). Se identificaron 92 cepas resistentes al ácido nalidíxico (AN) (31,61%) y de éstas se tomó una muestra representativa, seleccionando 39. Se amplió la identificación de estas cepas con: hidrólisis de la esculina, producción de gas en TSI y sensibilidad a colistina, para clasificarlas dentro de las principales fenoespecies. Se estudió la sensibilidad antibiótica a ciprofloxacino (Cip), norfloxacino (Nor) y ofloxacino (Oflo) de estas cepas mediante microdilución en caldo según las normas establecidas por CLSI. Se realizó PCR de los genes *gyrA* (481pb) de todas las cepas, secuenciándose 9 de ellas. Actualmente se está realizando PCR del gen *parC* (225 pb) secuenciado hasta el momento una cepa.

#### RESULTADOS:

De las 291 *Aeromonas* spp. aisladas en nuestro laboratorio, el 31,61% fueron resistentes al AN. Las 39 cepas seleccionadas se identificaron como: *A.veronii* bv. *sobria* (21, 53,13%), *A.caviae* (10, 25,65%), *A.veronii* bv. *veronii* (2, 5,13%), *A. trota* (2, 5,13%) y *Aeromonas* spp (4, 10,26%). La distribución de cepas resistentes al AN por años fue: 2000 (11, 40,7%), 2001 (15, 35,7%), 2002 (9, 25,7%), 2003 (31, 37,3%), 2004 (18, 31%) y 2005 (14, 30,43%). El rango de CMI<sub>50</sub> y la

CMI<sub>50</sub> para las distintas quinolonas fue: AN (1024-16 mg/L, 512 mg/L, 256 mg/L), Cip (>64-<0.12 mg/L, 4 mg/L, 1 mg/L), Nor (>64-0.5 mg/L, 32 mg/L, 8 mg/L) y Oflo (>64-0.5 mg/L, 8 mg/L, 4 mg/L). La secuenciación de 9 de las cepas resistentes mostró la presencia de mutaciones en la región QRDR de *gyrA* en el codon 83, siendo las mutaciones; Ser-83-Ile (5 cepas), Ser-83-Val (2 cepas) y Ser-83-Arg (2 cepas). Hasta el momento se ha secuenciado el gen *parC* en una cepa encontrando la siguiente mutación: Ser-80-Arg.

#### CONCLUSIONES:

-La resistencia a AN ha oscilado, entre 25,7% y 40,7%, con una media de 33,47%.

-El orden de actividad de las quinolonas estudiadas fue *cip* > *oflo* > *nor* con un amplio rango de CIMs, que clasificaría como sensibles a fluorquinolonas a muchas cepas resistentes a AN.

-Se detectaron mutaciones en el codon 83 del gen *gyrA* de la región QRDR con sustituciones de Ser por Ile, Val y Arg en 9 cepas secuenciadas

-En la única cepa de la que poseemos ya la secuenciación de *parC* hemos detectado una mutación en el codon 80, con una sustitución de una Ser por una Arg.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Goñi-Urriza M., Arpin C., Capdepuy M., Caumette V. and Quentin C.. Type II Topoisomerase Quinolone Resistance-Determining Regions of *Aeromonas caviae*, *A. hydrophila* and *A. sobria* Complexes and Mutations Associated with Quinolone Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb. 2002;46:350-359.

2. Carnahan A.M., Behram S., Joseph S.W.. Aerokey II: A flexible key for identifying clinical *Aeromonas* species. *J. Clinical Microbiology*. 1991;29:2843-2849

## LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA Y CIRUGÍA RADIODIRIGIDA DEL ADENOMA DE PARATIROIDES UTILIZANDO GAMMAGRAFÍA CON <sup>99</sup>MTC-MIBI Y SONDA DE DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA.

L. Tardín, P. Razola, A. Andrés, E. Prats, J. Deus\*, M. Martínez\*, F. García, M.D. Abós y J. Banzo

Servicios de Medicina Nuclear y Cirugía\*, Hospital Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

### OBJETIVO

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el papel de la gammagrafía de paratiroides con <sup>99m</sup>Tc-MIBI y de la sonda de detección gamma en la localización y resección radiodirigida del adenoma de paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

### MATERIAL Y MÉTODOS.

Se han intervenido 38 pacientes diagnosticados de adenoma de paratiroides mediante cirugía radiodirigida y utilizando un protocolo de baja dosis. Todos los pacientes tenían diagnóstico de adenoma de paratiroides en gammagrafía de doble fase, incluyendo SPECT. En todas las gammagrafías se evaluó el patrón de captación del adenoma según su presentación en la gammagrafía. 16 pacientes fueron explorados con Resonancia Magnética. El día de la cirugía se administró una dosis de 8 mCi de <sup>99m</sup>Tc-MIBI. El intervalo entre la administración del radio-trazador y la cirugía se determinó de acuerdo con los resultados de la gammagrafía de paratiroides diagnóstica. La sonda de detección gamma fue utilizada para guiar la paratiroidectomía. Se han realizado determinaciones de PTH y estudio anatomopatológico intraoperatorios en todos los casos. Los criterios considerados para establecer el éxito quirúrgico fueron anatomía patológica positiva, un descenso en los valores de

PTH superior al 60% y tasa de actividad entre la lesión y el fondo tiroideo superior al 20%.

### RESULTADOS.

15 adenomas presentaron una mayor tasa de captación relativa en imágenes precoces, 10 en imágenes tardías, mientras que en 13 no se observaron diferencias significativas. Aunque la gammagrafía de paratiroides en doble fase fue positiva en todos los casos, 2 adenomas de paratiroides fueron detectados sólo en imágenes precoces y 2 sólo en imágenes tardías. La Resonancia Magnética fue positiva en 11 pacientes y normal en 5 (sensibilidad 68,7%). En todos los pacientes se logró la localización intraoperatoria y exéresis radiodirigida del adenoma. En todos los casos se observó un descenso en las cifras de PTH superior al 60% (rango 75-95%) y una tasa de captación del adenoma mayor del 20% de la actividad de fondo (rango 20-400%). El diagnóstico anatomopatológico final fue adenoma de paratiroides en todos los casos. La localización de la lesión fue eutópica en 31 pacientes y ectópica en 7 (3 cervicales, 2 mediastínicos y 2 cérvico-mediastínicos).

Conclusiones. En nuestra experiencia, la localización preoperatoria y la cirugía radiodirigida son métodos útiles en el diagnóstico y tratamiento del adenoma de paratiroides. La gammagrafía con MIBI con imágenes de SPECT fue más sensible que la RM en este grupo de pacientes.

## ONCOTERAPIA INDUCIDA MEDIANTE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS QUIMIOPORTADORAS Y FOCALIZADAS HACIA DIANAS FERROMAGNÉTICAS INTRATUMORALES IMPLANTADAS PERCUTANEAMENTE BAJO CONTROL LAPAROSCÓPICO

Valdivia Uría J. G.<sup>1,2,5</sup>, Ibarra García M. R.<sup>2,3</sup>, Fernández-Pacheco R.<sup>2</sup>, Gutiérrez Martín M.<sup>1,2</sup>, García de Jalón J.<sup>3</sup>, Vilorio González A.<sup>4,5</sup>, Higuera Cavero T.<sup>4,5</sup>

1. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 2. Instituto de Nanociencia de Aragón, 3. Instituto de Ciencia, de Materiales de Aragón, 4. Hospital Clínico Veterinario de Zaragoza, 5. Unidad Técnicas de Mínima Invasión

### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

El empleo de nanopartículas en el transporte de fármacos es actualmente uno de los temas de interés prioritario dentro del campo de la investigación biomédica. Nuestro objetivo es mostrar los resultados iniciales de un método inédito para focalizar en órganos sólidos nanopartículas ferrocarrónicas quimioportadoras. Hemos obtenido y caracterizado diversos tipos de nanopartículas ferromagnéticas, y hemos estudiado su comportamiento in vitro e in vivo en animales de experimentación con dianas magnéticas intrarrenales implantadas laparoscópicamente.

### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA

Obtenemos mediante arco de plasma nanopartículas ferrocarrónicas capaces de absorber y desorber doxorubicina y mostrar excelente comportamiento en estudios reológicos ex vivo. Bajo anestesia general insertamos mediante control laparoscópico en el riñón izquierdo de conejos de raza neozelandesa un microarpon magnético encapsulado en oro. En el mismo acto inyectamos por vía intravenosa diferentes dosis de distintos tipos de nanopartículas. Los diversos lotes de animales se sacrifican tras diferentes tiempos y se analizan histológicamente ambos riñones, bazo, hígado, pulmones y médula ósea.

Tras haber seleccionado las nanopartículas más adecuadas para nuestros fines, hemos constatado en los estudios post-mortem diferencias significativas en la distribución de las nanopartículas, con acúmulos de las mismas en la diana magnética y en el parénquima renal circundante. No obstante, el sistema retículoendotelial retiene gran parte de la carga inyectada. Aunque nuestro sistema de focalización magnética resulta efectivo,

deben ensayarse sistemas de blindaje temporal de las nanopartículas que les permita eludir la acción del sistema inmune.

### BIBLIOGRAFÍA

Widder K J, Senyel A E, Scarpelli G D. Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med.* 158:141,1978

Lubbe A S, Bergemann C, Huhnt W, Fricke T, Riess H, Brock J W, Huhn D. Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Res.* 56: 4694, 1996

Alexiou C, Arnold W, Klein R J, Parak F G, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lübbe A S. Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting. *Cancer Research* 60: 6641, 2000

Pankhurst Q A, Connolly J, Jones S K, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Phys. D: Appl. Phys.* 36 R167-R181

Shinkai M. Functional magnetic particles for medical application. *J Biosci Bioeng* 94: 606, 2002

Lübbe A S, Alexiou C, Bergemann C. Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *J Surgical Res.* 95: 200, 2001

Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Hilpert A, Bergemann C, Parak F, Iro H. In vitro and in vivo investigations of targeted chemotherapy with magnetic nanoparticles. *J Mag Mat.* 293: 389, 2005

Avilés M O, Ebner A D, Chen H, Rosengart A J, Kaminski M D, Ritter J A. Theoretical analysis of a transdermal ferromagnetic implant for retention of magnetic drug carrier particles. *J Mag Mat.* 293: 605, 2005

Valdivia Uría J G. Cirugía mínimamente invasiva. ENE Ediciones, Madrid 1993. ISBN: 84-85395-47-6

Krätschmer L D, Lamb K, Huffman F, Huffman D R. Solid C60: a new form of carbon. *Nature* 347: 354, 1990

## ONCOTERAPIA INDUCIDA MEDIANTE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS QUIMIOPORTADORAS Y FOCALIZADAS HACIA DIANAS FERROMAGNÉTICAS INTRATUMORALES IMPLANTADAS PERCUTANEAMENTE BAJO CONTROL LAPAROSCÓPICO

Valdivia Uría J. G.<sup>1,2,5</sup>, Ibarra García M. R.<sup>2,3</sup>, Fernández-Pacheco R.<sup>2</sup>, Gutiérrez Martín M.<sup>1,2</sup>, García de Jalón J.<sup>3</sup>, Vilorio González A.<sup>4,5</sup>, Higuera Cavero T.<sup>4,5</sup>

1. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 2. Instituto de Nanociencia de Aragón, 3. Instituto de Ciencia, de Materiales de Aragón, 4. Hospital Clínico Veterinario de Zaragoza, 5. Unidad Técnicas de Mínima Invasión

### OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA LÍNEA

El empleo de nanopartículas en el transporte de fármacos es actualmente uno de los temas de interés prioritario dentro del campo de la investigación biomédica. Nuestro objetivo es mostrar los resultados iniciales de un método inédito para focalizar en órganos sólidos nanopartículas ferrocarrónicas quimioportadoras. Hemos obtenido y caracterizado diversos tipos de nanopartículas ferromagnéticas, y hemos estudiado su comportamiento in vitro e in vivo en animales de experimentación con dianas magnéticas intrarrenales implantadas laparoscópicamente.

### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA

Obtenemos mediante arco de plasma nanopartículas ferrocarrónicas capaces de absorber y desorber doxorubicina y mostrar excelente comportamiento en estudios reológicos ex vivo. Bajo anestesia general insertamos mediante control laparoscópico en el riñón izquierdo de conejos de raza neozelandesa un microarpon magnético encapsulado en oro. En el mismo acto inyectamos por vía intravenosa diferentes dosis de distintos tipos de nanopartículas. Los diversos lotes de animales se sacrifican tras diferentes tiempos y se analizan histológicamente ambos riñones, bazo, hígado, pulmones y médula ósea.

Tras haber seleccionado las nanopartículas más adecuadas para nuestros fines, hemos constatado en los estudios post-mortem diferencias significativas en la distribución de las nanopartículas, con acúmulos de las mismas en la diana magnética y en el parénquima renal circundante. No obstante, el sistema retículoendotelial retiene gran parte de la carga inyectada. Aunque nuestro sistema de focalización magnética resulta efectivo,

deben ensayarse sistemas de blindaje temporal de las nanopartículas que les permita eludir la acción del sistema inmune.

### BIBLIOGRAFÍA

- Widder K J, Senyel A E, Scarpelli G D. Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med.* 158:141,1978
- Lubbe A S, Bergemann C, Huhnt W, Fricke T, Riess H, Brock J W, Huhn D. Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Res.* 56: 4694, 1996
- Alexiou C, Arnold W, Klein R J, Parak F G, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lübbe A S. Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting. *Cancer Research* 60: 6641, 2000
- Pankhurst Q A, Connolly J, Jones S K, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Phys. D: Appl. Phys.* 36 R167-R181
- Shinkai M. Functional magnetic particles for medical application. *J Biosci Bioeng* 94: 606, 2002
- Lübbe A S, Alexiou C, Bergemann C. Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *J Surgical Res.* 95: 200, 2001
- Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Hilpert A, Bergemann C, Parak F, Iro H. In vitro and in vivo investigations of targeted chemotherapy with magnetic nanoparticles. *J Mag Mat.* 293: 389, 2005
- Avilés M O, Ebner A D, Chen H, Rosengart A J, Kaminski M D, Ritter J A. Theoretical analysis of a transdermal ferromagnetic implant for retention of magnetic drug carrier particles. *J Mag Mat.* 293: 605, 2005
- Valdivia Uría J G. Cirugía mínimamente invasiva. ENE Ediciones, Madrid 1993. ISBN: 84-85395-47-6
- Krätschmer L D, Lamb K, Huffman F, Huffman D R. Solid C60: a new form of carbon. *Nature* 347: 354, 1990

## CÉLULAS MADRE ADULTAS.

### Células madre en los plexos entéricos.

**Concepción Junquera; Carmen Martínez-Ciriano; Tomás Castiella.**

Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Programa Científico del Aparato Digestivo. PC 1 dentro del Programa Aragonés de Medicina Regenerativa (GAMER) Convenio de colaboración Instituto de Salud Carlos III- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA LÍNEA

Distintos estudios experimentales produciendo una estenosis intestinal parcial han puesto de relieve la capacidad de neurogénesis en los plexos intestinales. Puesto que la división neuronal es improbable, una posible explicación sería la persistencia en el adulto de células indiferenciadas o poco diferenciadas capaces de convertirse en neuronas bajo la influencia de determinados estímulos.

En este proyecto, y basándonos en nuestra experiencia investigadora previa sobre el sistema nervioso entérico, pretendemos:

#### Objetivo 1º:

Determinar la capacidad de neurogénesis y de miogénesis en el tracto gastrointestinal, identificando células madre y células en proceso de diferenciación mediante técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica de transmisión.

#### Objetivo 2º:

- Aislar y amplificar las células madre mesenquimales residentes en el tejido conectivo del tubo digestivo, valorando su posible misión reparadora en ciertas patologías.

#### APORTACIONES RELEVANTES DE LA LÍNEA .

Las Células Madre Mesenquimales (MSC) procedentes de médula ósea son consideradas una población con un gran potencial en medicina regenerativa, ya que pueden aislarse fácilmente, expandirse en un tiempo corto y son potencialmente capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares. Estas células mesenquimales ya han sido aisladas de otros tejidos adultos entre los que se encuentran el tejido adiposo, el hueso trabecular, el músculo esquelético y el pulmón. Presumiblemente, estas células se encontrarán también en tejido conectivo de otros órganos entre ellos el tracto gastrointestinal. Estamos realizando la caracterización inmunohistoquímica y ultraestructural de estas células. Este es el primer paso, sin

duda necesario, para diseñar nuevos experimentos de aislamiento, proliferación y diferenciación que permitan en el futuro valorar sus capacidades reparadoras.

#### BIBLIOGRAFÍA

Junquera C., Martínez-Ciriano C., Castiella T., Calvo E., Lahoz M., Aisa J., Pérez-Castejon MC.(2005) Distribution of interstitial cells of Cajal (ICCs) in the small intestine of rabbit. *Histol Histopathol. Spp.1.* S132. P80-81.

Martínez-Ciriano M.C.; Junquera C.; Castiella T.; Aisa J., Lahoz M., Azanza MJ.

Células KIT positivas en la vejiga urinaria humana.(2005).

XXII Congreso de la Sociedad Anatómica Española (SAE).Murcia

C. Junquera , C. Martínez-Ciriano , T. Castiella , P. Serrano, M. J. Azanza and S. Ramón y Cajal Junquera. (2006). "Stem cells characteristics in interstitial cells of Cajal: an ultrastructural and immunohistochemical study in the rabbit intestine". Stem cells (en prensa).

Hanani M, Ledder O, Yutkin V et al. Regeneration of myenteric plexus in the mouse colon after experimental denervation with benzalkonium. *J Comp Neurol* 2003; 462:315-327.

Kruger GM, Mosher JT, Bixby S et al. Neural crest stem cells persist in the adult gut but undergo changes in self-renewal, neuronal subtype potential, and factor responsiveness. *Neuron* 2002; 35: 657-669.

Suarez-Rodriguez R, Belkind-Gershon J. Cultured nestin-positive cells from postnatal mouse small bowel differentiate ex vivo into neurons, glia, and smooth muscle. *Stem Cells* 2004; 22: 1373-1385.

Ward SM, Burns AJ, Torihashi S et al. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol* 1994; 480: 91-97.

## OSTEOSINTESIS PERCUTANEA DE FRACTURAS TROCANTEREAS

**Albareda J, Ranera M, García C, Seral F.**

Servicio Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Las fracturas de la región trocantérea son una patología de extraordinaria frecuencia en los Servicios de Traumatología, caracterizándose por una elevada morbimortalidad en ocasiones relacionada con la agresividad de la intervención quirúrgica. Han sido desarrolladas múltiples técnicas enfocadas a minimizar la agresión de la intervención, como es la reciente descripción por Gotfried de la placa PCCP o placa percutánea de compresión. El objeto de este trabajo es analizar los resultados precoces obtenidos en los primeros casos de utilización de esta técnica.

### MATERIAL Y MÉTODOS

La placa PCCP es una placa de osteosíntesis para fracturas basicervicales y trocantéreas caracterizada por una colocación percutánea bajo control radioscópico con dos incisiones de 2 cm, lo que le da una mínima agresión quirúrgica con muy escasa pérdida hemática. Hemos tratado 15 pacientes, todas ellas mujeres, con edad media de 82,4 años (77-86) siendo 6 fracturas basicervicales y 9 trocantéreas, todas ellas estables. El tiempo de seguimiento ha sido entre 4 y 12 meses. Se ha estudiado las complicaciones operatorias, tiempo quirúrgico, evolución en el postoperatorio inmediato, pérdidas hemática, necesidad o no de transfusión, estancia hospitalaria, deambulación y complicaciones evolutivas.

### RESULTADOS

El tiempo operatorio medio ha sido de 36 minutos no habiéndose producido ninguna complicación operatoria. La pérdida hemática en el postoperatorio ha sido como media desde el

ingreso hasta el postoperatorio inmediato de 6 puntos, no habiendo sido en ningún caso necesario la transfusión sanguínea. El alta hospitalaria se ha producido como media a los 8 días de la intervención, no habiéndose producido ninguna complicación en la cicatrización de las herida operatorias percutáneas. La evolución ambulatoria ha sido sin complicaciones, permitiéndose la deambulación en carga de forma inmediata en todos los pacientes que han conseguido realizarla como media a la 2 semanas.

### DISCUSIÓN

La serie es muy escasa y solamente comentamos los resultados preliminares fundamentalmente las complicaciones o dificultad operatoria, que siempre suele ser importante en el comiendo de las técnicas percutáneas. En nuestro caso la intervención siempre se ha realizado sin complicaciones, en un periodo de tiempo corto, lo que indica la sencillez de la técnica. La poca agresión quirúrgica se pone de manifiesto por la no necesidad de transfusión sanguínea y la ausencia de complicaciones generales.

### CONCLUSIÓN

Nuestros resultados preliminares, aunque no concluyentes por lo corto de la serie, son esperanzadores con respecto a los fines que se persiguen en el tratamiento de las fracturas de la región trocantérea del anciano, disminuir la agresión quirúrgica, disminuir la morbimortalidad y disminuir la estancia media de estos complicados pacientes.

## MORTALIDAD ASOCIADA A LA DEPRESIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN MEDICINA INTERNA Y SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA: FACTORES ETIOPATOGÉNICOS Y “AUTOPSIA BIOPSIOSOCIAL”.

**Campayo A\***; **López-Cabañas A\*\***; **Casasnovas J.A.\*** **Campos R.\***; **Fanlo-Meroño C.\***; **Irigoyen-Recalde I\***; **Corbera M\***; **González-Goizueta E\***; **Aguirre Pérez J.A.\***; **Gracia-García P\***; **Álvarez-Silva Íria\***; **Cía P\*\*\***; **y Lobo A.\*\*\***.

\*Equipo Investigador del proyecto. \*\*Asesor metodológico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. \*\*\*Jefes de Servicio (Medicina Interna y Psiquiatría) de H.C.U. Lozano Blesa

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

El objetivo de ésta comunicación es presentar el proyecto que pretende someter a hipótesis:

- Altas tasas de depresión en el momento del alta; y alta tasa de mortalidad en seguimiento.
- Comparar, sujetos deprimidos que fallecen y sujetos, también deprimidos, que sobreviven a 15 meses; para aproximarse a las causas del exceso de mortalidad, con relación a variables: biológicas, psicológicas y sociales.
- Completar la entrevista “Autopsia Biopsicosocial” (ABPS) en familiares de fallecidos (y grado de “abandono” en supervivientes) y verificar su sensibilidad a los factores estudiados.

### MÉTODO:

Diseño: estudio epidemiológico descriptivo de corte transversal con recogida de datos al alta de M.I., y a los 3-6-9-12 y 15 meses. Muestra inicial de 155 sujetos, calculada para verificar la hipótesis de la variable principal “abandono”. Instrumentos y técnicas: Versiones españolas, validadas, del HADS, Mini-Mental, CAGE, escala IAE, SF36, Quality of Life (EuroQol), Entrevista EPEP. Criterios diagnósticos CIE-10- investigación, versión pacientes médico-quirúrgicos y WONCA (diag. médico), ABPS (incluye apartado grado de “abandono”), determinación de cito-

quinas circulantes y medida de función endotelial mediante “flow-mediated dilation”(FMD). Reclutamiento:screening por “Lay interviewers”, examen por psiquiatras estandarizados (EPEP) y determinación de parámetros biológicos. Seguimiento: HADS a los 3-6-9-12 y 15; parámetros biológicos a los 6 y 12; entrevista ABPS a familiares de fallecidos y, a los 15, grado de “abandono” a los de los sujetos supervivientes por psiquiatras estandarizados. Análisis estadístico: incluye análisis exploratorio factorial y posterior regresión logística.

### RESULTADOS:

- Los datos iniciales del estudio previo de co-morbilidad depresiva de la Red REPEP confirman un exceso de mortalidad en pacientes deprimidos
- La ABPS es fiable inter-examinadores y válida (según modelo de validez concurrente).
- La medida de función endotelial FMD está operativizada.
- El diseño es factible.

### CONCLUSIONES:

El estudio está preparado para iniciar el estudio de campo y, potencialmente, aportará datos útiles que nos aproximen a los factores etiopatogénicos que influyen en el exceso de mortalidad en la depresión.

## HACIA MODELOS ASISTENCIALES MÁS EFICIENTES PARA PACIENTES CON MORBILIDAD PSÍQUICA Y SOMÁTICA

### El paciente “complejo”

**García-Montero ME\***; **burillo C**, **\*Cuevas J.\***; **Lobo E.\***; **Martín A.\*\***, **González-Goizueta E.\*\***; **Barcones M.F.\*\*\***; **Aguirre-Pérez J.A.\*\*\***; **Aguirre-Pérez J.A.\*\*\***; **Lobo A.\***; **Campayo A.\*\*\***

\*Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. \*\*CRP “Ntra. Señora del Pilar”; \*\*\*Instituto Aragonés de Ciencia de la Salud

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

Cuando la patología psiquiátrica y médica coexisten de forma grave y aguda, Ni las unidades de psiquiatría ni las unidades médico-quirúrgicas convencionales son hábiles para el cuidado de tales pacientes. Hoffman en 1984 denominó a estos pacientes como los “parias del sistema médico y psiquiátrico”. Creemos que esta afirmación permanece vigente hoy día. Además conllevan una mayor insatisfacción entre los profesionales sanitarios. El objetivo de esta comunicación es presentar una línea de investigación encaminada a detectar las necesidades de estos pacientes en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” y transferir los resultados mediante un modelo integral de medicina y psiquiatría eficiente.

#### MÉTODO

Diseño metodológico de varios estudios consecutivos:

1. Análisis casos-contróles retrospectivos en planta de psiquiatría del HCU Lozano Blesa y plantas médico-quirúrgicas.
2. Análisis propectivo para la detección y evaluación de la gravedad somática, gravedad psiquiátrica y dimensiones sociales y conductuales, mediante :Encuesta MED-PSIC desarrollada en estudio piloto (datos sociodemográficos y administrativos; ítems de antecedentes psiquiátricos,

social y conducta en el ingreso de INTERMED 5.1, GEP-P; IAE; y criterios operativizados de ingreso en unidad mixta según R. Kathol)

3. Futuro estudio de intervención.

#### RESULTADOS

- A) Uno de cada 5 pacientes ingresados en planta de Psiquiatría presenta comorbilidad somática significativa, precisando la interconsulta con otros servicios. Así mismo, estos pacientes presentan estancias medias más largas.
- B) Respecto a las Unidades Médico-Psiquiátricas, los pacientes que precisan interconsultas presentan también estancias medias más largas y mayor consumo de recursos.
- C) En la Encuesta MED-PSIC ha resultado fiable interexaminadores para el análisis retrospectivo de historias clínicas.
- D) El diseño prospectivo y de intervención parece viable.

#### CONCLUSIONES

La comorbilidad médico-psiquiátrica en el HCU Lozano Blesa es una realidad y, frecuentemente, se presenta de forma aguda y grave (Paciente “complejo”). Existe una necesidad clínica relevante y disponemos de medios para continuar esta línea de estudios.

## ESTUDIO PRELIMINAR DE MUTACIONES GERMINALES EN EL GEN MYH EN POBLACIÓN ARAGONESA CON CÁNCER DE COLON.

P. Tabuenca, L. Asín, M. Strunk\*, A. Ferrandez\*, R. Andrés, J.I. Mayordomo, A. Lanás\*, A. Tres

Servicio de Oncología y de Digestivo\* del H.C.U. Lozano-Blesa

### INTRODUCCIÓN:

Entre un 5-10% de los cánceres colo-rectales (CCR) son hereditarios. Pero a un porcentaje importante de casos no es posible determinarles la alteración genética subyacente. Recientemente se ha descrito la asociación del Gen MYH con la aparición de casos de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF y APAF). Dos mutaciones en este gen (Y165C y G382D), cuya herencia se ha descrito como recesiva, explican en población Europea cerca del 80% de los casos de cánceres debidos a este gen.

### OBJETIVO:

Nuestro objetivo es determinar si en población Aragonesa con PAF las dos mutaciones ya descritas son igual de frecuentes que en otras poblaciones hallar otras posibles mutaciones en pacientes con PAF y hacer un estudio de MYH en CCR, familiar y no familiar, no polipósico.

### MÉTODOS:

La población estudiada son casos de PAF y APAF, casos de CCR familiar no polipósico, casos de CCR esporádico no polipósico y controles.

El análisis de mutaciones comienza con una extracción de DNA a partir de una muestra de sangre, a continuación se

amplifica el exón que queremos estudiar por PCR, se realiza un análisis de los productos de PCR por DHPLC y finalmente se secuencian los casos con posible mutación.

### RESULTADOS

Hasta el momento se han estudiado tres familias PAF (APC-), tres APAF (APC-), nueve CCR esporádicos, ocho familias con CCR y treinta y seis controles sanos. Hemos encontrado dos mutaciones, R101G en una familia PAF (APC-) y G382D en un caso de cáncer familiar.

### CONCLUSIONES:

De momento disponemos de pocas familias PAF y APAF para estimar la incidencia de poliposis debida a MYH.

Con los resultados obtenidos hasta el momento se puede ver que en la población Aragonesa está presente la mutación más frecuente en otras poblaciones (G382D), pero también mutaciones nuevas.

Aunque el número de controles todavía es bajo, al no aparecer las mutaciones Y165C y G382D, podemos suponer que la incidencia de éstas en la población debe ser similar a la descrita en otras regiones, menor a un 3%.

## TRANSFERENCIA DE DATOS DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA PSICOSOMÁTICA Y PSIQUIATRÍA DE ENLACE

Barcones MF, Campayo A, Cazcarra R, Lobo E, López R, Roy JF, De La Cámara C, Sarasola A, Saz P, Lobo A y Grupo REPEP.

Servicio Psiquiatría Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Grupo REPEP

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

La comorbilidad psíquica y médica es un hecho documentado. El objetivo de ésta comunicación es presentar los datos de nuestra investigación que han podido tener más relevancia clínica.

### MÉTODO:

Mediante una organización temporal de cinco "generaciones" de estudios se exponen los instrumentos y datos que han sido transferidos de la investigación a la gestión sanitaria y práctica clínica.

### RESULTADOS:

De la primera generación, destaca la estandarización de instrumentos en nuestro medio, como es el GHQ para la detección de morbilidad psíquica en Atención Primaria y población general.

La segunda generación correspondió a estudios epidemiológicos iniciales en una larga serie de unidades médico-quirúrgicas de hospitales generales que ha influenciado el devenir de nuestra Unidad de Psicopatología y Psiquiatría de enlace, y también esta práctica a nivel nacional.

En la tercera generación, se inician estudios de muestras más amplias, como el estudio ZARAGOZA de morbilidad psíquica en AP, que ha influenciado en la gran cualificación de los MAP de Zaragoza para la detección y manejo de éstos pacientes.

La cuarta generación, corresponde a los amplios estudios europeos, dónde se detectó una alta morbilidad psíquica y psicopatológica en 13 países y que a ha influido en la organización de servicios europeos.

La quinta generación, comienza con las redes nacionales de investigación, dónde se ha coordinado la Red española de psicopatología (REPEP), que ha detectado una alta prevalencia de depresión al alta de medicina interna y un marcado peor pronóstico (Mortalidad, persistencia de depresión y consumo de recursos).

Los futuros pasos van encaminados hacia la intervención: En busca de causas que justifican el exceso de mortalidad y la implementación de dispositivos más eficientes para el manejo del paciente médico y psiquiátrico complejo.

### CONCLUSIONES:

Se confirma que se han transferido resultados y existe una línea de trabajo firme hacia una mayor intervención asistencial.

## TRANSFERENCIA DE DATOS DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA GERIÁTRICA

Lopez R, Campayo A, Roy JF, Barcones MF, Lobo E, Cazcarra R, De La Cámara C, Sarasola A, Saz P, Lobo A y Grupo Zarademp

Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Grupo Zarademp

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

La relevancia de la investigación epidemiológica en Psiquiatría Geriátrica ha sido documentada. Nuestro grupo ha divulgado en congreso y publicaciones datos que han resultado útiles en programas sanitarios nacionales e internacionales y ha influido en la práctica clínica diaria. El objetivo de esta comunicación es presentar los datos de investigación que han podido tener más relevancia clínica.

### MÉTODO

Mediante una organización temporal de cinco "generaciones" de estudios se exponen los instrumentos, documentos y datos que han sido transferidos de la investigación a la gestión sanitaria y práctica clínica diaria.

### RESULTADOS

De la primera generación destaca la validación de instrumentos en nuestro medio y, en especial, el patentado examen cognoscitivo MINI-MENTAL, ampliamente utilizado para el screening de deterioros cognoscitivo.

De la segunda generación (Estudios epidemiológicos iniciales) se obtuvo la información sobre las necesidades de la

población geriátrica en hospitales generales, derivando de ello, la Clínica de la Memoria de la Unidad de Psicósomática y Psiquiatría de enlace del HCU Lozano Blesa.

En la tercera generación, se inician estudios de muestras más amplias, como el estudio ZARAGOZA del que parte un informe de 1994 solicitado por la Diputación General de Aragón sobre la morbilidad psíquica y salud mental de la población geriátrica aragonesa.

La cuarta generación corresponde a los amplios estudios europeos, en especial EURODEM, del que parte un informe solicitado por el Ministerio de Salud y Consumo para la OCDE.

Por último, en la quinta generación, los estudio ZARADEMP I-IV (una de las muestras representativas más grandes para el estudio de demencia y depresión en el anciano) y los Proyectos NO-COG I- II, están estudiando, en colaboración con la investigación básica, factores de riesgo/protectores que puedan reducir la prevalencia de demencia y prevención de la depresión.

### CONCLUSIONES:

Creemos que esta trayectoria de estudios confirma que los resultados obtenidos han sido transferidos a la gestión sanitaria y a la práctica clínica.

## MICROBACTERIAS EN INMIGRANTES (SECTOR III DE ZARAGOZA: EVOLUCIÓN DE RESISTENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y RELACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

P. Macipe<sup>(1)</sup>, A. Vitoria; Al López-Calleja, C. Lafoz, JA Amiguet<sup>(2)</sup>, M. Pardos<sup>(1)</sup>, I. San Joaquín<sup>(2)</sup>, C. Rubio<sup>(1)</sup>

(1) Laboratorio Microbiología y Parasitología, (2) Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

### OBJETIVOS

Conocer las características clínico-epidemiológicas de los aislamientos de microbacterias en población inmigrante de nuestra área. Valorar la relación epidemiológica de los casos de tuberculosis con los clusters hallados en el período de estudio.

### MATERIAL Y MÉTODO

Recogimos los casos diagnosticados en inmigrantes, durante 2000-2005 en el Hospital Clínico "Lozano Blesa". Estos fueron confirmados con aislamiento de alguna microbacteria en el laboratorio de microbiología del dicho centro. A las cepas de *M. Tuberculosis* se les realizó RFLP en la Unidad de microbacterias de la Universidad de Zaragoza (Junio 2001-Diciembre 2005). Estudiamos edad, sexo, procedencia, años de estancia en España, forma de presentación, positividad de la baciloscopia, tratamiento indicado, cumplimentación, éxito o fracaso del mismo, así como sensibilidad a tuberculostáticos. Relacionamos las cepas de los pacientes con los clusters encontrados durante el período de estudio.

### RESULTADO

De un total de 509 aislamientos de microbacterias, 366 fueron identificadas como *M Fortuitum* y 143 como microbacterias atípicas. De ellas 78 correspondían a inmigrantes: 78 diag-

nosticados de tuberculosis (19,45%) y 7 con microbacterias atípicas (3 *M fortuitum*, 2 MAI y 2 *M. Gordonae*).

La enfermedad apareció con más frecuencia en varones jóvenes. La mayoría de los casos fueron pulmonares (20,77%). El 50,7% de los casos con aislados de *M tuberculosis* fueron baciloscopia positiva. Aparecieron resistencia en 10 cepas, siendo 61 el total de cepas resistentes en nuestra población (16,39%), sólo una de ellas multirresistente ( a los 4 fármacos de primera línea).

Encontramos patrones de RFLP semejantes en varios pacientes con clusters encontrados durante dicho periodo en nuestro Sector, 3 de ellos pertenecientes al mismo grupo. Estudiamos estos pacientes recogiendo aspectos epidemiológicos, en relación con el tiempo de residencia en nuestro país y movilidad geográfica.

### CONCLUSIONES

La tuberculosis es más frecuente en población inmigrante que en población autóctona. La forma pulmonar es la forma de presentación más habitual. Las resistencias a fármacos entre población inmigrante/no inmigrante de nuestro Sector no presentan diferencias significativas. Mediante biología molecular se puede conocer la diseminación de las cepas y valorar su origen según años de estancia en nuestro país.

## CARACTERIZACIÓN DE LA CUARTA Y QUINTA MUTACIÓN DEL GEN NIPBL EN DOS PACIENTES ESPAÑOLES CON SÍNDROME CORNELIA DE LANGE.

**Milagros Ciero, María Arnedo, M<sup>a</sup> Pilar Ribate, María Concepción Gil, Jesús Legarreta, Inés Bueno, Mónica Ramos, Sebastián Menao, César Casale, Beatriz Puisac, Juan Pié, Feliciano J. Ramos**

Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional, Area de Fisiología y Departamento y Servicio de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM#122470) es un cuadro polimalformativo esporádico, que se caracteriza por retraso de crecimiento pre y postnatal y psicomotor. Clínicamente se diagnostica por un fenotipo facial característico y por malformaciones en extremidades superiores. En el año 2004 se identificó el gen NIPBL localizado en la región 5p13-14 y cuyas mutaciones causan entre el 35 y el 50% de los fenotipos con SCdL. Se trata de un gen muy grande con 47 exones de los que 46 se transcriben. Recientemente se han encontrado al menos otros 2 genes asociados a este síndrome.

El material utilizado para el estudio molecular ha sido ADN extraído (método de "Salting out") de sangre periférica del paciente, padres e individuos control. Las técnicas aplicadas han incluido: PCR (annealing de 55 a 62 °C), purificación de productos de PCR (PSIClone PCR ST) y secuenciación (Bigdye Terminator V1.1. Cycle Sequencing de Applied Biosystems).

En este trabajo se comunica la caracterización de la cuarta y quinta mutación del gen NIPBL en población española. Se describen en dos pacientes de dos y nueve años de edad respectivamente, ambos con un fenotipo moderado-grave. Con rasgos faciales típicos: hirsutismo generalizado, cejas pobladas y bien dibujadas, sinofridia, pestañas largas, nariz antevertida, labios finos. En el paciente de dos años se destaca la criptorquidia bilateral e hipoacusia grave del oído izquierdo, mientras que en el mayor se observa fundamentalmente un soplo sistólico.

El estudio molecular revela en uno de los pacientes una mutación "misense", con cambio de una leucina por una prolina (L2150P). El otro, padece una mutación "frameshift" con delección de tres nucleótidos (AGA) y estudio negativo de los padres. Ambas mutaciones no habían sido previamente descritas en la literatura.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE UN NUEVO PACIENTE ESPAÑOL CON ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METIL GLUTARICA

**Sebastián Menao, María Arnedo, María Concepción Gil, M<sup>a</sup> Pilar Ribate, Milagros Ciero, Jesús Legarreta, Mónica Ramos, Cesar Casale, Beatriz Puisac, Feliciano J. Ramos, Juan Pié,**

Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional, Area de Fisiología y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

La aciduria 3-hidroxi-3metilglutárica (OMIM #246450) es un error congénito del metabolismo muy raro (menos de 60 pacientes diagnosticados a nivel molecular en todo el mundo), de herencia autosómica recesiva, que se manifiesta en el primer año de vida con un cuadro de hipoglucemia hipocetonemia. Se origina por mutaciones en el gen HMGCL que codifica la HMG-CoA liasa (HL). Esta enzima mitocondrial interviene en la última etapa de la cetogénesis y del catabolismo de la leucina. Nuestro grupo es uno de los pioneros en el mundo que se ha dedicado al estudio y diagnóstico molecular de este deficiencia metabólica.

Describimos el hallazgo de una mutación con carácter homocigoto c.202-7delCT en un paciente de origen español. El diagnóstico se realiza a partir de ADN del sujeto afecto, mediante técnicas de amplificación por PCR y secuenciación. La muta-

ción consiste en una delección de 2 pares de bases que genera una proteína truncada de sólo 69 aminoácidos. La pérdida de casi toda la proteína da lugar a una enzima sin actividad. Esta mutación fue descrita por Mitchell et al. en 1993 (1) en dos hermanos acadianos franco-canadienses. Fue precisamente la primera en ser caracterizada, pero nunca hasta ahora había sido descrita de nuevo. Con este hallazgo se confirma la heterogeneidad génica de la enfermedad y aumenta la variabilidad de origen en la península ibérica.

(1) Mitchell GA, Robert MF, Hruz PW, Wang S, Fontaine G, Behnke CE, Mende-Mueller LM, Schappert K, Lee C, Gibson KM. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL). Cloning of human and chicken liver HL cDNAs and characterization of a mutation causing human HL deficiency. *J Biol Chem.* 1993; 268:4376-81.

## ENFERMEDAD PULMONAR POR M. KANSASII: ANÁLISIS DE 33 CASOS.

S. Terraza<sup>1</sup>, JA. Amiguet<sup>2</sup>, C. Ramos<sup>1</sup>, P. Arazo<sup>1</sup>, A. Vitoria<sup>3</sup>, MA. Lezcano<sup>4</sup>, y J. Cuesta<sup>2</sup>.

Servicios de 1. Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, y 4Microbiología. Hospital Miguel Servet. Servicios de 2. Enfermedades Infecciosas, y 3. Microbiología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

### OBJETIVOS:

Valorar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con enfermedad pulmonar por M. kansasii en Zaragoza.

### PACIENTES Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo de diez años de duración (1990-1999), en el Hospital Miguel Servet, Hospital Clínico Lozano Blesa, y Hospital Royo Villanova. Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar se emplearon los criterios de la American Thoracic Society (ATS).

### RESULTADOS:

Durante el periodo del estudio se obtuvieron 88 pacientes con aislamientos de M. kansasii procedentes de muestras respiratorias. Aplicando los criterios de la ATS, se diagnosticaron 33 casos de enfermedad pulmonar. El número de casos diagnosticados incrementó en la segunda parte del estudio (13 vs 20). El 78.8% eran varones, y la edad media de 44 años. Entre los factores de riesgo predominaron el tabaquismo (81.8%), el alcoholismo (27.3%), la infección por el VIH (21.2%), el antecedente de tuberculosis (18.2%), y la neumopatía (18.2%). La media del recuento de linfocitos CD4 fue de 51/ $\mu$ L. El síndrome respiratorio fue el cuadro clínico más frecuente (84.8%), seguido por el s. febril (63.6%), y el s. constitucional (36.4%).

En la radiografía de tórax se observó cavitación en el 88.2% de los pacientes VIH negativos, y en 28.6% de los VIH positivos ( $p < 0.05$ ). La incidencia de afectación unilateral fue de 82.4% en los no infectados por el VIH, y del 14.3% en los VIH positivos ( $p < 0.05$ ). Todos los pacientes recibieron tratamiento, siendo los fármacos más frecuentemente empleados la rifampicina (100%), el etambutol (87.9%), y la isoniazida (84.8%). El 72.4% de los pacientes, en los que se había iniciado terapia antituberculosa ante la obtención de una baciloscopia positiva, precisaron un cambio de tratamiento. Se observaron efectos secundarios en el 33.3% de los casos. Con el tratamiento, todos los pacientes no infectados por el VIH evolucionaron favorablemente, frente al 42.9% en los VIH positivos ( $p < 0.05$ ). La incidencia de recidiva fue del 5.3%.

### CONCLUSIONES:

En nuestro medio, la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar por M. kansasii no están infectados por el VIH. El incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar por M. kansasii, puede estar en relación con cambios en la distribución y una mayor virulencia de estas micobacterias ambientales. Es necesario técnicas de cultivo e identificación más precoces, debido al alto porcentaje de pacientes que precisan un cambio de tratamiento tras iniciar terapia antituberculosa.

## ENFERMEDAD PULMONAR POR *M. AVIUM* COMPLEX EN ZARAGOZA.

S. Terraza<sup>1</sup>, JA. Amiguet<sup>2</sup>, P. Arazo<sup>1</sup>, C. Ramos<sup>1</sup>, MA. Lezcano<sup>3</sup>, A. Vitoria<sup>4</sup>, y J. Cuesta<sup>2</sup>.

Servicios de 1. Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, y 3. Microbiología. Hospital Miguel Servet.

Servicios de 2. Enfermedades Infecciosas, y 4. Microbiología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

### OBJETIVOS:

Valorar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con enfermedad pulmonar por *M. avium* complex (MAC) en Zaragoza.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Revisión de historias clínicas de los pacientes con aislamientos de MAC en muestras respiratorias, en el Hospital Miguel Servet, Hospital Clínico Lozano Blesa, y Hospital Royo Villanova, desde 1990 a 1999. Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar se emplearon los criterios de la American Thoracic Society (ATS).

### RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se obtuvieron 78 pacientes con aislamientos de MAC procedentes de muestras respiratorias. Aplicando los criterios de la ATS, se diagnosticaron 15 casos de enfermedad pulmonar. Entre 1990-1994 se obtuvieron el 46.7% de los casos, y entre 1995-1999 el 53.3%. El 66.7% eran varones, y la edad media de 46 años. Entre los factores de riesgo predominaron el tabaquismo (73.3%), la infección por el VIH (40%), el antecedente de tuberculosis (40%), el alcoholismo (33.3%), y la hepatopatía (33.3%). La media del recuento de linfocitos CD4 fue de 19/ $\mu$ L. El síndro-

me respiratorio fue el cuadro clínico más frecuente (93.3%), seguido por el s. febril (66.7%), y el s. constitucional (53.3%); y la tos y/o expectoración el síntoma predominante (86.7%). El 60% de los pacientes presentaron afectación radiológica unilateral, y el 53.3% mostraron cavitación radiológica de predominio en lóbulos superiores. Todos los pacientes recibieron tratamiento, siendo los fármacos más frecuentemente empleados el etambutol (73.3%), la rifampicina o rifabutina (66.7%), la isoniacida (60%), y los macrólidos (40%). Se observaron efectos secundarios en el 40% de los casos. Con el tratamiento, todos los pacientes no infectados por el VIH evolucionaron favorablemente, y el 33.3% de los VIH positivos. Se observó recidiva en el 22.2% de los casos considerados curados.

### CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar por *M. avium* complex, en nuestro medio, se presenta predominantemente en pacientes no infectados por el VIH. La evolución en los pacientes VIH negativos es extraordinaria, a diferencia de los VIH positivos, debido a la inmunosupresión y asociación con enfermedades relacionadas con el SIDA. Hemos observado un alto porcentaje de recidiva, posiblemente en relación con la baja utilización de los macrólidos durante el periodo estudiado.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Zaragoza

# ARCHIVOS

de la Facultad de

# MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 47

Núm. 2

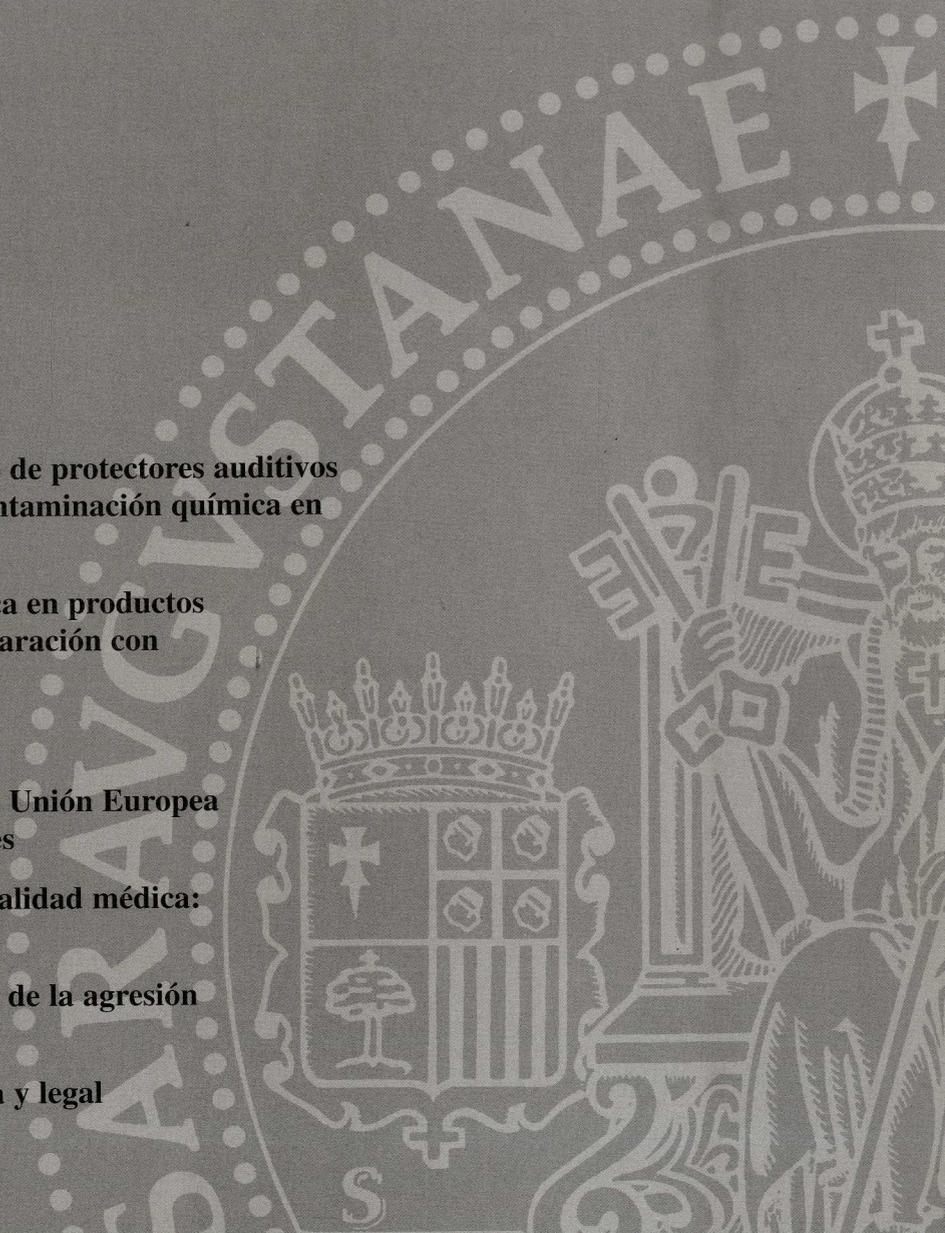
Agosto 2007

## *Originales*

- Valoración de la eficacia del uso de protectores auditivos en multiexposición a ruido y contaminación química en la industria del metal
- Serotipos de Salmonella Enterica en productos alimenticios de Zaragoza, comparación con aislamientos clínicos

## *Revisión*

- La Legislación Española y de la Unión Europea ante las contingencias laborales
- Valoración legal de la profesionalidad médica: El delito de intrusismo.
- La situación social, ética y legal de la agresión al medio ambiente
- El dopaje y su repercusión ética y legal



### DIRECTORA

Begoña Martínez Jarreta

### SECRETARIA

Milagros Bernal Pérez

### COMITE EDITORIAL

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado

José Miguel Morales Asín

Enrique Martínez Ballarín

Jorge Albareda Albareda

Jesús Escanero Marcén

Fco. Javier Suárez Pinilla

Ignacio Querol Nasarre

Adjuntos al Decano para Estudiantes

### Por el Ilustre Colegio de Médicos

Miguel Ángel Lechuga Monge

*Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza*

### CONSEJO DE REDACCIÓN

María Dolores Abós Olivares

Carlos Aibar Remón

Julia Aísa Fernández

Octavio Alda Torrubia

Juan Antonio Amiguet García

María Jesús Azanza Ruiz

Félix Barrao Comps

Máximo Bartolomé Rodríguez

Carlos Baselga Asensio

Luisa Bernad Pérez

María Milagros Bernal Pérez

Julia Blasco Oquendo

José Bueno Gómez

Manuel Bueno Sánchez

Fco. J. Carapeto Márquez de Prado

Francisco Javier Castillo García

Jesús Cebollada Muro

Pedro Cía Gómez

Antonio Clavel Parilla

Francisco Conget López

Javier Deus Fombellida

Fernando Dolado Arnal

Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón

Juan de Dios Escolar Castellón

Ernesto Fabre González

Ignacio Ferreira Montero

Jesús M<sup>a</sup> Garragori Otero

Felicito García-Alvarez Alvarez

Ana Isabel García Felipe

Juan Carlos Giménez Morales

Armando Giner Soria

Virginia Gómez Aracil

Luis Ignacio Gómez López

Rafael Gómez Lus

Manuel González González

Matilde Grasa Jordán

Miguel Ángel de Gregorio Ariza

Gabriel Guillén Martínez

Martín Gutiérrez Martín

Araceli Hernández Vitoria

Francisco Honrubia López

Concepción Junquera Escribano

Francisco Javier Lanuza Giménez

Jesús Lázaro Pérez

Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón

Guillermo Marcos Aragües

Enrique Martínez Ballarín

Carmen Martínez Ciriano

Mariano Martínez Díez

Begoña Martínez Jarreta

Diana Martínez Tello

Tomás Martínez Terrer

Mariano Mateo Arribabalaga

José M<sup>a</sup> Miguelena Bobadilla

Antonio Millastre Benito

Consuelo Miqueo Miqueo

Francisco Morales Asín

Carlos Morales Blánquez

María José Morandeira García

José Luis Nieto Amada

José Luis Olivares López

Fco. J. Ortego Fernández de Retana

Daniel Palanca Martín

José María Pérez González

María Pilar Pérez Hiraldo

Ignacio Querol Nasarre

Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco

Alfonso del Río Ligorit

Luis Angel Rioja Sanz

Soledad Romero Colás

Fco. J. Romero Fernández

Emilio Rubio Calvo

María Carmen Rubio Calvo

Miguel Rubio Nacher

Ricardo Sáinz Samitier

José Carlos Salinas Payer

René Serrat Torreguitart

Antonio Sarriá Chueca

Fernando Seral Iñigo

Dolores Serrat Moré

Blanca Sinués Porta

Francisco Javier Suárez Pinilla

Miguel Angel Suárez Pinilla

Ana Torres del Puerto

Alejandro Tres Sánchez

José Gabriel Valdivia Uría

Héctor Vallés Varela

Javier Villagrasa Compaired

José Lucio Villaveja Atance

Jaime White Orozco

**Publicación cuatrimestral**  
**Copyright © Facultad de Medicina**  
I. S. S. N.: 0558-6291  
Depósito legal: Z-44-1958

**Preimpresión e impresión:**  
Navarro & Navarro Impresores

*Archivos de la Facultad*  
*de Medicina de Zaragoza se*  
**distribuye exclusivamente entre**  
**los profesionales de la Medicina**

**Publicación autorizada**  
**por el Ministerio de Sanidad,**  
**como soporte válido**  
**Ref. 88020-R**

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## SUMARIO

VOLUMEN 47, NUMERO 2, AGOSTO DE 2007

### ORIGINAL

**Valoración de la eficacia del uso de protectores auditivos en multiexposición a ruido y contaminación química en la industria del metal**

Domínguez Gracia, A.I.; Martínez Terrer, T.; Rubio Aranda, E.; Conte Solano, J.C.; Rubio Calvo, E.

**Serotipos de Salmonella Enterica en productos alimenticios de Zaragoza, comparación con aislamientos clínicos**

M<sup>a</sup> Asunción Lafarga Gil, Julián Ezquerro Gómez, F. Javier Castillo García, Mercedes Navarro Elípe.

### REVISIÓN

**La Legislación Española y de la Unión Europea ante las contingencias laborales**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**Valoración legal de la profesionalidad médica: El delito de intrusismo**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**La contaminación ambiental:**

**Principales sustancias que la producen y abordamiento legislativo**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**El dopaje y su repercusión ética y legal**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

Esta revista está subvencionada  
por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE  
MÉDICOS DE ZARAGOZA

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## S U M M A R Y

VOLUME 47, NUMBER 2, AUGUST 2007

### ARTICLES

**Evaluation of the effectiveness of the use of hearing protection devices in noise and chemical contamination multiexposure in metal industry**

Domínguez Gracia, A.I.; Martínez Terrer, T.; Rubio Aranda, E.; Conte Solano, J.C.; Rubio Calvo, E.

**Salmonella Enterica serotypes in Zaragoza foodstuffs, comparison with clinical isolates**

M<sup>a</sup> Asunción Lafarga Gil, Julián Ezquerro Gómez, F. Javier Castillo García, Mercedes Navarro Elípe.

### REVISIONS

**Spanish and European Union legislation concerning labour contingencies**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**Legal assessment of medical professionalism: The offence of encroachment**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**The social, ethical and legal situation of environmental aggression**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

**Doping and its ethical and legal repercussion**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta  
University of Zaragoza  
Faculty of Medicine  
Zaragoza 50009. Spain  
Tel. 976 76 16 65  
Fax. 976 76 17 45

I. S. S. N.: 0558-6291

Copyright © by Facultad de Medicina de Zaragoza

# Valoración de la eficacia del uso de protectores auditivos en multiexposición a ruido y contaminación química en la industria del metal

## Evaluation of the effectiveness of the use of hearing protection devices in noise and chemical contamination multiexposure in metal industry

Domínguez Gracia, A.I.<sup>1</sup>; Martínez Terrer, T.<sup>1</sup>; Rubio Aranda, E.<sup>1</sup>; Conte Solano, J.C.<sup>1</sup>; Rubio Calvo, E.<sup>1</sup>

1. *Cátedra de Bioestadística. Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.*

### RESUMEN

En el presente artículo analizamos la eficacia preventiva de los Equipos de Protección Auditiva (EPI's) en trabajadores sometidos a multiexposición laboral caracterizada por ruido y agentes químicos asociados, fluidos de corte y humos metálicos. Observamos en contra de lo esperado, significativa igual probabilidad de alteración Trauma Acústico Avanzado (TAA), independientemente del uso de protección en sujetos expuestos a ruido y fluidos de corte, siendo la probabilidad significativamente mayor, a partir de los 25 años, en aquellos individuos expuestos a ruido y agente humos metálicos. Puesto que está comprobado que el uso adecuado de los EPI's reduce el NPS al que se expone el individuo en una media aproximada de 15 dB(A), hemos de tener en cuenta un aspecto a nuestro juicio esencial como es la presencia del agente químico humos metálicos (especialmente el componente ototóxico CO); lógicamente los EPI's protegen contra el ruido, pero no contra la emisión de contaminantes químicos, auténtico factor influyente en los resultados obtenidos.

### PALBRAS CLAVE

Multiexposición, ruidos, humos metálicos, trauma acústico avanzado.

### ABSTRACT

We have analyzed the preventive efficacy of the hearing protection equipments (EPI's) in metal sector workers exposed to noise and chemical agents associated to "cut fluids" and metallic smokes at the working place. We observe that is equal probability of TAA alteration, independently of the use of EPI's. However, we also observe that probability of alteration is higher from the age of 25 in this group.

Considering that it has been proven in other different studies that the appropriate use of EPI's reduces the exposition to noises (NPS) of the individual in ca. 15 dB(A) we conclude that the presence of the metallic smokes (ototoxic component CO primarily) is the factor that drives TAA alterations.

### KEY WORDS

Multiexposure, noise, metal smokes, Acute Acoustic Trauma (AAT)

### INTRODUCCIÓN

La finalidad del presente estudio es intentar dilucidar la efectividad preventiva de los equipos de protección individual (EPI's) en la adquisición de un trauma acústico avanzado (TAA) por multiexposición a ruido y agentes químicos asociados en trabajadores del sector del metal, entre ellos el agente químico fluidos de corte asociado a ruido de intensidad acústica comprendida entre 85 y 90 dB(A) y presente básicamente en procesos de modelado de piezas metálicas (torno y taladro), y el agente químico Humos Metálicos (en el que se halla presente el elemento ototóxico monóxido de carbono), asociado a una intensidad acústica comprendida entre los 90 y 95 dB(A) presente, entre otros, en procesos de calderería, soldadura y mecanizado de piezas metálicas.

Hemos de considerar que la totalidad de la bibliografía que analiza el tema (Matsarah-1993, Lusk-1993 y 1998, Bruhl-1994 ...), estudia esencialmente la eficacia de los equipos de protección contra el ruido pero en ningún caso tiene en cuenta la presencia sinérgica de contaminación química asociada, lo que entraña una desvirtuación de la realidad expositora del trabajador y en consecuencia la obtención de resultados y conclusiones limitadas cuando no erróneas.

En el presente trabajo intentamos aportar nuevos conocimientos en rela-

ción con la problemática expuesta; para ello centramos nuestro análisis en una muestra de trabajadores del sector metal afectados por un Trauma Acústico Avanzado (TAA) caracterizado por un incremento del déficit o caída del umbral auditivo del orden de 50 dB, en las frecuencias de 4000 Hz., 3000 y 6000 Hz.; las frecuencias conversacionales no se hallan todavía alteradas. Su estudio es interesante pues supone la fase de pérdida auditiva previa a la Hipoacusia Profesional, es decir el grado de alteración que, en caso de persistir la exposición laboral, conduce rápidamente a la sordera profesional.

## MATERIAL Y METODOS

El total de la muestra estudiada es de 758 trabajadores del sector metal expuestos a ruido; ésta supone el 7% del total ocupado para esta región (10.802 trabajadores del sector metal en Aragón-España) y es representativa para un nivel de confianza del 95% y un error absoluto del 3,43% ( $p = q = 0,5$ ). El tipo de muestreo elegido ha sido un muestreo sistemático, sobre un listado o registro de informes de reconocimientos médico-laborales correspondientes a los años 1991-2000, realizados y facilitados por el Servicio de Seguridad, Higiene y Condiciones de Trabajo del Gobierno Aragonés (antiguo GTP-Zaragoza, INSHT; actualmente ISSLA).

De esta primera muestra disponemos de información sobre el estado audiométrico (en base a la clasificación de Klockhoff, utilizada por el ISSLA) y la variable directriz del estudio "uso de protección auditiva contra el ruido en el puesto de trabajo (EPI's)" para 241 individuos: 40 diagnosticados Sanos, 111 con Trauma Acústico Inicial, 39 con Trauma Acústico Avanzado, 40 con Hipoacusia Profesional y 11 diagnosticados por otras causas no debidas a exposición a ruido laboral.

Se ha utilizado el método estadístico de seguimiento de Berckson-Gage, que obtiene la distribución de probabilidades acumuladas de resistencia a la afección, representables mediante curvas logísticas correspondientes a las variables en estudio. Obtenemos así la probabilidad de alteración auditiva TAA (= 1-probabilidad de resistencia) en trabajadores sometidos a unas condiciones de exposición determinadas por la intensidad de la exposición acústica y los agentes químicos asociados y la utilización o no de

protección auditiva, para un periodo de seguimiento de 50 años distribuidos en periodos de 5 años de exposición laboral, tiempo correspondiente al mayor tiempo de exposición laboral hallado en el reconocimiento médico-laboral.

Para el estudio nos interesan los 40 sujetos diagnosticados auditivamente sanos en el reconocimiento audiométrico así como los 111 casos diagnosticados con afección auditiva Trauma Acústico Inicial (TAI) y los 39 casos con alteración Trauma Acústico Avanzado (TAA). Se han censurado los 40 casos normales puesto que lógicamente se hallan sanos y los 111 casos de TAI puesto que todavía no han desarrollado el estadio de alteración estudiado. Los 39 casos de TAA son por lo tanto los eventos o sucesos.

Así pues, obtenemos una muestra final para el estudio de 190 individuos en los que se analiza el uso de EPI's y su efecto en el grado de pérdida auditiva TAA en función de dos exposiciones tipo o atmósferas de trabajo:

- Exposición a una intensidad acústica comprendida entre 85 y 90 dB(A) a la que se asocia la exposición sinérgica al agente químico *fluidos de corte*.
- Exposición a una intensidad acústica comprendida entre los 90 y 95 dB(A) a la que se asocia la exposición sinérgica al agente químico *humos metálicos*.

Es preciso señalar que, puesto que el uso correcto de EPI's reduce el NPS al que se ve sometido el trabajador en un valor medio aproximado de 15 dB(A), la exposición a la mínima intensidad planteada se reduciría a 70-75 dB(A) y a la máxima se reduciría a 75-80 dB(A), *intensidades no consideradas lesivas o patológicas para la audición*.

Para los individuos estudiados, se ha considerado como variable principal la utilización de EPI's en el puesto de trabajo, información obtenida por consulta al trabajador en el reconocimiento médico-laboral.

Una vez obtenida la probabilidad de resistencia (o alteración = 1-resistencia), se ha realizado la representación gráfica de los datos, obteniéndose la función de resistencia-alteración (curva logística) compuesta por la probabilidad acumulada de resistencia a la afección en función del tiempo de exposición. En cada gráfica se representan

dos curvas correspondientes a sujetos que usan EPI's y a sujetos que no lo hacen para las dos condiciones de exposición acústica determinadas. Para el contraste de curvas o identificación de diferencias significativas entre las mismas, se ha utilizado el estadístico G de GEHAN para un nivel de significación de 0,05.

Realizamos igualmente un análisis de medianas de resistencia (o dosis letal mediana) y de incrementos de medianas, aplicado directamente a los valores de las distribuciones de probabilidad obtenidos en pasos anteriores, para la definición del tiempo medio de adquisición y agravamiento o transición de la afección.

El paquete estadístico utilizado ha sido el SPSS.

## RESULTADOS

### 3.1. Probabilidad de Alteración

En la tabla 1 exponemos los resultados de probabilidad de resistencia a TAA para un periodo de 50 años de exposición laboral en las dos atmósferas de trabajo consideradas. Para una mayor claridad expositiva hablamos en términos de alteración (= 1-resistencia). (Tabla 1)

En exposición asociada a intensidad menor, la probabilidad de alteración TAA es nula en los primeros 25 años de exposición para el grupo que utiliza equipos de protección contra el ruido. Para el mismo periodo los que no lo hacen, tienen una probabilidad de alteración del 0.0376. Esta menor alteración para el grupo que usa EPI's se mantiene hasta los 35 años de exposición, aunque las diferencias de probabilidad no superan, en ningún periodo, el 0.0350 (pudiendo considerar probabilidades de alteración similares en ambos grupos). En los siguientes periodos las diferencias son variables.

En la gráfica 1 observamos las diferencias no significativas ( $p = 0,7078$ ) comentadas anteriormente.

En exposición a la atmósfera laboral asociada a NPS menor, ambos grupos tienen una probabilidad de alteración similar por lo que el uso de EPI's no parece reducir de forma significativa el TAA; no advertimos valor preventivo en el uso de equipos de protección.

(Gráfica 1)

En exposición asociada a intensidad superior (tabla 1), la probabilidad de alteración TAA es, hasta los 15 años de exposición, menor en individuos que utilizan EPI's aunque nuevamente las diferencias con el grupo que no lo hacen son de escaso valor pudiendo advertir valores similares (0,0253 mayor probabilidad de alteración en el grupo sin protección). En los siguientes periodos y en contra de lo previsto, la probabilidad de alteración aumenta para los sujetos que utilizan EPI's con diferencias más evidentes respecto al otro grupo (0,0368 mayor probabilidad de TAA a los 25 años de exposición, 0,2303 a los 30 años, 0,3434 a los 35 años y 0,1062 mayor a los 40 años expuestos).

En la gráfica 2 vemos representadas las diferencias entre ambos grupos, diferencias no significativas ( $p = 0,1535$ ) debido al cruce de curvas a los 20 años de exposición, si bien evidentes a partir de los 25 años de exposición. Nuevamente la utilización de EPI's parece carecer de eficacia preventiva en la adquisición de un TAA..

(Gráfica 1)

### 3.2. Medianas de alteración al TAA (dosis letal mediana). Tiempo mediano de exposición para la adquisición de la afección auditiva.

(Tabla 2)

El grupo que utiliza protección auditiva adquiere la afección TAA (con una probabilidad del 0.50) en exposición a mínima intensidad y agente químico fluidos de corte, 2.10 años antes que el grupo que no lo hace y en máxima intensidad y humos metálicos asociados 6.30 años antes. A su vez advertimos que en la atmósfera de trabajo más lesiva (mayor NPS y humos metálicos), el uso de protección adelanta la adquisición del TAA en 4.20 años respecto a su uso en la atmósfera menos agresiva.

### DISCUSION

Así pues los resultados obtenidos indican que la probabilidad de alteración de los sujetos que utilizan protección es superior en periodos avanzados de exposición si bien la comparación global de curvas no suponen significación estadística por lo que podemos considerar que ambos grupos tienen similar o análoga probabilidad de alteración (en ningún caso inferior para individuos con protección auditiva). Hemos visto también en el estudio de seguimiento que las media-

TABLA 1

**PROBABILIDAD ACUMULADA DE RESISTENCIA PARA TAA**

TIEMPO DE EXPOSICIÓN (AÑOS)	NPS: 85- 90DB(A) + FLUIDOS DE CORTE)		NPS: 90-95 DB(A) + HUMOS METÁLICOS	
	NO EPI'S	SI EPI'S	NO EPI'S	SI EPI'S
0-5	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
5-10	0.9829	1.0000	0.9747	1.0000
10-15	0.9829	1.0000	0.9747	1.0000
15-20	0.9829	1.0000	0.9747	0.9726
20-25	0.9624	1.0000	0.9399	0.9031
25-30	0.8854	0.9200	0.8482	0.6179
30-35	0.7619	0.7973	0.6524	0.3090
35-40	0.5213	0.3417	0.4152	0.3090
40-45	0.2234	0.3417	0.4152	-
45+	0.2234	-	-	-
MEDIANAS DE RESISTENCIA				
0-45	40.36	38.26	38.21	31.91

TABLA 2

INTENSIDAD	85-90 DB(A) + FLUIDOS DE CORTE	90-95 DB(A) + HUMOS METÁLICOS	$\Delta$ PARA 90-95 DB(A)
NO EPI'S	40.36	38.21	-2.15
SI EPI'S	38.26	31.91	-6.35
$\Delta$ PARA EPI'S	-2.10	-6.30	-4.20

Figura 1.

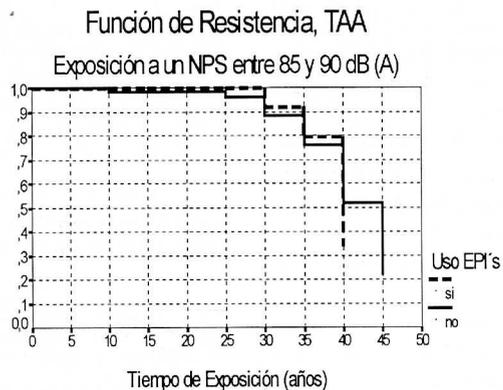
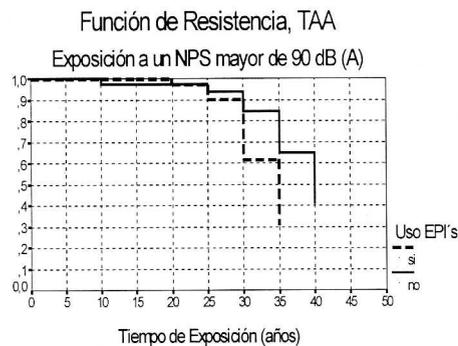


Figura 2.



asociar los resultados a una mayor dosis temporal de ruido para los sujetos que utilizan EPI's.

Por otra parte, entre los trabajadores que dicen usar EPI's en su puesto de trabajo, el 40% se halla expuesto a un NPS entre 85-90 dB (A) y el 60% a un NPS igual o mayor de 90 dB(A) (nivel más agresivo para la audición). Así mismo, del total de individuos alterados por TAA que usan EPI's, el 23,5% se halla expuesto a la menor intensidad frente al 76,5% expuesto a la máxima intensidad estudiada es decir, hallamos mayor número de alterados por TAA expuestos a la dosis de ruido más lesiva, factor que podría ser responsable de la mayor probabilidad de alteración. No obstante el uso adecuado de los EPI's reduce el NPS al que se expone el individuo en una media aproximada de 15 dB(A) lo que anularía la influencia de exposición a alta intensidad como factor importante en el aumento de la probabilidad de alteración. Ello nos llevaría a concluir, en un primer momento, que los trabajadores que dicen usar EPI's en su lugar de trabajo lo hacen de forma incorrecta, es decir, no los usan de forma continua sino esporádica y ocasionalmente. Por otro lado, hemos de tener en cuenta un aspecto a nuestro juicio esencial como es la presencia del agente químico humos metálicos asociado a NPS mayor, (el componente ototóxico CO influye significativamente incrementando la probabilidad de afección auditiva); los EPI's protegen lógicamente contra el ruido, en absoluto contra la emisión del contaminante químico.

Nos encontramos por lo tanto con que los sujetos que utilizan protección auditiva se hallan expuestos en mayor número a la atmósfera de trabajo más lesiva (85-90 dB(A) + humos metálicos);

si los EPI's reducen el NPS y los trabajadores los utilizan correctamente, sólo nos quedaría considerar la influencia del agente químico humos metálicos como el auténtico factor de duda en los resultados obtenidos.

### CONCLUSIÓN

Los EPI's protegen contra el ruido, pero no contra las emisiones de contaminantes químicos, como pueden ser los humos metálicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ABEL, S.M.; KUNOV, H.; PICHORA-FULLER, M.K.; ALBERTI, P.W. (1985) Signal detection in industrial noise: effects of noise exposure history, hearing loss, and the use of ear protection. *Scand. Audiol.* 14 (3): 161-73
2. ALONSO, J.; ÁLVAREZ, C.; PORTELA, J.; AUDIPRO (1994) Control del ruido. Selección de protectores auditivos. AIP, INSHT.
3. ÁLVAREZ, C.; GÓMEZ-CANO, M.; LEZ-CANO, M. (1995) Control del ruido. Marco normativo para la selección de protectores auditivos. *Salud y Trabajo* nº 110, INSHT.
4. BRUHL, P.; IVARSSON, A. (1994). Noise-exposed male sheet-metal workers using hearing protectors. A longitudinal study of hearing threshold shifts covering fifteen years. *Scand. Audiol.* 23 (2): 123-8
5. CELMA, J. y cols. (1987). El Ruido Como Agente Contaminante de la Industria. Ed. Ayto. de Zaragoza-M.A.Z.
6. CROVETTO DE LA TORRE, M.A. (1995) Audiología diagnóstica. Ed. Universidad del País Vasco.
7. DOBIE, R.A. (1995) Prevention of noise-induced hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 121 (4): 385-91
8. GARCIA, A.M.; GARCIA, A. (1992) Audiometric value of workers exposed to different levels of occupational noise. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 43 (3): 199-204
9. GÓMEZ CANO, M. (1994) Aspectos ergonómicos del ruido. *Salud y Trabajo* nº 102. INST.

10. GUNTHER, K. (1972) Física y Técnica de la lucha contra el ruido. Ed. Urmo.

11. KLOCKHOFF et al. (1973) Computerized Classification of Screening Audiometry data from Noise Exposed Groups. *Acta Otorrinolaringol.*, 75: 339-340

12. KOWALSKA, S.; SULKOWSKI, W. (1997) Actual and perspective activities of the European Union concerning protection against noise. *Med. Pr.* 48 (6): 703-12

13. LANAS, P.M. (1991) Conocimiento, evaluación y control del ruido. APA

14. LUSK, S.L.; KELEMEN, M.J. (1993) Predicting use of hearing protection: a preliminary study. *Public. Health. Nurs.* 10 (3): 189-96

15. LUSK, S.L.; RONIS, D.L.; HOGAN, M.M. (1997) Test of the health promotion model as a causal model of construction workers use of hearing protection. *Res. Nurs. Health.* 20 (3): 183-94

16. LUSK, S.L.; KERR, M.J.; KAUFFMAN, S.A. (1998) Use of hearing protection and perceptions of noise exposure and hearing loss among construction workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 59 (7): 466-70

17. MATSCHKE, R.G.; LEHNERT, H.; VEIT, I.; ANDRESEN, U. (1991) Protection for noise induced hearing loss using active hearing protection systems. *Laryngorhinootologic.* 70 (11): 586-93

18. POLAKOFF, P.L. (1990) Problems arising from noise exposure plague workers; many need protection. *Occup. Health. Saf.* 59 (6): 37-51

19. R.D. 1316/89, de 27 de octubre, sobre protección de los trabajadores frente a los riesgos derivados de la exposición al ruido durante el trabajo. Ed. BOE nº 295, 2 de noviembre de 1989.

20. EL NUEVO RD

21. VILAS RIBOT, J. (1985) Valoración del trauma acústico. NTP-136, INSHT.

22. VISAUTA BINACUA, B. (1998) Análisis Estadístico con SPSS para Windows. McGraw Hill. Vol. II. Estadística Multivariante. 358 pp.

# SEROTIPOS DE SALMONELLA ENTERICA EN PRODUCTOS ALIMENTICIOS DE ZARAGOZA, COMPARACIÓN CON AISLAMIENTOS CLÍNICOS.

## SALMONELLA ENTERICA SEROTYPES IN ZARAGOZA FOODSTUFFS, COMPARATION WITH CLINICAL ISOLATES.

M<sup>ª</sup> Asunción Lafarga Gil<sup>1</sup>, Julián Ezquerro Gómez<sup>1</sup>, F. Javier Castillo García<sup>2</sup>, Mercedes Navarro Elipe<sup>1</sup>.

1. Instituto Municipal de Salud Pública de Zaragoza.

2. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

### RESUMEN

Hemos estudiado la evolución de las serotipos de *Salmonella enterica* en las muestras de productos alimenticios analizados en el Instituto Municipal de Salud Pública de Zaragoza en los últimos 20 años y la hemos comparado con la evolución de los serotipos de *Salmonella* en coprocultivos de pacientes de un hospital general universitario (Hospital Lozano Blesa) de nuestra ciudad y con los datos publicados en muestras de alimentos de otras regiones españolas. Los serotipos más frecuentes en alimentos en Zaragoza son Typhimurium (30,42%) y Enteritidis (24,51%), con variaciones importantes según grupos de productos y comparables con los datos informados en muestras de alimentos en nuestro entorno. Los serotipos más frecuentes en alimentos de nuestra ciudad, son también los más frecuentes en las muestras clínicas aunque con importantes diferencias porcentuales.

### PALABRAS CLAVE

Salmonella. Serotipos. Productos alimenticios. Muestras clínicas.

### SUMMARY.

We have studied the evolution of *Salmonella enterica* serotypes in foodstuffs samples analyzed in the Municipal Institute of Public Health of Zaragoza during the last 20 years, and we have compared them with the evolution of the *Salmonella* serotypes in patients coprocultures of a university general hospital (Hospital Lozano Blesa) of our city and with the published data about food samples in other Spain regions. Typhimurium (30,42 %) and Enteritidis (24,51) are the most frequent serotypes in food samples in Zaragoza, with important variations according to foodstuffs and comparable with the data reported in other Spanish regions. The most frequent serotypes in food of our city, are also the most frequent ones in the clinical samples although with important percentage differences.

### KEY WORDS

Salmonella Serotypes. Foodstuffs. Clinical samples.

### INTRODUCCIÓN

El serotipado es el marcador epidemiológico de elección para la tipificación de las cepas de *Salmonella spp.*, complementado con otros sistemas cuando es necesario (1,2). Los serotipos Enteritidis y Typhimurium son informados en todo el mundo como los agentes principales de la salmonelosis humana. Otros serotipos involucrados en enfermedad humana varían geográficamente pero a menudo incluyen S.Agona, S.Hadar, S.Heidleberg, S.Infantis, S.Newport, S.Panama, S.Saintpaul, S.Thompson y S.Virchow (3). No obstante, otros serotipos han producido enfermedad y todavía otros pueden aparecer en el futuro. Consecuentemente, el hallazgo de cualquier serovariedad de *Salmonella enterica*, en un producto alimenticio indica un problema de salud pública (4).

Como se ha señalado, a lo largo del tiempo y de la geografía, se observan variaciones en los serotipos más frecuentemente aislados, por razones que no son siempre fáciles de aclarar, entre las que se incluye la mayor infecciosidad de algunos tipos en momentos determinados. Hay también una relación entre la prevalencia de varios serotipos de *Salmonella* en los diferentes grupos de alimentos y los serotipos implicados en salmonelosis humana (4). Por ello, la vigilancia epidemiológica de *Salmonella spp.* se hace mediante gran-

Correspondencia: M<sup>ª</sup>Asunción Lafarga Gil.

Jefe del Laboratorio de Microbiología del Instituto Municipal de Salud Pública. Camino de Cogullada, s/n. Zaragoza, 50014. España. Correo electrónico: malafarga@zaragoza.es

des redes internacionales, pero también son importantes los estudios en el ámbito local.

En el Laboratorio de Microbiología del Instituto Municipal de Salud Pública, realizamos el serotipado de las cepas en *Salmonella* spp. aisladas de alimentos, como consecuencia de los programas de control. Presentamos el resultado del estudio retrospectivo del tipado de las cepas obtenidas durante los últimos 20 años, para conocer la evolución temporal según grupos de alimentos y la comparamos con la evolución de los serotipos en aislamientos clínicos obtenidos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de nuestra ciudad y con los datos publicados referentes a alimentos en España.

## MATERIAL Y METODOS

El tipado serológico se realiza en el laboratorio con antisueros comerciales de Difco y de Bio-Rad, frente a los antígenos somáticos y flagelares. La confirmación la hace el Laboratorio Nacional de Referencia de *Salmonella* y *Shigella* del Instituto Nacional de Salud Carlos III (LNRSSSE).

Hemos tipado 355 de las 372 cepas aisladas, de una forma aleatoria, incluyendo representación de todos los tipos de alimentos y de todo el periodo que abarca el estudio.

La prevalencia de los diferentes serotipos se informa como porcentajes o como frecuencia de positivas sobre el total de cepas tipadas, por grupos de alimentos, según su origen y por periodos de tiempo.

Para evaluar las posibles tendencias observadas entre categorías de alimentos y épocas, se utilizó la prueba del chi cuadrado de Mantel-Haenszel, incluida en el programa Microsta®, con la corrección para muestra pequeñas cuando fue necesario. Se consideran dos niveles de significación,  $P < 0,01$  y  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS.

Hemos encontrado 50 serotipos diferentes, los serotipos Enteritidis y Typhimurium son los dos más frecuentes de forma significativa y representan el 55 % de las cepas tipadas.

En la tabla 1 mostramos los serotipos identificados en más del 1 % de las cepas y su distribución por quinquenios, en el total de las muestras y en los gru-

pos de alimentos más representados: carne y productos cárnicos de abasto y huevos y cárnicos de ave.

En los gráficos 1 y 2 representamos la evolución temporal de los aislamientos de los serotipos Typhimurium y Enteritidis.

El serotipo Typhimurium es en el conjunto de las cepas el más frecuente ( $p < 0,01$ ). Su evolución presenta un incremento notable durante los años 1991 a 2000, con tendencia decreciente en los años 2000 a 2004. Por categorías de alimentos, es el tipo más frecuente derivado de animales de abasto ( $p < 0,01$ ), en los que disminuyó significativamente durante los años 1986 a 1990. También se detecta en los otros grupos de alimentos, pero en una proporción mucho menor. A partir del año 1997 detectamos en muestras de alimentos de Zaragoza, el tipo 4,5 12:i.

El serotipo Enteritidis es el segundo serotipo en frecuencia en el conjunto de las cepas, a distancia del resto de los serotipos ( $p < 0,01$ ). Muestra una tendencia a la disminución de los años 86-90 a los años 96-00 ( $p < 0,05$ ) y luego un claro incremento, convirtiéndose en el tipo más frecuente en los años 2000-04 ( $p < 0,01$ ). Es el serotipo dominante ( $p < 0,01$ ) en muestras de productos derivados de aves y huevos y en los de pastelería. Su presencia en muestras derivadas de animales de abasto es inconstante.

Otros serotipos con diferencia valorables ( $P < 0,05$ ) son Virchow e Infantis, con mayor presencia en el primer quinquenio; Anatum más frecuente en el tercero que en el segundo; Hadar más frecuente en el tercero y Rissen en el cuarto. No existen diferencias significativas de estos serotipos por categorías de alimentos.

## DISCUSION

Los dos serotipos más frecuentes, Enteritidis (24,51 %) y Typhimurium (30,42 %) en las muestras de alimentos en Zaragoza, son los que aparecen en los informes epidemiológicos como causantes del mayor número de casos humanos, tanto esporádicos como brotes. Los otros 48 serotipos que hemos encontrado en alimentos, también aparecen, con menor frecuencia en casos humanos tanto en España como en otros países de Europa o América. También es un hallazgo común, que a partir

del año 2000 se produce un incremento de Enteritidis y un descenso de Typhimurium (1,2,5).

Al comparar en la tabla 2, la distribución de frecuencias de los diferentes serotipos encontrados en las muestras de alimentos analizadas con los encontrados en muestras clínicas, del Hospital Clínico Universitario, Lozano Blesa, de nuestra ciudad, en dos periodos de tiempo semejantes (6,7) destaca que Typhimurium y Enteritidis son los dos serotipos más frecuentes en los dos tipos de muestras, si bien con un predominio inverso, porcentajes mucho mayores en las clínicas y menor representación en estas últimas de la variante monofásica de Typhimurium. Los otros serotipos con mayor frecuencia en alimentos también aparecen en la serie hospitalaria, como Virchow, Breddeney, Anatum, Hadar y Ohio. Y del otro lado, el resto de los serotipos que se aíslan con una cierta frecuencia ( $> 0,5$  %), en las muestras hospitalarias, aparecen también representados en las muestras de alimentos, excepto Gyris y Glastrup y Braenderup. La tendencia alista del serotipo Enteritidis, frente al retroceso del serotipo Typhimurium se ha reflejado también en las cepas de origen clínico.

Para contrastar los datos de serotipos por grupos de alimentos, hemos considerado los datos publicados por el LNRSSSE (8 a 15) buscando periodos de tiempo solapables (tabla 3). Observamos que aunque hay diferencias debidas a las variaciones locales y a que no son muestras homogéneas, las distribuciones se semejan en los siguientes aspectos: En general los tipos más frecuentes en Zaragoza, son los que se tipan también con mayor frecuencia en alimentos en el centro Nacional. El serotipo Typhimurium se asocia a derivados de animales de abasto y el Enteritidis esta relacionado con huevos y productos derivados de aves. El tipo 4,5 12:i: se detectan a partir del año 97 en Zaragoza, al igual que en otras zonas de nuestro país (12) esta considerado como una variante monofásica del serotipo Typhimurium que esta reemplazando de forma significativa el tipo clásico (2,16). Hay una tendencia final al descenso de las cepas identificadas como Typhimurium en los últimos años, aun incluyendo esta variante. A partir del año 2000 hay un incremento notable en la frecuencia relativa del serotipo Enteri-

tidis. Otros serotipos son más difíciles de comparar, por el menor número de cepas tipadas en Zaragoza: el serotipo Hadar tiene mayor representación en el tercer periodo de estudio, el serotipo Seftenberg se aísla de pescado y mariscos (11, 17). Las diferencias más llamativas se dan en las frecuencias del serotipo Typhimurium que aunque se incrementa en las dos series en los dos periodos centrales del estudio descendiendo al final, presenta en las cepas obtenidas de alimentos de Zaragoza unas pendientes mucho mayores, quizás porque la proporción de cepas provenientes de alimentos derivados de animales de abasto es mayor (36 % de las cepas del CNR y un 62 % de las cepas de Zaragoza). Por la misma razón, el serotipo Panama que se asocia al ganado porcino (18) también tiene una mayor frecuencia relativa en nuestro estudio.

**BIBLIOGRAFÍA**

Echeita MA, Aladueña AM, Díez R, Arroyo M, Cerdán F, Gutiérrez R, de la Fuente M, González-Sanz, Herrera-León S y Usera MA. Distribución de los serotipos y fagotipos de Salmonella de origen humano aislados en España en 1997-2001. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 127-137.

CDC (Centre Diseases Control). *Salmonella Surveillance: Annual Summary, 2003*. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC, 2004.

WHO (World Health Organisation), *Who Surveillance Program for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe, Seventh Report 1993-1998* (eds K.Schmidt and C.Tirado). 2001.

([www.who.int/entity/foodsafety/publications/foodborne\\_disease/dec2000/en/index.html](http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/foodborne_disease/dec2000/en/index.html)).

SCVPH (1999). Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health. Opinion on "The evaluation of microbiological criteria for food products of animal origin for human consumption". ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scv/outcome\\_en.htm#opinions](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scv/outcome_en.htm#opinions))

Fisher, I. International Trends in Salmonella Serotypes 1998-2003. A surveillance report from the Enter-net international surveillance network. *Eurosurveill* 2004; 9: 4-47.

Galán JC, Varea M, Castillo FJ, Clavel A y Gómez Lus R. Resistencia antibiótica en Salmonella enterica: un problema en aumento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996; 14:528-532.

Olivera D, Castillo FJ, Lorente MT, Clavel A, Varea M, Seral C y Rubio MC. Resistencia antibiótica en cepas clínicas de Salmonella enterica aisladas en Zaragoza. *Rev. Esp. Quimioterap*. 2002; 15: 152-157.

Echeita MA, Díez R, Usera MA. Distribución de serotipos de Salmonella spp. aislados en España durante un período de 4 años (1993-1996). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999; 17:9-14.

Usera MA, Aladueña A, Díez R, de la Fuente M, Cerdán P, Gutiérrez R y Echeita A. Análisis de las cepas de Salmonella spp. aisladas de muestras de origen no humano en España en el año 2000. *Boletín epidemiológico Semanal*. 2001. 9 (27):281-292

Usera MA, Aladueña A, Díez R, de la Fuente M, Cerdán P, Gutiérrez R y Echeita A. Análisis de las cepas de Salmonella spp. aisladas de muestras de origen no humano en España en el año 1999. *Boletín epidemiológico Semanal*. 2000. 8 (13):133-144.

Usera MA, Aladueña A, Díez R, de la Fuente M, Cerdán P, Gutiérrez R y Echeita A.

Análisis de las cepas de Salmonella spp. aisladas de muestras de origen no humano en España en el año 1998. *Boletín epidemiológico Semanal*. 1999. 7 (9):93-104.

Usera MA, Aladueña A, Díez R, de la Fuente M, Cerdán P, Gutiérrez R y Echeita A. Análisis de las cepas de Salmonella spp. aisladas de muestras de origen no humano en España en el año 1997. *Boletín epidemiológico Semanal*. 1998. 6(4):137-148.

Usera MA, Aladueña A, Díez R, Cerdán P, Gutiérrez R y Echeita A. Análisis de los serotipos de Salmonella spp. aisladas de muestras no humanas en 1996 en España. *Boletín epidemiológico Semanal*. 1997. 5(8): 69-80.

Usera MA, Cano, R, Echeita MA y Díez R. Análisis de los serotipos de Salmonella spp. aislados en España en el período 1988-1992. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995; 13: 138-146.

Valdezate S, Arroyo M, González-Sanz, Díaz R, Aladueña A, Cerdán P, Gutiérrez R, de la Fuente M, Herrera-León S, Usera MA y Echeita MA. Análisis de las cepas de Salmonella spp. aisladas de muestras de origen no humano en España en el año 2002(1). *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2003. 11 (19):217-228.

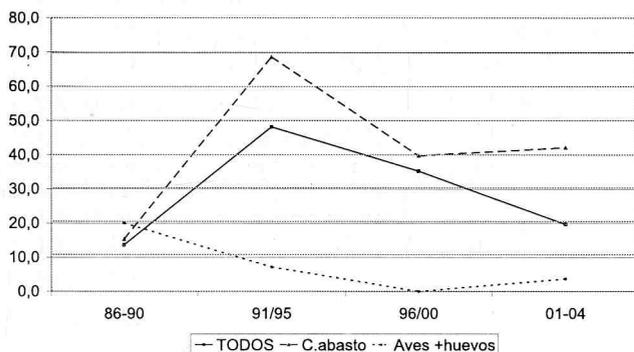
Echeita MA y Usera MA. Atypical, fliJ-negative Salmonella enterica sub. Enterica strain for serovar 4,512:i:- appears to be a monophasic variant of serovar Typhimurium. *J. Clin Microbiol*. 2001; 39:2981-2983.

Martínez-Urtaza, J.; Saco, M.; Hernández-Córdoba, G. Lozano, S.; García Martín, O.; Espinosa, J. Identification of Salmonella serovars isolated from live molluscan shellfish and their significance in the marine environment. *J Food Prot*. 2003. 66(2):226-232.

Barrell RA. Isolation of Salmonella from humans, food and environmental sources in the Manchester area. *J.Hyg*. 1982; 88: 403-411.

**Figura 1.**

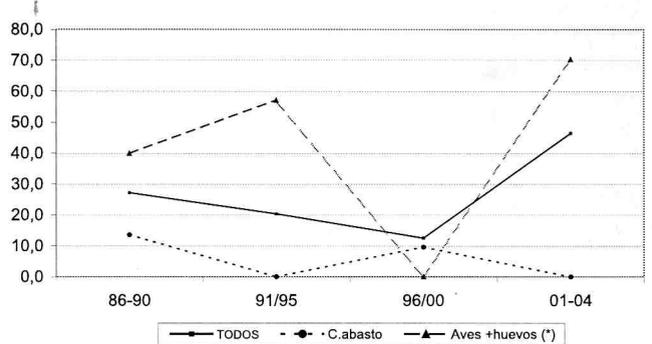
**Evolución Typhimurium**



Evolución de las frecuencias del serotipo Typhimurium, por quinquenios y grupos de alimentos.

**Figura 2.**

**Evolución Enteritidis**



Evolución de las frecuencia del serotipo Enteritidis, por quinquenios y grupos de alimentos.

TABLA 1. EVOLUCION DE LOS SEROTIPOS MAS FRECUENTES DE SALMONELLA ENTERICA EN ALIMENTOS. Zaragoza, 1986 a 2004.

Serotipo	abasto					ave+huevo					otros					TOTAL				
	86-90	91/95	96/00	01-04	86-04	86-90	91/95	96/00 (*)	01-04	86-04	86-90	91/95	96/00	01-04	86-04	86-90	91/95	96/00	01-04	86-04
Typhimurim	15,3	68,6	34,2	15,8	38,5	20,0	7,1			8,1	4,2	12,5	14,3		8,3	13,6	48,1	30,7	5,4	27,0
4,5,12:i:-			5,5	26,3	4,1				3,7	1,6				20,0	2,8			4,5	14,3	3,4
Enteritidis	13,6		9,6		6,8	40,0	57,1		70,4	56,5	50,0	58,3	28,6	70,0	51,4	27,2	20,4	12,5	46,4	24,5
Virchow	10,2	1,4	2,7	10,5	5,0	5,0	7,1		3,7	4,8	8,3		7,1		4,2	8,7	1,9	3,4	5,4	4,8
Bredeney	5,1	5,7	4,1		4,5				3,7	1,6						2,9	3,7	3,4	1,8	3,1
Anatum	5,1		5,5	10,5	4,1								7,1	1,4	2,9		5,7	3,6	2,8	
Hadar			8,2		2,7				3,7	1,6		4,2	7,1	2,8		0,9	8,0	1,8	2,5	
Ohio	1,7	2,9	4,1		2,7		14,3			3,2	4,2			1,4	1,9	3,7	3,4		2,5	
Panama	10,2	1,4	1,4		3,6							4,2		1,4	5,8	1,9	1,1		2,5	
Brandenburg	3,4	5,7	1,4		3,2		7,1			1,6					1,9	4,6	1,1		2,3	
Derby	3,4	4,3	1,4		2,7							4,2		1,4	1,9	3,7	1,1		2,0	
Infantis	10,2				2,7			100		1,6					5,8		1,1		2,0	
4,5,12:b:-		2,9	1,4		1,4	5,0			3,7	3,2		4,2		1,4	1,0	2,8	1,1	1,8	1,7	
London	1,7	1,4	2,7		1,8	5,0				1,6					1,9	0,9	2,3		1,4	
Tilburg	5,1				1,4	5,0	7,1			3,2					3,9	0,9			1,4	
Rissen				21,1	1,8													7,1	1,1	
Sftenberg												8,3	14,3	5,6		1,9	2,3		1,1	
Otros	15,3	5,7	17,8	15,8	13,1	20,0			11,1	11,3	33,3	4,2	21,4	10,0	18,1	20,4	4,6	18,2	12,5	13,8
TOTAL	59	70	73	19	221	20	14	1	27	62	24	24	14	10	72	103	108	88	56	355

(\*) Sin practicamente representacion de este grupo de muestras en este periodo.

TABLA 2. SALMONELLA ENTERICA. COMPARACION DE FRECUENCIAS POR SEROTIPOS. MUESTRAS DE ALLIMENTOS, IMSP/ MUESTRAS CLINICAS, HOSPITAL LOZANO BLESA.

	HOSPITAL	IMSP	HOSPITAL	IMSP
	1997-2000	1996-2000	1990-94	1991-1995
Enteritidis	55,2	12,5	62,9	20,4
Typhimurium	23,2	35,2	17,0	48,2
Fyris	10,0	0	-	0
Hadar	4,4	8,0	2,0	0,9
Glastrup	1,9	0	-	0
Virchow	1,7	3,4	7,3	1,9
Heidelberg	1,2	0	0,5	0
Braenderup	0,7	0	-	0
Bredeney	0,7	3,4	-	3,7
Mandaka	0,6	1,1	-	0
Brandenburg	-	1,1	0,9	4,6
Muenchen	-	0,0	0,5	0
Anatum	-	5,7	0,5	0
London	-	3,3	0,5	0,9
Ohio	-	3,4	0,5	3,7
Otros	0	22,9	7,4	15,7

(\*) (-) = Inferiores al 0,5 %.

TABLA 3. EVOLUCION DE LOS SEROTIPOS EN MUESTRAS DE ALIMENTOS. 1986-2004. INS.MUNICIPAL DE SALUD PUBLICA, ZARAGOZA. CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA, ESPANA.

Serotipo	IMSP	CNR	IMSP	CNR	IMSP	CNR	IMSP	CNR
	1986-90	1988-92	1991-95	1993-96	1996-00	1997-00	2000-04	2002
Typhimurim	13,6	13,2	48,1	18,4	30,7	15,3	5,4	13,1
4,5,12:i:-	0,0	0,0	0,0	0,0	4,5	3,7	14,3	0,7
Enteritidis	27,2	32,0	20,4	25,5	12,5	28,1	46,4	41,8
Brandenburg	1,9	2,4	4,6	2,7	1,1	1,8	0,0	1,0
Bredeney	2,9	2,7	3,7	2,9	3,4	1,2	1,8	1,0
Derby	1,9	2,8	3,7	5,2	1,1	2,9	0,0	3,1
Ohio	1,9	2,6	3,7	3,3	3,4	1,6	0,0	1,4
Panama	5,8	0,0	1,9	0,0	1,1	1,0	0,0	0,7
Senftenberg	0,0	0,0	1,9	0,6	2,3	5,3	0,0	3,3
Virchow	8,7	5,5	1,9	5,2	3,4	3,0	5,4	2,9
Hadar	0,0	0,0	0,9	4,0	8,0	11,6	1,8	3,1
Tilburg	3,9	1,6	0,9	0,6	0,0	0,1	0,0	0,0
Rissen	0,2	0,0	0,6	0,0	1,0	1,0	0,0	2,6
Anatum	2,9	4,7	0,0	3,4	5,7	5,9	3,6	0,7
Infantis	5,8	3,1	0,0	2,4	1,1	1,0	0,0	2,4
OTROS	28,9	32,5	7,8	28,1	21,7	17,6	21,4	24,7
TOTAL	103	2688	108	2602	88	1875	56	421

# LA LEGISLACIÓN ESPAÑOLA Y DE LA UNIÓN EUROPEA ANTE LAS CONTINGENCIAS LABORALES

## Spanish and European Union legislation concerning labour contingencies

Dra. Pilar Aguado Borrajo

Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza

### RESUMEN

En un primer acercamiento al problema, se analiza la situación española, y su evolución durante los últimos años: desde el concepto de la Seguridad Social hasta las diferentes normas reguladoras, pasando por las diferentes situaciones de siniestralidad y contingencia (accidente de trabajo, enfermedades del trabajo o enfermedades profesionales), estudiando cómo evolucionan los diferentes conceptos en la legislación hasta la actualidad.

Es de especial interés el caso de las enfermedades profesionales, en las que se analizan su concepto, características y principales sistemas de consideración que se aplican en España (sistema de lista) y en otros países (abierto de determinación judicial o mixto). También se reflejan los diferentes tipos de incapacidades, y los procedimientos administrativos y judiciales que conllevan.

Con respecto a la Unión Europea, tras reseñar en términos generales su derecho fundamental y cómo ha tenido que adaptarse la normativa española de contingencias laborales, se valoran los conceptos de "Accidente de trabajo y enfermedad profesional" en el marco de la Unión, reseñando las principales Directivas, Reglamentos y Recomendaciones.

Concluye señalando los principales problemas que se detectan hoy en el sistema y los retos a afrontar en un futuro inmediato.

### PALABRAS CLAVE:

Siniestralidad, contingencia laboral, enfermedad profesional, incapacidad.

### SUMMARY

Approaching to the problem first time, the Spanish situation and its evolution during the last years are analyzed, from the concept of the Social Security to the different regulating norms, through the different situations from labor sinisterness and contingency (industrial accident, diseases of the work or professional diseases), studying how the different concepts in the legislation evolve until the present time.

The case of the professional diseases it's very interesting: their concept, characteristics and main systems of consideration that are applied in Spain (list system) and in other countries (opened of judicial or mixed determination) are analyzed. Also the different types from incapacities, and the administrative and judicial procedures that entail are reflected.

With respect to the European Union, after reviewing it's fundamental right, and the adapting process of the spanish laws of labor contingencies, the concepts of «Industrial accident and professional disease» of the Union are valued within the framework, reviewing the main Directors, Regulations and Recommendations.

It concludes indicating the main problems that today are detected in the system and the challenges to confront in an immediate future.

### KEY WORDS:

Sinisterness, labor contingency, professional disease, incapacity.

Según Beveridge, se puede definir la Seguridad Social como "el conjunto de medidas adoptadas por el Estado para proteger a los ciudadanos contra aquellos riesgos de concreción individual que jamás dejarán de presentarse; por óptima que sea la situación del conjunto de la sociedad en la que vivan".

Siguiendo el concepto expuesto, la Seguridad Social es prevención y remedio de siniestro, que afecta al individuo en cuanto integrante de la sociedad, y que ésta no puede evitar en su fase primera de riesgo, aunque sí puede remediar, e incluso prevenir, su actualización en siniestro. Conforme a esta concepción, la Seguridad Social se define mediante una referencia conjunta a unos riesgos y a un mecanismo que se arbitra para la protección contra los mismos. Pero la idea central de riesgo se está superando, a la vista del artículo 41 de la Constitución Española y de la interpretación del mismo por el Tribunal Constitucional; asimismo, por la Ley de Prevención de Riesgos Laborales del 95, que favorece y plantea las medidas preventivas.

No obstante, la Ley de Bases de la Seguridad Social de 1963 había hecho hincapié en la situación de *riesgo* o *contingencia* que ahora se ha tendido a superar con el concepto de *estado de necesidad*. Cuando el artículo 41 de la Constitución remite a que los poderes públicos mantendrán un régimen público de la Seguridad Social para todos los ciudadanos, que garantice la asistencia y prestaciones sociales suficientes ante

las situaciones de necesidad, se configura la Seguridad Social como un elemento indispensable del orden constitucional y un componente básico del Estado Social, cuya preservación resulta necesaria para asegurar los valores constitucionales de justicia e igualdad sustancial.

El profesor Valdés Dal Ré afirma: "*El concepto material de la Seguridad Social contenido en el artículo 41 de la Constitución puede integrarse en un sistema contributivo y por un sistema no contributivo, cual fue el introducido con designios innovadores por la Ley 26/1990, recogidos ambos en el reciente Texto Refundido de la Ley General de Seguridad Social, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de junio del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. El desarrollo posterior ha sido a través de reglamentos generales y específicos*".

## SITUACIONES DE SINIESTRALIDAD Y CONTINGENCIA

Tres son las fundamentales: Accidentes de trabajo, enfermedades del trabajo y enfermedades profesionales.

### Accidente de trabajo:

Empieza a tener existencia en España en el año 1900, con la llamada Ley de Dato, que en principio sólo afectaba en sus beneficios a los trabajos industriales. En 1926 un Real Decreto reúne todas las disposiciones y leyes referentes al trabajo, incluyendo la de accidentes; aparece así el Código del Trabajo. Desde entonces, numerosas disposiciones legales han venido a actualizar la protección del trabajador en relación con los riesgos inherentes a su medio laboral.

En el artículo 115.1 de la Ley General de Seguridad Social (LGSS) queda definido como "*toda lesión corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia del trabajo que ejecute por cuenta ajena*". Se incluyen las alteraciones del psiquismo.

Del concepto de accidente se extraen varios elementos: lesión corporal, trabajo, y la conexión trabajo-lesión.

La lesión corporal puede ser debida a un accidente propiamente dicho, es decir, a un típico accidente, o a una enfermedad:

- Accidente, como señala Alonso Olea, supone "*acción súbita y vio-*

*lenta del agente exterior*". Es el caso más genérico de los supuestos de siniestralidad laboral. La expresión *corporal* no excluye enfermedades psicosomáticas.

- Enfermedades: El término *lesión* parecía excluir la enfermedad. No obstante, una sentencia del Tribunal Supremo interpretando la Ley de Accidentes de Trabajo de 1900 admitió que la lesión fuera lenta y progresiva, es decir, admite la enfermedad en el concepto de accidente de trabajo.

La enfermedad contraída en el ejercicio de una profesión determinada y consecuencia de dicho ejercicio es accidente de trabajo. Actualmente, de conformidad con la LGSS 1/94 de 20 de junio son accidentes de trabajo diferentes clases de enfermedad:

### Enfermedades del trabajo

Son aquellas que contraiga el trabajador con motivo de la realización de su trabajo, siempre que se pruebe que la enfermedad tuvo por causa exclusiva la ejecución del mismo (art. 115.2 de la LGSS).

Lo normal sería que la enfermedad estuviese recogida como enfermedad profesional en el sistema de la Seguridad Social. Cuando no se halla incluida en dicho cuadro o lista de enfermedades profesionales pero, efectivamente, debe su causa al trabajo, es posible protegerla y considerarla como accidente de trabajo, conforme al citado artículo 115.2 de la LGSS.

Las llamadas enfermedades del trabajo son, pues, aquellas en las que el propio trabajo actúa como factor desencadenante, y entre ellas también encontramos:

**Enfermedades preexistentes:** La LGSS considera también accidente de trabajo a "*las enfermedades o defectos, padecidos con anterioridad por el trabajador, que se agraven como consecuencia de la lesión constitutiva del accidente*" (art. 115.2 de la LGSS).

**Enfermedades intercurrentes:** Se entiende por tales las que constituyen complicaciones derivadas del proceso patológico determinado por el accidente mismo. Las reconoce como accidente de trabajo el art. 115.2 g) de la LGSS: "*Tendrán consideración de accidente de trabajo las consecuencias del accidente que resulten modificadas en su*

*naturaleza, duración, gravedad o terminación, por enfermedades intercurrentes, que constituyan complicaciones derivadas del proceso patológico determinado por el accidente mismo, o tengan su origen en afecciones adquiridas en el nuevo medio en que se haya situado el paciente para su curación*".

Conexión trabajo-lesión: Se exige una relación de causalidad entre ambos, configurándose una causalidad amplia, lo que conlleva una ampliación del concepto de accidente de trabajo.

Efectivamente, la LGSS vigente lleva a cabo *una serie de ampliaciones del concepto*; unas son objetivas, por razón de la actividad, el tiempo y el lugar; y otras de carácter subjetivo, por razón de actos del propio accidentado, del empresario o de terceros.

Ampliaciones objetivas:

- Por razón de la actividad: La realización de trabajos de distinta categoría profesional o movilidad funcional no rompe el nexo causal.
- Por actos de salvamento: Tendrán la consideración de accidentes de trabajo los acaecidos en actos de salvamento u otros de naturaleza análoga, cuando unos y otros tengan conexión con el trabajo.
- Por ejercicio de actividades representativas: Así, serán accidentes de trabajo los que el trabajador sufra con ocasión o como consecuencia del desempeño de cargos electos de carácter sindical, así como los ocurridos al ir y volver del lugar en que se ejerciten las funciones propias de dichos cargos.
- Por razón de tiempo y lugar: Aquí quedan encuadrados los accidentes *in itinere*, que son creación jurisprudencial y reconocidos legalmente hace años. Se establece una presunción *iuris tantum*, que admite prueba en contrario, de que son accidentes de trabajo las lesiones que sufra el trabajador durante el tiempo y en lugar de trabajo.
- Por razón de fuerza mayor: salvo que se trate de riesgos catastróficos o de fuerza mayor extraña al contrato que se ejecutaba al ocurrir el accidente, en este respecto se considera accidente de trabajo al rayo, la insolación y otros fenómenos análogos de la naturaleza, suponiendo que no se rompa el nexo causal,

cuando se estaba trabajando. Son supuestos que, a estos efectos, no se consideran como fuerza mayor excluyente.

Ampliaciones subjetivas: Pueden ser por actos de tercero o por actos del propio accidentado

- Por actos de tercero: No impedirá la calificación de accidentes de trabajo la concurrencia de culpabilidad civil o criminal del empresario, de un compañero de trabajo, del accidentado o de un tercero, salvo que no guarde relación alguna con el trabajo.
- Por actos del propio accidentado: No impide la calificación de accidente de trabajo la imprudencia profesional que es consecuencia del ejercicio habitual de un trabajo y se deriva de la confianza que éste inspira. Pero sí que rompen el nexo causal los actos que sean debidos a dolo o a imprudencia temeraria del trabajador accidentado.

### Enfermedades profesionales:

Tan sólo en unos cuantos artículos muy concretos de la LGSS se habla de la enfermedad profesional: en el artículo 116 para definirlos; en el 133 para calificar el período de observación para el estudio y diagnóstico; y en el 142 para la regulación de la invalidez por falta de reconocimientos médicos.

La enfermedad profesional no sólo es un riesgo social, sino que también es un riesgo profesional, en tanto que está conectado con el trabajo. Sin embargo, la enfermedad profesional ha tenido menos atención que el accidente de trabajo, y también menos elaboración jurisprudencial que éste.

En España, con el incremento de la industrialización, cada vez ha ido aumentando más su incidencia. En ella influyen factores que, sin descartar el predisposicional, condicionan la enfermedad a corto plazo, a medio y a largo plazo, con el agravamiento correspondiente y su repercusión médica, social, económica y legal. Su causa-efecto está condicionada por el agente morbígeno, su forma de presentarse, su tamaño y concentración, así como las condiciones personales del trabajador: sensibilidad, tiempo de exposición, enfermedades que favorezcan la acción del agente, falta de educación sanitaria o medidas protectoras personales, etc.

Su concepto viene recogido en el art. 116 de la LGSS, al definirla como la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena, en las actividades que se especifiquen en el cuadro que se aprueba por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta ley, y que está probada por la acción de los elementos y sustancias que en dicho cuadro se indican para cada enfermedad profesional.

Si delimitamos su concepto habrá que diferenciarla:

- De la enfermedad común, por tener su causa en el trabajo como agente patógeno, bien en los productos que manipula el trabajador, bien en las herramientas que utiliza, bien en las singularidades del medio ambiente en el que desarrolla su actividad laboral.
- Del accidente de trabajo en sentido estricto, porque mientras éste deriva de la acción súbita de un agente exterior, la enfermedad profesional tiene una evolución lenta y progresiva, pero nunca instantánea en su ocurrencia.

Si se tiene una noción amplia de accidente de trabajo y, sobre todo, una noción amplia de la lesión como uno de sus elementos definidores, la enfermedad profesional cabe dentro del accidente de trabajo. Sin embargo, si la noción del accidente no restringe, con la referencia al carácter súbito violento, del hecho determinante de la lesión, la enfermedad profesional no es técnicamente un accidente de trabajo. Tanto por vía legal como jurisprudencial, la mayoría de los países contemporáneos ha llegado a la conclusión de que la enfermedad profesional es un accidente de trabajo y, por ello, se le aplican las normas de responsabilidad profesional y aseguramiento propias del mismo. Las características diferenciales son esencialmente las siguientes:

- El accidente de trabajo típico ocurre en un momento determinado, que hace muy sencilla la determinación del empresario responsable; la enfermedad profesional puede tener un período largo de desarrollo: cuando se manifiesta bajo la forma de incapacidad para el trabajo, y aun cuando es descubierta por un reconocimiento médico, puede haber existido durante un espacio de tiempo más o menos largo, siendo además en ocasiones difícil de precisar

en qué momento concreto se ha generado; y durante el período de tiempo de evolución, el enfermo profesional puede haber estado al servicio de varios empresarios, con lo que aquí surge la cuestión jurídica de cuál de ellos es responsable.

- Determinadas enfermedades profesionales sólo ocurren en determinados medios de trabajo, y la necesidad de hallar alguna base para la imputación de responsabilidad hace necesaria la conexión con ese medio. Así, en la enfermedad profesional suele ser el ambiente laboral. Ello obliga a listar en una relación las enfermedades profesionales más frecuentes, y listar paralelamente los ambientes laborales nocivos y los trabajos y empresas peligrosas.
- En numerosas ocasiones la enfermedad profesional, aun recuperado clínicamente el enfermo, genera una incompatibilidad entre éste y el ambiente de trabajo responsable, en el sentido de que se tiene casi la certeza de que, de volver el trabajador al medio en que contrajo la enfermedad, volverá a recaer. A diferencia del accidente de trabajo, que es fortuito y en el que nada precisa que, ocurrido uno a determinado trabajador, haya de volver a ocurrirle, en la enfermedad profesional es insensato y antisocial que el trabajador vuelva al mismo lugar.

Para considerar una enfermedad como profesional hay varios sistemas: sistema de lista, sistema abierto de determinación judicial y sistema mixto. La Unión Europea recomienda este último. España sigue el de lista.

En el sistema de lista se considera como enfermedades profesionales a aquellas que constan en una lista y son causadas por unos elementos y sustancias concretas que también constan en la lista, y en sectores concretos determinados por el legislador.

A la hora de abordar los riesgos profesionales, el sistema de lista tiene una serie de ventajas:

- Existe una presunción *iuris et de iure* de que la enfermedad profesional listada se debe al trabajo que se realiza y a las sustancias, y no necesita ser probado el nexo causal.
- Simplifica y facilita el diagnóstico y disminuye el margen de error.

- Llama la atención y facilita la detección del riesgo en orden a la prevención.
- Permite al trabajador relacionar su enfermedad actual con el trabajo que pudo realizar muchos años antes.
- Agiliza los trámites para acceder a las prestaciones.
- Permite la confección de estadísticas de sectores con riesgo de enfermedades profesionales.

El Real Decreto 1995/1978 de 12 de mayo aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social, modificado por:

- El Real Decreto 2821/1981, de 27 de noviembre, por el que se modifica el párrafo cuarto, punto tercero, del apartado d) del Real Decreto citado.
- La Resolución de 30 de diciembre de 1993 de la Secretaría General para la Seguridad Social, por la que se considera provisionalmente como enfermedad profesional la detectada en industrias del sector de aerografía textil de la Comunidad Autónoma de Valencia.

Los eventos reseñados, cuando surgen, proporcionan al trabajador, según la Ley 23/1994 de 20 de junio (LGSS) el derecho a insertarse, según su situación, en los diferentes tipos evaluatorios de incapacidades, que a continuación exponemos:

- Baja laboral
- Incapacidad temporal
- Incapacidad parcial o total para el trabajo habitual
- Invalidez absoluta
- Gran invalidez

La incapacidad temporal vino a sustituir a la incapacidad laboral transitoria, y a evitar la invalidez provisional que a veces producía conflictos médico-jurídicos.

Esta clasificación lleva implícita los periodos respectivos de carencia, y las prestaciones económicas incorporadas a cada caso.

En el ámbito legal, referido a las normas reguladoras de la valoración de las situaciones de incapacidad, se pueden distinguir tres etapas:

- Implantación y desarrollo de las denominadas Comisiones Técnicas Calificadoras

- Implantación, a partir de 1982, de las Comisiones de Evaluación de Incapacidades y Unidades de Valoración Médica de Incapacidades –Circular 1/86 (Insalud), Unidades de Valoración Médica (UVM) y Real Decreto 2069 de 24 de septiembre de 1982 (CEI)–
- Constitución y funcionamiento en 1995 de Equipos de Valoración de Incapacidades (EVI)

En la Ley 42/1994, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales Administrativas y de Orden Social, se establece que corresponde al Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), a través de los órganos que se determine y en todas las fases del procedimiento, declarar la situación de invalidez permanente.

Consecuentemente, en el Real Decreto 1300/1995 de 21 de julio se procede a unificar en el ámbito de responsabilidad del INSS el conjunto de competencias que, en materia de invalidez permanente, venían desarrollando los diversos organismos, así como a establecer los correspondientes órganos que en el futuro habrán de desarrollar las tareas de calificación de incapacidades.

En el Real Decreto referido se crean los Equipos de Valoración de Incapacidades, con encuadramiento orgánico y funcional en las Direcciones Provinciales del INSS y con las funciones siguientes:

- Examinar la situación de incapacidad del trabajador y formular al Director Provincial del INSS los dictámenes propuestos preceptivos y no vinculantes en materia de:
  - Anulación o disminución de la capacidad para el trabajo, por existencia de situaciones de invalidez permanente, calificación de estas situaciones, revisiones por agravación, mejoría o error diagnóstico y contingencias determinantes.
  - Procedencia o no de la revisión, por previsible mejoría, de la situación de incapacidad del trabajador, a efectos de lo establecido en el art. 48.2 del Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo.
  - Disminución o alteración de la integridad física del trabajador, por existencia de lesiones perma-

nentes no invalidantes causadas por accidente de trabajo o enfermedad profesional.

- Determinación del carácter común o profesional de la enfermedad que origina la situación de incapacidad temporal o muerte del trabajador, cuando le sea solicitado tal dictamen.
- Procedencia o no de prorrogar el periodo de observación médico en enfermedades profesionales.
- Efectuar el seguimiento de los programas de control de las prestaciones económicas de incapacidad temporal, y proponer al Director Provincial del INSS la adopción de medidas adecuadas, en coordinación con los restantes órganos competentes en esta materia.
- Prestar asistencia técnica y asesoramiento en los procedimientos contenciosos en los que sea parte el INSS en materia de incapacidades laborales, a requerimiento del Director Provincial correspondiente de dicho Instituto.

El procedimiento para iniciar un expediente de evaluación de la incapacidad, en orden al reconocimiento del derecho a las prestaciones económicas por invalidez permanente y a las indemnizaciones por lesiones, mutilaciones y deformidades de carácter definitivo no invalidantes, puede ser:

- De oficio, por propia iniciativa de la entidad gestora o como consecuencia de petición razonada de la Inspección de Trabajo y Seguridad Social, o del Servicio de Salud competente, para gestionar la asistencia sanitaria de la Seguridad Social.
- A instancia del trabajador.
- A instancia de las Mutuas de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales, de la Seguridad Social o de las empresas colaboradoras en aquellos asuntos que les afecte de forma directa.

Una vez iniciado el expediente, la instrucción del mismo requerirá los siguientes actos o informes preceptivos:

- Aportaciones de alta médica de asistencia sanitaria y del historial clínico (previo consentimiento del interesado o de su representante legal), remitido por el Servicio de Salud o, en su caso, por la Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades

Profesionales de la Seguridad Social o empresa colaboradora cuando se trate de afiliados que tengan cubierta la incapacidad temporal por dichas entidades o, en su defecto, informe de la Inspección Médica de dicho Servicio de Salud. Los funcionarios y demás personal que, en razón de la tramitación del oportuno expediente de invalidez, conozcan el historial clínico del interesado, están obligados a mantener la confidencialidad del mismo.

- Formulación del dictamen-propuesta, por el Equipo de Valoración de Incapacidades, que estará acompañado de un informe médico consolidado en forma de síntesis, comprensivo de todo lo referido o acreditado en el expediente, de un informe de antecedentes y de los informes de alta y cotización, que condicionan el acceso al derecho.
- Emitido el dictamen propuesta, se concederá audiencia a los interesados, para que aleguen cuanto estimen conveniente.
- Cuando las características clínicas del trabajador lo aconsejen, o resulte imposible la aportación de los documentos señalados en el primer acto citado (alta médica, historial clínico, etc), podrá solicitar la emisión de otros informes y la práctica de pruebas y exploraciones complementarias, previo acuerdo con los centros e instituciones sanitarias de la Seguridad Social u otros centros sanitarios.

Frecuentemente, y como consecuencia de las valoraciones de patologías, existen informes y dictámenes médicos por parte de los centros, empresas, o mutuas, que no coinciden en la valoración con las peticiones del perjudicado. El caso más repetido, y que creemos tiene una gran trascendencia, no sólo por el *presunto* error de diagnóstico, sino por el desconocimiento (al descartar el accidente o la enfermedad profesional) es la existencia hoy día de las llamadas enfermedades como consecuencia del trabajo, matizadas por la preexistencia o intercurencia y recogidas en la Ley vigente de Seguridad Social. Unas veces por intereses económicos y otras por *mala praxis* no se encuadran bien las patologías, provocando situaciones de indefensión con consecuencias físicas, psicológicas, económicas y laborales para el perjudicado.

## LA UNIÓN EUROPEA

Vamos a reseñar en términos generales su Derecho Fundamental. Dentro de las Fuentes del Derecho de la Unión Europea y para su mejor comprensión diremos que las instituciones comunitarias que tienen potestad normativa son: el Consejo; la Comisión de la UE; el Parlamento Europeo y el Banco Central Europeo.

Es criterio predominante en la doctrina distinguir dos grandes sustratos normativos en el Derecho de la Unión; el Derecho Primario (u originario) y el Derecho Derivado (o secundario). Junto a ellos, y con su tratamiento mucho menos homogéneo, se sitúa un tercer paquete de normas a las que normalmente se denomina Derecho Complementario (o supletorio, según otros).

El segundo substrato del derecho europeo está constituido por las instituciones Unión dotadas de poder legislativo, que son: el Consejo, la Comisión y el Parlamento Europeo, y recibe el nombre de Derecho Derivado como hemos reseñado. Las normas que constituyen este Derecho derivado son los Reglamentos, Directivas, Decisiones, Recomendaciones y Dictámenes (art. 249 del TCE).

**El Reglamento** tiene un alcance general y sus destinatarios no están individualmente determinados. Es obligatorio en todos sus elementos y es directamente aplicable en cada Estado miembro.

**La Directiva** es un acto normativo cuyos destinatarios son los Estados miembros; afecta sólo a los resultados propuestos, dejando libertad a los Estados miembros respecto de la forma y método para lograrlos. Así se desprende del párrafo 3º del art. 249 del TCE. Se caracteriza porque sus destinatarios son los Estados, a diferencia de los Reglamentos cuyos destinatarios son los particulares. Los Estados miembros tienen la obligación de trasponer la Directiva, es decir, de dictar normas internas que concreten el contenido de aquella. La Directiva obliga en cuanto al resultado que debe conseguirse.

Acabamos de decir que los Estados miembros tienen la obligación de dictar normas internas que concreten el contenido de las Directivas. Los Estados pueden elegir el *medio* que estimen conveniente (Ley, Reglamento, etc.) pero están vinculados por la Directiva, es decir, deben trasponer el contenido esencial de la misma, de manera que

ésta resulte de aplicación uniforme en toda la Unión. Lo más frecuente es que las Directivas tengan por destinatarios a la totalidad de los Estados miembros, a los cuales se les concede un plazo (dieciocho, veinticuatro meses, ...) para darles cumplimiento.

**Las Decisiones** son actos casi normativos de carácter particular, obligatorios en todos sus elementos, si bien tan sólo para los destinatarios de las mismas. Así se desprende del párrafo 4º del artículo 249 del TCE. Cabe decir que las Decisiones, al igual que los Reglamentos y las Directivas, deben ser motivadas (art. 253 TCE), subrayando Boulois que el Tribunal Europeo es más exigente en la necesidad de motivación de las Decisiones que en la de actos normativos de alcance general.

**Las Recomendaciones y los Dictámenes** son actos no vinculantes (párrafo 5º del art. 249 del TCE) y, por ende, no son fuente de Derecho. Pero no cabe decir que unas y otras carezcan de relevancia jurídica. En cuanto a la distinción entre ambas, podemos señalar que las primeras contienen básicamente una invitación a actuar, mientras que las segundas se limitan a expresar una opinión.

El tercer grupo importante del Derecho de la Unión vendría dado por un conjunto heterogéneo de fuentes del Derecho a las cuales sólo presta unidad el criterio negativo de no ser derecho primario ni derecho derivado. Podemos distinguir, no obstante, dentro de éste substrato, dos grandes grupos diferenciados de normas. El primero estaría constituido por normas que se inscriben en el marco del Derecho Internacional. El segundo incluiría las, a veces, discutidas fuentes del Derecho en general (jurisprudencia y principios generales), que tienen también su manifestación, con alguna modulación particular, en el ámbito del Derecho de la Unión Europea.

En el primer grupo cabe reseñar los Acuerdos, concluidos por los Estados miembros entre sí, destinados a regular determinados aspectos de interés comunitario.

En el segundo grupo tienen relevancia los principios generales y la jurisprudencia; ésta última, como señala J. Boulois, emana del Tribunal de Justicia, y su importancia radica en que dicho Tribunal tiene el monopolio de la interpretación auténtica del Derecho de la Unión por la

vía de los artículos 234 del TCE y 150 del TCEEA.

El efecto directo de los Reglamentos no ofrece duda; ahora bien, en relación con las Directivas, se pensó que no podían producir efectos hasta que fueran transpuestas al Derecho interno de los países miembros de la Unión. No obstante, el Tribunal de Justicia, a partir de 1970 (Sentencia de Saló de 17 de Diciembre de 1970) y de forma reiterada ha ido admitiendo el efecto directo de las Directivas en determinadas circunstancias y cuando conviven estos dos requisitos:

- Que haya vencido el plazo concedido a los Estados miembros para la transposición.
- Que la Directiva sea suficientemente precisa.

No obstante, en el caso de que a la directiva le falte este requisito pero al particular le produjera daños la no transposición en tiempo, el Estado está obligado a reparar los daños (Sentencia Francovich, de 19 de noviembre de 1991).

La aplicación directa de las Directivas se ha sostenido por el Tribunal con diferentes matizaciones.

En primer lugar, ha distinguido entre eficacia directa horizontal y eficacia directa vertical; es decir, eficacia entre particulares y eficacia entre particulares y el Estado.

- Respecto a la eficacia horizontal, tuvo relieve la Sentencia Marshall de 26 de febrero de 1986.
- En relación a la eficacia vertical, resaltamos la Sentencia Pretore de Saló, de 11 de junio de 1989.

En segundo lugar, ha declarado el Tribunal que la aplicación directa solo podrá determinarse respecto de preceptos concretos de la Directiva que debe llevar a cabo el juez nacional (Sentencia Simmenthal, de 9 de marzo de 1978).

Finalmente, en tercer lugar ha declarado que, aunque es el Estado el único obligado a la transposición de las directivas, el efecto vertical puede hacerse efectivo frente a entidades regionales (autonómicas) y locales, e incluso frente a empresas públicas (Sentencia Fratelli Costanzo, de 22 de junio de 1989).

La Unión Europea recoge, como es lógico, los problemas y situaciones de unos veinticinco Estados miembros.

España suscribió con fecha 12 de junio de 1985 el Tratado de Adhesión, así como el Acta relativa a las condiciones de Adhesión, cuya entrada en vigor se produjo el 1 de Enero de 1986. La adhesión de España supuso, por tanto, la aceptación del Derecho Comunitario en su totalidad, su aplicación directa por los Jueces y Tribunales españoles y la primacía del mismo sobre el derecho español.

La incorporación de España a la Comunidad Económica Europea conllevó pues, por un lado, la aplicación directa y primordial del Derecho Comunitario, y por otro la necesidad de adaptar nuestro derecho al Derecho europeo.

La primera adaptación general de nuestro Ordenamiento al Derecho Comunitario se realizó empleando la técnica del decreto legislativo; la Ley 47/1985 de 27 de diciembre estableció las Bases de delegación al Gobierno para la aplicación del Derecho de las Comunidades Europeas. Al efecto, la Base segunda, consideró como Bases para su desarrollo por distintos decretos legislativos, las directivas y demás normas de Derecho Comunitario cuya aplicación exija la promulgación de normas internas con rango de ley. Asimismo, se determinaron en un anexo las normas españolas con rango de ley que deberían adaptarse a las Directivas y otras normas comunitarias, concediendo al efecto un plazo de seis meses.

El deber de adaptar el derecho español al europeo no supone un título competencial específico a favor del Estado, sino que la entidad competente para realizar la adaptación del Derecho Nacional al comunitario es aquella que ostente la competencia para legislar sobre la materia de que se trate, pudiendo ser por tanto el propio Estado o las comunidades autónomas (así lo ha declarado el Tribunal Constitucional en las sentencias 227/1988 de 29 de noviembre y 252/1988 de 20 de Diciembre).

El Tribunal Supremo ha declarado que "*los Reglamentos y Directivas comunitarias, tienen el valor de leyes marco, cuya primacía sobre las leyes internas y efecto directo en su caso no puede ser disentido*".

Son aplicación específica a las contingencias laborales sobre accidentes de trabajo y enfermedades profesionales las prestaciones, no el concepto; se hallan regulados en los Reglamentos

1408/71 y 574/72, modificados y actualizados en su momento por el Reglamento 2001/83 del Consejo de la UE.

El Reglamento 1408/71 se refiere a la aplicación de los Regímenes de Seguridad Social a los trabajadores por cuenta ajena, a los trabajadores por cuenta propia y sus familias, que se desplacen dentro de la Comunidad.

En este Reglamento se estudian diversas expresiones:

- *Residencia* significa la estancia habitual.
- *Estancia* significa la estancia temporal.
- *Institución* significa, para cada Estado miembro, el organismo o la autoridad encargada de aplicar la totalidad o parte de la legislación.
- *Institución competente* puede designar:
  - La institución a la cual el interesado esté afiliado en el momento de la solicitud de prestaciones.
  - La institución de la cual el interesado tiene derecho a prestaciones o tendría derecho a ellas si residieran, él o los miembros de su familia, en el Estado miembro donde se encuentra esta institución.
  - La institución designada, por la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

- *Estado competente* designa el Estado miembro en cuyo territorio se encuentra la institución competente.

- Este Reglamento tiene normas concretas referentes a las enfermedades profesionales; así:

- Cuando la víctima de una enfermedad profesional haya ejercido una actividad que pueda provocar dicha enfermedad, bajo las legislaciones de dos o varios Estados miembros, las prestaciones serán concedidas al amparo, exclusivamente, de la legislación del último de estos Estados cuyas condiciones se satisfagan.

- Si hay que cumplir el requisito de que el diagnóstico clínico haya sido aplicado por primera vez en un Estado determinado, se cumplirá respecto a dicho Estado si ha sido realizado por primera vez en el territorio de otro Estado miembro.

- Respecto a la posible agravación de una enfermedad profesional, si el

interesado no ha ejercido bajo la legislación de otro Estado miembro una actividad profesional que pueda provocar dicha agravación, la institución competente del primer Estado vendrá obligada a hacerse cargo de las prestaciones, teniendo en cuenta la agravación con arreglo a lo dispuesto en la legislación que aplique.

- Si desde que disfruta de las prestaciones el interesado ha ejercido una actividad de la índole antes indicada bajo la legislación de otro Estado miembro, la institución competente del primer Estado vendrá obligada a hacerse cargo de las prestaciones, sin tener en cuenta la agravación con arreglo a lo dispuesto en la legislación que aplique. La institución competente del segundo Estado miembro concederá al interesado un suplemento de cuantía.

El Reglamento 574/72, dado para la aplicación de las diferentes modalidades de Reglamento 1408/71, determina que:

El procedimiento en caso de exposición al riesgo de enfermedad profesional en varios Estados miembros será:

- El reparto de coste de las prestaciones en metálico, en caso de algún tipo específico de enfermedad.
- Requerir datos, en los supuestos de agravación de la enfermedad profesional.

El accidente de trabajo y la enfermedad profesional no tienen, en las normas de la Unión, una definición uniforme. Con carácter general, la responsabilidad de las consecuencias del accidente de trabajo o enfermedad profesional vienen dirigidas al Estado en el que se produce el accidente de trabajo o el riesgo que ocasiona la enfermedad profesional. La institución del Estado en que reside temporalmente el trabajador satisface las prestaciones reconocidas a éste por el otro Estado miembro, y a cargo del mismo.

El accidente de trabajo *in itinere* ocurrido en el territorio de cualquier Estado miembro distinto de aquel a quien corresponde la responsabilidad de la prestación se considera como ocurrido en éste último.

Son dignas de citar las Recomendaciones de la Comisión de 23 de julio de 1962 y de 20 de julio de 1966, que contienen sugerencias relativas a la adopción de una lista europea de enferme-

des profesionales, y que éstas estén distribuidas en cinco apartados. Podemos citar al respecto la sentencia del Tribunal de Justicia (sala segunda) de 13 de diciembre de 1989 (Actualidad laboral nº 301), suscitada por el Fondo de Enfermedades Profesionales de Bruselas, que había denegado a un trabajador italiano inmigrante el reconocimiento de una enfermedad de Dupuytren que padecía como enfermedad profesional, al no estar incluida en la lista belga de enfermedades profesionales, pero que puede asimilarse a una de las incluidas en la lista europea, cuya introducción al derecho nacional preconizaban las Recomendaciones de 23 de julio de 1962 y 20 de julio de 1966. Se planteaba por el órgano belga al Tribunal Comunitario si el hecho de figurar en las Recomendaciones tal enfermedad, no recogida en el derecho nacional, creaba derecho en beneficio de los particulares, invocable por éstos ante los respectivos órganos jurisdiccionales. El criterio del Tribunal Comunitario es que las indicadas Recomendaciones no crean derechos para los justiciables que estos puedan invocar ante los jueces nacionales, pero que se deben tener en cuenta las mismas a efectos de resolver los litigios, sobre todo cuando las Recomendaciones puedan aclarar la interpretación de otras disposiciones nacionales o comunitarias.

Con la elaboración de una lista europea de enfermedades profesionales se persiguen en particular tres grandes objetivos:

- Conocer mejor éste fenómeno a nivel europeo.
- Reforzar la prevención
- Ayudar a los trabajadores afectados, que podrán probar con más facilidad la relación entre su actividad profesional y su enfermedad, y solicitar una indemnización.

Mediante la Recomendación 2003/670/CE de la Comisión, de 19 de septiembre de 2003, relativa a la lista europea de enfermedades profesionales, la Comisión recomienda a los Estados miembros, sin perjuicio de las disposiciones nacionales más favorables, que introduzcan en sus disposiciones nacionales la lista europea del Anexo I; que tengan en cuenta todas las reseñas de información médica sobre las enfermedades de la lista europea, y proporcionen toda la información útil sobre las enfer-

medades o agentes patógenos reconocidos en su legislación nacional, cuando lo solicite otro estado miembro; que promuevan una contribución activa de los sistemas nacionales de salud a la prevención de las enfermedades profesionales, en particular mediante una mayor sensibilización del personal médico; y que introduzcan un sistema de recogida e intercambio de datos sobre la epidemiología de las enfermedades descritas en su Anexo II, en particular promoviendo la investigación. No obstante, compete a los Estados miembros fijar por sí mismos los criterios para el reconocimiento de cada enfermedad profesional.

Esta Recomendación, que sustituye a la Recomendación 90/326/CEE de la Comisión, de 22 de mayo de 1990, relativa a la adopción de una lista europea de enfermedades profesionales, atiende a la necesidad de tener en cuenta el progreso científico y técnico en este ámbito, de disponer de un instrumento actualizado con vistas a la próxima ampliación, y de responder a la especial importancia que "*la nueva estrategia de salud y seguridad en el trabajo 2002-2006*" concede a la prevención intensificada de las enfermedades profesionales.

A partir de la información enviada por los Estados miembros, la Comisión examinó la situación en que se encontraba la aplicación de la Recomendación de 1990, y considera que actualmente resultaría prematuro proponer una disposición legal vinculante en sustitución de dicha Recomendación. No obstante, preveía estudiar dicha posibilidad con ocasión de la actualización de la lista europea en el año 2001.

La última modificación es de abril de 2004

## CONSIDERACIONES FINALES

En España, el cuadro de enfermedades profesionales está incompleto, y debería adaptarse a las recomendaciones de la Unión Europea.

La mayoría de las bajas médicas, aunque muchas veces estén directamente relacionadas con la actividad profesional, se dan por enfermedades habituales [contingencia común] o por accidentes [contingencia profesional]. La ley va por detrás de las enfermedades, ya que las de la lista oficial provocan una parte ínfima de las bajas médicas. Se dan bajas catalogadas como contingencia común cuando no lo son, y no olvi-

demos el sonado olvido de las enfermedades del trabajo, recogidas en la LGSS del 94, a las que no se tiene en cuenta en los informes.

Muchas bajas laborales acaban en los juzgados para que se demuestre que la causa es profesional y conseguir así una indemnización mayor.

Ya están apareciendo las sentencias favorables de bajas provocadas por *mobbing* [acoso moral], aunque todavía están siendo recurridas y no han llegado a tribunales superiores, no existiendo jurisprudencia.

El caso de *burn-out* [síndrome del quemado] se puede llegar a considerar como contingencia profesional siempre que se demuestre la causa-efecto; como en las sentencias favorables que ya ha habido con enfermeras que trabajaban en las Unidades de Vigilancia Intensiva (UVI).

En el futuro, los retos son el envejecimiento precoz, la insatisfacción y la fatiga de los trabajadores, que son aspectos que provocarán, como explica De la Gala, la mayoría de las enfermedades laborales del futuro.

El tecnoestrés, por otro lado, afecta a personas obligadas a reciclarse en las nuevas tecnologías. Otros profesionales se ven afectados por la fatiga crónica, o problemas músculo-esqueléticos, sin olvidar la gripe del *yuppie* que aparece en personas adictas al trabajo, provocando fuertes dolores de cabeza, irritabilidad, sensación de cansancio permanente y pérdidas de memoria.

La promoción del bienestar en el trabajo no se puede conseguir exclusivamente a través de la política de salud y seguridad, sino que está relacionada con otros planteamientos unitarios, como la estrategia europea de empleo, la salud pública y la comercialización de los equipos de trabajo y de los productos químicos, así como con otras políti-

cas destinadas a la protección, que se basan en medidas preventivas.

La aplicación efectiva del Derecho de la Unión Europea es una condición necesaria para mejorar la calidad del entorno del trabajo. La Comisión tiende a promocionar una estrecha colaboración entre las autoridades nacionales y una aplicación correcta y equivalente de las Directivas. Procurar una mejora en la calidad de realización del trabajo, que evite las contingencias laborales y los riesgos.

En el planteamiento de "*la estrategia comunitaria de salud y seguridad en el trabajo (2002-2006)*", la Comisión, en la comunicación de 11 de marzo de 2002, recuerda las tres exigencias que deben cumplirse para garantizar un entorno de trabajo seguro y saludable:

- La consolidación de la prevención de riesgos.
- Una mejor aplicación del Derecho existente
- Y un planteamiento global de bienestar en el trabajo.

El Consejo Europeo de Lisboa señaló que Europa está viviendo una transición caracterizada por profundos cambios que afectan a la población activa, a las formas de empleo y a los riesgos en el lugar de trabajo.

Por tanto, podemos concluir que el aumento de población provocado por la inmigración y otros eventos, la cantidad de nuevas situaciones que llevan como causa al efecto de enfermar, y los grandes desniveles económicos, imponen la necesidad de estudiar la conflictiva situación de la actualidad laboral e instaurar normas europeas y nacionales que persigan el máximo equilibrio en las contingencias laborales y su delimitación precisa, no sólo para evitarlas, sino también para corregirlas con los instrumentos médico-jurídicos pertinentes.

## BIBLIOGRAFÍA

### España

- Boletín Oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995
  - Constitución Española, 1978
  - Insalud, Circular 1/86.
  - Ley de Accidentes de Trabajo de 1900
  - Ley de Bases de la Seguridad Social, 1963
  - Ley 47/1985 de 27 de diciembre de Bases de delegación al Gobierno para la aplicación del Derecho de las Comunidades Europeas
  - Ley 42/1994 de Medidas Fiscales Administrativas y de Orden Social, de 30 de diciembre, 1994
  - Ley de Prevención de Riesgos Laborales, 1995
  - Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo.
  - Real Decreto 2821/1981, de 27 de noviembre.
  - Real Decreto 2069/1982, de 24 de septiembre (CEI)
  - Real Decreto 1300/1995 de 21 de julio
  - Secretaría General para la Seguridad Social, Resolución de 30/12/1993.
  - Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo.
  - Texto Refundido de la Ley General de Seguridad Social, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de junio del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, 1994
- ### Europa
- Recomendaciones de la Comisión de 23 de julio de 1962 y de 20 de julio de 1966
  - Recomendación 90/326/CEE de la Comisión, de 22 de mayo de 1990, relativa a la adopción de una lista europea de enfermedades profesionales
  - Recomendación 2003/670/CE de la Comisión, de 19 de septiembre de 2003, relativa a la lista europea de enfermedades profesionales
  - Reglamentos 1408/71 y 574/72, modificados y actualizados en su momento por el Reglamento 2001/83 del Consejo de la UE.
  - Tratado de Adhesión de España a la Comunidad Económica Europea, de 12 de junio de 1985.
  - Tratado de la Constitución Europea, 2004

# Valoración legal de la profesionalidad médica: El delito de intrusismo

## Legal assessment of medical professionalism: The offence of encroachment

Dra. Pilar Aguado

*Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza*

### RESUMEN

Se inicia el artículo abordando las diferentes formas de ejercicio profesional de la medicina en España (privada o colectiva), así como las condiciones y requisitos necesarios para el ejercicio profesional: titulación y colegiación.

A continuación se aborda el problema del ejercicio ilegal de la medicina, generalmente en forma de intrusismo, citando los principales casos jurisprudenciales. El origen de este problema puede ser tanto de personas extrañas a la profesión como de otros profesionales sanitarios, estudiándose aquí el problema que se genera con las especialidades y analizando los principales criterios usados en la jurisprudencia, así como midiendo la importancia de la organización colegial a estos efectos.

Para finalizar se estudia el tratamiento jurídico actual de las medicinas alternativas, planteando el horizonte hacia el que se dirige la situación en nuestro país.

### PALABRAS CLAVE:

Intrusismo, colegios profesionales, especialidades médicas, medicinas alternativas.

### SUMMARY

This article begins approaching the different forms from professional exercise of the medicine in Spain (private or collective), as well as the necessary conditions and requirements for the professional exercise: Graduate and collegiation.

The problem of the illegal exercise of the medicine, through professional interference form, is approached by the main jurisprudences cases. The origin of this problem can be originated because of strange people to the profession, like of other sanitary professionals, studying here the problem that is generated with medical specialties and analyzing the main jurisprudence, as well as measuring the importance of the collegiation to this end.

Finally, the present legal treatment of alternative medicines is studied, raising the horizon towards which the situation in Spain goes.

### KEY WORDS:

Professional interference, collegiation, medical specialties, alternative medicines.

Las necesidades sanitarias nacionales reclaman una atención que, sobre todo, ha de ser desarrollada por profesionales médicos. Además, es lógico que estén reguladas por un conjunto de normas que hacen que el médico como profesional aparezca íntimamente inscrito en el círculo del Derecho. La relación médico-paciente, o acto médico, tiene un perfil científico, ya que el médico aplica sus conocimientos para reponer la salud o preservarla, y un perfil contractual patrimonial, del que deriva la prestación de servicios con sus derechos y deberes por ambas partes.

### FORMAS DE EJERCICIO PROFESIONAL

En un principio el acto médico tuvo un sentido individual y paternalista, pero en el momento actual la evolución de la ciencia médica y las derivaciones sociales que tiene dicho acto han condicionado una medicina de equipo; frente al acto médico directo, en la actualidad está el indirecto.

Así, la medicina individual está representada por el ejercicio libre o privado. La ley General de Sanidad de 25 de abril de 1986, en su artículo 88, reconoce el derecho al ejercicio libre de las profesiones sanitarias de acuerdo con lo

establecido en los artículos 35 y 36 de la Constitución.

**Medicina privada:** En ella se da la pureza del contrato por arrendamiento de servicios, con las conocidas características que regula para ellos el Código Civil (bilateral, consensuado, oneroso para las partes aunque puede ser gratuito). No cambia su carácter el que sea normalmente de carácter verbal. Basta que el paciente reclame los servicios del médico y éste inicie la prestación para que sea válido. Sí es cierto que, en determinados casos, podríamos hablar de un precontrato en que se estipulasen las bases de un contrato posterior.

El profesor Gisbert distingue en esta relación:

- Su carácter personal
- Su base en la confianza (libre elección)
- Su carácter continuado (conjunto de revisiones)
- No es un contrato de resultado y sólo engendra obligación de medios, aunque éstos deben ser óptimos en cuanto a moral y exigencia científica.

**Medicina colectiva.** Dentro de ella encontramos:

- **Medicina administrativa:** El médico presta sus servicios a través de la Administración Pública o del Estado. Hay que recordar que la Constitución implica a los poderes públicos para la protección de la Salud (artículo 43). En esta modalidad el médico es un funcionario de la Administración (central, autonómica o local) que acepta los derechos y deberes de los respectivos reglamentos y se somete al régimen jurídico del funcionariado. En este grupo están los médicos titulares al servicio de ministerios, ayuntamientos y diputaciones, y gran número de los médicos militares.
- **Medicina institucional:** El Estado tiene una administración institucional para la sanidad nacional, y gestiona a través de entes como el Insalud y el Instituto Social de la Marina las prestaciones sanitarias de la Seguridad Social. Estas instituciones tienen personalidad propia, y en ellas los médicos trabajan en régimen estatutario, interviniendo respecto a lo contencioso la jurisdicción laboral.
- **Medicina empresarial:** Relación del médico con las empresas del seguro

libre de enfermedad, bien por contrato civil de arrendamiento de servicios de carácter oficial o por contrato laboral.

- **Medicina fundacional:** Puede tener carácter caritativo o filantrópico, y se refiere al ejercicio profesional en centros de la Iglesia o de diverso patrimonio con esos fines. En ellos, el médico ejerce su profesión gratuitamente o por altruismo. No suele formularse contrato alguno, aunque existen reglamentaciones nacionales que afectan a éstas instituciones.

- **Medicina asociativa:** La forma más genuina es el equipo de salud, que ofrece un grupo de profesionales asociados. A ella se tiende desde la Conferencia de Alma-Ata en los Centros de Salud. Otra modalidad es el cooperativismo médico, y los igualatorios médicos agrupados como sociedades anónimas, contratos de sociedad mercantil, o bien de forma similar.

#### CONDICIONES Y REQUISITOS.

Para el ejercicio profesional de la medicina se necesitan ciertos requisitos legales:

- La titulación
- La colegiación

Estas dos peculiaridades, a las que se refiere el mencionado artículo 36 de la Constitución, se centran en el control del ejercicio profesional de los ciudadanos a través de dos parámetros o magnitudes concretas: La colegiación obligatoria y la ordenación de la profesión, con su manifestación en la regulación deontológica y disciplinaria. Y estas dos notas esenciales son las que, indistintamente, el Poder Judicial, el Tribunal Constitucional y el Tribunal Europeo de Derechos Humanos han utilizado para distinguir a los colegios profesionales de otros entes asociativos públicos y privados, y otorgarles unas peculiaridades propias como prevé la Constitución.

La obligatoriedad de la colegiación ha sido señalada por diversas leyes, y sancionada por sendas sentencias del Tribunal Constitucional. Destaca la Ley de Bases de Sanidad de 25 de noviembre de 1986, en su base 14, dispone la colegiación obligatoria, que también fue determinada por la Ley 2/1974 de 13 de febrero sobre colegios profesionales, modificada por la Ley 74/1978 de 26 de diciembre y, con carácter específico

para la profesión médica, por el Real Decreto 1.018/1980. Esta normativa legal ha quedado reflejada por los Estatutos Generales de la Organización Médica Colegial.

La jurisprudencia del Tribunal Constitucional es contestataria en defensa de la obligación de colegiación. El problema se acentúa ante la plena libertad de tránsito para los profesionales en la Comunidad Europea desde el día 1 de enero de 1993, puesto que en algunos de los países miembros esos colegios tienen rango de corporaciones públicas y en otros son asociaciones privadas. En unos se admite el pluralismo asociativo y en otros no. La ley española en esta materia no admite equívocos: los colegios son corporaciones de derecho público de inscripción obligatoria, y no cabe el pluralismo. La Constitución impone que los colegios profesionales sean democráticos, pero remite a una ley ordinaria su regulación, la admisión de la colegiación obligatoria y la no admisión del pluralismo asociativo. Y si bien su constitucionalización ha sido ratificada por el Tribunal Constitucional, ello no significa que no lo fuera una nueva ley que admitiera la libertad de colegiación.

En cuanto a medidas liberalizadoras en materia de colegios profesionales, el título del Decreto-Ley 5/1996 de 7 de junio es bien expresivo (*De medidas liberalizadoras en materia de suelo y de colegios profesionales*). Sentaba en su preámbulo el espíritu de reforma de la Ley de Colegios Profesionales: "*Se modifican determinados aspectos de la regulación de la actividad de los profesionales que limitan la competencia, introduciendo rigideces difícilmente justificables en una economía desarrollada.*" Los medios para cumplir aquel fin también se expresan en el preámbulo del Decreto-Ley: "*En primer lugar, con carácter general, se reconoce la sujeción del ejercicio de las profesiones colegiadas al régimen de libre competencia. En segundo lugar, se establece que el indispensable requisito de colegiación deberá únicamente realizarse en el colegio territorial correspondiente al domicilio del profesional. Finalmente, se elimina la potestad de los Colegios Profesionales para fijar honorarios mínimos, si bien podrán establecer baremos de honorarios orientativos.*"

## EJERCICIO ILEGAL. INTRUSISMO.

Las actuaciones profesionales médicas están reservadas exclusivamente a su realización por médicos, prueba de la alta cualificación técnica y científica que requieren adquirir, apartando por ello a quienes no reúnen las condiciones de ser facultativos con la titulación correspondiente, especialista en su caso, dado de alta en el colegio profesional respectivo y autorizado expresamente por la Administración para determinadas prácticas (obligaciones fiscales). Todo ello se corresponde con el ejercicio exclusivo reconocido a los médicos y con la consiguiente protección penal del mismo, frente a injerencias de personas ajenas a la profesión o no suficientemente acreditadas. El incumplimiento de los requisitos señalados da lugar al ejercicio ilegal de la profesión.

El artículo 403 del Código Penal dice: *“El que ejerciere actos propios de una profesión sin poseer el correspondiente título académico expedido o reconocido en España de acuerdo con la legislación vigente, incurrirá en la pena de multa de seis a doce meses. Si la actividad profesional desarrollada exigiere un título oficial que acredite la capacitación necesaria y habilite legalmente para su ejercicio, y no se estuviere en posesión de dicho título, se impondrá la pena de multa de tres a cinco meses. Si el culpable, además, se atribuyese públicamente la cualidad de profesional amparada por el título referido, se le impondrá la pena de prisión de seis meses a dos años.”*

Este artículo afecta, pues, directamente al intrusismo de los que carecen de titulación académica, y puede analizarse de acuerdo con los siguientes criterios:

### I. Naturaleza del acto médico

De acuerdo con lo establecido por el Comité de Expertos en problemas legales del Consejo de Europa, puede aceptarse la siguiente definición del acto médico: *“Toda clase de tratamiento, intervención o examen con fines diagnósticos, profilácticos, terapéuticos o de rehabilitación, llevados a cabo por un médico o bajo su responsabilidad”*. Esta definición, trasladada a un plano técnico, significa que el acto médico es cualquier actividad de investigación, diagnóstico, prescripción, tratamiento y rehabilitación de la salud y/o de la enfermedad de la persona. El acto médico sólo puede ser llevado a cabo por profesio-

nales en posesión del correspondiente título académico, que es garantía oficial de aptitud científica, y que figuren inscritos en la disciplina colegial que, al mismo tiempo, garantiza el cumplimiento de las prescripciones corporativas del Estado.

El acto médico, como integrante del ejercicio profesional, está regulado por un conjunto de normas jurídicas que hacen que el facultativo, como profesional, aparezca implícitamente inscrito en el ámbito del Derecho.

### II. Jurisprudencia

La jurisprudencia sobre delitos de intrusismo es amplia. Citamos a continuación algunos ejemplos: *“El propósito del legislador fue [...] prevenir el peligro que pudieran crear persona imperitas o indoctas, con sus actividades intrusas en campos en que, por los intereses puestos en juego, es exigida una preparación técnica y práctica acreditada mediante la posesión del correspondiente título, o reconocida por disposición legal o convenio internacional; y si toda ingerencia en el área de profesiones aludidas en la norma está vedada, con mayor fundamento ha de estarlo en la medicina, por los altísimos valores sobre los cuales opera y que tanto pueden sufrir con inadecuadas prescripciones o tratamientos, como por impedir o retardar la intervención del verdadero médico; [...] para su existencia no precisa un resultado lesivo, ni habitualidad en los actos de orden profesional, sino que se produce por la realización de uno solo, en cuanto corresponda y sea propio y característico de la profesión usurpada y aunque no se demande ni se perciba retribución, por no ser el móvil económico elemento de tipo penal, que fue creado primordialmente, según se ha dicho, para obviar los riesgos del hacer por personas sin capacitación tareas reservadas a quienes son tenidos legalmente como diestros, y en razón a que el daño que se trate de impedir tanto puede producirse con o sin la percepción del precio”* (Sentencia de 1 de diciembre de 1970).

*“El procesado se dedica habitualmente a recibir en su domicilio a personas enfermas que voluntariamente acuden a él y a quienes, tras un examen más o menos somero, diagnóstica y receta, no sólo conocimientos de hierbas que él mismo suministra, sino también produc-*

*tos farmacéuticos”* (Sentencia de 18 de octubre de 1978)

*“El acusado ha ejercido los actos de especialidad de alergología sin título homologado, y con base en el certificado de la Universidad René Descartes de París, que constituye un diploma que al haber sido otorgado por una universidad francesa, no pueden pretender los que lo obtienen la calificación de médico especialista, ya que la alergología en Francia no es considerada una especialidad a diferencia de lo que sucede en España”* (Sentencia por un delito de intrusismo profesional, Donostia, 4 de diciembre de 1997).

*“Dadas las peculiaridades que reviste la especialidad de estomatólogo, ha sido esta la que con más frecuencia ha sufrido el intrusismo profesional. Así, las labores de los protésicos deben de ser siempre encargadas, reconocidas y visadas por odontólogos profesionales, sin cuyo requisito se estimarán constitutivas de delito de usurpación de funciones”* (Sentencia de 26 de febrero de 1981).

El Tribunal Supremo estima que no se puede obtener autorización administrativa para la apertura de un establecimiento de herboristería como centro sanitario. (Tribunal Supremo. Sala de lo Contencioso-Administrativo. Sentencia de 18 de noviembre de 2002. Ponente Excmo. Sr. D. Rafael Fernández Montalvo.)

El Tribunal Supremo estima que el título de psicólogo especialista en psicología clínica, creado a partir del real decreto 2490/1998, no invade el núcleo competencial de la profesión médica. (Tribunal Supremo. Sala de lo Contencioso-Administrativo. Sentencia de 7 de octubre de 2002. Ponente Excmo. Sr. D. Rafael Fernández Montalvo.)

El T.C. concede el amparo a una odontóloga al ser condenada por intrusismo, sin considerar la resolución del procedimiento seguido para la homologación de su título de Doctor en Odontología por el extinto español de Odontología. (Sentencia del Tribunal Constitucional nº 255/2000, de 30 de octubre de 2000)

Matizando, podemos decir que en el delito de usurpación de funciones o intrusismo pueden intervenir tanto personas extrañas a la profesión o legas como profesionales sanitarios con titula-

ción inferior, o médicos mismo que carecen del título de especialistas.

En el campo de los profesionales sanitarios con titulación inferior, podemos citar un caso muy frecuente, como es la autorización a las ópticas para revisar la vista en lugar del oftalmólogo, como medio de aligerar las listas de espera de especialistas, remitiendo desde los centros de atención primaria a éstos profesionales que nunca pueden hacer un estudio del paciente y diagnosticar cualquier patología, que es competencia absoluta del especialista. La población no tiene porqué saber en muchos casos, dado el nivel de conocimientos, la diferencia existente y la posible mala praxis que llevaría a una actuación delictiva. Quede apuntado en estas palabras un problema grave, que puede tener muy malas consecuencias dentro de la Seguridad Social.

El Diario Médico de 3 de noviembre de 2005 hace referencia a la confirmación por el TSJ de Castilla y León da una resolución de la Administración Pública en la que se sancionaba a un médico oftalmólogo que era titular a su vez de una óptica y de una clínica situadas en el mismo inmueble. Por su parte, el reglamento de la Organización Médica Colegial prohíbe *"ponerse de acuerdo con otros médicos, farmacéuticos, matronas, practicantes u ópticos para lograr fines utilitarios ilícitos o atentatorios a la corrección profesional"*.

Otra sentencia destacable es la del Tribunal Supremo, Sala de lo Contencioso-Administrativo, de 2 julio de 2004 (Recurso núm. 1089/2002, ponente: Excmo. Sr. D. Rafael Fernández Montalvo), que desestima todos los motivos alegados por la representación procesal del Colegio Oficial de Médicos de [...], contra la sentencia, de fecha 2 de noviembre de 2001, dictada por la Sala de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Superior de Justicia de Las Islas Baleares.

En el hecho primero de la demanda se sostenía que *"del contenido de la orden se desprende una clara invasión de competencias profesionales de los médicos oftalmólogos, como es la determinación de las capacidades visuales del ser humano y prescripción de prótesis oculares correctoras que no son competencia legal de los ópticos"*.

Los dos primeros motivos de casación tienen como premisa que la norma-

tiva vigente, integrada por las normas que se citan en el primer motivo, reconocen a los ópticos funciones optométricas, entendiendo por tales la medición de la graduación de los cristales o lentes ópticas, pero no refractometría del ojo humano, y que la Orden impugnada infringe tales normas y el artículo 43 CE, al establecer la necesidad de que los establecimientos de óptica dispongan del instrumental preciso para la determinación de la refracción y de un registro de prescripciones. No puede compartirse la tesis que sustenta dichos motivos, pues los ópticos-optometristas son *"diplomados universitarios en óptica y optometría que desarrollan las actividades dirigidas a la detección de los defectos de la refracción ocular, a través de su medida instrumental, a la utilización de técnicas de reeducación, prevención e higiene visual, y a la adaptación, verificación y control de las ayudas ópticas"*. Así aparece hoy reflejado en el artículo 7, dedicado a los diplomados sanitarios, de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

La conclusión expuesta es bastante para desestimar los dos primeros motivos de casación. Pero además pueden añadirse, entre otras, las siguientes razones:

- Las complejas relaciones internormativas que se producen entre los ordenamientos estatal y de las comunidades autónomas no puede explicarse sobre la base del principio de jerarquía. Aparece, por el contrario un principio esencial de relación internormativa, cual es el principio de competencia. [...] Las normas autonómicas, surgen en ámbitos competenciales reservados en favor de la respectiva Comunidad Autónoma por la Constitución y los Estatutos (arts. 143 y 147), por las Leyes orgánicas de transferencia o delegación de facultades (art. 150.2) y por las Leyes marco (art. 150.1 y 3). Dentro de esos ámbitos de autonomía las Leyes y reglamentos del Estado no están supraordenados a las normas autonómicas antes bien están excluidos, por virtud de la reserva constitucional o legal [...].
- La sentencia del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas (TSJCE, en adelante) de 1 de febrero de 2001, Asunto C-108/1996 (Mac

Quen), resuelve dos cuestiones prejudiciales planteadas por el Tribunal de premiér instance de Bruxelles y declara que «En el estado actual del Derecho comunitario el artículo 52 del Tratado CE (actualmente 43 CE, tras su modificación) no se opone a que las autoridades competentes de un Estado miembro interpreten el Derecho nacional relativo a la medicina de tal forma que, en el marco de la corrección de defectos puramente ópticos de la vista del cliente, su examen objetivo, es decir, un examen que no utiliza un método por el que únicamente el cliente determina por sí mismo los defectos ópticos que padece, se reserve, por razones basadas en la protección de la salud pública a una categoría de profesionales que dispone de una capacitación específica como los oftalmólogos, con exclusión, especialmente, de los ópticos que no sean médicos. Corresponde al órgano jurisdiccional nacional apreciar, con respecto a las disposiciones del Tratado relativas a la libertad de establecimiento, así como a las exigencias de la seguridad jurídica y de la protección de la salud pública, si la interpretación del Derecho interno dada a este respecto por las autoridades nacionales competentes sigue siendo una base válida para los procesos incoados en el litigio principal». Pero una cosa es que la referida reserva a quienes disponen de una formación específica, como los oftalmólogos, y la exclusión de los ópticos que no sean médicos no sea contraria al artículo 52 (art. 43 actual) del Tratado, y otra bien distinta que la reserva venga impuesta por la norma europea. Todo lo contrario, es una decisión que el TJCE considera de la competencia de los Estados miembros: *"Aunque, a falta de tal armonización en lo que se refiere a las actividades que son objeto del proceso principal, los Estados miembros siguen siendo competentes, en principio, para definir el ejercicio de dichas actividades"*, respetando siempre al ejercer sus competencias las libertades fundamentales garantizadas por el Tratado.

Y, con independencia de las diversas soluciones que nos ofrece el Derecho comparado, ya hemos visto que la de nuestro ordenamiento ha sido la creación de una profesión de óptico-opto-

metrista para cuyo ejercicio se exige un diploma universitario cuya obtención comporta una formación académica y conocimientos suficientes, precisamente para la determinación del estado de la vista, a través de la medición física, y la utilización de medios físicos correctores y compensadores de las deficiencias observadas. Ello claro está, sin perjuicio de las competencias profesionales específicas de los oftalmólogos en relación con la patología del ojo y la visión (diagnóstico, tratamiento o rehabilitaciones de enfermedades del aparato de la visión).

### III. Especialidades:

Es otro punto importante a considerar. El intrusismo adquiere aquí caracteres propios, con conflictos legislativo y de jurisprudencia específicos.

La Constitución proclama el derecho fundamental de la autonomía universitaria. Pertenece a esta autonomía el derecho a expedir sus títulos y diplomas, y la elaboración y aprobación de los planes de estudio e investigación, sin perjuicio de la competencia del gobierno para establecer las directrices generales de los planes que deben cursarse para la obtención de los títulos que tengan carácter oficial y validez en todo el territorio nacional, según lo establecido en la Ley Orgánica 11/1983 de 25 de agosto de Reforma Universitaria.

De los tres ciclos en que se organizan los planes de estudio, la superación del segundo da derecho a la expedición del título de Licenciado que, de acuerdo con el Real Decreto 1496/1987 de 27 de noviembre, surte efectos académicos plenos y habilita para el ejercicio profesional.

No había ninguna disposición que confiriere el mismo carácter al especialista. Únicamente el Real Decreto 185/1985 de 23 de enero se refiere a los títulos oficiales de especialización no integrados en el doctorado y abiertos a los graduados universitarios de los distintos ciclos, que dan derecho al correspondiente título oficial de especialista con los efectos que se determinen reglamentariamente.

La formación médica especializada y la obtención del título quedaba regulada por el Real Decreto 127/1984 de 11 de enero, cuyo artículo primero establecía que el título de médico especialista, sin perjuicio de las facultades que asistan a

los licenciados en Medicina y Cirugía, sería obligatorio para utilizar de modo expreso la denominación de médico especialista, para ejercer la profesión con este carácter y para ocupar un puesto de trabajo en las instituciones públicas o privadas con tal denominación.

Se trata pues de una norma reglamentaria; de ahí que fuera impugnada jurisprudencialmente por vulnerar la reserva de Ley que establece el art. 36 de la Constitución.

Cuando el art. 403 del Código Penal de 23 de Noviembre de 1995 contempla el delito de intrusismo constituye quizá el ejemplo más evidente de lo que se ha venido en llamar disposiciones penales en blanco, es decir, aquellas que necesitan para quedar completas salir del Código Penal y buscar elementos de integración en otros órdenes del Derecho, en este caso en el Derecho Administrativo y especialmente en las disposiciones rectoras de ejercicio profesional y de la expedición de títulos académicos o profesionales.

Se trata de determinar qué es una profesión, cuáles son sus actos propios, qué títulos son académicos y cuáles no, y si son simplemente oficiales y a qué habilitan esos títulos, pues son dos en realidad los tipos del delito de intrusismo:

- El ejercicio de actos propios de profesiones que exigen estar en posesión de un título académico.
- El ejercicio de una actividad profesional que exija un título oficial aunque no académico, que acredite capacitación y habilitación legal.

El primer delito se castiga con una pena más grave que el segundo.

La Constitución se refiere a la profesión, entre otras razones, para proclamar el derecho a la libre elección de la profesión (artículo 35) y para reservar a la Ley la regulación del ejercicio de las profesiones tituladas (art. 36), pero no la define. Compete, pues, al legislador, ha dicho el Tribunal Constitucional, atendiendo a las exigencias del interés público y a los datos producidos por la vida social, considerar cuándo una profesión debe dejar de ser enteramente libre para pasar a ser una profesión titulada, esto es, "*profesión para cuyo ejercicio se requieren títulos, entendiéndose por tales la posesión de estudios superiores y la ratificación de dichos estudios mediante la consecución del oportuno*

*certificado o licencia*". (Sentencia 42/86, de 10 de abril)

En cuanto a la interpretación, se adoptan dos tipos de posturas:

- **Criterio permisivo**, manifestado y apoyado en algunas sentencias del Tribunal Supremo. Este tribunal, en dos sentencias de 9 de Diciembre de 1991 y más adelante en muchas otras posteriores, ha declarado la validez del Real Decreto, pero por considerar que no regula el ejercicio de la profesión sino sólo la obtención del título, y ello sin perjuicio de las facultades de los licenciados en Medicina y Cirugía, recalando que el título de licenciado habilita para el ejercicio profesional; y aun más en la sentencia de 9 de marzo de 1995, y en otras posteriores, que la reserva de la Ley se refiere a la profesión de médico, pero no a todas y cada una de sus múltiples especialidades, lo que demuestra, dice el Tribunal, que la profesión es una y sólo una, siendo las especialidades variaciones de esa única profesión, de modo que en general cualquier médico, sea o no especialista, puede atender cualquier enfermedad a cualquier enfermo, incluso sobre aspectos de especialidad ajena, ya que el título de especialista sólo es necesario para ejercer la profesión con éste carácter.

Aunque el Tribunal Constitucional e incluso otras salas del Tribunal Supremo se hayan mostrado más prudentes, es posible ya extraer consecuencias de esta caracterización administrativa del título y de la profesión.

En primer lugar que, al menos administrativamente, la profesión es sólo una, la de médico. Además, que el título de especialista no es un título universitario o académico. Y por último que, de existir la profesión de médico especialista, su ejercicio no está regulado por norma con rango de Ley. De ahí que se haya descartado que los médicos no especialistas puedan incurrir en el tipo más grave de delito de intrusismo y que el problema radique sólo en determinar si pueden cometer el más leve, por no poseer un título oficial que acredite capacitación y habilite para el ejercicio profesional.

Añádase que quien venía desempeñando, con anterioridad al Código Penal de 23 de noviembre de 1995, una plaza de médico especialista estaba en posesión de un nombramiento legítimamente conferido, por lo que resulta evidente

que ejercían su profesión legalmente, dando así lugar cuando menos a la exención de responsabilidad penal por error invencible de prohibición.

El problema queda realzado de manera particular por los médicos sin título de especialista que trabajan en la sanidad pública, pues en el terreno privado hay un sector de la doctrina que interpreta que esta modalidad del ejercicio constituía intrusismo ya con el anterior Código Penal. En cambio, en la Sanidad Pública parece producirse un severo contrasentido: un delito de intrusismo avalado nada más y nada menos que por la administración que contrata. Era difícil predecir el criterio de los tribunales penales en el futuro inmediato, aunque habría que presumirles el sentido común. En cualquier caso la Sala Social del Tribunal Supremo sentenció ya sobre si un interino que trabaja como especialista sin título habilitante puede ser reemplazado por otro interino con título. La respuesta del alto Tribunal ha sido, sin embargo, afirmativa, por cuanto el Real Decreto 127/84 impone la necesidad de la titulación para ejercer y el 118/91 permite la contratación temporal del licenciado, sólo ante la carestía de especialistas. Con esta doctrina, varios magistrados del Supremo opinaron públicamente que mientras haya carestía de especialistas no cabe el intrusismo, porque prima la necesidad del servicio. (Reco-gido en Diario Médico, 1996).

- **Criterio restrictivo.** En total contraposición se alzan otros puristas y ciertas Sentencias del Tribunal Constitucional.

Doctrinalmente Alonso Olea en 1995 justificaba el problema de la invasión mutua de competencias de un generalista que ejerce como especialista, o de un especialista que lo hace en una especialidad ajena a su titulación.

La *lex artis*, dice, viene determinada por las titulaciones, que son las que determinan las especialidades que cada médico debe tener. Existe una sentencia del Tribunal Supremo que dice, anacrónicamente, en una jurisprudencia mal fundada y defectuosa, que el licenciado lo es en Medicina y Cirugía y que, por consiguiente, el médico licenciado puede hacer cualquier intervención.

Según el autor citado, esto es rigurosamente falso hoy; por mas que la colegiación sea común para todos, el sistema de titulaciones es muy varia-

do, muy complejo y dado que para todos los puestos públicos y privados no basta con la titulación general, sino con la de la especialidad de que se trate, hace que la carrera de Medicina sea la más compleja, la más larga y la más costosa del país.

La *lex artis* comprende no sólo lo que hay que hacer como médico general sino como especialista, y también en los casos de tratamientos de emergencia. El incumplimiento de la *lex artis* es fuente de responsabilidad; esto está ligado a la *lex artis ad hoc*, que se refiere a caso concreto y que en la sentencia que nos ocupa, lo que se pide al médico es que acomode sus conocimientos generales o especiales a la enfermedad concreta que tiene ante sí.

El Tribunal Constitucional (1996) confirmó la condena a un médico general que ejercía como estomatólogo. La sentencia no era aplicable a otras especialidades, pues la estomatología presenta algunas peculiaridades, pero la construcción jurídica que hace el Tribunal sí podría ser extensible tal y como confirmó su ponente, máximo con la entrada en vigor en ese momento del Código Penal de 1995. Así pues se avaló la calificación como intruso del licenciado que ejerce como especialista.

El Constitucional estudió el recurso presentado por un médico general que ejercía de estomatólogo contra la sentencia de la Audiencia Provincial de Valladolid que le condenaba por usurpación de funciones. La base del recurso era que el Real Decreto 127/84 carece de rango para regular las especialidades, pues esta materia está reservada a la Ley. Así, recuerda que la Ley de Especialidades Médicas de 1995, y refiriéndose a cualquier especialidad, taxativamente dispone que "*para titularse de modo expreso médico especialista y para ocupar cargos de ese carácter, será preciso estar previamente en posición del correspondiente título de especialista*".

Generalmente se ha entendido, señala el Constitucional a propósito de la interpretación de la Ley, que autorizaba a los licenciados para ejercer libremente, sin anunciarse como especialistas, la profesión médica concebida como una sola.

Sin embargo añade: "*La Sala Penal del Tribunal Supremo lo ha rechazado abiertamente, en una línea jurisprudencial consolidada que se inició el 18 de octubre de 1969 por lo que al ejercicio*

*de la estomatología respecta, pues, según esta jurisprudencia, ni antes ni después de la Ley de 1995 un licenciado en Medicina y Cirugía podía ni puede ejercer los actos propios de tal profesión, salvo que haya obtenido el título correspondiente*".

El Constitucional se remite además a la jurisprudencia penal del Supremo en estos supuestos. Sólo cabe entender, en principio, que el supuesto que se ha incluido en el art. 1 del Real Decreto 127/84, la prohibición de ejercer con tal carácter de médico especialista a quienes no lo sean, se refiere al ejercicio habitual referido a la especialidad.

Ruiz Vadillo, magistrado del Tribunal Constitucional ponente de esta sentencia, prefería no manifestar si la doctrina de este pronunciamiento es extensible a cualquier otra especialidad. Sin embargo, tampoco lo ha negado, y ha admitido que es una "*posibilidad abierta a la libre interpretación judicial*".

En 2005 la postura del Tribunal Constitucional deberá aclarar si el licenciado en Medicina que ejerce actos propios de una especialidad comete delito de intrusismo profesional. De momento, un auto ha impedido que se ejecute la pena de prisión a un médico que fue condenado por este motivo. Si es cierto, en palabras de Javier Clastre, abogado del imputado, que se considera un gran avance que dentro del gran archivo de recursos de amparo en esta materia, se haya admitido a trámite. Se trata de razonar que la norma en blanco del art. 403 de Código Penal no puede integrarse en la normativa que regula las especialidades médicas, contenida en el Real Decreto 127/84, de 11 de Enero. En este sentido, habrá que argumentar si dado el art. 36 de la Constitución que contermina una reserva de ley para las profesiones tituladas, sería insuficiente la regulación de la profesión de médico y la de los especialistas por un Real Decreto.

#### IV. Medicinas alternativas.

En cuanto a la medicinas alternativas, no se trata de uso inmoral de medios secretos que incluso pueden resultar delictivos (delitos contra la Salud Pública). Gran parte de los mismos se basan en la filosofía de lo simple, propio de la medicina oriental y especialmente de los textos médicos chinos, como el de Tao Chuang (300 años a.C.) para la Acu-

puntura y el Corpus Hipocrático (siglo V a.C.) para la Homeopatía y la Medicina Naturista. En España existen médicos titulados y con los condicionantes legales que ejercen esta medicina alternativa como respuesta a la yatrogenia de la medicina científica moderna.

La jurisprudencia del Tribunal Supremo se ha mostrado contradictoria en cuanto a la calificación de intrusismo de los profesionales que no poseen el título de médico y practican las llamadas medicinas alternativas. El vuelco del criterio tradicional del Alto Tribunal tuvo lugar con la polémica sentencia de 18 de noviembre de 1992. Todas las sentencias anteriores al 92 venían condenando como intrusos a los naturistas por usurpación de funciones y calidad. La sentencia de la Sala de lo Penal del Tribunal Supremo supuso una auténtica innovación con respecto a la doctrina que el propio Tribunal venía manteniendo. Aunque aislada desde que se dictó, ha producido la absolucón ante los juzgados de lo penal de quienes se dedican a la medicina natural, acupuntura y homeopatía sin posesión del título de Licenciado en Medicina, si bien algunos jueces han comenzado a matizarla. La sentencia del Supremo arbitra que la Ley de Especialidades Médicas de 1995 y el sentido del Real Decreto 127/84 no incluyan en su contexto como medicina prácticas que no requerían titulación, sin perjuicio, claro está, de la responsabilidad penal a título de imprudencia en la que pueden incurrir quienes las ejercen si producen resultados lesivos a quienes a ellos acudieran. Se recurrió en amparo al Tribunal Constitucional pero este denegó el recurso. No obstante, ha habido posturas jurídicas razonadas en contra de la determinación de tal sentencia.

Posteriormente, la Comisión Central de Deontología, Derecho Médico y Visado confirma que sólo es ético ejercer las prácticas validadas de la medicina como buena práctica clínica, según los conocimientos que el momento histórico de la misma (*lex artis*) considera más acertados para la correcta atención al enfermo, el cual tiene el derecho a ser atendido con competencia profesional y calidad asistencial.

Ningún médico debe practicar las medicinas alternativas mientras éstas no hayan sido validadas por la comunidad científica internacional. Antes de

aplicar un procedimiento diagnóstico o terapéutico no validado, el médico deberá seguir las directrices de la investigación clínica y someter el correcto protocolo del mismo al Comité de Ética de los Ensayos Clínicos, de acuerdo con la Ley del Medicamento.

Por eso, el Consejo de los Colegios Médicos de España recuerda y recomienda a las juntas directivas de los colegios provinciales:

- Su obligación de vigilar la correcta praxis médica.
- La no permisión de celebración de cursos de estas medicinas alternativas no validadas científicamente
- La obligación, a través de las Comisiones de Deontología Médica y Visado, de vigilar la publicidad médica, denunciando toda actividad que implique intrusismo.

En 1996, la Declaración de la Comisión de Expertos de la organización médica colegial y su consejo de expertos en medicina complementaria (denominación defendida por los médicos que aplican terapias como el naturismo, la homeopatía y la acupuntura) deciden solicitar del Ministerio de Sanidad y el Consejo Nacional de Especialidades la inmediata concesión del reconocimiento legal de la acupuntura, la homeopatía y la medicina naturista. No obstante, los miembros del Consejo se reafirmaron en la postura defendida por la Organización Colegial acerca de la necesidad de que estas terapias complementarias sean realizadas sólo por personal médico, lo que requiere una regulación previa.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) los términos medicina alternativa y medicina complementaria deben definirse respecto del concepto de medicina tradicional o indígena. En general existen importantes diferencias ontológicas y epistemológicas entre la medicina científica y la gran mayoría de las medicinas tradicionales, principalmente debidas a que casi todas ellas surgieron en épocas precientíficas y, posteriormente, no se han adaptado a los importantes cambios teóricos y metodológicos impuestos por la ciencia moderna. Así, por ejemplo, un número importante de sustancias de origen vegetal ha pasado a formar parte del vademécum de medicamentos de la medicina occidental. El misterio de la acción terapéutica de la planta desaparece, pues tarde o temprano se identi-

can los principios activos que contiene una molécula o conjunto de ellas responsables de la eficacia paliativa o curativa de dicha planta medicinal, se extraen y se purifican o se sintetizan en los laboratorios y se convierten en un medicamento convencional.

Éticamente, la medicina es ciencia y arte, de ahí que, sin perjuicio de la obligación que tiene el médico de prestar cuidados actualizados, concienzudos y atentos, y el derecho de los pacientes a recibir cuidados seguros y contrastados por la ciencia médica, uno de los derechos irrenunciables del médico es la libertad de prescripción para el mejor tratamiento de sus pacientes. Así el médico, en el ejercicio de esa libertad, responde ante la sociedad, los enfermos y sus compañeros de profesión de acuerdo con lo establecido en las normas jurídicas y deontológicas.

Últimamente, un número importante de Colegios Oficiales de Médicos cuentan con una sección, grupo de trabajo o similar que agrupa a los médicos que practican la acupuntura. Los Colegios deben poner los medios para comprobar y garantizar un grado de formación adecuado de esos profesionales. La Comisión Central de Deontología no entra a juzgar la eficacia de la Acupuntura como técnica terapéutica; la Organización Médica Colegial ha de regular aquellos aspectos deontológicos particulares que conlleva su práctica. Esta actividad ha sido reconocida y aceptada por la Organización Mundial de la Salud como un método útil en la actividad médica, y viene avalada por una práctica continuada a lo largo de los siglos.

Es evidente que los bienes jurídicos en juego, tanto públicos como privados, exigen un control de la práctica y una regulación de la formación por parte del Estado, teniendo en cuenta los criterios del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos.

El Código de Ética y Deontología Médica de 1999 deja claro en su art. 21.2 la obligación del médico que practica estas prácticas de informar a los pacientes de la necesidad de no abandonar el tratamiento fundamental caso de que lo hubiere. Igualmente, deberá mantener al día sus conocimientos. En concreto, se debe informar con claridad al paciente sobre las peculiaridades de la técnica o técnicas que se vayan a emplear, beneficios esperados y evolu-

ción probable, y asimismo, los posibles efectos adversos.

Otras profesiones paramédicas y sanitarias que tienen peligro de incurrir en intrusismo son:

- Estudiantes de medicina
- Farmacéuticos o dependientes
- Expedición de recetas oficiales por personas no autorizadas
- Drogueros, herbolarios o yerbarios.
- Sanitarios no facultativos
- Curandismo (si actúan en concepto de médicos)
- Consultas de enfermería

No obstante, no es intrusismo la actuación que, aunque pretenda curar, no se realiza por un individuo que pretenda hacerse pasar por médico (p. ej., los curanderos) y por la que no se perciben emolumentos (p. ej., la venta de hierbas). En algunos países, este tipo de actividad está financiada por la Seguridad Social.

Ahora bien, la ignorancia que puede tener un profano de muchos temas médicos básicos convierte en una imprudencia temeraria el intrusismo profesional. Ello no obsta a que, para padecimientos crónicos leves (jaquecas, reumatismo, etc.) previamente diagnosticados por un médico, se puedan recomendar preparados de hierbas de eficacia transmitida por tradición popular o por experiencia del curandero.

Legalmente, el futuro de las profesiones es un esquema sin contornos aún claramente definidos. Son causa de esta situación la dinámica de los cambios socioeconómicos, el desarrollo propio de las potencialidades profesionales y, en tercer lugar, sin que se cierre la posibilidad causal por la creciente internalización de los referenciales de actuación. La reforma pretendería armonizar la normativa con las leyes autonómicas y mantener una ordenación de las profesiones en sus aspectos básicos, organizativos y de control del ejercicio profesional.

Se asiste hoy a un caótico y desordenado proceso de crecimiento del mapa o red de Colegios Profesionales. Hay además otra cuestión de no menor importancia, como es la desconexión que en el sistema normativo de los Colegios de estructura múltiple se está produciendo entre los Estatutos Gene-

rales y los Estatutos Particulares de cada colegio territorial.

Se aceptan las reglas de las legislaciones autonómicas. Para asegurar el encaje de las piezas del sistema normativo  $\frac{3}{4}$  Estatuto General, Estatutos de Consejos Autonómicos, Estatutos Particulares  $\frac{3}{4}$  se postula un informe de legalidad. Lo que se busca es una adecuada coordinación.

La ley 2/1998 de 12 de marzo de Colegios Profesionales de Aragón especifica en su artículo 10 que la denominación de los Colegios Profesionales deberá responder a la titulación oficial exigida para la incorporación a los mismos o a la de la profesión o actividad profesional ejercida, y no podrá ser coincidente o similar a la de otros Colegios preexistentes ni susceptible de inducir a error en cuanto a los profesionales integrados en ellos. En su artículo 18 establece la necesidad de adoptar las medidas conducentes a evitar el intrusismo profesional. Finalmente, es importante la disposición establecida en su artículo 23 en relación con el ejercicio de profesiones y actividades profesionales colegiadas en Aragón por los nacionales de los Estados de la Unión Europea y de los demás Estados que formen parte del Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo, que está sometido a lo establecido por la legislación comunitaria y, en su caso, por la legislación general del Estado.

Hito importante en la lucha contra el intrusismo profesional fue la sentencia promovida por la denuncia que con fecha 13 de abril de 2000 presentó el Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Córdoba por medio de los Servicios Jurídicos de este Consejo General  $\text{\textcircled{X}}$  que el intrusismo se da en cualquier profesión  $\text{\textcircled{X}}$ , y es importante las limitaciones que, en todos los casos, tienen las llamadas ayudantes o asistentes de clínicas, que siempre tienen que justificar su actuación subordinada al profesional habilitado para el desarrollo del acto clínico.

El Consejo General del Poder Judicial y Unión Profesional han firmado un convenio de colaboración en el ámbito de la formación, tanto en beneficio de los jueces como de los profesionales españoles interesados en acogerse a la asistencia pericial a los tribunales de justicia, para facilitar el cumplimiento de lo que establece la Ley 1/2000 de Enjuiciamiento Civil, que sanciona en su Sec-

ción quinta "Del dictamen de peritos", todo lo atinente a los medios de prueba.

Especialización y formación continua fueron las armas defendidas por unos y otros en la articulación de un peritaje de calidad, en el que la ley ha dado primacía al papel de los colegios profesionales. Los peritos judiciales, tanto cuando sean contratados a instancia de parte o designados por el juez, deben ser profesionales colegiados y acreditados.

El 23 de mayo de 2004, Isacio Sigüero Zurdo tomó posesión de su cargo como presidente de la Organización Médica Colegial (OMC), y se señalaron como metas: nuevos estatutos para la OMC, más áreas de trabajo, colegiación obligatoria y cláusula de conciencia. Entre sus finalidades de gestión se destaca la denuncia ante los tribunales de justicia de numerosas situaciones de intrusismo profesional.

## CONSIDERACIONES FINALES

La valoración del intrusismo constituye una realidad, pero no está todavía asimilada. El Colegio de Médicos de Madrid expedientó a dos médicos por valorar como falta grave una supuesta actuación favorecedora de intrusismo profesional al haber ordenado y consentido, "en claro perjuicio para los pacientes", la sustitución de médicos especialistas por psicólogos.

La Junta Directiva de la Asociación Madrileña de Rehabilitación Psicosocial (A.M.R.P.) considera:

- Apoyar la posición de los expedientados por considerar tendenciosa la resolución del Colegio e improcedente a la luz de los hechos.
- Valorar la instrumentalización política que se hace del asunto, en la perspectiva del Decreto que prevé la ordenación de la situación de la psicología clínica.

Tomar las iniciativas oportunas en defensa de los expedientados

El problema radica  $\text{\textcircled{X}}$ valga esto y sea extensible para otros tipos de profesiones  $\text{\textcircled{X}}$  en que se tiende a extender el concepto de equipo, coordinación y ayuda sin delimitar los conocimientos de los profesionales que lo forman. En el caso comentado, se alude al decreto de creación de la especialidad de Psicología Clínica de 20 de noviembre de 1997, y al del vigente programa de la especialidad (PIR) aprobado por el Ministerio de Sani-

dad y por el Ministerio de Educación en 1995. Los psicólogos están capacitados, entre otras funciones, para el desempeño de la evaluación, diagnóstico y tratamiento psicológicos, por lo que el ejercicio de las mismas no puede considerarse en ningún caso como intrusismo profesional; no obstante, en defensa de los mismos se alude a que en el problema que se crea se quiere establecer una jerarquía entre profesiones, o bien a generar conflictos entre los propios psiquiatras; y en esto no estamos de acuerdo, pues una cosa es colaboración y otra respeto a los conocimientos psiquiátricos que tienen finalidad diferente en lo puramente psicológico.

Se motiva si es uso y abuso de la vía deontológica para sancionar, y se remite al conocimiento laboral y contencioso-administrativo, por ser una clara extralimitación de la vía deontológica. Cuando en realidad el fondo de valoración de "intrusismo profesional" está

en que, aunque colaboradoras, las dos profesiones son distintas.

Se está criticando a la organización colegial, con lo que no estamos de acuerdo, y todavía menos con la insinuación de promover la obstaculización de los esfuerzos renovadores de otros colegios que están intentando actualizar sus organizaciones y darles una mayor proyección social.

Este tema es muy serio, porque ataca a la dimensión ética y a la mejora de la imagen profesional; a su vez lleva consigo en su difusión una clara consecuencia de poder confundir socialmente en diferentes campos, dentro de los cuales puede surgir la cuestión del intrusismo.

#### BIBLIOGRAFIA

Acta Médica, Revista Oficial del Colegio de Médicos de Santa Cruz de Tenerife, Documento de trabajo sobre un sistema excepcional de acceso al título de Médico Especialista, Núm. 45, Mayo, 1998

Barreiro, A.J. Nuevos aspectos de la imprudencia jurídico-penal en la actividad médica: la culpa en el equipo médico-quirúr-

gico, en Responsabilidad del Personal Sanitario, Consejo General del Poder Judicial, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1995, págs. 361-416.

Carrasco Gómez, J. J., Responsabilidad médica y psiquiatría, 2ª edición, Madrid, Edit. Colex, 1998.

Cobo del Rosal, M. y Quintana Díez, M., El delito de intrusismo. (Estudio doctrinal, legislativo y jurisprudencial, especialmente en las profesiones de abogado, procurador, médico, farmacéutico, ingeniero y arquitecto), Madrid, CESEJ, 2005.

Diario Médico, Varios números, 1996.

Fontanarosa, P.B. y Lundberg, G.D., Alternative medicine meets science, Jama, 1998.

Guidelines, en Methodology, Ginebra, OMS, 2000.

Gisbert Calabuig, J. A., Conferencias del Seminario sobre responsabilidad del personal sanitario, Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia, 1995.

Gisbert Calabuig, J.A.; Medicina Legal y Toxicología, Editorial Masón, Barcelona, 1998.

Martínez-Calcerrada, L., La responsabilidad civil profesional, 1ª edición, Madrid, Ed. Colex, 1996.

# La contaminación ambiental: Principales sustancias que la producen y abordamiento legislativo

## The social, ethical and legal situation of environmental aggression

Dra. Pilar Aguado Borrajo

Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza

### RESUMEN

Tras centrar el trabajo especificando el concepto de contaminación ambiental, sus fuentes y sus diferentes efectos sobre la naturaleza y el cuerpo humano, se estudia de manera particular la contaminación del aire, el suelo y el agua (reflexionando sobre aspectos como la Carta Europea del Agua) y se analizan los diferentes tipos de intoxicaciones: sus orígenes (derivados gaseosos del azufre y el nitrógeno, insecticidas organoclorados y piretrinas o herbicidas) y sus distintos efectos.

El abordamiento legislativo del tema analiza la normativa de la Unión Europea al respecto (principales Reglamentos y Directivas), y específicamente el Sexto Programa de Acción de la UE en materia de medio ambiente (2001-2010), su situación actual y las propuestas de directivas en curso. También se estudia la legislación española.

La segunda parte se ocupa de los problemas generados por el ruido y la contaminación acústica. Estudia el origen del problema y las afecciones sobre los individuos, y las medidas legislativas y jurisprudenciales adoptadas en la Unión Europea y en España.

### PALABRAS CLAVE:

Contaminación ambiental, intoxicación, ruidos, legislación del medio ambiente.

### SUMMARY

After starting the work specifying the concept of environmental contamination, its sources and their different effects on the nature and on the human body, study particularly the contamination on the air, the ground and the water (reflecting on aspects as the European Letter of the Water) and the different types from poisonings are analyzed: its origins (derived gaseous from sulfur and nitrogen, insecticides and other chemical composed) and its different effects.

The legislative approach of the subject analyzes the norms of the European Union on the matter (main Regulations and Directors), and specifically the Sixth Action Program of the EU in the matter of nature (2001-2010), its present situation and the proposals of Directors in course. Also the Spanish legislation is studied.

The second part takes care of the problems generated by the noise and the acoustic contamination. It studies the origin of the problem and the affections on the people, and the laws approved in the European Union and Spain respectively.

### KEY WORDS

Environmental contamination, poisoning, noise, nature legislation.

### CONSIDERACIONES GENERALES

Según la OMS, se entiende por contaminación física, química o biológica *la presencia en el aire, en el agua o en el suelo, de factores y sustancias en cantidad o concentración y periodo de tiempo tal que causan molestias, amenazan la vida o la salud de las personas, animales o plantas, dañan los bienes u obstaculizan el disfrute razonable de vidas y haciendas en las zonas afectadas por ella.*

El aire es una mezcla de muchos gases. Algunos se consideran como parte integrante de la atmósfera, pues están siempre presentes en proporción fija con respecto del volumen total del gas. Otros están en proporción variable. El término contaminación atmosférica tiene un carácter específico, refiriéndose a la contaminación química de la atmósfera, excluyendo la contaminación de naturaleza biológica, el ruido y las radiaciones.

Existen varias definiciones de contaminación atmosférica. El Consejo de Europa la define como *la presencia en el aire de una sustancia extraña o una variación significativa en la proporción de sus componentes, susceptible de provocar un efecto perjudicial o de crear una molestia, teniendo en cuenta los conocimientos del momento.*

Desde el principio de los tiempos, la descomposición de la materia vegetal y animal y los volcanes, las tempestades

de polvo y los incendios forestales, han inyectado en la atmósfera gases y partículas. En su evolución histórica, el humo fue el primer contaminante que atrajo la atención; posteriormente el dióxido de azufre, y seguidamente la industria metalúrgica y la química. En las últimas décadas los métodos analíticos y los estudios epidemiológicos conducen a una adopción nacional y supranacional de medidas de protección ambiental.

Las fuentes de contaminación son naturales y artificiales. Entre las primeras tenemos: la erosión del terreno, la salinidad del agua, las plantas productoras de polen y los gases volcánicos. Las segundas están formadas por la combustión, las actividades químicas, las actividades físicas, y las basuras.

La atmósfera es el fluido que envuelve el globo terrestre. Únicamente interesa aquí, desde el punto de vista sanitario, la troposfera o capa de aire más íntima a la tierra. La troposfera es un fluido de determinada composición físico-química, que puede contener en suspensión una gran variedad de elementos anormales, y en la que se distinguen diversos ingredientes. La composición química de la atmósfera es una mezcla de gases variables. Su proporción respectiva, expresada porcentualmente, es: Nitrógeno 78,7%; Oxígeno 21,0%; Hidrógeno 0,01%; CO<sub>2</sub> 0,03%; Argón 0,94%; y Neón 0,0012%.

Los efectos de la contaminación han sido estudiados sin llegar a conclusiones definitivas. Se han practicado tres tipos de estudios: estudios experimentales con animales, resultados de cuadros agudos accidentales y estudios experimentales.

Además de sobre la contaminación humana, la contaminación incide sobre la flora, la fauna y los bienes de uso. Hay industrias contaminantes, como la química; papel y celulosa; metálicas básicas o transformados metálicos; textil; cuero, calzado y confección; alimentación, bebidas y tabaco; madera, corcho y muebles; minerales no metálicos; componentes eléctricos y electrónicos.

Según la OMS, los índices de la pureza del aire pueden presentarse en cuatro categorías de concentraciones, según tiempos de exposición y efectos correspondientes. Las alteraciones que

generan en el hombre dependen de la *contaminación abiótica y biótica*.

La contaminación abiótica genera una capacidad patogénica sobre la salud humana y el bienestar. Así, altera diferentes aparatos y sistemas:

- Aparato respiratorio: Son dignas de tener en cuenta las *epidemias de Mosa, Donora y Londres*. El cuadro patógeno puede darse a través de *gotitas, secreciones buco-nasales o del polvo*.
- Patología hematológica: Es conocida la acción del monóxido de carbono sobre la sangre, originando en ocasiones cuadros agudos por formación de carboxihemoglobina, fenómeno comparable a la llamada *hiperglobulia de montaña* frente al déficit de oxígeno, de manera que el organismo responde a la deficiente oxigenación corporal con el aumento del número de hematíes.
- Patología oftalmológica: Es significativo, en este sentido, la acción patógena del *smog oxidante*, caso de Los Ángeles, sobre el aparato ocular.
- Patología neurológica del sistema nervioso central, como se observa por las alteraciones de trazado EEG, observadas cada vez con más frecuencia.

La contaminación biótica: dos son los mecanismos de difusión de la infección por vía aérea: la infección mediante gotitas expulsadas directamente a través de la tos, el estornudo o mediante la palabra del sujeto contagiante, y la transmisión indirecta a través del polvo depositado en el suelo, ropa o material de cura. Ambos mecanismos de transmisión difieren esencialmente, así como también se aprecian diferencias respecto a los diferentes tipos de gotitas que pueden alcanzar las vías respiratorias. Además de sobre la salud humana, incide sobre la flora, la fauna y los bienes de uso.

El agua es un recurso natural escaso, indispensable para la vida y para el ejercicio de la inmensa mayoría de las actividades económicas; es irremplazable, no ampliable por la mera voluntad del hombre, irregular en su forma de presentarse en el tiempo y en el espacio, fácilmente vulnerable y susceptible de usos sucesivos. Los seres vivos en su conjunto, y más concretamente el hombre, que a sus necesidades biológicas añade otras que se incrementan en función del grado de desarrollo económico

y social, son absolutamente dependientes del medio acuoso.

El ciclo hidrológico comienza en la condensación del vapor atmosférico y precipitación en forma de lluvia o nieve para llegar al suelo, queda retenida en las irregularidades del terreno (almacenamiento superficial), otra parte circula por los ríos y arroyos para ir a parar a los lagos o al mar (escorrentía superficial), y otra parte se infiltra en el terreno, bien parcialmente, donde queda disponible para su utilización por los seres vivos y posteriormente pasar al estado de vapor por evaporación o transpiración (evapotranspiración), o bien por perlocación a capas profundas donde, tras una circulación en el manto acuífero que puede durar de varios años a milenios, puede aflorar por manantiales e incrementar la escorrentía superficial.

Aproximadamente el 90% del agua de la Tierra se encuentra combinada en la litosfera, por lo que no es utilizable por los seres vivos. La parte de agua disponible representa 1384 millones de Km<sup>3</sup>, de los cuales el 97,6% se encuentra en los océanos y el 19% en los casquetes polares y glaciares, con lo que el agua disponible para los seres vivos representa el 0,49% del total, correspondiendo 0,47% a las aguas subterráneas y 0,02% a las aguas superficiales (es de hacer notar las variaciones climatológicas actuales que influyen sobre el nivel del agua).

La contaminación del agua está producida por causas que contribuyen a que un determinado medio o recurso sea inapropiado para su uso. Dicha contaminación tiene su origen en la actividad humana en relación a los ciclos naturales. Sin la intervención del hombre, las pequeñas contaminaciones naturales que pudieran producirse serían solucionables por los propios mecanismos de autodepuración; sin embargo, el hombre altera la dinámica de los ciclos naturales, provoca la acumulación de residuos en lugares muy concretos y, por tanto, supera su capacidad de reciclaje, dando lugar a la obstrucción y en consecuencia al fenómeno de la contaminación. Pero, por otra parte, cada vez es mayor el número de sustancias no biodegradables que se eliminan con estos residuos, ya sean de síntesis o de origen natural, lo que contribuye no sólo a la contaminación del sistema, sino

también a su envenenamiento, disminuyendo su capacidad autodepurativa.

Ya en 1968, la Asamblea Consultiva del Consejo de Europa, en la Carta Europea del Agua, dio la siguiente definición de polución del agua: *La polución consiste en una modificación, generalmente provocada por el hombre, de la calidad del agua, haciéndola impropia y peligrosa para el consumo humano, la industria, la agricultura, la pesca y las actividades recreativas, así como para los animales domésticos y la vida natural.* Klein distingue cuatro tipos de polución:

- Polución química: producida por compuestos orgánicos e inorgánicos.
- Polución física: Con alteraciones en su color, turbidez, materias en suspensión, temperatura, espuma y radiactividad.
- Polución fisiológica: que afecta al sabor y al olor.
- Polución biológica: producida por bacterias, virus, animales y plantas.

La contaminación de aguas es un problema de máxima actualidad por las siguientes razones:

- Porque resulta directamente visible.
- Porque el agua no es inagotable.
- Por el constante aumento de su consumo (gran incremento de necesidades familiares, industriales y agrícolas).
- Por la degradación constante de ríos, pantanos, estanques, pozos...
- Por el incremento de centrales nucleares (contaminación radiactiva).

Existe una correlación entre *fuentes de origen* y *tipos de sustancias contaminantes*, y puede hacerse una distinción entre ambos criterios.

### I) Fuentes de origen.

Si bien la contaminación del agua puede ser accidental, la mayor parte de las veces deriva de vertederos no controlados de diverso origen:

a) Aguas residuales urbanas: Comprenden las excretas humanas, las aguas de aseo personal, cocina. Constituyen las llamadas *aguas negras*.

b) Aguas residuales de origen rural: Contienen, además de los residuos de origen humano, otros de origen animal y

agrícola (herbicidas organofosforados, pesticidas, etc.)

c) Aguas residuales industriales: que contienen una serie de materias inorgánicas (aceites, grasas) u orgánicas (de origen vegetal).

La contaminación del agua puede afectar al hombre, a los animales y a los vegetales.

1.- *Alteraciones en el hombre*: Pueden ser debidas a *contaminación bacteriana* o *vírica*, o a *contaminación química* y *radiactiva*.

a) Contaminación bacteriana y vírica: Las enfermedades trasmisibles por el agua pueden ser de transmisión directa o indirecta:

Transmisión directa:

Bacteriana: Salmonelosis, Shigelosis, Cólera, etc.

Víricas: Hepatitis A, enterovirus, conjuntivitis.

Hongos: Pie de atleta.

Parásitos: Amebiasis, giardosis, ascariasis.

Transmisión indirecta:

Pasiva: Trematodos, cestodos y nematodos.

Activa: *Virosis* (fiebre amarilla por *Aedes*), protozoos (paludismo por *anopheles*), helmintos (filarias por *colex*)

b) Alteraciones químicas y radiactivas:

Por nitratos en dosis tóxica (metahemoglobinemia infantil).

Por fluoruros por exceso de dosis (fluorosis endémica crónica)

Metales tóxicos (presencia de arsénico, mercurio, selenio, plomo, etc).

Plaguicidas (contaminantes habituales en el medio agrario)

Hidrocarburos, como consecuencia de vertidos industriales y sus consecuencias a través de su poder cancerígeno.

Radioactividad. Su peligro grave irradia cuando procede de contaminación por residuos radiactivos.

2.- *Efectos sobre los animales y plantas*. Son de dos tipos: bacteriana y química.

a) Bacteriana: La capacidad depuradora de las aguas de ríos y mares ha sido rebasada por la actividad

contaminante generada por el hombre, con consecuencias en aves, peces y alimentos hortícolas, que secundariamente pueden determinar enfermedades para el mismo.

b) Química: Los *detergentes* y *pesticidas* terminan con la vida de los peces y aves fluviales, animales marinos, etc. Los *productos petrolíferos* que originan las *mareas negras* son responsables de la muerte de millones de peces y aves acuáticas. Recientemente, tenemos como ejemplo en nuestro país el hundimiento del Prestige en las costas gallegas, con efectos naturales, económicos, políticos y sociales de gran calibre y catalogados como gran catástrofe, con consecuencias drásticas en la oxigenación del agua y consumo de oxígeno; impedimento de la fotosíntesis indispensable para el desarrollo del fitoplancton, e intoxicación de numerosos peces.

### II) Principales sustancias que producen toxicidad:

La toxicología es la ciencia que estudia los venenos. Etimológicamente procede del griego *toxicon*, que significa vida de amor; paradoja que se repite en otros idiomas como el inglés y el alemán, donde *gift* (veneno) también quiere decir regalo.

La toxicología en general tiene por objeto el estudio de las sustancias tóxicas, su metabolismo, los factores de modificación e inhibición, la interacción entre los mismos y sus aspectos clínicos, etc. La acción del agente tóxico se traduce en una alteración del estado fisiológico de la salud.

El padre de la toxicología fue Orfila Rotger (1828), en su detección del veneno, tanto en vivos como en muertos.

En principio, los conceptos tóxico y veneno son sinónimos, pero en la actualidad el primero de ellos se toma en su más amplio sentido, con carácter general, para designar a un agente físico o químico perturbador de los equilibrios vitales, mientras la palabra veneno se reserva para aplicarla al mismo agente cuando su empleo es intencionado. De aquí surgen los conceptos de *accidente*, *suicidio* u *homicidio*. Los accidentes se incrementan hoy día por el número de tóxicos que se manejan, y plantean pro-

blemas legales de responsabilidad penal y civil que llevan a la necesidad de peritajes. El veneno como causa tóxica intencional no se ha democratizado hasta bien entrado el siglo XIX. En principio, fue un método de eliminación propio de las clases dirigentes. Hoy día, según palabras del experto José Cabrera, "cualquier alcaloide de síntesis desaparece del organismo a las 24 horas, y los neurotóxicos son indetectables al ser volátiles".

De esta forma, el aire, el agua y el suelo pueden verse contaminados por sustancias tóxicas en dosis inadecuadas:

a) Intoxicaciones originadas por los derivados gaseosos del azufre y nitrógeno.

La gran mayoría de estas intoxicaciones acontecen en el medio profesional de forma accidental, dando lugar a cuadros clínicos agudos y crónicos que presentan importancia médico-legal, y están recogidas en el anexo al decreto de 12 de mayo de 1978 sobre enfermedades profesionales.

Los efectos tóxicos dependen de tres factores:

- Concentración en la atmósfera.
- Presión parcial.
- Duración de la inhalación.

b) Intoxicaciones originadas por insecticidas organofosforados y carbamatos.

Son sustancias biodegradables en la naturaleza sin tendencia a acumularse en las grasas del organismo. Forman partes del grupo de insecticidas llamados *de contacto*, que se absorben por medio de los lípidos del caparazón. Son insecticidas ampliamente difundidos por ser efectivos ante un gran número de insectos. Sintetizados desde 1942, se han comercializado muchos de ellos y su uso es, de forma exclusiva, con fines agrícolas, empleándose en su uso puros, mezclados con disolventes o sustancias inertes, en forma de polvos, soluciones, aerosoles, etc.

Legalmente se producen:

- Intoxicaciones accidentales: la mayoría son de origen profesional, alimentarias y causales.
- Intoxicaciones suicidas: ha aumentado su frecuencia con el aumento del uso y el fácil acceso, sobre todo en el mundo rural.
- Intoxicaciones animales: no son frecuentes, aunque se conocen algunos

casos de envenenamientos animales aprovechando su alta toxicidad.

Habrá que valorar en estas intoxicaciones y en los peritajes sobre las mismas: los antecedentes, la etiología, la causa-efecto y el informe final que marque las conclusiones.

Son también recogidos en el Real Decreto de 12 de mayo de 1978 sobre enfermedades profesionales, y es importante la valoración de su dosis máxima permitida.

c) Intoxicaciones por los insecticidas organoclorados y piretrinas.

Descubiertos por el premio nobel suizo Müller en las propiedades insecticidas del DDT, fue el paso fundamental en el estudio de estos compuestos, en los que se utilizó por primera vez el principio de los tóxicos por contacto. Desde entonces se han estudiado y fabricado multitud de compuestos con propiedades insecticidas y se siguen estudiando y elaborando nuevos productos, ya que algunos insectos han desarrollado formas resistentes y transmiten estas características a las nuevas generaciones. No obstante, han alterado el ecosistema de forma evidente, poniendo en peligro la existencia de ciertas especies como las abejas.

Dentro de los diferentes tipos de intoxicaciones accidentales, suicidas y criminales, es decisiva la valoración del Instituto Nacional de Toxicología.

Igual que en otro tipo de estas intoxicaciones y contaminaciones, se valoran sus antecedentes, evolución de las circunstancias de hecho, su estudio clínico, histológico y analítico, estudio neuropsicológico y la aplicación de la legislación vigente en caso de accidente agrícola o de factores profesionales.

Son muy importantes las medidas protectoras de estos productos, a los cuales podemos añadir otros, como la acción insecticida de la *flor del piretrum* (piretrinas), que son derivados del naftaleno, muy tóxicos, objeto de estudio por su acción contra el hombre, y productos ingeridos por éste. También Ladrón de Guevara en 1995 divide las sustancias raticidas o rodenticidas en dos grupos, de acción rápida (tipo fosfina, cianuro y estricnina) y de acción lenta (inhibidores de la vitamina K). Por eso, es necesario investigar si su exceso de dosis, o no usar medidas o dosis adecuadas, puede ocasionar accidentes contra el medio

ambiente o contra la salud pública, pues afectan a los alimentos, ya que de cada 100 verduras que consume cualquier ciudadano europeo, 60 están completamente limpias de pesticidas; 36 tienen restos en dosis inferiores al máximo tolerado, y 4 están contaminadas por encima de esta dosis. Comienza a haber evidencias, sin embargo, de que pequeñas dosis durante mucho tiempo pueden ser más perniciosas que altas dosis de una sola vez. Por ejemplo, actualmente se ha descubierto en la Universidad de Aberdeen (Escocia) que los pesticidas pueden aumentar el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson (Revista *New Scientist*, 26 de mayo de 2005). Los organofosforados siguen apareciendo en los alimentos y, además, al ser sustancias que se acumulan, los límites legales no aseguran la protección de la salud. Las alternativas al uso masivo de pesticidas existen, pero falta mucha información y apoyo para encarar el problema que, según los especialistas en salud pública, no puede ignorarse por más tiempo.

d) Otro grupo es el de los herbicidas:

Son componentes originados por el hombre para luchar contra las malas hierbas. Son muy tóxicos y producen consecuencias *suicidas* en el mundo rural, ya que es donde su uso está más generalizado; *homicidas* y *accidentales* por confusión, o por ingestión de alimentos contaminados. Entre los más representativos están: el *paraquat*, que produce daños en todos los órganos del ser humano; el *clorofenoxi*, que se acumula en los animales y en el hombre; los *dinitrofenoles*, con relación a los cuales existen casos de envenenamientos humanos.

Pueden matar, y en tal caso habrá que hacer el diagnóstico de su naturaleza; el diagnóstico toxicológico, de acuerdo con el art. 343 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal, y el diagnóstico de la etiología médico-legal.

En caso de intoxicación, habrá que tener en cuenta el diagnóstico de su naturaleza y su prevención, la cual deberá llevarse a cabo en su fabricación (etiquetado, envasado y preparación de diluciones); en su empleo (uso de ropas impermeables, guantes, mascarilla, etc.); evitar comer mientras se realiza su fabricación; cuidado con los preparados

de aerosoles; y exámenes periódicos a los trabajadores.

En el ámbito internacional, la influencia mortífera del herbicida llamado *agente naranja* se dejó notar durante la Segunda Guerra Mundial, en Vietnam, ... Las empresas Dow Chemical, Monsanto y una docena más que fabricaron los herbicidas para el ejército de EE.UU. fueron denunciadas. El profesor E. J. Kranj, jefe del departamento de botánica, descubrió que cierto tipo de vegetación de hojas grandes podía ser destruida provocando un súbito e incontrolado crecimiento en las plantas, algo parecido a inocularles un cáncer. En 1961 los primeros cargamentos de agentes químicos fueron enviados a Vietnam. Su cometido era destruir los recursos alimenticios y eliminar la vegetación que ocultaba los movimientos de tropas del enemigo. Esta idea no era nueva, pues ya intentó hacerla Francia. El resultado fue el arrase de 3.600 hectáreas, y los G-123 deforestaron el 95% de la zona marcada como objetivo. En los nueve años posteriores, más de 80 millones de litros de productos químicos fueron rociados sobre las selvas, los ríos y los campos de Vietnam del sur, envenenando a cerca de cinco millones de personas. Casi el 60% de esa cantidad, más de 46 millones de litros, fueron de agente naranja, el más tóxico y peligroso de los herbicidas del arco iris, porque al naranja le acompañaban el rosa, verde, púrpura, blanco y el azul—este último contenía arsénico—.

Toda esta tragedia que atacó la flora, el agua, los peces y al hombre, se tildó de bárbaro y peligroso precedente en el futuro de la guerra biológica y química, y un clarísimo ataque al medio ambiente y a la salud pública. Hemos recogido esta referencia bélica para resaltar la gran toxicidad y peligro de estos productos y la necesidad de medidas de precaución en su fabricación y uso, con controles sobre sus dosis para evitar intenciones suicidas y homicidas.

## ABORDAMIENTO LEGISLATIVO

### Normativa de la UE sobre esta materia

#### a) Aire.

Reglamento CE nº 2.037/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de junio de 2000, relativo a sustancias que agotan la capa de ozono.

Directiva Marco 96/62/CE del Consejo, de 27 de septiembre de 1996, sobre

evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente.

- Esta directiva define los principios básicos que permitirán:
- Establecer objetivos sobre calidad del aire ambiental.
- Establecer métodos y criterios comunes de evaluación del aire.
- Reunir y difundir datos sobre la calidad del aire.

El Parlamento Europeo y el Consejo establecerán valores límites y umbrales de alerta para los agentes contaminantes que figuran a continuación:

- Anhídrido sulfuroso, dióxido de nitrógeno, partículas y plomo.
- Benceno y monóxido de carbono.
- Hidrocarburos aromáticos, cadmio, arsénico, níquel y mercurio.

La calidad del aire ambiente se controlará en todo el territorio de los Estados miembros, evaluando, en su caso, el lugar en que se hayan superado los valores límites de contaminación y el origen de la misma.

Otras directivas posteriores desarrollan la anterior respecto a agentes contaminantes. Así:

- Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo de 2002/3/CE, relativa al ozono en el aire ambiente.
- Directiva 2000/69/CE del Parlamento y del Consejo, sobre los valores límite para el benceno y el monóxido de carbono en el aire ambiente.
- Directiva 1999/30/CE del Consejo, relativa a los valores límite de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y óxidos de nitrógeno, partículas y plomo en el aire ambiente.
- Decisión 2000/646/CE sobre enmiendas al protocolo de Montreal relativo a las sustancias contaminantes de la capa de ozono.
- Decisión 2004/279/CE relativa al ozono.
- Decisión 2004/224/CE sobre valores límites de contaminación del aire ambiente.
- Decisión 97/101/CE del Consejo, de 27 de enero de 1997, sobre intercambio de información entre estaciones de medición de contaminación atmosférica en los Estados miembros, y Decisión 2001/752/CE

que modifica la anterior a efectos de adaptar la lista de contaminantes.

La Directiva Marco de 1996 se adoptó con el fin de mejorar la calidad del aire. El programa Aire Puro para Europa constituye la primera de las estrategias temáticas anunciadas en el VI Programa de Medio Ambiente, para:

- Producir, recoger y validar información científica sobre los efectos de la contaminación del aire.
- Apoyar la aplicación y evaluar la eficacia de la normativa vigente y presentar nuevas propuestas.
- Establecer medidas necesarias en el nivel adecuado.
- Divulgación de información a la población en general, medida de gran trascendencia.

Se establecerá una colaboración estrecha con el Convenio sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a gran distancia de la Comisión Económica para Europa de las Naciones Unidas, así como con la Organización Mundial de la Salud.

#### b) Agua

Como marco general tenemos una política comunitaria de protección y gestión de aguas junto con una Directiva Marco relativa al ámbito de las aguas.

Con relación a la contaminación y una estrategia de protección, se significan:

- El Convenio de Barcelona sobre protección del Mediterráneo.
- El Convenio de Helsinki para la protección del mar Báltico.
- El Convenio de París para la protección del medio marino del Atlántico Nordeste.

Se trata fundamentalmente sobre la contaminación marina accidental y daños causados por hidrocarburos y buques, así como sanciones penales por estos hechos.

En relación con el vertido de sustancias, es importante señalar la biodegradabilidad y etiquetado de detergentes, nitratos, mercurio, etc; así como la protección del medio acuático y aguas subterráneas de sustancias peligrosas.

Es objetivo crear una política integrada de gestión de los recursos hídricos, recogida en la Comunicación de la Comisión, de 21 de febrero de 1996,

relativa a la política de aguas comunitaria. En ella se establece:

- Garantizar el abastecimiento de agua potable.
- Garantizar el abastecimiento de otro tipo de aguas no destinadas al consumo humano.
- Protección del medio ambiente.
- Limitación de catástrofes naturales (sequías, inundaciones, ...)

La contaminación queda definida en dicha comunicación como:

- De fuente puntual
- De fuente difusa
- Contaminación accidental
- Acidificación
- Eutrofización

Se establecen más principios de esta política:

- Nivel de protección elevado
- Principio de cautela
- Acción preventiva
- Corrección de fuentes contra el medio ambiente
- El principio *quien contamina, paga*
- Integración de estas políticas en las otras políticas comunitarias
- La utilización de datos científicos y técnicos disponibles
- La diversidad de las condiciones ambientales de las regiones de la Comunidad
- La cooperación internacional

La Directiva Marco sobre recursos hídricos es anunciada por la Comisión para llevar a la práctica todo lo relativo a la calidad, tratamiento y contaminación de las aguas; su fecha es de 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre del 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en política de aguas (modificación por Decisión nº 2455/2001/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2001).

La directiva plasma unas medidas importantes de gestión:

- Prevenir el deterioro, mejorar y restaurar el estado de las masas de agua superficiales; lograr que estén en buen estado químico y ecológico, y reducir la contaminación debida a los vertidos y emisiones de sustancias peligrosas.
- Proteger, mejorar y restaurar las aguas subterráneas, prevenir su contaminación y deterioro, y garanti-

zar un equilibrio entre su captación y su renovación.

- Preservar las zonas protegidas.

A partir de 2001 los Estados miembros presentarán una evaluación.

La Comisión presenta una lista de sustancias contaminantes. En el Anexo X de dicha directiva se establecen los controles y concentraciones de sustancias prioritarias.

La Decisión nº 2455/2001/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2001, aprueba un listado de sustancias y modifica la Directiva 2000/60/CE.

Se proponen en esta lista hasta 33 sustancias o grupos de sustancias prioritarias, entre las que destaca el antraceno, el benceno, el cadmio y sus compuestos, el naftaleno, etc.

#### c) El suelo.

Comunicación de la Comisión, de 16 de abril de 2002, al Consejo, el Parlamento Europeo, el Comité Económico y Social y el Comité de las Regiones, para una estrategia temática para la protección del suelo.

Objetivo principal es la protección del suelo contra la erosión y la contaminación, teniendo en cuenta que el término suelo es la capa superior de la corteza terrestre, y está compuesto de partículas minerales, materia orgánica, agua, aire y organismos vivos. Las funciones del suelo son: producir alimentos; almacenar, filtrar y transformar los minerales, agua, sustancias orgánicas, gases, etc...; ser fuente de materias primas y servir de plataforma a la actividad humana.

La comunicación señala las principales amenazas a las que están expuestos los suelos europeos: la erosión, la pérdida de la materia orgánica, la contaminación, el sellado, la compactación, la reducción de la biodiversidad, la salinización, las inundaciones y los deslizamientos de tierras. Todos estos procesos se producen o empeoran debido a la actividad humana.

Esta comunicación repasa los instrumentos creados por la comunidad internacional para reaccionar ante la degradación del suelo, así como los aplicados por los estados miembros de la Unión Europea y los países candidatos. En cuanto a las actividades de la propia Unión, se señala que no existe ninguna política expresa; sin embargo, las activi-

dades realizadas en el marco de otras políticas (medioambientales, agrícolas, regionales, de transportes, de investigación, ...) influyen en la protección del suelo.

Quedó programada en 2002 la 4ª Directiva de desarrollo sobre la calidad del aire, y una Directiva sobre los residuos mineros. En 2003: revisión de la Directiva sobre los lodos de depuradoras. Para 2004, Directiva sobre compost y otros residuos biológicos.

En el marco de la política agrícola (PAC) se fomentará la agricultura biológica, la protección de las terrazas, la utilización más segura de los plaguicidas, la utilización del compost certificado, la silvicultura, la repoblación y otras medidas destinadas a proteger el suelo.

Es necesario crear una legislación relativa en un sistema comunitario de información y vigilancia de las amenazas del suelo. El objetivo principal es evitar o reducir al mínimo las emisiones a la atmósfera, las aguas y los suelos, así como los residuos procedentes de instalaciones industriales y agrícolas de la Unión, a fin de alcanzar un nivel elevado de protección del medio ambiente.

La Directiva 96/61/CE del Consejo, de 24 de septiembre de 1996, relativa a la prevención y al control integrados de la contaminación, se refiere a las actividades industriales y agrícolas. La Directiva establece las obligaciones fundamentales que debe cumplir toda instalación industrial, nueva o existente. Estas obligaciones incluyen una lista de medidas que permiten luchar contra los vertidos en el agua, el aire y el suelo, y contra los residuos y los accidentes medio ambientales.

Se prevé un periodo transitorio (30 de octubre de 1999 - 30 de octubre de 2007) para cumplir las medidas establecidas por esta Directiva, y son medidas de aplicación de la misma: la Decisión 2000/479/CE de la Comisión, de 17 de julio de 2000, relativa a la realización de un inventario europeo de emisiones contaminantes (EPER) (EN) con arreglo al art. 15 de la Directiva; la Decisión 1999/391/CE de la Comisión, de 31 de mayo de 1999, sobre el cuestionario referente a la Directiva 96/61/CE del Consejo relativa a la prevención y al control integrados de la contaminación (IPPC); y esta última Decisión está

modificada por la Decisión 2003/241/CE de la Comisión.

Más adelante, la Directiva 2003/87/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de octubre de 2003, sobre límites de emisión en la prevención de contaminación; la Directiva 2003/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de mayo de 2003, por la que se establecen medidas para la participación del público y el acceso a la justicia, y por la que se modifican las Directivas 85/337/CEE y 96/61/CE del Consejo; y la Directiva 96/61/CE relativa al control ambiental, para adaptarla a la Convención de Aarhus y tener acceso a procedimientos judiciales rápidos, no excesivamente onerosos, que permitan impugnar la legalidad de toda acción u omisión, cubierta por las disposiciones de dicha Convención, relativas a la participación de la población.

Se han modificado las disposiciones que se refieren a problemas transfronterizos, y los Estados deben de incorporar esta Directiva, cuya última modificación ha sido 23/02/2004, lo más tarde el 25 de junio de 2005.

Se ha abordado por la UE la necesidad normativa sobre regulación, control y sanción de las infracciones de la contaminación ambiental. La piedra angular de la acción ambiental de la UE es el sexto programa de acción de la Comunidad Europea en materia de medio ambiente, que cubre el período comprendido entre 2001 a 2010, con la finalidad de corregir la protección del hábitat y fauna naturales, así como el tratamiento de cuestiones medioambientales y sanitarias. Además, se hará hincapié en considerar los efectos en el medio ambiente de las políticas pertinentes de la UE (agricultura, desarrollo, energía, etc.) y la necesidad de un buen uso del suelo, con el cumplimiento de las leyes ambientales vigentes, y toma necesaria de decisiones respetuosas. Las normas comunitarias mantienen un nivel de protección más o menos equivalente en toda la UE, pero con una flexibilidad importante, para poder tener en cuenta las circunstancias locales. Tomemos la revisión de las normas sobre sustancias químicas, para sustituir una legislación atomizada por un único sistema llamado REACH (Registro, evaluación y autorización de sustancias y preparados químicos) mediante bases de datos centrales de

las que se encargará una nueva Agencia Europea de Sustancias Químicas, con sede en Helsinki, con el objeto de prevenir la contaminación de la atmósfera, el agua y el suelo. Se adopta un sistema de cautela ante riesgos evidentes o posibles, y se lleva a cabo la detección temprana de problemas futuros, que es precisamente el trabajo de la Agencia Europea del Medio Ambiente.

Es evidente que la UE toma medidas en relación con el delito ecológico. En este sentido, la propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la protección del medio ambiente por el Derecho Penal:

- Propuesta de la Comisión de 26/06/2001. (Boletín 3/2001)
- Dictamen en primera lectura del Parlamento Europeo (Boletín 4/2002)
- Aprobación por la Comisión de una propuesta modificada el 30 de septiembre. La nueva propuesta integra las enmiendas formuladas en primera lectura por el Parlamento Europeo.

El apartado 2 del artículo 250 del Tratado de la CE establece que, en tanto que el Consejo no se haya pronunciado, la Comisión puede modificar su propuesta en cualquier momento, mientras duren los procedimientos que conducen a la adopción de un acto comunitario.

El objetivo de la propuesta de la Comisión es que, a la vista de la legislación ambiental y de las Directivas reguladoras de la misma, todavía se registran numerosos casos de incumplimiento grave de dicha legislación y de sanciones insuficientes por los Estados miembros, con la imposibilidad de garantizar la observancia completa del derecho comunitario. Así, la propuesta de la Directiva por la Comisión exige la aplicación de sanciones penales por parte de los Estados miembros, adoptando medidas adecuadas para garantizar la correcta aplicación de la legislación ambiental.

El 9 de abril de 2002, el Parlamento Europeo aprobó 24 de las 32 enmiendas que se habían presentado. La Comisión aceptó íntegramente las enmiendas 2, 5, 7, 15, 16, 22 y 23, y parcialmente las enmiendas 9, 21 y 30; Las enmiendas 1, 3, 4, 6, 12 y 14 se han aceptado con condición de cambios de redacción y ubicación; por su parte, las enmiendas 8, 10,

11, 13, 18, 19, 20, 24 y 27 no han sido aceptadas por la Comisión.

Enmiendas aceptadas íntegramente:

- 2) Introduce una referencia de carácter general al fundamento jurídico de la propuesta de Directiva.
- 5) Establece medidas complementarias
- 7) Afirma la necesidad de recurrir a disposiciones de Derecho Penal a nivel nacional.
- 15, 22 y 23) Consolidan el texto de la Comisión, con arreglo a la legislación ambiental comunitaria aplicable.
- 16) Aclara que en el contexto de distribución competencial entre la Comunidad y la Unión, el apartado 1 del art. 175 del Tratado CE constituye el fundamento jurídico correcto para la protección del medio ambiente en la Comunidad a través del Derecho Penal, y el cauce para obligar a los Estados miembros a establecer sanciones penales contra las infracciones de la legislación ambiental.

Enmiendas que la Comisión acepta en principio:

- 1) Hace referencia al mandato político otorgado por el Consejo Europeo de Tampere, en el que los delitos ambientales recibieron la calificación de sector prioritario donde los Estados miembros deben de aunar definiciones y sanciones en el ámbito de sus respectivos derechos penales nacionales.
- 3) Desarrolla la cuestión de competencia comunitaria sobre sanciones penales, y alude a los arts. 29 y 27 del Tratado de la UE que confirman la primacía del Tratado CE y a la Jurisprudencia del Tribunal de Justicia.
- 4 y 14) Hacen referencia al principio de subsidiaridad. Podrían integrarse en una sola enmienda adoptando legislación ambiental (Directiva 2000/76/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de diciembre de 2000, relativa a la incineración de residuos):

*"Con arreglo a los principios de subsidiaridad y de proporcionalidad establecidos en el art. 5 del Tratado, resulta necesario actuar a nivel comunitario. La presente Directiva se limita a las exigencias mínimas*

que los Estados miembros deben respetar”.

- 6) Vincula la propuesta a la legislación ambiental comunitaria existente y podrían aceptarse las propuestas por la Comisión sin modificación.
- 12) Igual que la anterior, la propuesta sobre sanciones penales en caso de violación en la reglamentación de medio ambiente podría aceptarse sin modificación.

Enmiendas que la Comisión acepta en parte:

- 9) Se mantiene en el sentido de que los Estados miembros son libres de mantener o introducir medidas protectoras más rigurosas. Se rechaza respecto a otras modificaciones. La Comisión sugiere la siguiente formulación:

*“La presente Directiva comprende tan sólo normas mínimas y deja, por consiguiente, a los Estados miembros la posibilidad de introducir o aplicar unas sanciones más rigurosas para delitos diferentes de los mencionados en la misma”.*

- 21) Consolida en su primera parte el texto de la Comisión conforme a la legislación ambiental comunitaria existente. Se introduce una referencia respecto a la “producción” de residuos peligrosos aunque con relación a la misma no se introduce ninguna prohibición de carácter general. Resulta esta enmienda aceptable según la Comisión formulada de la siguiente manera:

*“El vertido, emisión o introducción de una cantidad de materiales en el aire, el suelo o subsuelo y las aguas superficiales o subterráneas y el tratamiento, vertido, almacenamiento, transporte, exportación o importación de residuos peligrosos”.*

- 30) Sugiere la incorporación de una referencia al hecho de que las penas de prisión mencionadas en la Directiva deben estar sujetas a la posibilidad de extradición o entrega. La referencia a que será así “si la legislación nacional de un Estado miembro lo permite” debería suprimirse y redactarse de la siguiente forma:

*“En cuanto a las personas físicas, los Estados miembros preverán sanciones penales, implicando en los casos graves la privación de*

*libertad, que puede dar lugar a la extradición o a la entrega”.*

De las enmiendas rechazadas son de reseñar:

- 20) Con relación a “sustancias nocivas” es más razonable la propuesta utilizada por la Directiva, en la letra b) del art. 3, de utilizar el término “materiales”, más amplio, que es el que debe mantenerse.

Respecto a la calificación “nociva” es correcta, sin añadir la condición relacionada con el vertido, emisión e introducción de una determinada cantidad de materiales en la atmósfera, el suelo o el agua, adicción que no sólo es inútil, sino que podría ser peligrosa en la medida que impone un nuevo elemento.

La pretensión de incluir “materiales nucleares” resulta jurídicamente imposible en el sentido de establecer sanciones penales contra actividades clandestinas relacionadas con ellos.

- 24) La enmienda pretende añadir “penales”; sin embargo, la Comisión estima que altera sustancialmente el texto original de su propuesta, ya que la mayor parte de las sanciones son penales. No obstante, en algunos Estados miembros la distinción entre sanciones administrativas y penales es, a veces, difícil de hacer desde el punto de vista legal, especialmente en lo que se refiere a las personas jurídicas. Por eso sólo se hace referencia al carácter “penal” de las sanciones con relación a las personas físicas, pero en relación con las jurídicas no se incluye esta precisión.

### Normativa española.

España, como estado miembro, queda sometida a las normas de la UE, pero tiene su propia legislación.

La preocupación por el medio ambiente y por el equilibrio de las condiciones ecológicas es un fenómeno típico de nuestro tiempo, ya que el desequilibrio ecológico es una de las peores consecuencias de la “civilización industrial”. Por medio ambiente podemos entender “el mantenimiento de las propiedades del suelo, el aire y el agua, así como de la fauna y de la flora, y las condiciones de desarrollo de estas especies, de tal

*forma que el sistema ecológico se mantenga y no sufra alteraciones”.*

El artículo 45 de la Constitución impone, entre otros extremos, la protección jurídico-penal del medio ambiente y el cumplimiento de dicho precepto constitucional.

Aunque una parte de la doctrina señala que en base a este precepto se ha recogido el delito ambiental dentro del Código Penal de 1995 (Ley Orgánica 10/1995 de 23 de noviembre) en su capítulo III, título XVI del libro II, bajo la rúbrica “De los delitos contra los recursos naturales y el medio ambiente”, su admisión revela una incapacidad de aplicar la profusa legislación medio-ambiental de carácter administrativo ya existente y, teniendo en cuenta que ésta debería ser la principal, indica que sería necesaria una Ley General del Medio Ambiente.

En el XII Congreso Internacional de Derecho Penal se aprobó una recomendación en la que, entre otras cosas, se dice: “que en esta materia el derecho penal cumple una función auxiliar, es decir, la amenaza de una sanción penal sólo tiende a reforzar el cumplimiento de las normas administrativas, que imponen deberes u obligan a determinadas omisiones”.

No hay que olvidar la importancia que tiene el tomar medidas preventivas de tipo técnico-industrial, cuyo costo debe computarse en el costo total del producto industrial, convirtiendo así también el problema de protección del medio ambiente en un problema económico.

El Código Penal de 1995 lleva a cabo la tutela del medio ambiente como bien jurídico susceptible de protección, y sancionando como delito ecológico en su artículo 325 “al que contraviniendo las leyes u otras disposiciones de carácter general, protectoras del medio ambiente, provoque o realice directa o indirectamente emisiones, vertidos, radiaciones, extracción o excavaciones, aterramientos, ruidos, vibraciones, inyecciones o depósitos en la atmósfera, el suelo, el subsuelo o las aguas terrestres, marítimas o subterráneas, con incidencia incluso en los espacios transfronterizos, así como las captaciones de agua que puedan perjudicar gravemente el equilibrio de los sistemas naturales” con pena de prisión de 6 meses a 4 años, más multa de 8 a 24 meses, mas inhabilitación especial para

1 a 3 años, añadiendo que "si el riesgo de grave perjuicio fuese para la salud de las personas, la pena de prisión se impondrá en mitad superior".

Como delito cualificado, el art. 326 impone penas superiores en grado cuando la conducta descrita en este artículo se cometa concurriendo alguna de las siguientes circunstancias:

- Cuando la industria o actividad funcione clandestinamente, sin autorización o aprobación administrativa.
- Cuando se hubieran desobedecido las órdenes expresas de la autoridad administrativa.
- Cuando se haya falseado u ocultado información sobre los aspectos ambientales de la misma.
- Cuando se haya obstaculizado la actividad de la Administración.
- Cuando se haya producido un riesgo de deterioro irreversible o catastrófico.
- Cuando se produzca una extracción ilegal de aguas en período de restricciones.

Existe una disposición común, que está recogida en el art. 327, que recoge la capacidad del juez o tribunal para acordar las medidas previstas en el apartado a) o c) del artículo 129, que regula las llamadas consecuencias accesorias del delito, y que según lo previsto en los citados apartados son la clausura de la empresa y sus locales o establecimientos y la intervención de la empresa para salvaguardar los derechos de los trabajadores o de los acreedores.

Otros delitos contra el medio ambiente son los recogidos en el art. 328, que castiga a "quienes establecieren depósitos o vertederos de desechos o residuos sólidos o líquidos que sean tóxicos o peligrosos y puedan perjudicar gravemente el equilibrio de los sistemas naturales o la salud de las personas". Su consideración como tóxicos o peligrosos vendrá dada por su infracción de la normativa administrativa en la materia; así, debe tenerse en cuenta por su importancia la Ley 20/86 de 14 de mayo de Residuos Tóxicos y Peligrosos, junto con la normativa europea en este momento (Directiva 75/442 sobre residuos, y Directiva 91/689 relativa a residuos peligrosos).

Y en el art. 329, sancionador en su párrafo primero de "la autoridad o funcionario que, a sabiendas, hubiere infor-

mado favorablemente la concesión de licencias manifiestamente ilegales que autoricen el funcionamiento de las industrias o actividades contaminantes anteriores, o que con motivo de sus inspecciones hubieren silenciado la infracción de Leyes o disposiciones normativas". En el párrafo 2º, castiga a la autoridad o funcionario que por sí o como miembro de un organismo colegiado hubiera resuelto o votado a favor de la concesión a sabiendas injusta. Se trata de una modalidad de prevaricación, cuya conducta consiste en "informar favorablemente".

Por su parte, el art. 330 castiga al que, en un espacio natural protegido, dañare gravemente alguno de los elementos que hayan servido para calificarlo. El objeto material de la conducta son los espacios naturales protegidos, debiendo estimarse incluidos bajo tal denominación los protegidos por leyes nacionales y supranacionales ¾legislación de la UE¾, así como las disposiciones de las CC. AA. en su territorio respectivo, y en desarrollo de la legislación básica estatal.

Finalmente, el Código Penal de 1995 regula la comisión imprudente de los delitos contra el medio ambiente.

Siguiendo la sistemática utilizada por el propio Código Penal, pueden comprenderse los grupos de delitos, coincidentes con los epígrafes de las tres secciones que integran el capítulo 1. Así:

Sección 1ª: Delitos relativos a la energía nuclear y a las radiaciones ionizantes, recogidos en los artículos 341 a 345, castigados con penas de prisión e inhabilitación. También recoge los casos de agravamiento e incluso los casos de imprudencia grave.

Sección 2ª: Estragos recogidos en los artículos 346 y 347 dando lugar a penas de prisión o imprudencia grave.

Sección 3ª: Otros delitos de riesgo, provocados por otros agentes, que comprenden los artículos 348 a 350, y que se refieren a la contravención de normas de seguridad en relación con sustancias y otros medios que revisten el concepto de dolo del agente, que ha de abarcar tanto el concepto peligroso de las materias como el conocimiento de las reglas de seguridad, y que nos lleva a considerar los principios generales de

los delitos de peligro concreto: el delito sólo es punible si se verifica la existencia de ese peligro para la vida, la seguridad y la salud de las personas, y siempre que ello sea consecuencia de la infracción de las reglas de seguridad establecidas.

Las penas son: si hay delito calificado de dolo, prisión más multa e inhabilitación; y si es culpa calificada de imprudencia grave, serán las penas inferiores en grado.

Estos delitos afectan a la *salud pública*, que ha sustituido a los conceptos de *salubridad* o *sanidad pública*. El concepto de salud pública debe de entenderse en sentido amplio, como aquel nivel de bienestar físico y psíquico que afecte a la colectividad y a la generalidad de los ciudadanos.

La jurisprudencia más importante sobre delitos ambientales es, entre otra:

SSTS, Sala 2ª, 11 de marzo de 1992, 30 de noviembre de 1990 y 11 de marzo de 1990; SAP Zamora de 8 de febrero de 1998. Gravedad del peligro.

STC 127/1990. No es necesario acreditar la relación de causalidad entre el vertido y la muerte de especies piscícolas.

SSTS 30 de noviembre de 1990 y 26 de septiembre de 1994. Doctrina general.

STS 14 de septiembre de 1994. Concepto penal de medio ambiente.

SST 30 de noviembre de 1990 y 28 de febrero de 1992. Riesgo irreversible.

SSTS 14 de septiembre de 1994 y 22 de marzo de 1995. Peligro concreto.

SSTS 26 de septiembre de 1994, 14 de septiembre de 1994 y 30 de septiembre de 1990. Autoría.

STS 22 de septiembre de 1993. Consumación.

STS 11 de noviembre de 1991. Integración del tipo por la normativa autonómica, no atenta contra el principio de igualdad.

STS de 14 de septiembre de 1994. Subtipo agravado: clandestinidad y desobediencia.

STS de 9 de octubre de 2000, sobre delito ecológico por residuos peligrosos y su eliminación, contra sentencia dictada por la Audiencia Provincial de Barcelona (Sección Séptima), que condenó por delito

contra el medio ambiente por imprudencia grave, ya que se entregó por la parte acusada a tercero no determinado ocho bidones con productos tóxicos para llevarlos a vertedero, dejándolos seis en la vía pública, dos en un descampado, sin cerciorarse el acusado que el encargo fuera cumplido.

STS de 21 de diciembre de 2001, sobre delitos contra el medio ambiente. Diferencias entre los definidos en los artículos 325 y 328 del Código Penal, sin concurrir la figura agravada del artículo 326 a) del Código Penal.

STS de 30 de enero de 2002, en la que se analiza, en casación contra la sentencia de la Audiencia Provincial de Barcelona (Sección 5ª), sobre el delito ecológico y el análisis del artículo 325 del Código Penal, y el delito de peligro concreto. Consumación. Grave riesgo. Dolo eventual. No ha sido de aplicación el subtipo agravado del art. 326 a) 3/4 clandestinidad 3/4 ni la disposición del art. 338, que también se incluían en el recurso.

STS de 25 de septiembre de 2003, en casación frente al fallo remitido por la Audiencia Provincial de Valencia, fallando haber lugar al recurso de casación planteado. Se trataba de un delito de prevaricación contra el medio ambiente imputado a un alcalde 3/4sentencia absolutoria en la instancia3/4. Existencia de conocimiento de la ilegalidad de las autorizaciones para rellenar de escombros una humedad. Penalidad conforme al

art. 77 del Código Penal. Responsabilidad civil y restitución al estado anterior a la comisión de los hechos delictivos.

STS de 25 de mayo de 2004, en recurso de casación contra el fallo de la Audiencia Provincial de Barcelona (Sección 6ª). Contra el medio ambiente. El TS confirma la absolución del presidente y el secretario del consejo de administración de una empresa de materias primas farmacéuticas y veterinarias, que arrojaba residuos líquidos por un colector, el cual llegaba a un río, sin poseer la correspondiente licencia administrativa. No se probaron las características del vertido, ni en qué forma repercutió sobre la composición de las aguas del río. El delito medioambiental regulado en el art. 347 bis del Código Penal es un delito de *peligro hipotético*, que requiere la debida prueba de que el vertido, además de prohibido, ha de ser peligroso para el medio receptor, lo cual exige acreditar en qué medida afectó la medio y cómo influyó en las condiciones allí existentes. El fallo del TS fue no haber lugar al recurso de casación.

Juzgado de lo Penal nº 1 de Badajoz. NIG: 06015 2 70 10255/2004. Se trata de un delito de contaminación ambiental, previsto y penado en el art. 325, inciso final, del Código Penal, y un delito de prevaricación ambiental previsto y penado en el art. 329.1 del Código Penal. Se condena a las penas de prisión de 7 años e inhabilitación especial, así

como clausura de establecimiento a los imputados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blanco Lozano, C., El delito ecológico: manual operativo. Madrid, Montecorvo, 1997.
- Blanco Lozano, C., La protección del medio ambiente en el derecho penal español y comparado. Granada, Comares, 1997.
- Coghlan, Andy, Exposure to pesticides can cause Parkinson's, Revista New Scientist, 26 de mayo de 2005
- Conde-Pumpido, C. (coord.), Comentarios al código penal. Madrid, Trivium, 1997.
- Dreisbach, R. H., Manual de toxicología clínica. Ed. Manual Moderno, 1988.
- García Rivas, N., Delito ecológico. Estructura y aplicación judicial. Barcelona, Praxis, 1998.
- Gisbert Calabuig, J. A., Medicina legal y toxicología. Masson, 2004.
- González Dagnino, A., Teoría y práctica de la atención primaria en España. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
- Ladrón de Guevara, J., Toxicología médica, clínica y laboral. Interamericana McGraw-Hill, 1995.
- Mora Pueyo, V., y González Navarro, F., La sanidad española en la Europa de Maastricht, Beecham, 1993.
- Piedrola Gil, Medicina preventiva y salud pública. Salvat, 1989.
- Prondfoot, A., Intoxicaciones agudas, Doyma, 1985.
- Repetto, M., Toxicología avanzada. Díaz de Santos, 1994.
- San Martín, H., Manual de salud pública y medicina preventiva. Barcelona, Masson, 1988.
- Unión Europea, Manual de política ambiental europea. La UE y España. 1997.

# El dopaje y su repercusión ética y legal

## Doping and its ethical and legal repercussion

Dra. Pilar Aguado Borrajo

Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza

### RESUMEN

Se analiza en este artículo el fenómeno del dopaje desde un enfoque pluridisciplinar: histórico, médico, ético y jurídico.

Tras estudiar las principales sustancias dopantes, con sus mecanismos de acción y utilización, se plantean las interpretaciones legales desde diferentes aspectos: en el ámbito deportivo (homologación de marcas, desnaturalización de la competición que da lugar a problemas éticos) y en el ámbito criminal (cuando se generan problemas sanitarios tales como accidentes, lesiones o incluso la muerte).

La lucha contra el fenómeno del dopaje en el deporte se ha ido viendo reflejada en la legislación de los diferentes estados. A este respecto destacan en España la Ley del Deporte de 1990 y el Código Penal de 1995, y a nivel internacional el Convenio de Estrasburgo de 1989.

La Unión Europea ha desarrollado también importantes actuaciones en este ámbito, apoyándose en instancias como el Grupo Europeo de Ética para contribuir finalmente a la creación de la Agencia Mundial Antidopaje, que ha dado lugar al Código Mundial Antidopaje, apostando por una acción multinacional para luchar contra un fenómeno de dimensión mundial.

### PALABRAS CLAVE:

dopaje, sustancias dopantes, repercusión legal del dopaje

### SUMMARY

The phenomenon of the doping is analyzed in this article from an approach to multidiscipline: historical, medical, ethical and legal. After studying the main substances of doping, with their mechanisms of action and use, the legal interpretations consider from different aspects: in the sport world (homologation of records, denaturation of the competition that gives rise to ethical problems) and in the legal way (when sanitary problems are generated such as accidents, injuries or even the death).

The fight against the doping in the sport has been seen reflected in the legislation of the different states. In this respect they emphasize in Spain the Law of Sport (1990) and the Penal Code (1995), and at international level the Agreement of Strasbourg (1989).

The European Union has also developed important performances on the matter, with the help of instances like the European Group of Ethics to contribute finally to the creation of Worldwide Antidoping Agency, that has given rise to the Worldwide Antidoping Code, betting by a multinational action to fight against a phenomenon of worldwide dimension.

### KEY WORDS:

Doping, substances, legal repercussion of the doping

### ORIGEN Y EVOLUCION HISTORICA

La palabra dopaje viene del inglés *doping/to dope*, que significa drogarse, y se corresponde con la francesa *dopage*, que fue aceptada en nuestro idioma por la Real Academia de la Lengua.

La existencia del deporte empieza al compás de la del hombre. En un principio tuvo un marcado origen religioso <sup>¾</sup>relatado en la Iliada de Homero¾ que desaparece en la época romana. Podemos decir que tiene una procedencia difícil de determinar. Podríamos hablar:

- De África negra: en la que se utilizaban sustancias embriagantes o excitantes, en ritos mágicos.
- De Gran Bretaña, en la que se usa en la jerga de los hipódromos.
- De las civilizaciones afro-asiáticas, donde usaban excitantes de origen vegetal.
- En las primeras olimpiadas, los corredores utilizaban ciertas plantas para evitar el "*bazo grande y duro*".
- En Iberoamérica, el uso de determinadas drogas en juegos, deportes y trabajos (coca) es habitual.
- Un hecho desgraciadamente fundamental que ha favorecido el doping en el deporte fue la extensa difusión y empleo, en las tropas de la Segunda Guerra Mundial, de los denominados "*racionamientos especiales*", que se suministraban con idéntica finalidad que las descritas por los cronistas de Indias: disminuir o abolir la sensación de fatiga, hambre y sed de los combatientes, y

mantenerlos con el ánimo elevado, utilizando simpaticomiméticos.

- En la guerra civil española también se utilizaba con el mismo fin el alcohol.
- El oriente asiático usa el opio y los alcaloides.
- África y América se han caracterizado por el haschisch y alcaloides.

Es conocida la costumbre ancestral de determinadas poblaciones de tomar sustancias; así, en China se tomaba la raíz del ginseng; en Perú, la hoja de coca; o derivados de hongos en países escandinavos con la finalidad de aumentar su resistencia, disminuir la sensación de fatiga o estimular el espíritu de combate. Durante la Segunda Guerra Mundial los aliados tenían un tremendo arsenal de anfetaminas y los alemanes de anabolizantes.

No obstante, en el deporte actual, las propiedades dinámicas de las mencionadas drogas tienen muy distinta importancia.

## CONCEPTO

Etimológicamente, se entienden como doping todos los intentos fraudulentos de aumentar el rendimiento en las actividades deportivas mediante diversos procedimientos. El Consejo de Europa determina que es la administración a una persona sana o la utilización por ella misma, y por cualquier vía de entrada, de una sustancia extraña al organismo, o de una sustancia fisiológica pero en cantidad o por vía de introducción anormales, con el solo objeto de aumentar artificialmente y de manera desleal su rendimiento, con ocasión de una competencia deportiva. Pueden considerarse también doping algunos procedimientos psicológicos empleados también con la finalidad de conseguir mejor marca en el encuentro deportivo.

## PRINCIPALES SUSTANCIAS DOPANTES

Fisiológicas: Por agentes que normalmente están en el organismo y que, directa o indirectamente, aumentan la producción de energía:

- Agua y cloruro sódico: Para compensar pérdidas
- Oxígeno: Durante la competición o en el descanso.
- Glucosa: Proporciona la energía para la contracción muscular.

- Aminoácidos: Efecto desfatigante y desintoxicante, especialmente al disminuir la hiperamomemoria.
- Vitaminas: Las del complejo B son importantes constituyentes de las coenzimas que participan en las reacciones liberadoras de energía. En la práctica no existe ninguna ventaja.
- Otras sales: Bicarbonato sódico
- Hormonas: Esteroides anabolizantes y de testosterona, cuya acción es aumentar la masa muscular.
- Liberadores de energía.
- Sangre: Hemoterapia.

Sustancias no fisiológicas: Son sustancias peligrosas sobre las que pesa el rigor de la legislación.

- Estimulantes naturales: Cafeína, que estimula la corteza cerebral.
- Drogas psicoestimulantes: Aquellas que aumentan la capacidad intelectual y física.
  - Psicotónicos: Anfetaminas
  - Timeréticos: Inhibidores de la MAO
  - Timolépticos: Acción selectiva sobre componentes de la vida psíquica.
- Analépticos: Mejoran la adaptación del sistema circulatorio y respiratorio al esfuerzo.
- Analgésicos
- Estupefacientes: Cocaína
- Alcohol: realmente es depresor del Sistema Nervioso Central (SNC)

## MECANISMOS DE ACCION

La farmacología y la psicología conocen bien las propiedades y modo de acción de las sustancias empleadas, muy variables en su composición y dosificación; pero su aplicación deportiva es muy particular, y alguna de las ventajas que se derivan de su administración no se deben a los radicales químico-farmacológicos activos, sino a las respuestas psicológicas independientes de su composición, alcanzándose, en ocasiones, un significado mágico por las circunstancias de que se rodea.

Hablaremos sobre todo de:

- Drogas ergotropas, anfetaminas y similares.  
Aumentan el rendimiento en pruebas largas y estimulan el simpático, así como el catabolismo en la periferia conjuntamente con una acción

central, elevando el estado de ánimo y atenuando la sensación de fatiga. No destruyen los catabolitos, ni favorecen la respiración celular, ni disminuyen la deuda de oxígeno, pero, al no sentirse la sensación de fatiga, proporcionan en los deportistas un estado de euforia, pudiendo prolongar su esfuerzo durante más tiempo. Como consecuencia, se pierde la acción profiláctica de la fatiga, que impide llegar a grados de agotamiento, de lo que derivan algunos peligros de estas drogas. La fatiga, junto con la toxicidad del producto y el impacto emocional de la competición, pueden provocar la muerte del sujeto.

- Drogas del grupo de los tranquilizantes:

Mejoran el rendimiento muscular, aunque no siempre se busca una acción dinámico estimulante, sino que en ciertos casos lo pretendido es la mejora del resultado rebajando el tono simpático y el estado emocional.

- Drogas depresoras:

Buscan el rebajar las posibilidades del propio sujeto o equipo.

## UTILIZACION TERAPEUTICA:

Debido a la extensa variabilidad de sustancias y procedimientos empleados para el doping, es prácticamente imposible hacer un resumen del conjunto de síntomas y síndromes que pueden manifestarse. A grandes rasgos, podemos decir que, por tratarse de productos en su mayoría agresivos al organismo, éste responde con su número limitado de respuestas de defensa.

En el plano somático, la agresión causada por el agente tóxico desencadena reacciones histofisiológicas inespecíficas, en relación con el Síndrome General de Adaptación de Selye y el Síndrome de Irritación de Rely de origen neurovegetativo, generando una fuerte carga potencial delictiva.

Del mismo modo, en el plano psíquico se manifiesta en los diversos tipos de reacciones exógenas de Bonhoeffer, con reacciones imprevisibles que pueden abocar al delito.

De esta forma, las manifestaciones están dominadas por los fenómenos específicos propios de la patología orgánica derivada de la acción propia del

grupo farmacológico a que corresponde, y se hacen patentes en el aparato que mejor responde y que constituye su punto de aplicación terapéutica o de acción tóxica. Por otra parte, las reacciones a tóxicos exógenos están en íntima dependencia con los rasgos fundamentales de la personalidad del individuo; así, el tóxico pone de relieve sus cualidades propias al liberar al sujeto de sus inhibiciones, con pérdida del autocontrol y el peligro de delinquir en mayor o menor grado. En la mayoría de los tóxicos empleados para el doping, son sustancias extrañas al organismo cuyo empleo está prohibido y, por tanto, no hace falta una determinación cuantitativa, basta sólo la demostración cualitativa, o una determinación aproximada.

Los problemas legales a que da lugar el doping se refieren tanto a los de tipo estrictamente deportista  $\frac{3}{4}$  homologación de marcas  $\frac{3}{4}$  como a la posible consecuencia de tipo criminal cuando sobreviene algún accidente atribuible al doping (lesiones, agresiones sexuales, muerte). La responsabilidad puede recaer exclusivamente en el deportista, como es habitual, en éste y en su entrenador o exclusivamente en éste último, si se demostrase la inocencia del primero.

Los peligros del doping han llevado a diferentes organismos nacionales e internacionales a señalar normas para su control. Dos tipos de razones han prevalecido fundamentalmente:

- Motivos éticos: al aumentar el rendimiento del atleta se falsean los resultados, creándose una situación fraudulenta.
- Motivos sanitarios: peligro para la vida del sujeto.

La lucha contra el dopaje en el deporte empieza en Italia en 1954, creándose en Florencia el primer laboratorio especializado en 1961. Más tarde y a raíz del primer Congreso Europeo sobre el Dopaje celebrado en Uriage en 1963, comienzan a elaborarse las primeras leyes antidopaje (Italia, Francia y Bélgica).

Desde este momento y pasando por la "*Carta Europea contra el Dopaje en el Deporte*" suscrita por el Consejo de Europa en 1984, o la "*Conferencia Mundial sobre el Dopaje en el Deporte*" y la "*Declaración de Lausana*" de 1999, se han realizado muchísimos esfuerzos para erradicar este problema del deporte. En la actualidad, la Agencia Mundial

Antidopaje (AMA) es el organismo que intenta dirigir y coordinar la lucha contra el dopaje.

Ya en 1971 la Comisión médica del Comité Olímpico Internacional señaló las siguientes prohibiciones:

- Estimulantes psicomotores (anfetasaminas, cocaína).
- Aminas psicomiméticas.
- Estimulantes del SNC.
- Analgésicos narcóticos.

La Comisión de la Unión Ciclista Internacional de 1974 prohíbe:

- Aminas simpaticomiméticas.
- Medicamentos similares a las anfetaminas.
- Estricnina.
- Ibogaína
- Efedrina.
- Heptazol.

En ambas listas se añadía la prohibición del uso de esteroides anabolizantes por parte de los atletas.

Existen medidas preventivas: entre ellas estaría una alimentación adecuadamente energética que lo evitara, y en este sentido son dignos de mención los estudios hechos en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Mediana en EEUU, mediante el seguimiento de deportistas temporalmente y, asimismo, los realizados en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza a cargo de los profesores Escanero, Guerra y Villanueva.

## LEGISLACION

La definición legal, según la legislación española, es *la promoción, incitación, consumo o utilización de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y de los métodos no reglamentarios destinados a aumentar las capacidades físicas de los deportistas o a modificar los resultados de las competiciones en las que participan.*

Es de resaltar el dopaje no solo en cuanto a sustancias, sino también en cuanto a métodos destinados a alterar artificialmente el rendimiento físico y causar, en según qué casos, hasta un "secuestro" de la voluntad del individuo.

La Constitución Española en su artículo 43.3 señala que los poderes públicos fomentarán la educación física y el deporte, y en desarrollo de éste principio constitucional la Ley 10/1990 de 15

de octubre del deporte, en su artículo 66, asigna al Consejo Superior de Deportes la competencia de elaborar listas de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y de determinar los métodos no reglamentarios, destinados a aumentar artificialmente las capacidades físicas de los deportistas y a modificar los resultados de las competiciones, y todo ello de conformidad con lo dispuesto en los Convenios Internacionales suscritos por España y teniendo en cuenta otros instrumentos de éste ámbito.

En consecuencia, por Resolución de 11 de febrero de 1997 del Consejo Superior de Deportes, este organismo determinó en el anexo de dicha Resolución la lista de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y los métodos no reglamentarios de dopaje, de aplicación en las competiciones deportivas de ámbito estatal o, fuera de ellas, a los deportistas con licencia para participar en dichas competiciones.

El Consejo Superior de Deportes resolvió determinar una nueva lista de aplicación en el mismo ámbito que el anterior. Por Orden de 11 de enero de 1996, se establecieron normas generales para la realización de controles de dopaje y las condiciones generales sobre homologaciones. Otra Orden de 16 de marzo de 1998 determina una lista de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y con métodos no reglamentarios de dopaje en el deporte.

A efectos de la Ley 10/1990 del Deporte, se consideran prohibidas las siguientes sustancias y grupos farmacológicos, métodos de dopaje y manipulaciones:

- SECCIÓN 1ª. Sustancias y grupos farmacológicos.
  - Estimulantes (tipo A).
  - Analgésicos narcóticos.
  - Anestésicos locales.
  - Cannabis y sus derivados.
  - Alcohol.
  - Bloqueantes b-adrenérgicos.
- SECCIÓN 2ª.
  - Estimulantes (tipo B).
  - Anabolizantes.
  - Esteroides anabolizantes androgénicos.
  - Otras sustancias con actividad anabolizante
  - Hormonas peptídicas, glicoproteínas y análogos.

- SECCIÓN 3ª. Métodos de dopaje.
  - Dopaje sanguíneo.
  - Manipulaciones farmacológicas, físicas o químicas

## LA REPERCUSION DEL DOPAJE

¿Es una infracción administrativa/disciplinaria, o va más allá y entra en la esfera del Derecho Penal, infringiendo un bien jurídico protegido por el mismo?

Son diferentes las opiniones: hay países muy similares, como Francia, Bélgica o Italia, que establecen duras medidas represivas. A raíz del Tour de Francia de 1998 este país adoptó severas medidas aunque la dureza de su legislación data de 1989 y, posteriormente, la ley de 1999 estableció medidas desde multas a privación de libertad de hasta 7 años, sin olvidar penas accesorias: confiscación de sustancias, difusión de la resolución condenatoria y la prohibición de ejercicio del deporte profesional y de la función pública.

Uno de los elementos claves de la lucha contra el dopaje es la determinación del qué está prohibido. La lista de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos, y de métodos no reglamentarios de dopaje en el deporte se modifica periódicamente. En estos momentos, está en vigor la recogida en la resolución de 27 de diciembre de 2004 (BOE 8 de enero de 2005) que sustituye a la resolución de 10 de diciembre de 2003, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, modificada parcialmente por la resolución de 25 de febrero de 2004.

De aquí, un aspecto a reseñar importante en relación con ese qué prohibido es la distinción entre sustancias endógenas producidas por el organismo y las exógenas, introducidas en él.

Cuando aparece un positivo en un control de dopaje, hay que determinar quién asume la responsabilidad. La jurisprudencia penal de nuestro país se muestra de acuerdo en que las lesiones y las muertes acaecidas con ocasión de la práctica deportiva no son constitutivas de delito, si ocurren sin voluntad de producirlas y mientras se sigan estrictamente los reglamentos; pero cosa distinta es cuando se reúnan los caracteres que cualifican de dolo o culpa.

El doping está relacionado con:

- Delito de lesiones

- Delito contra la salud pública
- Delito contra la propiedad
- Delito de imprudencia punible

Todas estas rúbricas están reguladas por el Código Penal de 23 de noviembre de 1995 cuando, concretamente en los artículos 359 a 378, castiga con penas de prisión, multas e inhabilitación a quién elabore sustancias y productos químicos contrarios a la Salud Pública.

Desarrollamos a continuación los citados artículos del Código Penal:

Artículo 359: *El que, sin hallarse debidamente autorizado, elabore sustancias nocivas para la salud o productos químicos que puedan causar estragos, o los despache o suministre, o comercie con ellos, será castigado con la pena de prisión de seis meses a tres años y multa de seis a doce meses, e inhabilitación especial para profesión o industria por tiempo de seis meses a dos años.*

Artículo 360: *El que, hallándose autorizado para el tráfico de las sustancias o productos a que se refiere el artículo anterior, los despache o suministre sin cumplir con las formalidades previstas en las leyes y Reglamentos respectivos, será castigado con la pena de multa de seis a doce meses e inhabilitación para la profesión u oficio de seis meses a dos años.*

Artículo 361: *Los que expendan o despachen medicamentos deteriorados o caducados, o que incumplan las exigencias técnicas relativas a su composición, estabilidad y eficacia, o sustituyan unos por otros, y con ello pongan en peligro la vida o la salud de las personas serán castigados con las penas de prisión de seis meses a dos años, multa de seis a dieciocho meses e inhabilitación especial para profesión u oficio de seis meses a dos años.*

Artículo 362: *1. Serán castigados con las penas de prisión de seis meses a tres años, multa de seis a dieciocho meses e inhabilitación especial para profesión u oficio de uno a tres años:*

*1º) El que altere, al fabricarlo o elaborarlo o en un momento posterior, la cantidad, la dosis o la composición genuina, según lo autorizado o declarado, de un medicamento, privándole total o parcialmente de su eficacia terapéutica, y con ello ponga en peligro la vida o la salud de las personas.*

*2º) El que, con ánimo de expendarlos o utilizarlos de cualquier manera,*

*imite o simule medicamentos o sustancias productoras de efectos beneficiosos para la salud, dándoles apariencia de verdaderos, y con ello ponga en peligro la vida o la salud de las personas.*

*3º) El que, conociendo su alteración y con propósito de expendarlos o destinarlos al uso por otras personas, tenga en depósito, anuncie o haga publicidad, ofrezca, exhiba, venda, facilite o utilice en cualquier forma los medicamentos referidos y con ello ponga en peligro la vida o la salud de las personas.*

*2. Las penas de inhabilitación previstas en este artículo y en los anteriores serán de tres a seis años cuando los hechos sean cometidos por farmacéuticos, o por los directores técnicos de laboratorios legalmente autorizados, en cuyo nombre o representación actúen.*

*3. En casos de suma gravedad, los Jueces o Tribunales, teniendo en cuenta las circunstancias personales del autor y las del hecho, podrán imponer las penas superiores en grado a las antes señaladas.*

Artículo 363: *Serán castigados con la pena de prisión de uno a cuatro años, multa de seis a doce meses e inhabilitación especial para profesión, oficio, industria o comercio por tiempo de tres a seis años los productores, distribuidores o comerciantes que pongan en peligro la salud de los consumidores:*

*Ofreciendo en el mercado productos alimentarios con omisión o alteración de los requisitos establecidos en las leyes o reglamentos sobre caducidad o composición.*

*Fabricando o vendiendo bebidas o comestibles destinados al consumo público y nocivos para la salud.*

*Traficando con géneros corrompidos.*

*Elaborando productos cuyo uso no se halle autorizado y sea perjudicial para la salud, o comerciando con ellos.*

*Ocultando o sustrayendo efectos destinados a ser inutilizados o desinfectados, para comerciar con ellos.*

Por tanto no se ha previsto en el texto penal artículos que hagan referencia al deporte o a la competición deportiva, por lo que para que un dopaje tenga trascendencia jurídico-penal, debe enca-

jar perfectamente en lo que se describe en los anteriormente citados artículos.

La Ley de Enjuiciamiento Criminal también refleja la posibilidad de la utilización del doping: "*La obligación inexcusable de denuncia que tienen los médicos cuando tienen conocimiento de un acto delictivo...*"

En las diligencias judiciales, como también en las disciplinarias, propias de los órganos competentes, constituyen elementos de especial importancia:

- Datos reflejados en la correspondiente acta, recogidos por el árbitro y demás personal con autoridad en la competición.
- El informe médico-deportivo, que debe de comprender la sintomatología somática correspondiente, así como la psíquica y la conducta del presunto dopado. Este informe ha de acompañarse de la investigación médico-toxicológica.

Puede llevar a detención preventiva e inculpación provisional (bajo fianza) o definitiva.

Existe un convenio internacional contra el dopaje hecho en Estrasburgo el 16 de febrero de 1989 y ratificado por España el 29 de abril de 1992. En este convenio, se entiende por dopaje la administración a los deportistas o la utilización por éstos de clases farmacológicas de agentes de dopaje o métodos del mismo. Ya en el preámbulo del Convenio, se considera que la práctica del dopaje "*pone en peligro los principios éticos y los valores educativos consagrados por la Carta Olímpica, la Carta Internacional del Deporte y de la Educación Física de la UNESCO y la Resolución del Comité de Ministros del Consejo de Europa, conocida como Carta Europea del Derecho para todos*". Se considera, asimismo, que tal práctica constituye en sí misma un peligro para la salud de los que la practican.

La Ley del Deporte del 90 peca de un desarrollo incompleto de las cuestiones referentes al problema del doping, puesto que en este año empezaba a ser una cuestión incipiente, al menos en competiciones nacionales, y si había algún antecedente era el del canadiense Ben Johnson en las olimpiadas de 1988; ante esta situación se planteó la necesidad de crear instrumentos legales más eficaces. A esto responden los Decretos 255/96 y 1642/99, que no derogan la

Ley del Deporte pero sí la completan, y crean medios más eficaces a los contemplados en dicha Ley. El Decreto del 96 tipifica las conductas sancionables:

- Utilizar sustancias prohibidas
- Promoción o incitación
- Negativa a someterse a controles
- Cualquier acción u omisión tendente a impedir o perturbar la correcta realización de procedimientos de represión del dopaje
- La administración o utilización de sustancias o prácticas prohibidas en animales destinados a la práctica deportiva
- Son destinatarios los deportistas y los clubes deportivos

En el segundo de los decretos citados, el 1642/99, se prevé la sanción de directivos, técnicos y auxiliares, jueces, árbitros y médicos, si incurriesen en las conductas tipificadas anteriormente. La sanción de multa se aplicará solamente si el sujeto sancionable (deportista, árbitro, médico, etc) percibe retribución por su labor deportiva.

El procedimiento de control y disciplinario consta de dos fases diferenciadas:

- Procedimiento de control:
  - Fase previa
  - Fase de comunicación
- Procedimiento disciplinario.

Aunque los mencionados decretos no lo digan expresamente, la posibilidad de realizar análisis contradictorios existe desde el primer momento, y queda regulada en la Ley de Procedimiento Administrativo Común.

Igualmente importante fue el Decreto 1313/1997 por el que se establecía la composición y funcionamiento de la Comisión Nacional Antidopaje.

En nuestro derecho español, la prevención sancionadora del dopaje cuenta con una regulación expresa a partir de la Ley del Deporte de 1996, desarrollada con posterioridad en el Real Decreto 255/1996 de 16 de febrero sobre Régimen de Infracciones y Sanciones, para la represión del dopaje, y el Real Decreto 1313/1997 por el que se establece la composición y funcionamiento de la Comisión Nacional Antidopaje.

En nuestro país no existe verdaderamente una represión penal, sino disciplinaria. Así, la imposición de sanciones

está en manos de las respectivas federaciones deportivas.

Asimismo, la Ley del Deporte establece las funciones de la Comisión Nacional Antidopaje, que vertebra el funcionamiento de las federaciones. Se trata de:

- Divulgación de sustancias, grupos, métodos y modalidades de control, junto con informes, estudios sobre sus causas y efectos, así como la promoción e impulso de acciones de prevención.
- Lista de competiciones deportivas oficiales para controles.
- Elaboración de protocolos.
- Elaboración del reglamento sancionador, e instancia a las federaciones deportivas de la apertura de expedientes disciplinarios y, en su caso, recurso ante el Comité Español de Disciplina Deportiva de las decisiones de aquellas.
- Sanciones.

Es de resaltar que en la Región de Murcia, el título III "*Control de sustancias y métodos prohibitivos*" de la Ley del Deporte 2/2000, en sus cuatro artículos 20, 21, 22 y 23, regula el control y la prevención del doping.

### **AFRONTAMIENTO DEL TEMA POR LA UNION EUROPEA: LUCHA CONTRA EL DOPING EN LAS ACTIVIDADES DEPORTIVAS.**

Las actividades de la UE respecto al doping, ante todo, son significativas por la finalidad de preservar la salud de quienes practican actividades deportivas, y por luchar contra él, ya que el éxito debe encontrarse sin recurrir a sustancias estimulantes y fármacos nocivos.

La Resolución del Consejo de 3 de diciembre de 1990 relativa a una acción comunitaria de lucha contra el doping señalaba los motivos por los cuales se contravienen las normas sanitarias:

- La utilización de sustancias que la Comunidad autoriza como medicamentos (Directiva 65/65/CEE) y que servirán para fines distintos de aquellos a los que se ha concedido el diagnóstico o el tratamiento de estados patológicos comprobados.
- La utilización de estas sustancias bajo formas y en dosis no previstas en la autorización (Directiva 65/65/CEE).
- El incumplimiento de la normativa sobre distribución (Directiva

75/319/CEE relativa al mercado negro y/o venta a personas no autorizadas), prescripción (venta sin receta médica: Directiva 75/319/CEE con las modificaciones efectuadas por la Directiva 89/341/CEE) y publicidad de estos productos (Directiva 84/450/CEE).

La Comisión debe divulgar normas de educación y prevención y un código de conducta contra el doping, así como proponer acciones de interés comunitario:

- Reforzar las iniciativas de formación, información y educación sobre el doping.
- Estudiar las prácticas más actuales del mismo.
- La metodología de diagnóstico y la cooperación entre los laboratorios.
- La investigación sobre los efectos del doping en la salud, dentro del programa marco de investigación biomédica de la Unión.

Posteriormente, está la Declaración del Consejo y de los Ministros de Sanidad de los estados miembros, reunidos en el seno del Consejo de 4 de junio de 1991, relativa a la lucha contra el doping, incluido el abuso de fármacos en las actividades deportivas, exhortando a las instancias participantes en los Juegos Olímpicos de Albertville y de Barcelona y a los atletas a hacer todo lo necesario para que no exista doping.

Plan de apoyo comunitario en su lucha a través de la comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones.

La naturaleza del dopaje está cambiando: ya no es un acto aislado en la mayoría de los casos, sino es un conjunto de métodos sistemáticos y organizados dentro de los equipos, que utilizan los resultados del progreso científico para objetivos contrarios a la ética; por ejemplo, utilizando sustancias que permiten enmascarar los productos dopantes en los análisis antidopaje, constituyendo auténticas acciones fraudulentas.

Los excesos de la comercialización y difusión del deporte han llevado a una multiplicación de las competiciones deportivas y a la disminución del tiempo de recuperación, provocando también la reducción de la vida deportiva del profesional. Las exigencias de resultados positivos y el entorno del deportista, desde su entrenador al médico, pasando por el dirigente y los

miembros de la familia, puede contribuir a aumentar la presión que el deportista debe soportar. Además, las carreras deportivas empiezan cada vez con deportistas más jóvenes.

La Comisión ha adoptado un triple enfoque:

- I. Recabar el punto de vista de los expertos sobre el alcance ético, jurídico y científico del fenómeno del dopaje, para lo cual la Comisión ha solicitado al Grupo Europeo de Ética que emita un dictamen;
- II. Contribuir a la preparación de la Conferencia mundial contra el dopaje y colaborar con el movimiento olímpico para crear la Agencia Mundial Antidopaje;
- III. Movilizar los instrumentos comunitarios para completar las acciones ya llevadas a cabo por los Estados miembros y conferirles una dimensión comunitaria, habida cuenta, entre otras cosas, de la movilidad creciente que caracteriza al deporte europeo y de las competencias comunitarias a las que afecta el fenómeno del dopaje.

I. La Comisión se compromete a privilegiar la ética a través del Grupo Europeo de Ética (GEE), recordando:

- El derecho de todos a la seguridad y a la salud, del que deben beneficiarse los deportistas igual que las demás categorías de ciudadanos;
- El principio de integridad y de transparencia, en nombre del cual deben preservarse la regularidad de las competiciones deportivas y la imagen del deporte en general;
- La atención especial que debe prestarse a las personas más vulnerables, y en particular a los niños, que pueden verse muy influidos por el deporte de alto nivel.

Sobre la base de estos principios éticos, el GEE ha propuesto diversas acciones, entre las que cabe destacar las siguientes:

- Establecimiento de un sistema eficaz de control de la salud de los deportistas, principalmente mediante la creación de un servicio especializado de ayuda médica, psicológica y de información a ellos destinado;
- Protección de los deportistas, como trabajadores expuestos a riesgos particulares;

- Fomentar la investigación epidemiológica sobre la salud de los deportistas;
- Organizar, en colaboración con el mundo del deporte, conferencias sobre el dopaje y la salud de los deportistas;
- Incrementar la cooperación policial y judicial;
- Inclusión de referencias al dopaje y a su prohibición en los contratos de los deportistas;
- Adopción de una declaración común equivalente a un código de buena conducta en el ámbito del deporte como culminación de una conferencia europea sobre el dopaje en el deporte.

La Comisión examinó con mucho interés el dictamen que se le presentó el 11 de noviembre de 1999, reafirmando una serie de principios éticos.

II. La Agencia Mundial Antidopaje constituye el segundo eje de la acción comunitaria, y su cometido consiste en la realización de fines pertenecientes a los ámbitos de competencia comunitaria y la elaboración de un marco de nueva cooperación entre el movimiento olímpico y los poderes públicos. La posición de la Unión Europea ¾ los Estados miembros y la Comisión¾ ha consistido en garantizar los principios de independencia y transparencia en el funcionamiento de la Agencia. El COI estimuló la creación de la esta Agencia, y a éste efecto envió en octubre de 1999 una carta a la Presidencia en ejercicio del Consejo de la Unión Europea y al Presidente de la Unión Europea, invitándoles a constituir la Agencia Antidopaje y a participar en ella. Esta Agencia, creada el 10 de noviembre de 1999, se pensó que fuera operativa en los Juegos Olímpicos de Sydney del 2000.

El COI y la Unión Europea se pusieron de acuerdo en diferentes puntos:

- Un compromiso político y moral de todas las partes
- Aprobación y modificación de la lista de productos prohibidos
- Se responsabilizará de la acreditación de los laboratorios de control y de la armonización de los métodos de control
- Creará un Consejo de fundación libre de cualquier influencia exterior, la cual podría manifestarse, por ejem-

plo, en forma de intereses comerciales indebidos.

En la fase transitoria de actividad, extendida hasta el 1 de enero de 2002, la Unión nombra dos representantes *ad personam* en el Consejo de fundación. La Comisión participará como observadora.

III. El tercer eje de la acción de la Comisión en el ámbito de la lucha contra el dopaje consiste en hacer intervenir los instrumentos comunitarios. Pueden preverse dos tipos de acciones:

- Mejora de la coordinación
- Aplicación de programas comunitarios que puedan apoyar acciones positivas a escala europea en favor de la lucha contra el dopaje.

En 1999, se organizaron en Europa 77 campeonatos del mundo y 102 campeonatos de Europa. Además, el número de competiciones europeas de clubes y el de participantes en las mismas aumenta cada año. De aquí que el número cada vez mayor de participantes, en su mayor parte profesionales, quiera conocer con exactitud las normas que rigen el dopaje y las consecuencias que se desprenden de las posibles infracciones. Resulta, pues, necesario procurar que el espacio europeo se rija por normativas que no constituyan obstáculos a la libertad de circulación ni, en particular, a la libertad de prestación de servicios de los deportistas profesionales en la Unión.

Para que los esfuerzos emprendidos ahora contra el dopaje en el deporte puedan ser duraderos y eficaces, es esencial conseguir una coordinación y una sinergia real entre las acciones llevadas a cabo por los diferentes interesados en sus ámbitos de responsabilidad respectiva: mundo del deporte, estados, organizaciones internacionales, Unión Europea y Agencia Mundial Antidopaje. A nivel comunitario, es importante que los instrumentos de la Unión Europea se pongan al servicio de la lucha contra el dopaje. Las acciones que se llevarán a cabo sobre estas bases darán lugar a una coordinación con las demás partes interesadas en la lucha contra el dopaje. Los esfuerzos se centrarán en concreto en los puntos siguientes:

- Investigar sobre los productos dopantes y los métodos de detección, así como las consecuencias

sobre la salud y el dopaje como fenómeno socioeconómico;

- Aplicar programas de formación, sensibilización y prevención en el dopaje;
- Utilizar plenamente los programas de cooperación policial y judicial;
- Desarrollo de las acciones de política de Salud Pública.

Podemos concluir que Europa es un motor en el deporte mundial, ya que es en ella donde se llevan a cabo cada año la mayoría de los acontecimientos deportivos. Así, la Unión asume una responsabilidad particular en la lucha contra el dopaje, como subraya el Parlamento Europeo. La Comisión llevará a cabo las acciones en coordinación con el Consejo de Europa. Así, sobre la base del artículo 300 del Tratado, se planteará la posibilidad de presentar una recomendación al Consejo con vistas a la adhesión de la Comunidad al convenio europeo de lucha contra el dopaje. La Comisión actuará en estrecha relación con los demás interlocutores internacionales, y tendrá muy en cuenta el dictamen emitido por el Grupo Europeo de Ética.

La acción comunitaria debe reforzar y apoyar la lucha contra el doping con vistas a que el dopaje recupere su verdadera dimensión ética y social, así como de mejora de la salud. El quinto programa marco para acciones de investigación, desarrollo tecnológico y demostración (1998-2002) recomendaba trabajos de investigación sobre los factores psicológicos y socioeconómicos.

Existen programas de la Comisión, como los llamados *Sócrates* y *Leonardo*  $\frac{3}{4}$ sobre educación y formación profesional respectivamente  $\frac{3}{4}$  y *Juventud*  $\frac{3}{4}$ para fomentar el intercambio a este nivel de fórmulas correctas  $\frac{3}{4}$ . Dentro de los ámbitos policial y judicial, aduanas y demás servicios empleados en la represión, y también de los profesionales de la justicia, se encuentran los programas *OISIN*  $\frac{3}{4}$ programa común para el intercambio, la formación y la cooperación de las autoridades policiales y aduaneras  $\frac{3}{4}$  y *GROTIUS*  $\frac{3}{4}$ programa de fomento e intercambios para profesionales de la Justicia  $\frac{3}{4}$ .

La Comisión tiene la intención de presentar, en virtud del artículo 152 del Tratado, una propuesta de Recomendación del Consejo relativa a la prevención del dopaje en el deporte. También el programa de acción comunitario relativo a

la prevención de la toxicomanía alcanza gran importancia.

## CONSIDERACIONES FINALES

A nivel mundial, a partir de 1999 se aprueba en el seno de la Conferencia Mundial sobre el dopaje en el deporte la Declaración de Lausana de 4 de febrero de 1999 que desembocó en la creación del AMA-WAPA (Agencia Mundial Antidopaje-World Antidoping Agency).

Con la entrada en vigor del Código Mundial Antidopaje se busca un novedoso sistema mundial que nace con el fin de homogeneizar las normativas de todos los países.

Como podemos ver, cada vez es mayor la importancia del derecho en relación con cualquier disciplina, que en este caso forma parte del aspecto sanitario del deporte.

## BIBLIOGRAFIA

- Agencia Mundial Antidopaje (AMA). <http://www.wadaama.org/>. Acceso 25/10/04
- Casajús, J. A. El doping en el fútbol profesional español. Archivos de Medicina del Deporte 1987; 16: 411- 414.
- Casajús, J. A. Comentario sobre doping en el deporte. Revista Española de Derecho Deportivo 1996. Nº 6.
- Casajús, J. A. Dopaje en el fútbol. Revista Jurídica del Deporte 2002; 7: 167-175.
- Comité Olímpico Internacional. <http://www.olympic.org>. Acceso 11/10/02. Análisis of Non-Hormonal Nutritional Supplements for Anabolic-Androgenic Steroids- An International Study.
- Consejo Superior de Deportes. <http://www.csd.mec.es/CSD/Deporte/ControlDopaje/>. Acceso 25/10/04
- Dirix, A.; Knuttgen, H.G.; Tittel, K. (eds.): The Olympic Book of Sports Medecine. Blackwell Scientific Publications, Londres, 1988.
- Kamber M, Baume N, Saugy M, Rivier L. Nutritional supplements as a source for positive doping cases?. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2001; 11(2):258-263.
- Koler RMN, Lambert MI. Urine nandrolone metabolites: false positive test?. Br J Sports Med 2002; 36: 325-329.
- Noret, A. Le dopaje. Ed. Vigot. París, 1981.
- Palomar A Rodríguez C, Guerrero A. El Dopaje en el Ámbito del Deporte. Análisis de una problemática. Aranzadi. 1999.
- Real Federación Española de Fútbol. Compendio Normativo sobre Dopaje en el Fútbol. Madrid: RFEF. 1998.
- Strauss R H. Drugs and performance in sports. Saunders, 1987.
- Vademécum Internacional. Madrid: Medicom SA. 45 edición 2004.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Zaragoza

# ARCHIVOS

de la Facultad de

# MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 47

Núm. 3

Diciembre 2007

## *Originales*

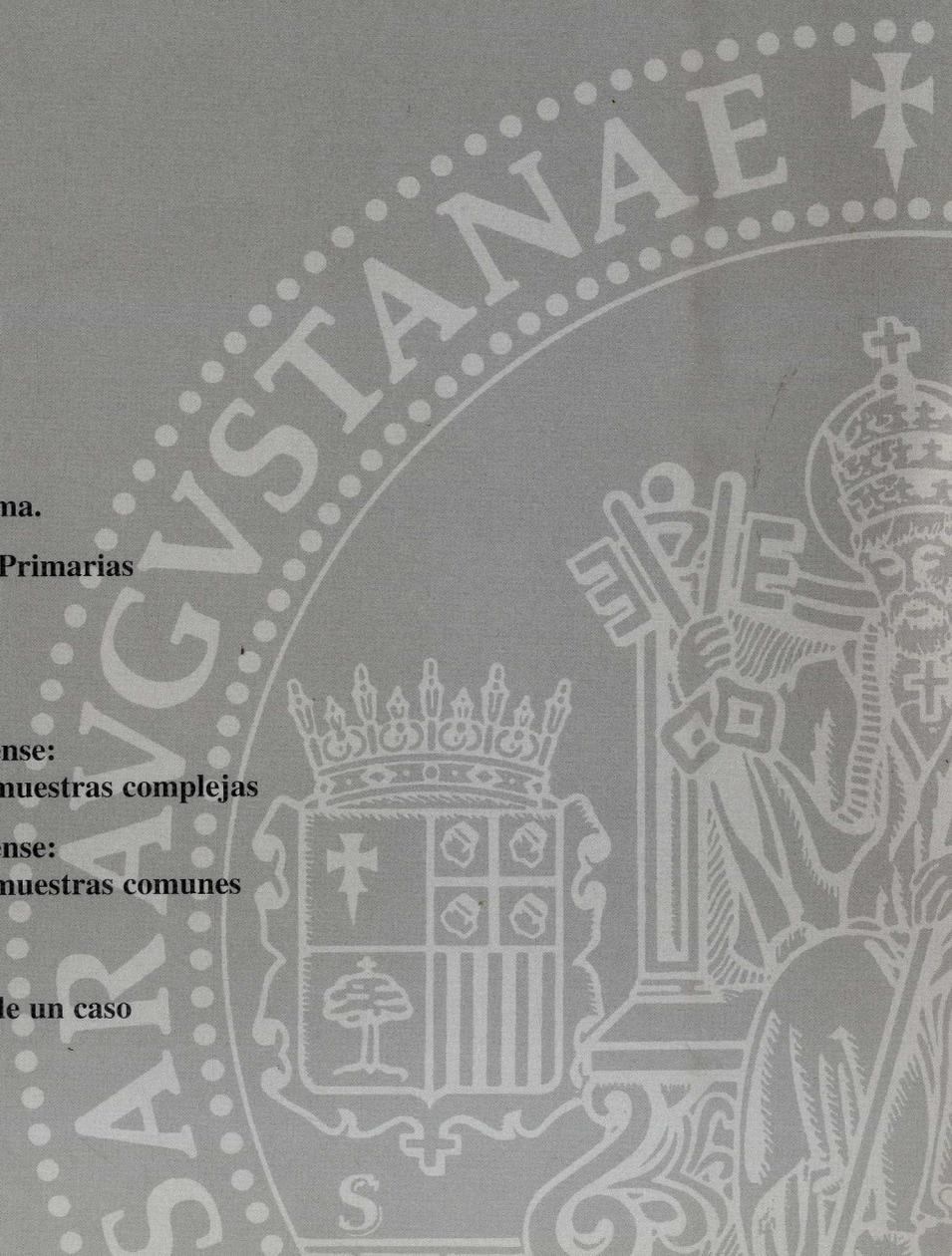
- Demoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.
- Riesgo de Segundas Neoplasias Primarias

## *Revisión*

- El Cerebro y la Familia
- Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras complejas
- Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras comunes

## *Caso Clínico*

- Síndrome de Marfan: Análisis de un caso



**DIRECTORA**

Begoña Martínez Jarreta

**SECRETARIA**

Milagros Bernal Pérez

**COMITE EDITORIAL**

Arturo Vera Gil  
Fco. José Carapeto Márquez de Prado  
José Miguel Morales Asín  
Enrique Martínez Ballarín  
Jorge Albareda Albareda  
Jesús Escanero Marcén  
Fco. Javier Suárez Pinilla  
Ignacio Querol Nasarre  
Adjuntos al Decano para Estudiantes

**Por el Ilustre Colegio de Médicos**

Miguel Ángel Lechuga Monge  
*Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza*

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

María Dolores Abós Olivares  
Carlos Albar Remón  
Julia Aísa Fernández  
Octavio Alda Torrubia  
Juan Antonio Amiguet García  
María Jesús Azanza Ruiz  
Félix Barrao Comps  
Máximo Bartolomé Rodríguez  
Carlos Baselga Asensio  
Luisa Bernad Pérez  
María Milagros Bernal Pérez  
Julia Blasco Oquendo  
José Bueno Gómez  
Manuel Bueno Sánchez  
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado  
Francisco Javier Castillo García  
Jesús Cebollada Muro  
Pedro Cía Gómez  
Antonio Clavel Parilla  
Francisco Conget López  
Javier Deus Fombellida  
Fernando Dolado Arnal  
Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón  
Juan de Dios Escolar Castellón  
Ernesto Fabre González  
Ignacio Ferreira Montero  
Jesús M<sup>a</sup> Garragori Otero  
Felicito García-Alvarez Alvarez  
Ana Isabel García Felipe  
Juan Carlos Giménez Morales  
Armando Giner Soría  
Virginia Gómez Aracil  
Luis Ignacio Gómez López  
Rafael Gómez Lus  
Manuel González González  
Matilde Grasa Jordán  
Miguel Ángel de Gregorio Ariza  
Gabriel Guillén Martínez  
Martín Gutiérrez Martín  
Araceli Hernández Vitoria  
Francisco Honrubia López  
Concepción Junquera Escribano  
Francisco Javier Lanuza Giménez  
Jesús Lázaro Pérez  
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón  
Guillermo Marcos Aragües  
Enrique Martínez Ballarín  
Carmen Martínez Ciriano  
Mariano Martínez Díez  
Begoña Martínez Jarreta  
Diana Martínez Tello  
Tomás Martínez Terrer  
Mariano Mateo Arrizabalaga  
José M<sup>a</sup> Miguelena Bobadilla  
Antonio Millastre Benito  
Consuelo Miqueo Miqueo  
Francisco Morales Asín  
Carlos Morales Blánquez  
María José Morandeira García  
José Luis Nieto Amada  
José Luis Olivares López  
Fco. J. Ortego Fernández de Retana  
Daniel Palanca Martín  
José María Pérez González  
María Pilar Pérez Hiraldo  
Ignacio Querol Nasarre  
Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco  
Alfonso del Río Ligorit  
Luis Angel Rioja Sanz  
Soledad Romero Colás  
Fco. J. Romero Fernández  
Emilio Rubio Calvo  
María Carmen Rubio Calvo  
Miguel Rubio Nacher  
Ricardo Sáinz Samitier  
José Carlos Salinas Payer  
René Serrat Torreguitart  
Antonio Sarriá Chueca  
Fernando Seral Iñigo  
Blanca Sinués Porta  
Dolores Serrat Moré  
Francisco Javier Suárez Pinilla  
Miguel Angel Suárez Pinilla  
Ana Torres del Puerto  
Alejandro Tres Sánchez  
José Gabriel Valdivia Uría  
Héctor Vallés Varela  
Javier Villagrasa Compaired  
José Lucio Villavieja Atance  
Jaime White Orozco

<b>Publicación cuatrimestral</b> Copyright © Facultad de Medicina I. S. S. N.: 0558-6291 Depósito legal: Z-44-1958	<b>Preimpresión e impresión:</b> Navarro & Navarro Impresores	<i>Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina</i>	<b>Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad, como soporte válido Ref. 88020-R</b>
---	--	--	--

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## SUMARIO

VOLUMEN 47, NUMERO 3, DICIEMBRE DE 2007

### ORIGINAL

#### **Demoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**

Lafuente O., López – Barrachina R., Bernal M., Villavieja L., Moros M., Martínez D., Fernández J., Sáiz JM., Navarrete S.

#### **Riesgo de Segundas Neoplasias Primarias**

Bernal M., Gómez GJ, Gómez FJ., Lampre AM.

### REVISIÓN

#### **El Cerebro y la Familia**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

#### **Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras complejas.**

Núñez Domingo, C; Baeta Bafalluy, M; Martínez-Jarreta, B.

#### **Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras comunes.**

Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Martínez-Jarreta, B.

### CASO CLÍNICO

#### **Síndrome de Marfan: Análisis de un caso.**

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Leandro Segura Pujal, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Luis Cañabate Reyes, Dr. Lázaro Ramírez Lana.

#### **FE DE ERRATAS:**

Volumen 47, Número 1.

Presentación Oral; Página 7.

"Fracturas de Cadera del Anciano"

Se duplicó el nombre de un investigador, debiendo decir:

J. Albareda, JM. Lasierra, B. Seral, F. Seral.

Esta revista está subvencionada  
por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE  
MÉDICOS DE ZARAGOZA

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## S U M M A R Y

VOLUME 47, NUMBER 3, DECEMBER 2007

### ARTICLES

#### **Delay in diagnosis and treatment of the cancer of breast**

Lafuente O., López – Barrachina R., Bernal M., Villavieja L., Moros M., Martínez D., Fernández J., Sáiz JM., Navarrete S.

---

#### **Risk of Second Primary Cancers**

Bernal M., Gómez GJ, Gómez FJ., Lampre AM.

---

### REVISIONS

#### **The brain and the family**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

---

#### **Biological remains of forensic interest: DNA extraction from non complex samples.**

Núñez Domingo, C; Baeta Bafalluy, M; Martínez-Jarreta, B.

---

#### **Biological remains of forensic interest: DNA extraction from complex samples.**

Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Martínez-Jarreta, B.

---

### CLINICAL CASE

#### **Marfan syndrome: A case report.**

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Leandro Segura Pujal, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Luis Cañabate Reyes, Dr. Lázaro Ramírez Lana.

---

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta  
University of Zaragoza  
Faculty of Medicine  
Zaragoza 50009. Spain  
Tel. 976 76 16 65  
Fax. 976 76 17 45

**I. S. S. N.:** 0558-6291

Copyright © by Facultad de Medicina  
de Zaragoza

## DEMORAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

### Delay in diagnosis and treatment of the cancer of breast

Lafuente O.<sup>1</sup>, López – Barrachina R.<sup>2</sup>, Bernal M.<sup>1</sup>, Villavieja L.<sup>1</sup>, Moros M.<sup>1</sup>, Martínez D.<sup>1</sup>, Fernández J.<sup>1</sup>, Sáiz JM.<sup>1</sup>, Navarrete S.<sup>1</sup>, Grupo de Cáncer de Mama del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

1. Sección de Registro de Tumores del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" Zaragoza.
2. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital de Barbastro (Huesca).

### RESUMEN

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en una fase temprana mejora las perspectivas para una supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, los tiempos de demora relacionados constituyen factores pronósticos de primer orden.

Se realizó un estudio descriptivo sobre el tiempo que tardan las mujeres que son remitidas desde la Diputación General de Aragón (DGA), mediante el programa de screening de Cáncer de Mama, en ser visitadas en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (HCU) de Zaragoza. También se estudiaron las demoras entre el momento del diagnóstico y la confirmación anatomopatológica y el momento del inicio del tratamiento. Para ello se diseñó un análisis de las tendencias de las principales demoras entre los años 2002 y 2006.

Se observa una tendencia descendente en casi todos los tiempos de espera, excepto en dos: el tiempo que se tarda en remitir a las mujeres desde el programa de screening de la DGA y ser visitadas en la Unidad de Mama del HCU y la demora entre la realización de la biopsia y el diagnóstico anatomopatológico.

### PALABRAS CLAVE

Demora cancer mama

### SUMMARY

The diagnosis and treatment of the cancer of breast in an early phase improve the perspective for a survival in the long term. Therefore, the related times of delay constitute factors prognoses of first order.

A descriptive study was made on the time that takes the women who are sent from the General Delegation of Aragón (DGA), by means of the program of screening of Cancer of Breast, in being visited in the Clinical Hospital University "Lozano Blesa" (HCU) of Zaragoza. Also the delays between the moment of the diagnosis and the pathological confirmation and the moment of the beginning of the treatment studied. For it an analysis of the tendencies of the main delays between years 2002 and 2006 was designed.

A descendent tendency in almost all the times of delay is observed, except in two: the time that takes in sending to the women from the program of screening of the DGA and being visited in the Unit of Breast of the HCU and the delay between the accomplishment of the biopsy and the pathological diagnosis

### KEY WORD

Delay cancer breast

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada 30 segundos en alguna parte del mundo se diagnostica un cáncer de mama. La incidencia parece incrementarse en las últimas décadas (2% – 4% por año) y en el momento actual se calcula que una de cada nueve mujeres lo desarrollará en algún momento de su vida.

En 2001, fallecieron en nuestro país 21.588 mujeres a causa de esta patología, que constituye la primera causa de mortalidad femenina entre los 35 y los 54 años. En todo el mundo se diagnostican más de un millón de nuevos casos cada año, mientras que la cifra de fallecimientos podría situarse alrededor de los 400.000.

Un 6% de las enfermas de cáncer de mama son mujeres menores de 35 años. Las campañas de detección precoz, los programas de mamografías y el progresivo envejecimiento de la población tienen mucho que ver con ello.

El de mama sigue siendo el tumor más frecuente entre las españolas, por delante de los de colon, útero, ovario y estómago; y representa aproximadamente un 20% de todos los cánceres que les afectan. Se diagnostican 16.000 casos anuales que producen unas 4.000 muertes.

La supervivencia en nuestro entorno, a los cinco años del diagnóstico es del 78%, al cabo de una década del 72% y

se estima que dos de cada tres seguirá con vida después de veinte años.

Independientemente de su malignidad, en determinados tipos histológicos y en algunas localizaciones concretas, son muchos los autores que coinciden que el retraso diagnóstico puede ser uno de los factores que influyen en el desenlace fatal de la enfermedad. Uno de los aspectos más controvertidos en Oncología es la influencia que puede tener el retraso o demora diagnóstica y terapéutica en el pronóstico de la enfermedad, estando dicha demora influenciada por factores culturales y psicosociales. Y es que diagnosticar precozmente este carcinoma eleva la curación en un 90% y se evita la muerte del 30% de las pacientes.

Integrar a todos los profesionales que están relacionados con esta patología -médicos de Atención Primaria, radiólogos, oncólogos y cirujanos- en un equipo para trabajar coordinadamente en la detección y el diagnóstico precoz del cáncer de mama ha supues-

to grandes avances en el tratamiento de esta patología.

### OBJETIVOS

Cuando hablamos de retraso o demora en el tratamiento de una determinada enfermedad, hemos de distinguir entre retraso en la presentación (intervalo existente entre la aparición del primer síntoma y el inicio de los exámenes diagnósticos); retraso diagnóstico (hasta que el diagnóstico es alcanzado) y retraso terapéutico (hasta que se inicia el tratamiento).

- Describir el tiempo que tardan las mujeres con cáncer de mama en ser diagnosticadas y tratadas en el HCU, desde que son vistas en el programa de screening de la DGA.
- Diseñar un análisis de tendencias en las demoras entre la sospecha diagnóstica y el tratamiento en los últimos años.

### PACIENTES Y MÉTODOS

#### Descripción de las Pacientes

Para investigar el tiempo que tardan las pacientes con cáncer de mama que

son remitidas desde la consulta de screening de la Diputación General de Aragón (D.G.A) en ser visitadas en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza (H.C.U.Z), se realizó un estudio descriptivo compuesto por todas las mujeres del Sector Sanitario III del Servicio Aragonés de Salud (SALUD). El periodo de estudio fue de 5 años, desde el año 2002 hasta el 2006, ambos incluidos.

La totalidad de los casos de cáncer del Sector III de Zaragoza estaban recogidos en una base de datos en Access® del Registro de Tumores del H.C.U.Z. El total de casos con cáncer de mama desde 2002 hasta 2006 fue de 869. De ahí se extrajeron únicamente los casos de cáncer de mama femenino remitidas desde la consulta de screening de la Diputación General de Aragón (D.G.A), que fueron 110, lo que supone un 13% del total de cáncer de mama de todas las mujeres del Sector Sanitario III, con una edad media de 58 años y fueron trasladados a una base de datos en

TABLA 1. DEMORA EN DÍAS (MEDIANA) EN 5 AÑOS Y POR AÑO

Año	DGA-UMA	UMA-BIOPSIA	BIOPSIA-AP	BIOPSIA-QCA	AP-QTCO	AP-RTCO
2002-2006	9	56.5	7	55	72.5	119
2002	6	52.5	8.5	50.5	115	119
2003	11	96	6	58	64	135.5
2004	7.5	50	6.5	72	97	130
2005	12	68	11	38	80.5	119
2006	10.5	34	9	49	43	107

- DGA - UMA: Demora transcurrida entre el momento en que remiten a la paciente desde el programa de screening de la D.G.A y es vista en la Unidad de Mama del H.C.U.Z.

- UMA - Biopsia: Demora transcurrida entre el momento en que visitan a la paciente en la Unidad de Mama del H.C.U.Z y le realizan la biopsia.

- Biopsia - AP: Tiempo que se tarda entre que le realizan a la paciente la biopsia y le diagnostican el cáncer mediante Anatomía Patológica.

- Biopsia - QCA: Demora entre que le realizan a la paciente la biopsia y la intervienen quirúrgicamente.

- AP - QTCO: Tiempo que transcurre entre el diagnóstico anatomopatológico y el tratamiento quimioterápico.

- AP - RTCO: Demora entre la Anatomía Patológica y el tratamiento radioterápico.

Figura 1.

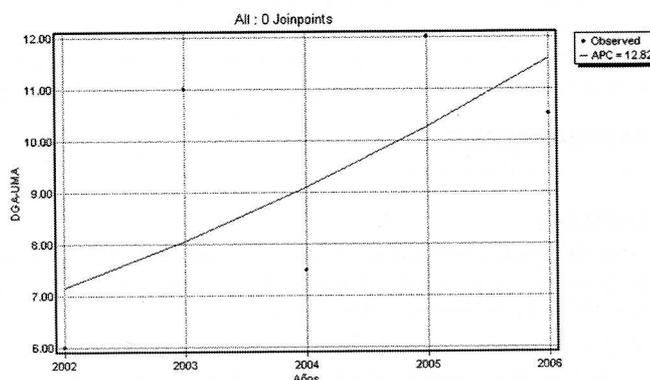
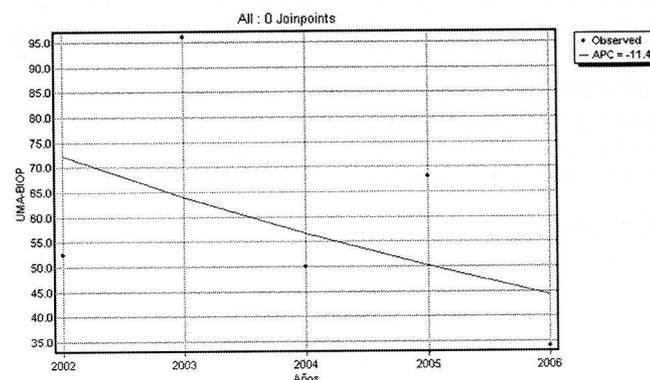


Figura 2.



SPSS 12.0® para su correspondiente análisis estadístico.

Se recogieron las siguientes variables: fecha de remisión del caso, fecha de visita en la Unidad de Mama del H.C.U.Z, fecha de realización de la biopsia, fecha de la cirugía, fecha de tratamiento quimioterápico y fecha de tratamiento radioterápico.

Con los principales resultados se diseñó un análisis de las tendencias, con el programa Joinpoint®, de las demoras existentes a lo largo de estos 5 años. Se realizó una regresión utilizando el método Joinpoint, que permite describir una tendencia y comprobar si los datos observados en ella son estadísticamente significativos. El resultado es una regresión compuesta de varios segmentos lineales, donde cada segmento corresponde a un periodo de tendencia similar. Los puntos de unión entre segmentos, o puntos de inflexión, representan los momentos en que se producen los cambios de tendencia.

**RESULTADOS**

La mediana de los resultados de los 5 años se muestra en la tabla 1:

Se observa una tendencia creciente en la demora existente desde que remiten a la paciente del programa de cribado de la D.G.A y es vista en la Unidad de Mama del H.C.U.Z, debida fundamentalmente a los dos últimos años. El tiempo máximo fueron 12 días en el año 2005 (Figura 1).

Sin embargo, el tiempo de espera entre que visitan a la paciente en la Unidad de Mama del H.C.U.Z y le realizan la biopsia, muestra una tendencia descendente todos los años estudiados, siendo el año 2006 cuando menos demora existió (34 días) (Figura 2).

También es creciente la tendencia del tiempo que se tarda entre que le realizan la biopsia a la paciente y le diagnostican el cáncer mediante anatomía patológica. El porcentaje de cambio anual es de 7,47 (Figura 3).

La demora entre que le realizan la biopsia a la paciente y la intervienen quirúrgicamente es descendente, con un porcentaje de cambio anual de -4,72 (Figura 4).

También es descendente el tiempo que transcurre entre el diagnóstico anato-

mopatológico y el tratamiento quimioterápico. En el año 2006 es cuando menos demora existió (43 días) (Figura 5).

De igual manera, la demora entre el resultado de Anatomía Patológica y el tratamiento radioterápico, muestra una tendencia decreciente, con un porcentaje anual de cambio de -3,37 (Figura 6).

**DISCUSIÓN**

Diferentes autores han estudiado los intervalos de tiempo transcurridos desde que el cáncer origina los primeros síntomas clínicos hasta que se instaura un diagnóstico, así como el tiempo transcurrido desde la primera vez que por dichos síntomas el paciente acude al médico hasta que se le instaura un tratamiento, lo cual ha obligado a proponer diferentes tiempos que observen de forma homogénea dichos periodos a efectos de comparación<sup>1</sup>. Aun así la información bibliográfica obtenida sobre los tiempos de demora, para cualquier tipo de cáncer, aporta pocos datos a los investigadores interesados en este crucial problema. En revisiones sistemáticas realizadas entre 1990 y 1998 se encontraron 32 citas bibliográficas, cifra

Figura 3.

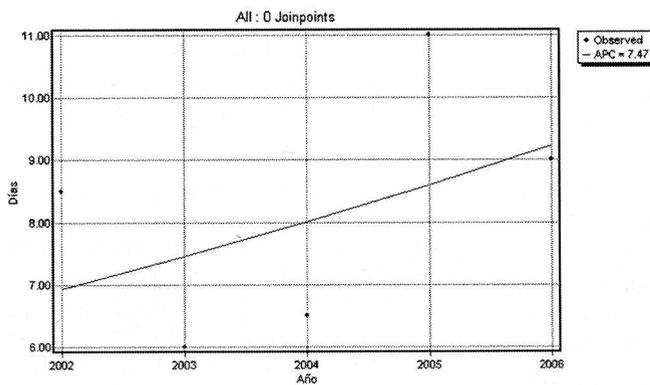


Figura 4.

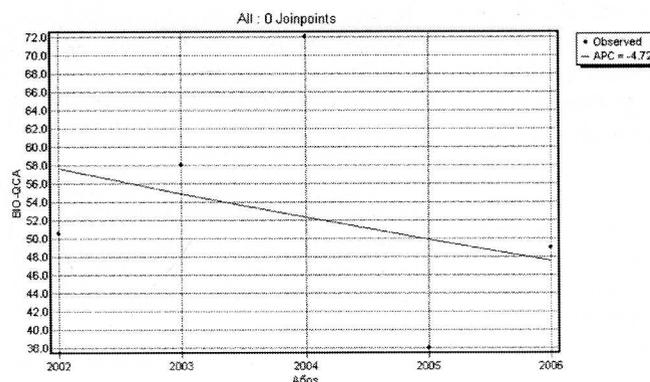


Figura 5.

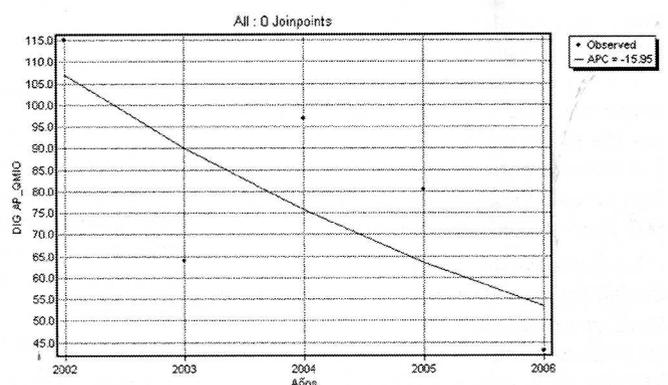
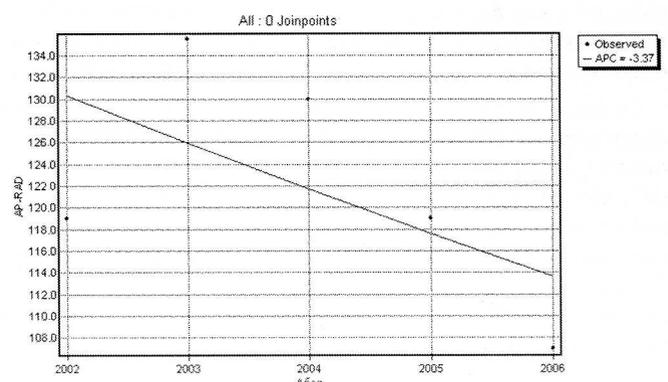


Figura 6.



que desciende a la mitad en el periodo comprendido entre 1998 y 2006<sup>2</sup>.

Según el informe "La situación del cáncer en España", publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2005, en nuestro país no disponemos de información homogénea para estudiar los tiempos de demora en el diagnóstico, los tiempos de demora del tratamiento y la adecuación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Los registros de cáncer hospitalarios podrían ser una buena fuente de información en este sentido<sup>3</sup>.

Defensores de la salud en el Reino Unido dijeron que algunas mujeres británicas con historia familiar de cáncer de mama se someten a operaciones quirúrgicas por no tener que esperar dos años para obtener los resultados gubernamentales que muestran si están o no en riesgo de cáncer de seno. El grupo de beneficencia "Breakthrough Breast Cancer" dio a conocer que el tiempo de espera para los resultados de los análisis aumentó un promedio de seis meses en los últimos tres años<sup>4</sup>.

Las guías clínicas internacionales fijan en un plazo máximo de dos semanas el periodo para diagnosticar una sospecha de tumor. Según el Informe 1991 - 2001 del Registro de Incidencia y Mortalidad en Pacientes con Cáncer (RIMCAN), la demora entre la derivación y el diagnóstico de 1759 pacientes con cáncer (de todos los tipos) fue de 152 días, y la demora entre el diagnóstico y el tratamiento (sin especificar de qué tipo) de 802 días en 1580 pacientes<sup>5</sup>.

La Junta de Andalucía en Córdoba ha declarado recientemente que, en Andalucía, una mujer recibe el diagnóstico en un plazo de entre 20 y 30 días tras la realización de la primera prueba, generalmente una mamografía, y en menos de 25 días se le ofrece la respuesta quirúrgica, en caso de que el estado de la enfermedad aconseje que ésta sea la mejor solución<sup>6</sup>.

En Asturias, según recoge el trabajo denominado "Evaluación de Indicadores de Calidad de Atención Especializada", sólo el Hospital de Jarrío cumplía este criterio en 2005. En el resto, la demora oscilaba entre los 22 días del San Agustín o los 17 de Mieres. En el Central, las mujeres aguardan una media de tres semanas para saber si sufren o no un cáncer de mama, mien-

tras que en Jove y Cabueñes esperan 19 y 18 días, respectivamente<sup>7</sup>.

Pero en Gijón estos indicadores ya no son los mismos. La unidad del cáncer de mama del Hospital de Gijón, que lleva ocho meses de actividad y que cerrará el año con 4.400 consultas, ha logrado bajar los tiempos. Una semana es la espera máxima de una gijonesa que debe someterse a una mamografía ante la sospecha de un tumor. En otros siete días recibirá la valoración médica y en menos de 20 días, si es necesario, será operada<sup>8</sup>.

Realmente, aunque desde que el paciente comienza con los primeros síntomas hasta que tiene su primer tratamiento el tiempo es bastante amplio, desde luego nunca va a ser debido al plazo que transcurre desde que el paciente acude al médico hasta que existe la prueba de confirmación. Para Bernal et al<sup>8</sup>, en un estudio descriptivo de los datos de cáncer del H.C.U.Z de los años 1998 y 1999, la mediana para todos los cánceres y periodo estudiado es de 25 días, con un mínimo de 10 y un máximo de 85, siendo los de menor tiempo diagnóstico los cánceres de cuello de útero, digestivos, de pulmón, y máximos para el cáncer de páncreas y próstata, el tiempo diagnóstico del cáncer de mama estaría en un punto intermedio. Estas afirmaciones concuerdan con las de otros autores<sup>9,10,11,12</sup>.

En este mismo estudio de Bernal et al, la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento para todos los cánceres, fue de 28 días. Para el de mama, se obtuvo una mediana de 418, lo que concordaba con el estudio de Sakorafas et al<sup>13</sup>.

Aunque en líneas generales los tiempos de demora referidos al cáncer de mama en el H.C.U.Z han descendido en los últimos años, todavía nos encontramos lejos de obtener los 4,5 días de retraso entre el momento del cribado y la primera consulta hospitalaria que muestran los centros sanitarios del País Vasco<sup>14</sup>.

A pesar de los protocolos, el tratamiento del cáncer de mama puede variar de una paciente a otra por diferentes motivos: negativa a tratarse, cambios en la pauta habitual, etc. Esto no ha sido contemplado en nuestra investigación, ya que presuponemos que el pri-

mer tratamiento es siempre quirúrgico, lo que en ciertas ocasiones no es así.

Hay que considerar que el aumento en demora de la Anatomía Patológica puede deberse al incremento de muestras a analizar dado el número creciente de casos de cáncer de mama en los últimos años.

Dado el aumento del fenómeno de la inmigración en nuestro país, con la consiguiente mezcla de etnias, sería interesante plantearse una investigación de las demoras entre las mujeres foráneas, estudios de base poblacional que ya vienen realizándose en Estados Unidos desde hace tiempo y que demuestran que las mujeres pertenecientes a subgrupos raciales o étnicos experimentan retrasos en la diagnosis y la iniciación del tratamiento inicial del cáncer de mama<sup>15</sup>.

En los niveles de demoras habituales en nuestro medio, el debate es tanto sanitario (efectividad) como social. Se trata más de un problema organizativo que un problema derivado de la incertidumbre. Por lo tanto, es necesario seguir produciendo información sistemática y referida a nuestro entorno; las estrategias para reducir las demoras<sup>16,17,18,19,20</sup> deben ser evaluadas en un contexto de calidad total y la colaboración y cooperación interna y externa, es fundamental para reducir las demoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Porta M, Belloc J, Malats N. Estudios españoles sobre la demora diagnóstica y terapéutica sobre el cáncer. Revisiones en Salud Pública 1989; 1: 197 - 226.
2. Demoras en Cáncer: de las evidencias a la demanda social. Jornada CDR del Dr. José Expósito, realizada en Barcelona en febrero de 2006.  
[http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/jornades/jcdr/\\_exposito.pdf](http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/jornades/jcdr/_exposito.pdf)
3. "La situación del Cáncer en España". Informe publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2005.  
<http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
4. <http://www.voanews.com/spanish/archive/2006-06/2006-06-20-voa5.cfm>
5. Ripoll MA. Registro de Incidencia y Mortalidad en pacientes con Cáncer (RIMCAN): Informe 1991 - 2001, Medicina General 2002; 48: 806-813.
6. <http://www.consumer.es/web/es/salud/2005/10/19/146261.php>

7. [http://www.elcomerciodigital.com/prensa/20061128/asturias/sespa-aspira-reducir-demoras\\_20061128.html](http://www.elcomerciodigital.com/prensa/20061128/asturias/sespa-aspira-reducir-demoras_20061128.html)

8. Bernal M, Gómez FJ, Gómez GJ. Tiempos de demora en el diagnóstico del cáncer. *Atención Primaria* 2001; 27(2): 79 - 85.

9. Cooper GS, Yuan Z, Stange KC, Dennis LK, Amini SB, Rimm AA. Agreement of Medicare claims and tumor registry data for assessment of cancer - related treatment. *Med Care* 2000; 38: 411 - 421.

10. Baines C, Dayan RA. Tangled web: factors likely to affect the efficacy of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 833 - 838.

11. Bell R. Making decisions about screening for ovarian cancer. Mass screening may not prove to be sound public health policy. *BMJ* 2000; 320: 940 - 941.

12. Fowler MC. 4 Outcomes for patients at risk for inheritable breast cancer: how the

nurse practitioner can determine the proper course of action to ensure desired outcomes. *Nurse. Pract Forum* 1999; 10: 204 - 207.

13. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 103 - 125.

14. Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Balance 1995 - 2003.

<http://www9.euskadi.net/sanidad/dpto/datos/brca.pdf>

15. Gorin SS, Heck JE, Cheng B, Smith SJ. Delays in breast cancer diagnosis and treatment by racial/ethnic group. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2244-52

16. Bastani R, Yabroff KR, Myers RE, Glenn B. Interventions to improve follow-up of abnormal findings in cancer screening. *Cancer*. 2004;101(suppl):1188-1200

17. Gorin SS, Ashford AR, Lantigua R, et al. Effectiveness of academic detailing on breast cancer screening among primary care physicians in an underserved community. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:110-121.

18. Gregorio DI, Cummings KM, Michalek A. Delay, stage of disease, and survival among white and black women with breast cancer. *Am J Public Health*. 1983;73:590-593

19. Kaplan CP, Crane LA, Stewart S, Juarez-Reyes M. Factors affecting follow-up among low-income women with breast abnormalities. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13:195-206.

20. Caplan LS, Helzlsouer KJ, Shapiro S, Wesley MN, Edwards BK. Reasons for delay in breast cancer diagnosis. *Prev Med*. 1996;25:218-224

## ORIGINALES

# Riesgo de Segundas Neoplasias Primarias

## Risk of Second Primary Cancers

Bernal M.<sup>1</sup>, Gómez GJ<sup>2</sup>, Gómez FJ.<sup>3</sup>, Lampre AM.

1. *Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Jefe de Sección en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza*
2. *Especialista en Psiquiatría*
3. *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria*

## RESUMEN

**Introducción:** Múltiples neoplasias primarias se ven frecuentemente, considerándose habitual en un porcentaje de 3,5% de los casos de cáncer. El objetivo de este estudio es calcular en que localizaciones son más frecuentes estas neoplasias en relación a la primera detectada y calcular el excesivo riesgo de incidencia (SIR) para ellas

**Material y Métodos:** Se estudiaron 325 casos de pacientes con neoplasias múltiples, 215 en hombres y 110 en mujeres, todas ellas pertenecientes al Registro de Cáncer del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en el que se recogen alrededor de 1.500 casos anuales de cáncer

**Resultados:** La más frecuente localización para un Segundo tumor primario fue en piel (45,2) seguida de vejiga (8.3%), próstata (7.1%), laringe (4.9%), colon (4.3%), labio (piel del labio 4%), pulmón (3.1%), cuerpo de útero (2.5%) y melanoma (2.2%). Hemos encontrado un exceso de incidencia (SIR) en segundos tumores, en pulmón 1,6 (95% CI 1,2-2,6), faringe SIR 1,2 (95% IC 0,8-1,8), melanoma SIR 2,1 (95% IC 1,7-2,3), glándulas salivales. SIR =2,1 (CI 95% 1,9-2,8) y vejiga SIR=1,7 (95% 1,2-,3).

**Conclusión:** Hemos visto un significativo incremento de la incidencia en segundos tumores primarios en nuestro medio por lo que se hace necesario controlar a aquellas personas que han tenido un cáncer previo para prevenir o detectar precozmente la posibilidad de un segundo tumor

## PALABRAS CLAVE

Incidencia, segundos tumores primarios

## SUMMARY

**Introduction:** Multiple primary malignant neoplasias are found relatively frequently. The presence of two malignant tumours in the same patient is found in 3.5% of the cases. The objective of this study was to determine in which parts of the body we can find these second tumours calculating the excessive incidence (SIR).

**Material and methods:** 325 cases of tumours of second primary tumors were studied, 215 in men (66.2%) and 110 in women (33.8%). All the cases were taken from Zaragoza (Spain) hospital cancer registry, of about 1500 cases annually, dating from 1989.

**Results:** The most frequent location for second primary tumors found was the skin (45,2) followed by the bladder (8.3%), prostate (7.1%), larynx (4.9%), colon (4.3%) lips (skin of the lips 4%) lungs (3.1%) main body of the uterus (2.5%) and melanoma (2.2%). We found a standardized incidence ratio (SIR) in second tumours, in lung cancer of 1,6 (95%CI 1,2-2,6), pharynx SIR 1,2 (95% IC 0,8-1,8), melanoma SIR 2,1 (95% IC 1,7-2,3), salivary gland. SIR =2,1 (CI 95% 1,9-2,8) and bladder RR=1,7(95% 1,2-,3)

**Conclusion:** There is a significant increase of incidence for second primary cancers and it would be necessary to display procedures that could allow to detect these cases in advance and prevent those patients in risk to reproduce a new tumour.

## KEY WORDS

Incidence, Second primary cancers

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas múltiples primarias se encuentran con relativa frecuencia. La presencia de 2 tumores malignos en un paciente es del 3,5 % y los tumores triples oscilan entre el 0,2 y el 0,5 %.

Según el tiempo de aparición de un tumor en relación con otro se clasifican en: sincrónico, si la evolución es menor de 1 año y asincrónico, cuando es mayor de este tiempo. (1)

Partiendo de esta premisa y el hecho de observar en un registro de cáncer hospitalario la tendencia cada vez mas frecuente a encontrarlos con un segundo y a veces un tercer tumor, nos hizo reflexionar sobre las cifras encontradas en la bibliografía mundial y compararlas con ellas, teniendo en cuenta una actualización en estas revisiones.

El objetivo de este trabajo era contabilizar las frecuencias de las localizaciones mas frecuentes de estos segundos tumores, así como su relación con el primer tumor. Además, valorar si en el caso de los segundos tumores primarios existía un exceso de incidencia (SIR) respecto a la misma localización del tumor, cuando este era único y no se trataba de un segundo cáncer.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 325 casos de tumores cuya característica es que habían aparecido como segundo tumor. De ellos 215 eran hombres (66,2 %) y 110 mujeres (33,8%). Todos estos casos se extrajeron de un registro hospitalario de cáncer (RCH) que recoge anualmente alrededor de 1500 casos y tiene antigüedad desde el año 1990. Los casos se recogieron entre los años 2003 y 2006, ya que cuanto más avanzado eran los años de estudios, admitíamos mas probabilidad de encontrar segundos tumores.

El procedimiento de la selección de segundo tumor primario se realiza sistemáticamente en el RCH ya que se conectan los segundos tumores primarios con la base de datos original donde consta el primer tumor.

Como criterio de calidad se utilizó la clasificación de Billroth modificadas por Warren de tal manera que se comprobó en todos los casos que los tipos histopatológicos fueran diferentes y que no se trataba de metástasis. Igualmente desechamos los tumores sincrónicos

que se dan con frecuencia en el cáncer de colon y recto.

En nuestro estudio también se considero segundo tumor los casos de cáncer de piel que aparecieron en diferentes sitios de la misma con intervalo superior a un año, aunque el tipo histopatológico no fuera diferente.

En todos los casos tanto del tumor primario como del segundo tumor se comprobó el diagnóstico por anatomía patológica, aunque tuvieran evidencia de otro diagnóstico, clínico o diagnóstico por imagen.

Se contabilizaron las frecuencias de los segundos tumores primarios así como de su localización; de las veces que por cada tumor primario se desarrollaron segundos cánceres, además del tipo y localización de cada uno de estos.

Se ha calculado el exceso de incidencia de un segundo tumor primario en las personas que previamente tuvieron un cáncer, respecto a la incidencia de dicho tumor en las personas que previamente no tuvieron ningún tumor, mediante la técnica de ajuste indirecto de tasas, calculando el exceso de incidencia (SIR), mediante la fórmula Standard Incidence Ratio = casos observados de un cáncer primario que aparece como segundo tumor / casos que habría que esperar si ese tumor, en la misma localización, apareciera por primera vez en ese enfermo, y no como segunda. Se expresa en porcentajes. Para su cálculo se ha utilizado el paquete estadístico de libre disposición por la OMS, Epidat. 3.0

## RESULTADOS

La localización que más frecuentemente encontramos como segundo tumor es el de piel 45; 2% seguido de vejiga (8,3), próstata (7,1) laringe (4,9) Colon (4,3), labio (piel del labio) con 4%, pulmón (3,1) cuerpo de útero (2,5) y melanoma (2,2). El resto de localizaciones se encuentran como segundos tumores en porcentajes menores de 1,5 del total de las localizaciones (Tabla I)

Distribuido por sexo, en hombres la localización mas frecuente que encontramos como segundo tumor es piel (45,6) seguida de vejiga (11,6), próstata (10,7) laringe (7) Colon (4,7), Labio (4,") y pulmón (3,7). Las demás localizaciones tienen una frecuencia menor de 1,5 como segundo tumor. (Tabla II)

En mujeres la localización más frecuente es la de piel (44,5), seguido de

mama (11,8) cuerpo de útero (7,3) cuello de útero (4,5), colon (3,7) melanoma (3,6) y labio (3, &) y ovario (2,77); las demás localizaciones tienen una frecuencia menor de 1,8 (Tabla III)

Las localizaciones que con mas frecuencia encontramos que dan lugar a segundos tumores son: piel (48,9%), pulmón (6,8 %) vejiga (6,2%), próstata (5,9), recto (5%), colon (3,7%) (Tabla IV)

La mediana de edad de aparición de los segundos tumores es de 70 años

El exceso de incidencia para un segundo tumor (Tabla V) y con cifras estadísticamente significativas lo hemos encontrado cuando el primer tumor fue en piel, para cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, glándulas salivales, próstata y vejiga. Cuando la primera localización fue en pulmón, para cáncer de pulmón, de faringe, laringe, próstata y vejiga. Cuando la localización primaria fue en recto, se encontró un exceso de reincidencia para segundos cánceres primarios en colon, vejiga y próstata. Cuando fue en vejiga, el exceso de incidencia lo encontramos en cáncer de colon y recto. Para el caso de un primario en próstata encontramos exceso de incidencia para segundos tumores en estomago, pulmón, piel y vejiga y en el caso de un primario en colon hemos observado exceso de incidencia en segundos tumores en estomago, intestino delgado, piel y mama

## DISCUSIÓN

Es bastante frecuente la aparición de un segundo tumor, especialmente en las siguientes circunstancias: Si la búsqueda se hace en un registro de cáncer con mas de 15 años de antigüedad, si en este registro se recogen también los casos de cáncer de piel y si se trata de una zona con una pirámide de población envejecida.

Con estas características el porcentaje de segundos tumores que hemos encontrado ha sido del 10%, lo cual eleva el porcentaje dado por otros autores (2, 3,4).

Muchos autores han considerado este problema valorando el exceso de incidencia (SIR) en personas que ya tuvieron un cáncer primario, respecto a la aparición de segundos tumores. (5, 6, 7, 8) Ya que es la mejor manera de poder expresar si en determinadas personas existe una mayor incidencia de cánceres que lo que habitualmente

**TABLA 1. LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE LOS SEGUNDOS TUMORES EN AMBOS SEXOS**

LOCALIZACION	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Labio	13	4
Lengua	1	0,3
G. salivales	2	0,6
Orofaringe	1	0,3
Esófago	3	0,9
Estomago	5	1,5
Colon	14	4,3
Recto	4	1,2
Higado	1	0,3
Laringe	16	4,9
Pulmon	10	3,1
Timo	1	0,3
Hueso	1	0,3
Melanoma	7	2,2
Piel	147	45,2
Tej.blandos	7	2,1
Mama	13	4
Cuello útero	5	1,5
Cuerpo útero	8	2,5
Ovario	3	0,9
próstata	23	7,1
Riñón	2	0,6
Vejiga	27	8,3
Encéfalo	1	0,3
Tiroides	1	0,3
Ganglio	1	0,3
Hodgkin 81	1	0,3
Linfomas 85	4	1,2
Leucemias 95	2	0,6
Sitio prim. Desc	1	0,3

**TABLA 2. LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE LOS SEGUNDOS TUMORES EN HOMBRES**

LOCALIZACION	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Labio	9	4,2
G. salivales	2	0,9
Oro faringe	1	0,5
Esófago	3	1,4
Estomago	3	1,4
Colon	10	4,7
Recto	2	0,9
Hígado	1	0,5
Laringe	15	7
Pulmón	8	3,7
Timo	1	0,5
Hueso	1	0,5
Melanoma	3	1,4
Piel	98	45,6
Próstata	23	10,7
Riñón	3	1,4
Vejiga	25	11,6
Encéfalo	1	0,5
Tiroides	1	0,5
Ganglio	1	0,5
Hodgkin	2	0,9
Linfomas	1	0,5
Leucemias	1	0,5
Sitio prim. Desc	1	0,5

**TABLA 3. LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE LOS SEGUNDOS TUMORES EN MUJERES**

LOCALIZACION	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Labio	4	3,6
Estomago	2	1,8
Colon	4	3,7
Recto	2	1,8
Hígado	1	0,92
Pulmón	2	1,85
Melanoma	4	3,6
Piel	49	44,5
Tej.blandos	1	0,9
Mama	13	11,8
Cuello útero	5	4,5
Cuerpo útero	8	7,3
Ovario	3	2,77
Riñón	1	0,92
Vejiga	2	1,8
Encéfalo	2	1,8
Tiroides	1	0,9
Hodgkin	1	0,9
Linfomas	1	0,92
Leucemias	1	0,92
Sitio prim. Desc	1	0,92

ocurre. Por localizaciones hemos considerado la siguiente discusión

#### Cáncer de Piel

Es la primera localización que aparece con mas frecuencia como segundo tumor, así como la principal que es susceptible de causar segundos tumores. Es frecuente la aparición de dos o más tumores en personas mayores. Algunos estudios señalan que las personas que han padecido cáncer de piel tienen más riesgo de sufrir otros tipos de cáncer, que incluyen los de mama, pulmón, hígado, ovario y útero. Sin embargo, esta importante relación entre el cáncer de piel y otros tumores es diferente entre los diversos grupos étnicos, ya que la raza negra tienen más probabilidades que otras razas de desarrollar un segundo tumor maligno (10, 11, 12.) Este hecho es bien conocido y por tanto la estrategia estaría en la prevención secundaria de tumores de piel incipientes y a ser posible en una prevención primaria evitando los factores de riesgo conocidos. Nosotros hemos comprobado este hecho ya que las personas que

tienen cáncer de piel son también según nuestro registro de cáncer las que con mas frecuencia hace segundos tumores. Fundamentalmente son los epitelomas espinocelulares los que presentan mayor asociación con otros cánceres, especialmente cánceres respiratorios (13, 14) Otros autores han encontrado asociaciones entre la enfermedad e Bowen y cánceres pulmonares y otros cutáneos (15). Estos autores señalan la posibilidad del riesgo hereditario y otros factores que juegan un papel etiológico común en el desarrollo de los cánceres no melanomas de piel y otros, especialmente los respiratorios

Cáncer de vejiga: Igualmente varios autores han encontrado aumentos de la incidencia de segundos tumores después de tratamientos de cáncer de vejiga como primer tumor. Algunos, han encontrado mayor incidencia en esta localización después de un trasplante renal (16) Otros han encontrado asociaciones entre tumores de vejiga y otros tumores renales de cáncer renales (17,18,19,20) sobre todo asociados a

tumores de la pelvis renal y de tracto superior. Nosotros también hemos encontrado estas asociaciones pero además los hemos encontrado con posteriores tumores de próstata y colon

Cáncer de cavidad bucal. Hemos encontrado que son los que con mas frecuencia a parece como segundos tumores (21 y 22), encontrando en nuestra casuística el mayor porcentaje en glándulas salivales como segundos tumores, seguidos del cáncer de labio, a diferencia de otros autores que lo encuentran en primer lugar. También han encontrado tumores de la cavidad oral seguidos de tratamientos de cáncer de pulmón (23) y otros tumores inducidos por tratamientos con radioterapia por otras causas.

(24, 25) En nuestro estudio hemos visto frecuentemente segundos tumores de las glándulas salivales que a veces surgen después de tratamiento con radioterapia

Cáncer de mama: Nosotros hemos encontrado un aumento de frecuencia

**TABLA 4. TUMORES PRIMARIOS QUE CON MAS FRECUENCIA ESTAN ASOCIADOS A SEGUNDOS TUMORES**

TUMORES PRIMARIOS	SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS
PIEL (48,9 %)	Glándulas salivales, boca, laringe, pulmon, melanoma, piel, mama, utero próstata, leucemias, vejiga
Pulmón (6,8%)	Esófago, laringe, utero, próstata, vejiga, linfomas, labio
Recto (5 %)	Esófago, estomago, colon, pulmon, piel, utero, vejiga, linfomas
Vejiga (6,2)	Esófago, colon, recto, laringe, pulmon, melanoma, piel, mama, próstata, riñon, vejiga,
Próstata (5%)	Estomago, colon, pulmon, melanoma, piel, riñon, vejiga
Colon (3,7%)	Estomago, colon, laringe, pulmón, piel, mama, útero ovario, próstata, linfomas

**TABLA 5. CALCULO DEL EXCESO DE INCIDENCIA EN SEGUNDOS TUMORES (SIR)**

TUMOR PRIMARIO	NUEVOS CANCERES PRIMARIOS DESPUES DE DIFERENTES					
Piel	Pulmon	Faringe	Melanoma	Glandulas salivales	Próstata	Vejiga
	SIR=1,6 95%(1,2-2,6)	SIR =1,2 95%(0,8-1,8)	SIR =1,9 95%(1,7-2,3)	SIR =2,1 95%(1,9-2,8)	SIR=0,9 95%(0,5-1,8)	SIR=1,7 95%(1,2-3)
Pulmon	Pulmon	Faringe	Laringe	Glandulas salivales	Próstata	Vejiga
	SIR =1,8 95%(1,2-2,6)	SIR =1,7 95%(1,2-2,8)	SIR =3,1 95%(2,2-3,9)	SIR =2,1 95%(1,9-2,8)	SIR =2,1 95%(1,2-2,8)	SIR =1,9 95%(1,32,3)
Recto	Esófago	Intestino delgado	Colon	Vejiga	Próstata	
	SIR =1,2 95%(0,9-2,4)	SIR =2,4 95%(1,2-2,8)	SIR =3,6 95%(2,5-4,1)	SIR =2,9 95%(2,2-3,9)	SIR =3,5 95%(2,6-3,6)	
Vejiga	Esófago	Colon	Recto	Pulmon		
	SIR =1,1 95%(0,7-2,1)	SIR =2,3 95%(1,2-3,7)	SIR =2,9 95%(1,9-2,6)	SIR =1,2 95%(1-3,9)		
Prostata	Estomago	Colon	Pulmon	Piel	Vejiga	
	SIR =2,1 95%(1,2-3,9)	SIR =1,3 95%(0,9-2,6)	SIR =3,5 95%(2,2-4,2)	SIR =3,7 95%(2,1-4,6)	SIR =2,7 95%(1,2-3,5)	
Colon	Estomago	Intestino delgado	Laringe	Piel	Mama	
	SIR =2,3 95%(1,4-3,1)	SIR =1,7 95%(1,3-2,1)	SIR =0,7 95%(0,3-0,9)	SIR =2,1 95%(1,8-2,8)	SIR =3,5 95%(2,1-4,1)	

en segundos tumores de ovario, cuerpo de útero, piel melanoma y no-melanoma, siendo análogo a los incrementos del riesgo en estas localizaciones encontradas por otros autores (26, 27, 28, 29, 30)... Se ha considerado terapias radio o quimioterapia como factores de riesgo para desarrollar nuevos tumores, especialmente asociados a tratamientos con ciclofosfamida y inhibidores de la topoisomerasa II. Igualmente mutaciones en 7271T>G se detectan en 0,2 % en mujeres con unilateral cáncer de mama, pero en IVS10-6T>G se detectan en 0,2 de cánceres bilaterales, por lo que la epidemiología genética debería de tenerse en cuenta en la valoración de estos segundos tumores.

#### Melanoma

Es una de las asociaciones que con mayor frecuencia hemos encontrado. Son frecuentes los estudios de la aso-

ciación de melanoma a otro tumor, destacándose para algunos autores que el melanoma se diagnostica como primer tumor en el 38,1 % y como segundo tumor en el 61,1 %. Los tipos de tumor más frecuentemente asociados con el melanoma fueron los carcinomas de la piel con 9 pacientes (50 %). Estos 2 tumores además de ser de los más frecuentes para el sexo masculino y femenino respectivamente, 6 tienen factores etiológicos coincidentes en su génesis, como son la acción de los rayos ultravioletas y la actividad hormonal, respectivamente.

Se ha encontrado una mayor incidencia de melanoma maligno cutáneo en individuos con linfoma (30), enfermedad renal crónica, inmunodeprimidos, personas que han recibido un trasplante o en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o antineoplásico. También se ha descrito que los

pacientes con melanoma tiene un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia invasiva no cutánea, fundamentalmente cáncer de mama (31, 32, 33). Nosotros hemos encontrado una frecuencia de 2,2 % en melanoma como segundo tumor, asociado a cánceres de piel, vejiga, próstata y tejidos blandos

#### Cáncer de pulmón.

Salminen y colaboradores (34) estudiaron 36528 pacientes con cáncer de pulmón primario tratados entre los años 1953 a 1989, observaron un significativo número de cáncer de laringe y de vejiga y entre los pacientes con más 60 años de edad y también un elevado riesgo de cáncer de esófago y de riñón. El riesgo de un segundo cáncer entre pacientes, se incrementa aún más si los enfermos son sometidos a radioterapia. Nosotros hemos encontrado asociaciones más frecuentes con cáncer de laringe y de vejiga

y asociados a tratamiento de quicio y radioterapia (35, 36, 37,38)

Colon y recto.

La mayoría de los tumores secundarios de esta localización se encuentran en el tracto digestivo, lo que habla a favor de una alteración en dicha localización (39), como lo avalan diferentes estudios que estudian tumores secundarios que encuentran hasta un 20 % de secundarios tumores en colon y recto. Algunos autores han demostrado la asociación tras tratamientos con linfomas y leucemias (40) y en algunas ocasiones, las asociaciones las encuentran en el mismo tubo digestivo (41, 42, 43,44). Otros autores encuentran elevado riesgo posterior de tumores ováricos; nosotros hemos encontrado asociaciones con ambas localizaciones, si bien según algunos autores aunque las localizaciones sean muy próximas, pueden ser genéticamente distintos por tanto sería plausible pensar en el exceso de incidencia

En ocasiones las asociaciones son múltiples (45), habiendo encontrado en nuestro estudio el caso de un paciente con cinco cánceres en localizaciones distintas

Es importante tener en cuenta la supervivencia y considerar que los factores de riesgo no solamente actuaron sobre el primer tumor, sino sobre todos aquellos cuyo factor de riesgo es el mismo, tal como el humo del cigarro para desarrollar no solamente cáncer de pulmón sino además de vejiga y de posiblemente otras localizaciones (46), pero además el adicional riesgo que conlleven los tratamientos agresivos del primer tumor

Es por tanto importante la vigilancia de personas que han tenido un primer tumor y sobretodo en dos circunstancias: Cuando han tenido tratamientos agresivos y en personas mayores de 65 años (47). El seguimiento de por vida de las personas que han tenido un cáncer, debiera de ser a tener en cuenta, como es frecuente en otros países ya que el sistema inmune de estas personas ha sufrido considerablemente y la experiencia en varios estudios demuestra la elevada frecuencia con que estas personas pueden hacer segundas e incluso terceras neoplasias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Crocetti I, Barchielli A. Risk of metachronous primary cancers in women with cervical tumor—an Italian population-based study. *Gynecol Oncol.* 1998; 68: 215-6.
- International Classification of diseases for Oncology ICD-0 2ª ed. C. Percy C, Holten V, Muir C. WHO Geneva 1990
- Crocetti E, Buiatti E, Falini P. Cancer working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 2449-56
- Paavolainen P, Pukkala E, Pulkkinen P, Visuri T. Cancer incidence in Finnish hip replacement patients from 1980 to 1995: a nationwide cohort study involving 31.651 patients. *J Arthroplasty* 1999, 14: 272-80
- Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C
- Múltiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland 1974-89. *Br J Cancer* 1993. 67: 391-5
- Tsukuma H, Fujimoto I, Hannai A, Hiyauma T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of secondary primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to accumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res.* 1994. 85: 339-45
- Molwar L, Srastits E, Rahoty P. Carcinoma gástrico asociado con otros tumores malignos. *Rev Cubana Oncol* 1986;2:179-83.
- Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Releer G, Te VC. Incidence of invasive cancers following squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol.* 1997, 146:734-9
- Levi F, La Vecchia C, Te VC, Randimbison L, Erler G. Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1998,147:722-6
- Masini C. What is the risk of a second invasive cancer following basal cell skin carcinoma? *Arch Dermatol.* 1999, 135: 1531-2.
- Czarnecki C, Czarnecki D. Patients who have multiple skin cancers develop new skin cancers at a constant rate. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 125.
- Troyanova P, Danon S, Ivanova T. Non-melanoma skin cancers and risk of subsequent malignancies: a cancer registry-based study in Bulgaria. *Neoplasma.* 2002; 49: 81-5.
- Karagas MR, Greenberg ER, Mott LA, Baron JA, Ernster VL. Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 157-61
- Miki Y, Kawatsu T, Matsuda K, Machino H, Kubo K. Cutaneous and pulmonary cancers associated with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6: 26-31.
- Sheil AG, Mahoney JF, Horvath JS, Johnson JR, Tiller DJ, Kelly GE, Stewart JH. Cancer following renal transplantation. *Aust N Z J Surg.* 1979; 49: 617-20
- Miyagawa Y, Oka T, Noguchi T, Seko M, Tei N, Satoh E, Takano Y, Takaha M, Tsujimura A, Matsumiya KA. Clinical study on renal pelvic and ureteral tumor associated with bladder tumor with special reference to risk factors of subsequently recurrent bladder tumor. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1999; 90: 479-86
- Kamijo T, Homma Y, Minowada S, Higashihara E, Aso Y. A clinical study on renal pelvic and ureteral tumor associated with bladder tumor. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1993; 84: 2003-7.
- Oldbring J, Glibberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol.* 1989; 141: 1311-3.
- Palou J, Farina LA, Villavicencio H, Vicente J. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur Urol.* 1992; 21: 110-4.
- Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck.* 2004; 26: 31-8.
- Misselevich I, Podoshin L, Fradis M, Boss JH. Salivary gland double tumor: synchronous ipsilateral pleomorphic adenoma and acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106: 226-9
- Merkx MA, Boustahji AH, Kaanders JH, Joosten F, Marres HA, Bruaset I, de Wilde PC. A half-yearly chest radiograph for early detection of lung cancer following oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31: 378-82.
- Wiesmiller K, Barth TF, Gronau S. Early radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the oral cavity. *J Laryngol Otol.* 2003; 117: 224-6.
- Braakhuus BJ, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck.* 2002; 24: 198-206.
- Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol.* 2003; 30: 740-8.
- Bernstein JL, Bernstein L, Thompson WD, Lynch CF, Malone KE, Teitelbaum SL, Olsen JH, Anton-Culver H, Boice JD, Rosenstein BS, Borresen-Dale AL, Gatti RA, Concanon P, Haile RW; WECARE Study Collaborative Group. ATM variants 7271T>G and IVS10-6T>G among women with unilateral and bilateral breast cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1513-6.
- Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wientand HS, Wolmark N, Fisher B. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials B-04 and B-06. *Cancer.* 2003; 98: 1362-8.
- Bernstein JL, Lapinski RH, Thakore SS, Doucette JT, Thompson WD. The des-

criptive epidemiology of second primary breast cancer.

Epidemiology. 2003; 14: 552-8.

30. Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 708-15.

31. Garba JE, Liepman M, Gelles E, Cerson J, Antman K. Melanoma and Soft Tissue Sarcoma in Seven Patients. *Cancer* 1990;66: 2432-34.

32. Font F, Cordiés N, Rodríguez J, Marinello Z (Jr), Díaz C, Aguilar O. Melanoma cutáneo. Estudio de 105 pacientes. *Rev Cubana Cir* 1986;25:144-9.

33. Shonberg BS, Hoffman E. Malignant Melanoma Associated with Breast Cancer *South Med J* 1985;73:122-9

34. Salminen E, Pukkala E, Teppo L, Pyrhönen S. Risk of second cancers among lung cancer patients. *Acta Oncologica.* 1995;34:165-69.

35. Rice D, Kim HW, Sabichi A, Lippman S, Lee JJ, Williams B, Vaporciyan A, Smythe WR, Swisher S, Walsh G, Putnam JB Jr, Hong WK, Roth J The risk of second primary tumors after resection of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1001-7

36. Johnson BE, Cortazar P, Chute JP. Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer. *Semin Oncol.* 1997; 24: 492-9.

37. Angeletti CA, Mussi A, Janni A, Lucchi M, Ribechini A, Chella A, Fontanini G Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up.

*Eur J Cardiothorac Surg.* 1995; 9: 607-11.

38. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109: 120-9

39. Wright CL, Stewart ID Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1393-406.

40. Gokel Y, Paydas S. Chronic myeloid leukemia in a patient with colon adenocarcinoma. *Haematologica.* 2002; 32: 501-3.

41. Furukawa T, Konishi F, Shitoh K, Tsukamoto T, Nagai H. An early stage small bowel adenocarcinoma with microsatellite instability phenotype in a case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 267-70

42. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer.* 2003; 103: 525-30.

43. Metachronous colon tumors: risk factors and rationale for the surveillance colonoscopy after initial polypectomy Metachronous colon tumors: risk factors and rationale for the surveillance colonoscopy after initial polypectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128: 569-74

44. Prabakaran S, Senthilnathan SV, Venkatadesikal M, Prasad N, Sridharan S. Adenocarcinoma of the colon as a second malignancy in a child.

*Pediatr Surg Int.* 2001; 17: 475-7.

45. Oncel M, Kurt N, Altuntas YE, Ozturk S, Ozdemir N, Bahadir I. A patient with metachronous gastric, colonic, and thyroid cancers: a case report.

*Int Surg.* 2003; 88: 1-5

46. Begg CB, Zhang ZF, Sun M, Herr HW, Schantz SP Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Am J Epidemiol.* 1995. 15; 142: 653-65

47. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs.* 2003.; 21: 21-32.

48. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasm in 633.964 cancer patients in Sweden. *Int J Cancer* 2001. 93: 155-61

# EL CEREBRO Y LA FAMILIA

## The brain and the family

Dra. Pilar Aguado Borrajo

Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza

### RESUMEN:

Este artículo se inicia con una breve introducción sobre el estudio anatómico del cerebro humano, reflejando sus funcionalidades y posibles patologías, ya que será este órgano el que defina que, si la persona es nacida con los requisitos del art. 30 del Código Civil, se le considere capaz de derechos y obligaciones, adquiriendo así la capacidad de ejercicio que tendría el atributo de personalidad.

Posteriormente se especifican los derechos esenciales inherentes a la personalidad, teniendo en cuenta que la de cada individuo se puede describir en función de ciertos rasgos que la diferencian de las demás personas, citando diversos modelos clasificatorios y las principales alteraciones de la misma.

Para finalizar, se realiza una aproximación al concepto de familia, entendiéndola como una realidad sobre la que el Derecho proyecta su regulación y estudiando su evolución histórica. La autora manifiesta su preocupación porque en la actualidad se ha perdido la escala de valores y se ha desmitificado el concepto de familia, y aboga por una necesaria reflexión de fondo sobre el concepto de la familia para no producir una desestabilización del grupo familiar y de la sociedad.

### PALABRAS CLAVE

Cerebro, personalidad, familia, derechos esenciales.

### SUMMARY:

This article begins with an introduction about the anatomical study of the human brain, its features and pathologies, because this will be the human organ, according to the Spanish Civil Code, that defines if the person is considered capable of rights and obligations, acquiring the ability that would attribute personality.

Next specifies the basic rights inherent to the personality, that each individual can be described in terms of certain features that differentiate it from other people, through various models qualifying and the main alterations of the same.

Finally, it makes an approach to the family concept, understood as a reality on which the law intends to explore its regulation, and the historical evolution. The author is concerned that today has lost the value and has demystified the concept of family, and calls for a necessary reflection about the family concept to avoid the destabilization of the family group and the society.

### KEY WORDS

Brain, personality, family, essential rights.

### INTRODUCCIÓN

#### EL CEREBRO:

Viene del latín "*cerebrum*"; anatómicamente es la parte superior del encéfalo, constituido por los hemisferios cerebrales y las estructuras que los unen.

El encéfalo es la totalidad de la masa nerviosa contenida en el cráneo. Diferentes variedades del tubo nervioso embrionario son: cerebro anterior; cerebro medio; cerebro posterior; El cerebro es el órgano considerado como asiento de la inteligencia, el criterio, o la imaginación.

**Desarrollo del cerebro** (*Anatomía, Fisiología y Patología*). En su evolución filogénica y embriológica el encéfalo se desarrolla a partir de la extremidad anterior de un esbozo simple y rectilíneo: el tubo neural. Aparecen después tres vesículas cerebrales primitivas: cerebro anterior o prosencéfalo; cerebro medio o mesencéfalo; y cerebro posterior o romboencéfalo. El cerebro propiamente dicho se origina a partir del prosencéfalo que, en una segunda división, da lugar al telencéfalo, esbozo de la mayor parte de los hemisferios cerebrales, y el diencéfalo, que ocupa una situación intermedia entre los dos hemisferios.

El considerable desarrollo del cerebro es una de las características esenciales de la evolución de los vertebrados. En las especies inferiores está representado por las prominencias laterales, cuyo diámetro apenas excede al de la médula.

la espinal; en el hombre es la parte más voluminosa del sistema nervioso, y los hemisferios cerebrales recubren otras regiones del encéfalo.

Al desarrollo corresponde la complejidad de la organización cerebral. En las especies inferiores el rinencéfalo o *lóbulo olfativo* constituye casi la totalidad del cerebro; un estadio siguiente está representado por el desarrollo, en el centro del hemisferio, *del cuerpo estriado*; el resto del cerebro lo constituye el *pallium* (manto o palio) a partir del cual se desarrollan las estructuras que caracterizan la evolución de las especies superiores.

**Anatomía del cerebro.** El cerebro del hombre adulto es de forma ovoide con una gruesa extremidad posterior; su convexidad corresponde a la bóveda craneal, su cara inferior aplastada descansa sobre la base del cráneo y por detrás sobre la tienda del cerebelo, tabique que separa al cerebro del resto del encéfalo. El cerebro es, por término medio, un poco mayor en el hombre (1.100 gr.) que en la mujer (1.000 gr.). Sobre la línea media, los hemisferios cerebrales están incompletamente separados por una depresión estrecha y profunda: *la ósura interhemisférica*; están unidos por fascículos de fibras nerviosas llamadas *comisuras*, entre las cuales las más importantes son el *cuerpo calloso* y el *trígono*. La superficie del cerebro es irregular debido a la presencia de depresiones sinuosas; las más profundas o cisuras dividen los hemisferios en lóbulos (frontal, parietal, occipital, temporal, lóbulo de la ínsula, lóbulo limbito); otros menos marcados dividen los lóbulos en circunvoluciones. El cerebro está constituido de sustancia gris (cuerpos de célula nerviosa) y sustancia blanca (fibras nerviosas). La sustancia gris forma el revestimiento del cerebro (corteza, cortex). Las células de la corteza, cuyo número se estima en 90 ó 100 millones, están dispuestas en seis capas organizadas de diversas maneras en las diferentes zonas del córtex. La sustancia gris forma, por otra parte, los núcleos grises centrales; estos están representados en cada hemisferio por el cuerpo estriado y el tálamo. La sustancia blanca está constituida por fibras de proyección, que parten o llegan al córtex, y por fibras de asociación, que comunican los dos hemisferios o diferentes localizaciones de un mismo hemisferio.

Cada mitad del cerebro tiene una cavidad (ventrículo lateral) que comunica, a través del agujero de Moaro, con el tercer ventrículo, comprendido en la región media del cerebro. El sistema ventricular cerebral comunica por el acueducto de Silvio con el ventrículo del tronco cerebral (cuarto ventrículo). Los ventrículos están llenos de líquido cefalorraquídeo; se admite que este último está formado por los plexos coloides, acúmulo vascular en contacto con las cavidades ventriculares.

El cerebro está rodeado por unas envolturas fibrosas, las meninges (dura madre contactando con la pared ósea, piamadre sobre la sustancia cerebral). Entre éstas existe una cavidad serosa llena de líquido cefalorraquídeo y una membrana llamada aracnoides.

La irrigación del cerebro corre a cargo de las arterias carótida interna y vertebral (arterias pares). Estos cuatro troncos se anastomosan bajo el cerebro formando un hexágono (polígono de Willis) de donde parten las ramas destinadas a la corteza cerebral por la red de piamadre y a los núcleos grises centrales por las arterias que se internan en la masa cerebral. Los capilares son muy tupidos a nivel del tejido cerebral. La importancia de esta vascularización se demuestra por los trastornos causados por alteraciones. La sangre venosa afluye a los *senos craneales* (longitudinal, superior y laterales) situados en los surcos labrados de la cara interna del cráneo. Estos senos desembocan en las venas yugulares y vertebrales.

**Localizaciones del cerebro.**- No existe ninguna base objetiva sobre las teorías según las cuales ciertas localizaciones del cerebro ejercerían una facultad particular del espíritu humano: no hay centros del cálculo, memoria, etc. La anatomía, la fisiología y la patología asignan un papel fundamental, en ciertas funciones, a regiones determinadas de la corteza cerebral: para la motricidad, la circunvolución frontal ascendente; para la visión, el córtex occipital, etc. La destrucción de estas regiones determina trastornos motores, sensitivos o visuales, mientras que su excitación provoca la aparición de movimientos, sensaciones alucinaciones visuales, etc. La integridad de estas regiones es indispensable para el ejercicio normal de una actividad cerebral aislada, bajo el término conceptual de función. Este es el

sentido que se da actualmente al concepto de localización cerebral, haciendo hincapié en que la característica fundamental de la actividad nerviosa es la *integración*; esperando que la ordenación cartográfica de las localizaciones cerebrales se convierta en más compleja a medida que prosperen los métodos de estudio: a las *áreas primarias* clásicas se ha de añadir, por cada función, *las áreas suplementarias*. El conocimiento de las correlaciones entre anatomía y función constituye el fundamento de la semiología de la patología cerebral.

**Caracteres del cerebro humano.**- La desigualdad funcional de los dos hemisferios cerebrales es una característica esencial de la especie humana. La misma lesión que, en un lado determina, por ejemplo, una afasia, no produce ningún trastorno del lenguaje si se produce en el otro hemisferio. El predominio cerebral está, en cierta medida, ligado a la preferencia manual: así, las zonas cerebrales indispensables para el ejercicio del lenguaje están situadas en el caso de los diestros en el hemisferio izquierdo responsable de la movilidad del lado derecho del cuerpo. En realidad, la participación de los dos hemisferios en las actividades psicoorgánicas es variable según los individuos; las reglas a que éste obedece y las razones que las determinan (genéticas, sociales) son todavía poco conocidas.

**Patología.**- El cerebro puede ser asiento de infecciones difusas (encefalitis) o infecciones localizadas (absceso del cerebro).

**Los traumatismos craneales.**- Comunicaciones cerebrales, contusiones, heridas, aplastamientos, etc. Los tumores benignos y malignos se desarrollan frecuentemente a partir de los elementos de sostén (neuroglia), dando lugar a los gliomas, o a partir de las meninges, las meningiomas.

La sintomatología varía con la localización del tumor y con las comprensiones que entraña (trastornos sensitivos, motores, etc.). La neurocirugía permite la ablación de muchos de ellos. En los accidentes vasculares del cerebro son muy frecuentes hemorragias cerebrales, reblandecimiento por isquemia, arterioesclerosis, etc., así como las lesiones macroscópicas e histológicas; no obstante, algunas intervenciones han logrado ciertas mejoras en algunos psicopatas.

Las técnicas de imagen cerebral han pasado de sacar a la luz tumores y otras anomalías a desvelar los rincones más íntimos de la genoma humana. A partir de ahora, la nemoimagen se lanza de lleno a estudiar cómo el cerebro interpreta las intenciones, los sentimientos, las amenazas y los retos que capta a su alrededor. El análisis de la criminalidad podría ser una aplicación.

## PERSONA Y PERSONALIDAD

El cerebro normal en un hombre o mujer define que, si es nacido con los requisitos del art. 30 del Código Civil, se le considera persona capaz de derechos y obligaciones, de querer y de gozar, así como, en el desarrollo posterior adquiere la capacidad de ejercicio que tendría el atributo de *personalidad*. Como decía el ilustre jurista Hernández Gil: se es persona, se tiene personalidad, que implica una proyección negativa o positiva en su desarrollo social.

En Roma, personalidad no era un atributo de la naturaleza humana, sino una consecuencia del *status*, el cual tenía los caracteres de un privilegio o concesión de la ley. Muy diferente es la concepción del derecho moderno, que considera a la personalidad como una emanación de la naturaleza humana o atributo inseparable del ser humano.

La persona individual tiene una esfera de poder jurídico. Precisamente el derecho existe por causa del hombre. Esto implica integridad física y cerebral, y ser sujeto primario del derecho privado. Hay bienes personales, como la vida misma, el nombre y el honor; bienes patrimoniales, que se desenvuelven en la esfera de carácter económico que rodea a la persona, y bienes familiares y sociales que representan el poder de la persona dentro de las organizaciones en que el sujeto se desenvuelva. La protección de la primera categoría se traduce en los llamados *derechos de la personalidad*.

Gierke los ha defendido como aquellos que garantizan al sujeto el señorío sobre una parte esencial de su propia personalidad.

Los derechos de la personalidad son derechos esenciales, atribuyéndoles las siguientes notas:

- Son derechos innatos, que se adquieren simplemente por el nacimiento, en condiciones normales.
- Son derechos privados, aunque participan de elementos públicos, por lo

que la mayor parte de ellos son, también, deberes.

- Son derechos absolutos o de exclusión, en el sentido de su oponibilidad *erga omnes*.
- Son derechos extrapatrimoniales, lo que no obsta para que su lesión pueda dar lugar en consecuencias patrimoniales, por la vía del resarcimiento de daños.
- Son derechos intrasmisibles y no susceptibles de disposición por el titular.
- Por último, son irrenunciables o imprescriptibles.

El civilista Martín Ballesteros los comprende en tres grandes grupos:

- Derecho a la individualidad, que comprende el nombre, domicilio, estado civil, patrimonio y profesión.
- Derecho relativo a la existencia física, que comprende la vida, la integridad física, y la disponibilidad del propio cuerpo.
- Derechos morales, que comprenden la imagen, el secreto, el honor, los derechos de familia en sus meras relaciones personales; los recuerdos familiares y los sepulcros y las libertades públicas.

Los derechos de la personalidad tienen escaso desenvolvimiento en la legislación codificada. El código de Napoleón, a pesar del clima en que surgió, carece de una expresa disciplina de los derechos de la personalidad, y esto ocurre en todos los códigos civiles que se modelaron a imitación del código francés de Napoleón.

En el Código Civil español no se contiene una expresa regulación de estos derechos, y es solo por la vía de protección penal o por la civil donde puede obtenerse su protección.

La vigente Constitución de 29 de Diciembre de 1978, establece en su art. 10 que "*la dignidad de la persona, los derechos inviolables que le son inherentes, el libre desarrollo de la personalidad, el respeto a la ley y a los derechos de los demás son fundamento del orden público y de la paz social*".

Y más concretamente, el art. 15, determina que "*todos tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral, sin que en ningún caso puedan ser sometidos a tortura, ni a penas o tratos inhumanos o degradantes*".

Por último, el art. 18 dice que "*se garantiza el derecho al honor, a la intimidad personal y a propia imagen*". En desarrollo de este precepto se promulgó la Ley Orgánica de 5 de mayo de 1982. Define las intromisiones ilegítimas contra dichos derechos y remite para su protección a la vía penal, cuando se trata de delitos, y si no lo fueran a las vías procesales ordinarias, al procedimiento previsto en el art. 53.2 de la Constitución y, agotadas estas vías, al recurso de amparo en el Tribunal Constitucional.

Diversas doctrinas existen respecto al origen de la capacidad jurídica o, lo que es igual, al hecho que determina el principio de la existencia de la persona individual. Nos encontramos con teorías como la de la concepción, del nacimiento, ecléctica y de la viabilidad.

Concretamente, la teoría del nacimiento, tanto en el terreno legislativo como en el doctrinal, es la que está en auge; liga la adquisición de la capacidad jurídica al nacimiento con los requisitos de:

- Nacimiento efectivo; esto es, total desprendimiento del claustro materno.
- Nacimiento con vida.
- Forma humana del nacido.

El concebido es considerado como una esperanza de hombre. Los derechos que le atribuyen no suponen reconocimiento de su existencia jurídica, ni implican ficción alguna, pues son un caso de protección de intereses expectantes y futuros, que sólo por el nacimiento pueden convertirse en derechos definitivos.

Según el art. 30 del Código Civil vigente, "*para los efectos civiles, solo se reputará nacido el feto que tuviere figura humana y viviera veinticuatro horas enteramente desprendido del seno materno*".

Analizando estos requisitos: Tener *figura humana* supone excluir de la condición de nacido a seres que, aunque nazcan vivos, el sentir popular no permite se les considere como personas:

- Los fetos acéfalos, bicéfalos, hemicéfalos, etc., con deformaciones groseras y visibles, que pueden subsistir incluso algunos días, cuya falta de figura humana evidencia la imposibilidad de vivir.
- La madurez fetal, en los casos en que, sin producir la muerte biológica

inmediata, la misma falta de forma humana manifiesta su ineptitud para vivir.

- Los nacidos de hembra que no sean de raza humana en el caso de que esto fuera posible.
- Veinticuatro horas de vida extrauterina. El Código Civil habla de que el feto viva veinticuatro horas enteramente desprendido del son materno, lo que significa según se entiende por la generalidad de la doctrina, que el plazo comienza con la ruptura del cordón umbilical.
- El requisito de la viabilidad. El Código Civil, en el art. 745, fuera de disposiciones doctrinales establece *a sensu contrario* que se entiende por criatura abortiva (o no viable legalmente) "las que no reúnan las circunstancias requeridas en el art.30".

## LA MUERTE DE LA PERSONA.

El Código Civil dice, en su art. 32 párrafo primero, que "la personalidad civil, se extingue por la muerte de la persona". Sin embargo, aunque la muerte extinga la personalidad, es decir, la potencialidad para crear nuevas relaciones, no destruye las ya constituidas y pendientes aún de cumplimiento, pues por el principio de la sucesión hereditaria, los derechos y las obligaciones del difunto, salvo los personalísimos, se transmiten a los herederos.

Se prueba la muerte normalmente por las actas del Registro Civil.

Así como el hecho de que alguien que ha muerto puede ser constatado con bastante certidumbre por simples testigos, la fijación del momento exacto del fallecimiento no puede serlo y, cuando se precise determinarlo con exactitud, será normalmente insustituible el dictamen facultativo.

Para la extracción de órganos y otras piezas anatómicas de fallecidos que exigen la viabilidad de aquellos para su transporte, la muerte es la cerebral. El art. 10 del Real Decreto de 22 de Febrero de 1980, que aprueba el reglamento de la Ley de 27 de Octubre de 1979, sobre extracción y transplante de órganos, exige la comprobación de la muerte cerebral, basada en la constatación y concurrencia durante treinta minutos al menos y la persistencia seis horas después del comienzo del coma de los siguientes signos:

- Ausencia de respuesta cerebral con pérdida absoluta de conciencia.
- Ausencia de respiración espontánea.
- Ausencia de reflejos cefálicos, con hipotonía muscular y midriasis.
- Electroencefalograma plano, demostrativo de la inactividad cerebral.

En la Constitución Española, el artículo 10.1 establece que "la dignidad de la persona, los derechos inviolables que le son inherentes, el libre desarrollo de la personalidad, el respeto a la Ley y los derechos de los demás son fundamento de orden público y la paz social".

Este precepto, interpretado por el Tribunal Constitucional, ha declarado que los derechos fundamentales enumerados en el artículo 10.1 son el fundamento del orden jurídico (Sentencia 53/85 de 11 de abril y 81/92 de 28 de mayo). Si todo el ordenamiento jurídico ha de acomodarse y respetar tales derechos, es obvio que los mismos pueden considerarse como principios que deben informar el ordenamiento jurídico privado.

Por otra parte, el artículo 18 de la Constitución determina que "se garantiza el derecho al honor, a la intimidad personal y a la propia imagen". Se trata de derechos personalísimos ligados a la propia existencia del individuo (Sentencia del TC 214/91, de 14 de noviembre) derivados, sin duda, de la dignidad de la persona que reconoce el artículo 10. Al igual que lo que consagra el art. 10.1, deben informar todo el ordenamiento jurídico y, por tanto, también el ordenamiento jurídico privado.

La personalidad de un individuo se puede describir en función de ciertos rasgos que la diferencian de las demás personas. La psicología diferencial parte de diferencias entre los individuos. Existen rasgos dominantes y estables que son los que persisten frente a diferentes situaciones y se mantienen a lo largo del tiempo.

El término *carácter* viene del griego "carasesein" y significa marcar o acuñar, lo que connota los aspectos adquiridos sobre los propiamente genéticos. El carácter puede considerarse como sinónimo de personalidad, como un aspecto de ella o como un rasgo diferencial de la misma.

Es importante el concepto de la personalidad como *organismo* debido a Go1dstein. Para él, "el todo nunca

puede considerarse como la suma de las partes". El organismo forma un todo, y cada una de sus partes funciona normalmente dentro de ese todo.

Los conceptos transaccionales han desterrado hoy, en biología, la teoría de los estratos o niveles de función que venían aplicándose tradicionalmente. En lugar de capas o estratos cerebrales se admite hoy una incansante relación circular de *circuitos neuronales* entre corteza y centros basales. Hay otras teorías psicológicas que defienden la personalidad como estructura de varias capas y se clasifican en dos grupos: el vertical y el concéntrico.

El vertical. Kleist establece:

- El *yo corporal*, que correspondería el mundo interno corporal cuya perturbación origina desazón y sentimiento de enfermedad y que estaría localizado en el cerebro interno.
- El *yo instintivo*, cuya perturbación conduce a trastornos de la esfera sexual, de la alimentación y de los instintos de agresión. Lo localiza en el diencefalo.
- El *yo mismo*, cuya perturbación da origen a pérdida de la calidad de la personalidad, una falta de madurez con puerilidad. Tendría una estructura diencefálica y otra cortical, en la región orbitaria y prefrontal.
- El *yo social* y el *yo religioso*, cuyos trastornos originarían las modificaciones de la conducta ética y de los sentimientos religiosos. Se hallarían localizados en el cerebro prefrontal y supraorbitario.

Lensch antepone el *fondo endotímico* asentado sobre el fondo vital y la estructura superior de la personalidad:

- El *fondo vital* aparece como la capa inferior de sostén de la vida psíquica, sobre el que se encuentra el fondo endotímico que no se halla totalmente cerrado sino que permite la difusión de los procesos vitales. En la profundidad del fondo endotímico y entretejidas con los estados persistentes de ánimo se desarrollan las tendencias vivenciales.
- La *estructura superior* de la personalidad se concentra sobre el núcleo del yo, cuyas funciones son, entre otras, la capacidad de juicio y raciocinio, y la voluntad.

El modelo concéntrico:

- Psicología profunda.

- El *ello* (o *principio del placer*).
- El *yo*, como instancia opresora constituida por la fuerza del yo. Al principio del placer se opone el *principio de la realidad*.
- El *superyo* es, como el yo, la instancia censora que tiende a reprochar los impulsos del ello, y un estrato adquirido en el proceso de desarrollo y adaptación de la personalidad que surge a través del *proceso de identificación*.

- Psicología topológica.

- Regiones *perceptivo-motoras*. Se hallan en contacto directo con el ambiente y son las encargadas de la percepción de los estímulos y de la ejecución de las respuestas que actúan directamente sobre éste.
- Regiones *periféricas* de la personalidad interior, que constituyen la razón más íntima de ésta.

- Rasgos y factores

Los primeros manifiestan la manera de comportarse cada individuo y su estabilidad. Suelen mantenerse frente a diferentes situaciones y a lo largo del tiempo. Los segundos representan apoyo matemático, *análisis factorial*.

- Introversión y extraversión.
- Insociables.
- Huyen de emociones fuertes.
- Tranquilos ordenados y constantes.
- Serios algo pesimistas.
- Pacíficos, autocontrolados.
- Formales, se rigen por normas éticas.
- Sociables, muchos amigos.
- Buscan emociones.
- Activos, descuidados, cambiantes.
- Alegres, optimistas.
- Agresivos, pierden el control.
- Informales, poco fiables.

La idea de la personalidad y, en consecuencia, la conducta humana, depende de la mutua interacción entre el organismo y el ambiente. La conducta, si bien depende en gran medida de determinantes pretéritos y futuros, está también sujeta al influjo de las situaciones presentes, determinantes actuales, actuando la personalidad como mediadora. En la conducta interviene finalmente la anticipación que el sujeto hace

de las consecuencias de su conducta (esperanzas), así como las que realizan otras personas significativas (expectativas). Los propios proyectos dependen no sólo de las propias experiencias de éxito o fracaso, sino también de las expectativas de uno u otro signo que despertamos en los demás.

Las alteraciones de esta conducta normal producen en la personalidad diferentes anomalías:

- *Frustración* como bloqueo del desarrollo normal del comportamiento motivado, dándose diferentes formas como frustración de carencia, frustración de obstáculos y frustración de conflicto. La frustración se da tanto en el niño como en el adulto. Las reacciones más frecuentes frente a la frustración son de agresividad, tanto inmediatas como tardías

- *La emoción* es un sentimiento más rápido, más intenso y más acompañado de expresión corporal. Dos aspectos de la emoción son el fisiológico y el causalista.

• *Fisiológico*: se produce a través del tálamo, que conduce información al cortex (toma de conciencia de la emoción) y al sistema simpático (respuesta comportamental).

• *Causalista*. El fin de las emociones es el mantenimiento del equilibrio homeostático, mediante la preparación del organismo ante situaciones de emergencia.

Marañón resume el proceso de la vivencia emocional. Lo primero sería la formación de tipo mental (sensación, idea, recuerdo). Ello provoca una respuesta periférica o vegetativa de tipo simpático fundamentalmente. Esto se sigue de una toma de conciencia de dichas alteraciones viscerales por parte del cerebro. Se produce entonces una auténtica emoción, cuando sobre esta toma de conciencia del fenómeno vegetativo se sobreañade la información psíquica inicial.

En cuanto a las respuestas emocionales, la conducta emocional es una función del conjunto del sistema nervioso que se elabora de acuerdo a la siguiente secuencia:

- *Estímulo*. Los estímulos procedentes del exterior (aferecias exteroceptivas) y del propio organismo afe-

rencias interoceptivas) alcanzan el sistema nervioso central.

- *Procesamiento de la información*. En el sistema nervioso central estas aferencias sufren un doble proceso de elaboración:

• A nivel de la neocorteza son interpretadas conscientemente, analizadas y, como consecuencia, sirven de base para la elaboración de un plan de comportamiento.

• A nivel del sistema límbico adquieren un tono emocional (placentero o desagradable), tiñendo afectivamente aquella información.

- *Motivación*. Como consecuencia de este doble proceso, el individuo elabora su plan de acción (motivación) de carácter aproximativo o bien de evitación.

- *Respuesta observable*

• Verbal.

• Visceral.

• Neural: de tipo simpático o parasimpático.

• Endocrina: excitación del eje hipotálamo-hipofisopararrenal, lo que determina aumento del catabolismo y liberación de energía.

• Motriz: respuestas emocionales de aproximación-evitación, lucha-huida, asociación-repulsión, activación-inhibición, etc.

La evaluación conductual de la vía afectiva requiere analizar por separado sus tres componentes:

- Las situaciones que provocan los sentimientos y emociones.

- Las modalidades de respuesta que generan.

- Las consecuencias de estas conductas.

Otros tipos de vivencias son la agitación o el miedo, que producen una alteración en la conducta de la persona que puede llevar hasta el delito en el caso del arrebato o miedo insuperable con las connotaciones de atenuación, según el caso y el individuo.

La percepción y el pensamiento son características en la persona, así como la inteligencia. Ciertos factores genéticos y constitucionales fijarían el *potencial innato*. La actividad de cada individuo frente a la riqueza estimulante del medio ambiente determinaría su nivel funcional. El comportamiento intelligen-

te trata de la capacidad de actuar intencionadamente.

Todas las alteraciones de la personalidad a través del desvío de sus funciones más características se dan en todas las etapas de la vida. En la adolescencia surgen depresiones, angustias, temores y sobre todo trastornos del comportamiento. La etapa de la adolescencia se caracteriza por una gran riqueza y profundidad de la vida emocional.

Los adolescentes han sido objeto de crítica desde tiempos remotos; así, Aristóteles trata de ellos y Sócrates en el siglo IV antes de Cristo decía: "*Nuestros jóvenes parecen gozar del lujo, son mal educados, desprecian la autoridad y pierden el tiempo yendo y viniendo de un lado para otro. Están prestos a contradecir a sus padres, a tiranizar a sus maestros y a comer desafortadamente*".

## FAMILIA

La familia es una realidad sobre la que el Derecho proyecta su regulación.

Siguiendo a Lacruz Berdejo, la ley no define de modo general a la familia porque el grupo familiar tiene muy distinta amplitud. Así, unas veces abarca, como en la herencia intestada, a los parientes hasta el 4º grado; otras veces, como en las legítimas, se restringe al cónyuge, ascendientes y descendientes; en otras ocasiones –como en materia de alimentos– se extiende a los hermanos, etc. Y en tales circunstancias, dice este autor, una definición legal y aun doctrinal sería innecesaria y con riesgo de confusión.

A pesar de ello, y en un sentido estricto, se llama familia al grupo restringido formado por los cónyuges y por sus hijos, con exclusión de los demás parientes o, al menos, de los colaterales, y en esa acepción integran sólo la familia las personas unidas por vínculo conyugal y por vínculo paterno filial. En un sentido más amplio, la familia sería el conjunto de personas entre las que median relaciones de matrimonio o parentesco (ya sea por causa de genuinidad, equidad o adopción) y a cuyas relaciones la ley atribuye algún efecto jurídico. Tal es la definición de Royo Martínez.

Así, vemos que la familia, en sí, ha pasado, como organización, por diferentes etapas desde el origen del mundo. Los pueblos primitivos se organizaban alrededor del brujo y del consejo de ancianos y, a través de los siglos, la idea

de grupo y colectividad va cambiando según las diferentes civilizaciones. Roma tuvo con el *pater familias* una fuerte idea de la autoridad y protección por el mismo de los ascendientes, descendientes y hermanos, no sólo respecto a sus personas, sino a sus bienes; de hecho, se creó el *fideicomiso romano* –con nombramiento de una persona interpuesta– como medio de que los bienes no salieran de una misma familia.

No obstante, la familia pasa del concepto de unión de personas de un mismo linaje a un conjunto que a veces vive en una misma casa. También puede considerarse como unidad estadística compleja, de naturaleza económico-social, constituida por el conjunto de individuos que comparten habitualmente una misma vivienda y efectúa sus comidas en común. O como el conjunto de personas entre las que median relaciones de parentesco (consanguinidad, afinidad o adopción) a las que la ley atribuye algún efecto jurídico.

El tipo de unión social llamado familia extendida es muy frecuente en muchas culturas primitivas y aparece, así mismo, en algunas de superior civilización (India, Pakistán, Balcanes).

La familia es la célula más importante de la sociedad y cambia a través de los tiempos conforme cambia dicha sociedad. En estos cambios influyen principios religiosos, sociales, éticos y políticos. De esta forma, se han ido creando situaciones de hecho que, repetidas, se han convertido en costumbres y han sido susceptibles de aplicación normativa, convirtiéndose en situaciones jurídicas. Es necesario un orden y métodos para mantenerlo; si no, surge el desequilibrio social por una mala interpretación de la libertad. No cabe duda de que, en la actualidad, no sólo se ha producido una eclosión climática y ambiental, sino también en el ámbito social, quizás porque ante estos cambios precipitados no se ha podido actuar con rapidez para no llegar a situaciones indeseables. Es curioso cómo el respeto a los mayores se plasma ya en las sociedades primitivas y en Roma y, no obstante, a través de los siglos, con las fluctuaciones religiosas y políticas, estamos viviendo un retroceso social como el abandono de los mayores –que nuestro Código Penal eleva a delito–, el maltrato de la pareja (que también es perseguido legalmente) o la problemática de los menores

(Ley del menor). La Constitución del 78 no define la familia pero le dedica un precepto general, el artículo 39.1, según el cual "*los poderes públicos aseguran la protección social, económica y jurídica de la familia*". A la vista de la evolución habida en dicho colectivo habría que concluir con la pregunta ¿qué es lo que hay que proteger? Hay que hacer una buena reflexión.

A veces estamos en un estado de peligrosidad social que ha tomado unas dimensiones y desbordamiento que resulta imposible encauzar, y esto no es fatalismo sino razón. A fuerza de querer ser libres, cada vez se refleja más la soledad y desesperación más profunda. Por reivindicar su poder, los padres se olvidan de la corrección y educación de sus hijos, y agreden a la pareja o, en el peor de los casos, se suicidan o matan.

Los hijos copian un modelo falso y cuando están en los centros educativos, buscan en los demás la agresión derivada del sentimiento de frustración, muchas veces agravado todo esto por el alcohol y las drogas. Si el mayor número de abortos se encuentra estadísticamente entre adolescentes de 14–16 años, ¿de qué familia estamos hablando?

El otro día leía en el periódico, en una reseña dedicada a actores señalados de nuestro cine, una consideración del actor Stephen Bogart que a los siete años decía: "*me siento muy importante porque mi padre es la estrella y yo soy su hijo...*"

Se ha perdido la escala de valores y se ha desmitificado el concepto de familia, y así diríamos se han creado formas de familia que no mantienen las leyes propias de la misma, y podríamos hablar de grupos que viven en familia. En una palabra, cada uno vive a su aire, con un sentido objetivo que nada tiene que ver con el concepto de respeto a los demás, sin un orden ético y jurídico. Es cierto que la ley 2/2004 de autonomía de la voluntad respeta los derechos de la persona y la personalidad dentro de la sociedad, pero volvemos a insistir en que no se tiene ningún respeto a sí mismo, y sí una falta de respeto a los demás. Se producen contrasentidos, como la reclamación de formas *matrimoniales* de ciertos colectivos con todo el derecho a ser respetados, y otras que huyan de toda ley que implique compromiso familiar, a pesar de que las *unio-*

*nes de hecho* están reconocidas legalmente (sobre todo con fines económicos, sucesorios, etc.).

Una prueba es la tendencia de desarraigo familiar. Es la "obsesión" entre comillas de querer los hijos independizarse para vivir con amigos y formar, como decíamos, vida en común con una o dos personas más. Por otro lado, se unen familiarmente personas con hijos de otras uniones, o bien los propios hijos no encajan en el ámbito familiar y quieren abandonarlo. La desunión de la pareja repercute en los hijos.

Ante unos efectos a veces tan indeseables, se trata de buscar soluciones sociales y normativas sin pensar dónde está la raíz de los mismos. Deberíamos buscar el origen y la causa o quizás causas que llevan a los mismos. Lo cierto es que, en términos generales, hace tiempo que en aras de un brutal individualismo y un objetivismo muy negativo, se ha perdido la medida y la escala de valores que, en su base, son necesarios para no producir una desestabilización de la sociedad y del grupo familiar.

Cuántos hogares destrozados no podrán llegar a estos pensamientos con

sus hijos porque su familia está rota. El adolescente quiere construir su propia identidad y no sabe cómo. Cuántas personas sufrirán enfermedades mentales que se agudizarán en estos ambientes llegando al crimen, y cuántas *alteraciones de la personalidad* serán consecuencia inevitable.

Simplemente trato, a través de mis palabras, de transmitir la consideración profunda que de estas situaciones debemos hacer ante los cambios sociales y familiares que son una realidad, y poder crear situaciones sociales más sólidas.

# Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras comunes.

## Biological remains of forensic interest: DNA extraction from non complex samples.

Baeta Bafalluy, M<sup>1</sup>; Núñez Domingo, C<sup>1</sup>; Martínez-Jarreta, B<sup>2</sup>.

1. *Becaria del Laboratorio de Genética Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, España.*  
2. *Catedrática de Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, España.*

### RESUMEN

En el presente artículo se realiza una revisión de los diferentes métodos de extracción de ADN a partir de muestras biológicas comunes: sangre, semen y saliva. El objetivo de este trabajo es comparar las ventajas e inconvenientes de los diversos procedimientos de extracción, para poder evaluar qué métodos son los más adecuados en las distintas investigaciones forenses.

La sangre, el semen y la saliva son evidencias biológicas muy comunes en investigaciones médico-legales, especialmente en crímenes violentos. La sangre y la saliva son excelentes fuentes de ADN, que no presentan grandes dificultades en el proceso de extracción de ADN. Por eso, este tipo de evidencias se utilizan como muestras indubitadas para obtener el perfil genético de las personas implicadas en la investigación. En cambio, la extracción de ADN a partir de muestras de semen puede resultar problemática, ya que es habitual hallar mezclas de semen con células epiteliales vaginales u otros fluidos biológicos procedentes de la víctima. Esto dará lugar a una mezcla de perfiles genéticos en el genotipado de las muestras, por lo que será necesaria la separación de los diferentes tipos celulares para poder discriminar el perfil genético masculino del femenino.

### PALABRAS CLAVES

Genética forense, métodos de extracción, sangre, saliva, semen.

### ABSTRACT

We have reviewed the different methods for DNA extraction from common biological samples: blood, semen and saliva. The advantages and disadvantages of the extraction methods have been considered, so that the most adequate techniques in the different forensic investigations can be evaluated.

Blood, semen and saliva are very common biological evidences in medical legal investigations, especially in violent assaults. Blood and saliva are excellent DNA sources, which do not present many problems in the DNA extraction process. For this reason, these kinds of evidence are used as reference samples to obtain genetic profiles. Otherwise, the DNA extraction from sperm could be problematic, since it's usual to find mixtures of sperm and female vaginal cells. In such cases the female DNA could mask the genetic profile of the male component, and it would be necessary to separate the different cell types, so individual DNA profiles can be obtained.

**KEY WORDS:** Forensic science, DNA extraction, blood, saliva, sperm.

Correspondencia: Miriam Baeta Bafalluy  
Laboratorio de Genética Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza  
Domingo Miral s/n, 50009 Zaragoza

### EXTRACCION DE ADN A PARTIR DE SANGRE:

La sangre es la evidencia biológica más común en investigaciones forenses. Es una excelente fuente de ADN, asociada a muchos casos de crímenes violentos. Puede encontrarse como vestigio biológico en la escena del delito o en el cuerpo de la víctima. Además, la sangre es la muestra indubitada clásica utilizada para la obtención de ADN, junto con la saliva.

La sangre puede hallarse bien en estado líquido o en forma de mancha. La sangre líquida bien conservada, en principio, no ofrece ningún tipo de problema para la extracción del ADN. Pero en ocasiones, se tiene que trabajar a partir de sangre líquida degradada o contaminada. En estos casos se debe tener en cuenta que las muestras contienen derivados porfirínicos de la hemoglobina, potentes inhibidores de la Taq-Polimerasa que se copurifican con el ADN.

Por el contrario, la sangre en forma de mancha se conserva más fácilmente y puede analizarse tras varios años si las condiciones de secado fueron adecuadas. En todo caso, las manchas sobre cueros, maderas tratadas, restos vegetales y tierras son de las más críticas pues estos materiales tienen diferentes grados de absorción y en ellos se encuentran presentes gran cantidad de

inhibidores de la PCR como los taninos, que impiden que la reacción funcione.

El éxito de la extracción y la amplificación del ADN dependerá de la cantidad y calidad del ADN, de la presencia de inhibidores y del tipo de soporte en el que se haya la sangre (absorbente o no, fibra natural o artificial).

Para la extracción de ADN normalmente bastan 3-5 µl de sangre o manchas de unos 3 mm<sup>2</sup> para obtener un promedio de 200 ng de ADN suficientes para la PCR. El ADN se extrae de los leucocitos, pues no se encuentra en los hematíes al carecer de núcleo.

Existen diversos métodos de extracción de ADN a partir de sangre. La extracción orgánica es el método habitualmente empleado en los laboratorios forenses por su eficiencia (1). Se basa en un tratamiento con un detergente como el dodecil sulfato sódico (SDS), para solubilizar los componentes celulares, y con proteinasa k para digerir proteínas como histonas, que protegen al ADN y dificultan su extracción. A continuación para separar el ADN de los restos celulares e inhibidores se realiza la extracción con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico. Se completa el proceso con la precipitación del ADN con etanol. Algunos protocolos sustituyen este último paso por la diálisis y concentración mediante Centricon o Microcon. De esta forma se incrementa el éxito de la amplificación (2).

La extracción orgánica presenta algunos inconvenientes. Se trata de un proceso largo y laborioso, que implica una elevada manipulación de las muestras con el riesgo de posibles errores y de contaminación. Además emplea compuestos tóxicos como el fenol y sustancias poco económicas como la proteasa k.

Un método alternativo es el empleo de resinas quelantes como el Chelex-100 (BioRad), con alta afinidad por los iones metálicos polivalentes como el Mg<sup>2+</sup>, que son cofactores esenciales para la acción de las nucleasas (3,4). El proceso se basa en la incubación de la muestra en una solución al 5 % de Chelex-100 a 100°C. La alcalinidad del Chelex y la elevada temperatura provoca la lisis celular y la desnaturalización proteica.

Se trata de un procedimiento simple y corto, con poco riesgo de contaminación al trabajar en un único tubo y nece-

sitar poca manipulación. Además no requiere el uso de sustancias tóxicas como el fenol y el cloroformo. Pero sólo aísla ADN monocatenario con elevado nivel de impurezas que dificultan, en algunos casos, la reacción por PCR. No constituye el mejor método de extracción cuando se intenta aislar ADN de superficies "problema", como por ejemplo, indicios de algodón.

Una forma alternativa para la extracción de ADN es el método de salting-out desarrollado por Miller y cols. en 1988 (5). Se realiza la incubación de las muestras con proteinasa k. Posteriormente se añade al lisado elevadas concentraciones de NaCl, que tiene elevada afinidad por el agua y reduce la interacción del agua con las proteínas provocando su precipitación. Tras la eliminación de las proteínas precipitadas, el RNA es eliminado con la digestión con RNAsa y el ADN precipitado con etanol. Se han hecho diversos intentos para omitir la incubación con enzimas. En estos casos las proteínas son desnaturalizadas usando detergentes y precipitadas con una solución saturada de NaCl (6).

Existe un kit comercial basado en el procedimiento salting-out de Miller, se trata del Wizard® Genomic DNA Purification Kit. La lisis celular se realiza mediante un detergente aniónico en presencia de la proteinasa k. El RNA es eliminado incubando con una RNAsa, mientras que otros contaminantes como las proteínas son eliminados por precipitación salina. Finalmente el DNA se recupera mediante precipitación con etanol. El proceso puede requerir menos de una hora. Pueden obtenerse de 5 a 15 µg de ADN a partir de 300 µl de sangre.

Por otro lado Dissing y cols. (7) desarrollaron un protocolo de lisis alcalina que no requiere tratamiento con proteasa, ni lavados ni centrifugaciones. La extracción se basa en la incubación de la muestra a pH alcalino (en una disolución con NaOH), que provoca la ruptura de las membranas celulares y la desnaturalización de las nucleasas, el ADN se mantiene relativamente estable a este tratamiento. Este protocolo fue posteriormente modificado por Klintschar y cols (8) para optimizar la extracción. En estos casos una corta extracción alcali-

na es suficiente para extraer ADN genómico adecuado para la PCR.

Hay otros métodos de purificación del ADN del extracto digerido, basados en la inmovilización del ADN en bolas de vidrio o de silicagel en presencia de agentes caotrópicos como el iodato sódico (9). Las células y bacterias presentes en la muestra se lisan, y al mismo tiempo, proteínas como las nucleasas se desnaturalizan e inactivan. Los ácidos nucleicos se liberan y se unen a las partículas de sílice. Posteriormente se realiza el lavado de las bolas con el ADN ligado y la elución del ADN con agua o tampón TE.

Otros trabajos emplean otros agentes caotrópicos como el tiocianato de guanidina. Este es el caso de Boom y cols. (10) que propuso un protocolo de extracción de ADN, para sangre y orina, que empleaba un tampón de lisis con el tiocianato de guanidina y una matriz de sílice para la purificación del ADN. En cambio Nagy y cols (11) usan partículas magnéticas cubiertas de sílice para inmovilizar el ADN. En este caso se podrán retener las partículas (con el ADN unido) mediante un imán y eliminar los componentes libres mediante lavados.

Existen kits comerciales basados en estos dos métodos de purificación, es decir, que emplean o bien membranas de silicagel o partículas magnéticas cubiertas con sílice. Por ejemplo el DNeasy Blood & Tissue Kit de Qiagen combina las propiedades de la membrana sílice con la tecnología microspin. Primero se lisan las muestras usando la proteinasa k. Se ajustan las condiciones de buffer para obtener las condiciones óptimas de unión de ADN y se carga el lisado a la columna minispin. Durante la centrifugación el ADN se une selectivamente a la membrana, mediante lavados se eliminan los contaminantes e inhibidores, el ADN es eluido en agua o en buffer. En otro kit, EZ1, el ADN se aísla del lisado en un único paso mediante su unión a partículas magnéticas en presencia de una sal caotrópica. Las partículas son separadas del lisado mediante un imán. Finalmente el ADN se lava y eluye en un buffer.

Estos kits permiten obtener ADN de alta calidad, mediante un rápido proceso de purificación, que no requiere ni extracción por fenol/cloroformo ni precipitación por etanol. Además implican

una manipulación mínima de las muestras y permite el procesamiento simultáneo de múltiples muestras mediante sistemas automatizados.

Actualmente muchas muestras de sangre que llegan en el laboratorio se encuentran en papeles FTA (Whatman®), por lo que se han desarrollado diversos métodos para extraer ADN de este tipo de soporte. El papel FTA fue desarrollado en los años noventa como un método de almacenamiento de ADN. Se trata de un papel absorbente de celulosa que contiene sustancias químicas que protegen el ADN de la degradación por nucleasas y de la contaminación bacteriana. El FTA es un excelente método de recogida, transporte y almacenamiento de ADN, ya que el ADN permanece estable durante un largo periodo de tiempo, a temperatura ambiente. Para usar el papel FTA se añade una gota de sangre en el papel y se deja secar. Las células son lisadas al contactar con el papel y el ADN de los leucocitos queda inmovilizado en la matriz del papel.

La purificación del ADN unido es rápida, simple y sin solventes orgánicos. Se recorta un trozo del papel con sangre y se coloca en un tubo para su lavado. Se purifica el ADN unido mediante un solvente para eliminar los inhibidores (grupo hemo y otros). La PCR se puede realizar directamente a partir del ADN inmovilizado en el papel. Este método presenta algunos inconvenientes como el impedimento de cuantificar el ADN o que en ocasiones puede contener muestra insuficiente para su templado.

Entre las ventajas del papel FTA destaca la posibilidad de automatización del proceso de extracción (12). Pero como la mayoría de sistemas automatizados convencionales requieren ADN en solución, es necesaria su elución. Para ello se pueden emplear diversos protocolos. La compañía Whatman desarrolló un método de elución basado en la digestión mediante la enzima de restricción PstI, que corta y libera el ADN unido a la matriz del papel a una solución (sin afectar a los loci del CODIS). De esta manera el ADN en solución podrá ser cuantificado y amplificado. Sin embargo, la digestión por endonucleasa puede limitar la amplificación de otros loci distintos a los del CODIS. Por eso, Aranda y cols. (13) proponen realizar la extracción del ADN almacenado en paper FTA

mediante una elución alcalina (empleando soluciones con NaOH/EDTA). Otros autores utilizan el método Chelex para la extracción a partir de FTA (14).

### **EXTRACCIÓN DE ADN A PARTIR DE SEMEN:**

El semen es una muestra biológica de gran importancia en investigaciones forenses, en particular en casos de agresiones y abusos sexuales. La obtención de ADN permitirá determinar el perfil genético del agresor, y la inculpa-ción o exculpación de los posibles sospechosos.

El principal problema de las muestras de semen es que suelen encontrarse mezcladas con células epiteliales vaginales o otros fluidos biológicos procedentes de la víctima, dando lugar a una mezcla de perfiles genéticos en el genotipado de las muestras. Por lo tanto, es necesaria la separación de los diferentes tipos celulares para poder obtener perfiles individuales.

Actualmente existen diversas técnicas de separación basadas en las propiedades diferenciales de las células. El primer método de separación, conocido como lisis diferencial, fue desarrollado en 1985 por Gill y cols. (15). Se basa en la resistencia de los espermatozoides a la lisis con detergente y proteinasa K, en ausencia de un agente reductor. En una primera fase se incuba la muestra con un tampón de digestión que contiene SDS y Proteinasa K, produciéndose la rotura de las células epiteliales (o no espermáticas) mientras que las espermáticas permanecen intactas. Tras una centrifugación se puede retirar el sobrenadante con el ADN de las células epiteliales, mientras que las células espermáticas enteras quedan en el precipitado. En una segunda fase el precipitado, tras varios lavados, se incuba de nuevo en el tampón de digestión, pero esta vez añadiendo el agente reductor DTT. Este agente reduce los puentes disulfuro presentes en la cabeza de los espermatozoides, permitiendo la lisis de las membranas. De esta manera, la segunda fracción contendrá el ADN de las células espermáticas. Una vez obtenidas las dos fracciones por separado, se aplican los protocolos habituales para aislar el ADN, como el fenol-cloroformo o el Chelex (5). También se pueden usar kits comerciales como QIAamp DNA Microkit o EZ1 DNA Investigator Kit de

Qiagen que permiten una extracción rápida y eficiente.

La lisis diferencial es el procedimiento estándar para las muestras de semen con mezcla de otros fluidos, por su bajo coste y eficacia. Pero no siempre es efectivo, ya que en ocasiones no se logra la separación completa del ADN masculino y femenino resultando una mezcla de perfiles, por ejemplo por una lisis prematura de los espermatozoides en la primera digestión. Por otro lado, esta técnica requiere diversos lavados y centrifugaciones con la posible pérdida de células espermáticas, por lo que resulta arriesgado aplicarla a muestras con escasa cantidad de espermatozoides frente a un número elevado de células epiteliales. No será de utilidad en casos de individuos con azoospermia o vasectomizados. Además la lisis diferencial requiere períodos largos de tiempo, superior a 3 horas, incluso a veces se requiere una incubación durante toda la noche para una óptima extracción del ADN.

Se han realizado diversas modificaciones del método de lisis diferencial para superar estas limitaciones. Wiegand y cols. (16) adaptaron el método de Gill y cols. para muestras con pocos espermatozoides, aplicando condiciones de lisis más suaves para reducir la probabilidad de lisis espermática durante la primera fase. Posteriormente Yoshida y cols. (17) emplearon como temperatura de digestión del primer paso de la extracción los 70° C en vez de los 37° C del método convencional. De esta manera se quiere inhibir la actividad DNAsa intrínseca o de origen bacteriano, y así el ADN masculino permanece relativamente intacto tras la primera digestión.

Tereba y cols. (18) también usaron un método de extracción diferencial modificado, que combina la separación de fases y la centrifugación diferencial para separar las fracciones espermáticas y epiteliales. El tiempo total del proceso disminuye a 2 horas. Además se eliminan algunos pasos de lavado del método tradicional y se reduce el número de centrifugaciones, disminuyendo la posible pérdida de células espermáticas. Pero aún así supone una gran manipulación de las muestras. Además el éxito depende de la calidad de la muestra, si

hay espermatozoides degradados habrá ADN masculino en la fracción epitelial.

Greenspon y cols. (19) automatizaron parte del procedimiento de lisis diferencial obteniendo un mayor rendimiento en la extracción. El primer paso de separación de fracciones se realizó manualmente, posteriormente se extrajo el ADN robóticamente (mediante la unión del ADN a una resina de sílice). Aunque se ahorra mucho tiempo, la implantación de la extracción diferencial automatizada en laboratorios forenses podría resultar poco práctica debido a su alto coste.

Como alternativa a la lisis diferencial se han desarrollado otros métodos basados en la separación de las células espermáticas y epiteliales en un paso previo a la extracción de ADN. Schoell y cols. (20) distinguieron las células espermáticas del resto celular mediante la citometría de flujo. Este método presenta una alta sensibilidad por lo que se puede usar en casos con poco número de espermatozoides. Pero es un proceso caro y lento por la necesidad de tipar las células una por una. Además supondría hacer algunos cambios a la hora de recogida de las muestras vaginales, sustituyendo el hisopo por lavados vaginales.

Posteriormente Eisenberg (21) empleó anticuerpos antiespermáticos unidos covalentemente a bolas magnéticas para separar selectivamente los espermatozoides. Pero este método conlleva diversos problemas potenciales como la posible obstrucción de la columna de separación por el gran número de células epiteliales o la poca estabilidad de los epitopos, reconocidos por los anticuerpos, ante detergentes como el SDS.

Por su parte, Elliot y cols. (22) usaron la microdissección con captura con láser para seleccionar las células espermáticas. Se basa en la utilización de un recubrimiento plástico sensible a la temperatura que se adhiere al material biológico cuando se ilumina con un pulso corto de luz laser infrarrojo. Aunque este método es específico y efectivo, requiere mucho tiempo y trabajo para poder identificar cada célula espermática.

Recientemente Horsman y cols. (23) probaron con éxito una nueva técnica de separación basada en un microdispositivo que incorpora un paso de tipado celular. El proceso aprovecha propiedades

físicas diferentes de los dos tipos celulares, tamaño y densidad celular, para separar las células en dos según su sedimentación y absorción. Mediante un flujo adecuado se movilizan las células espermáticas de la mezcla que migrarán por un microcanal hacia otro depósito del microdispositivo, mientras que las células epiteliales permanecerán en el fondo del depósito inicial.

Este aparato podría integrarse en un sistema analítico automatizado que combinara diversas técnicas analíticas en un mismo instrumento, de esta manera se conseguiría reducir el tiempo de análisis y la manipulación de las muestras.

Por otro lado, las células espermáticas también se pueden separar de las células epiteliales por mecanismos físicos, basados en las diferencias de tamaño y forma de los tipos celulares. Chen y cols. (24) recurrieron a membranas de nailon de poros de 10 micras para separar las células. Se basa en que las células espermáticas (pequeñas y ovaladas) atraviesan el filtro, mientras que las epiteliales (grandes y alargadas) quedan retenidas en él. A pesar de ser un método fácil y rápido, presenta algunos inconvenientes como la expansión de los poros debido a la presión. También se tiene que tener en cuenta que si los núcleos de las células epiteliales se encuentran previamente lisados, el ADN de estas células podrá atravesar los poros. Más recientemente, Ladd y cols. (25) han propuesto un método similar a Chen y cols. pero con un filtro de poros de 2 micras, que son estables bajo presión. En este caso el filtro lo travesarán las células epiteliales, digeridas previamente con Proteinasa K, mientras las células espermáticas intactas quedarán retenidas. Para evitar la obstrucción del filtro se sobrepone una maya de nailon de 11 micras. Es un proceso bastante eficiente.

Otro método muy prometedor alternativo a la lisis diferencial es el uso de Y-STRs (26), que no requiere la separación de la fracción masculina y femenina. Se extrae el ADN de un solo paso mediante la incubación con una solución de lisis con SDS, Proteinasa K y DTT. Se obtendrá una mezcla purificada de ADN masculino y femenino, que se analizará por Y-STRs. Aunque estos STRs presentan un menor poder de discriminación que los STRs autosómicos, su especificidad

es mucho mayor, lo que permite amplificar pequeñas cantidades de ADN masculino en presencia de grandes cantidades de ADN femenino. Gracias a esta propiedad, se puede obtener un perfil del varón en una mezcla de espermatozoides con otros fluidos femeninos sin realizar la lisis diferencial preservando así los espermatozoides en los casos de muestras mínimas como vasectomizados o azoospermicos, o cuando hayan pasado largos periodos de tiempo (>48h). Además se simplifica la interpretación de los resultados ya que no se observa el perfil femenino. Pero también presenta algunas limitaciones como la imposibilidad de comparar los resultados con los perfiles STR del CODIS o no poder diferenciar los perfiles masculinos si forman parte de la misma familia.

#### **EXTRACCION DE ADN A PARTIR DE SALIVA:**

En los últimos años, el número de muestras de saliva que se analizan en los laboratorios forenses ha incrementado notablemente. Esto es debido a que gracias al avance en el estudio del ADN, cada vez se obtiene mayor éxito en muestras con cantidades mínimas de ADN, como sellos, sobres, colillas, chicles, mordeduras, etc.

El aislamiento de ADN de saliva o manchas de saliva recientes es una buena fuente de ADN intacto y útil para pruebas de identidad. De 1ml de saliva pueden llegar a extraerse de 3 a 14 µg de ADN. Sin embargo, de cantidades inferiores a 100 µl de saliva no suelen obtenerse más de 60 ng de ADN, suficientes para su genotipado (27).

Los principales métodos de extracción de ADN de muestras de saliva son, la extracción orgánica, el método Chelex, papel FTA y kits comerciales basados en diferentes tecnologías.

En muestras de saliva recogidas con hisopos se obtiene un rendimiento de 8,6 µg de ADN cuando este se extrae mediante extracción orgánica. Cabe destacar que la obtención de saliva por medio de un hisopo es un método no invasivo ni doloroso, fácil de realizar.

El clásico método de extracción orgánica con fenol/cloroformo ha sido el método de elección durante muchos años, y es actualmente, aun el preferido

por muchos grupos de trabajo o para aplicaciones específicas.

Por otro lado, un método muy usado es la extracción con Chelex, y se ha comprobado que su rendimiento mejora añadiendo proteinasa K, sobretodo en el caso de colillas (28). El éxito de amplificación aumenta en este tipo de muestras, si además, se añade un paso de purificación por precipitación con etanol o centrifugación-dialísis en unidades Centricon 100.

Sweet y cols. (29) desarrollaron un protocolo modificado del clásico Chelex, y lo estudiaron para la obtención de ADN genómico de saliva depositada en piel humana en mordeduras simuladas.

El ADN presente en manchas de saliva sobre piel es más difícil de recoger y extraer que otras manchas, como en ropa, papel o objetos. Esto es debido a que el sustrato (piel) no puede ser sometido directamente a los procedimientos de extracción. Además, la cantidad de ADN sobre piel suele ser mínima, y su contaminación es elevada. Por eso, se requiere un método de recolección adecuado.

La técnica "double swab" (29, 30) es una buena solución, y ha mostrado que incrementa la cantidad de ADN recuperado de la piel, comparado con otros métodos. Esta técnica emplea un hisopo de algodón húmedo y uno seco para recoger la muestra.

El primer hisopo es sumergido en agua destilada estéril. La punta de algodón se hace girar sobre la superficie de la piel, usando una presión moderada y movimientos circulares. Posteriormente, se deja secar durante unos 30 minutos. El segundo hisopo no se humedece. Usando una presión y movimientos similares a los del primer hisopo, se pasa sobre la piel. De esta forma se recuperan los restos que quedan del primer procedimiento. Por último, los dos hisopos se colocan juntos como una misma muestra. Esta técnica fue propuesta por Sweet y cols. después de ser comparada con otros métodos de recolección de saliva sobre piel.

Se cree que los mejores resultados son debidos a que, la humedad presente en el primer hisopo, rehidrata y afloja las células epiteliales secas, y causa que

se adhieran a las fibras de algodón del segundo.

Las modificaciones del protocolo de Chelex que desarrollaron Sweet y cols. incluyen, una pre-extracción con proteinasa K, y unas incubaciones a 56 y 100°C, además de una microconcentración. Este método proporciona mejores resultados que el clásico Chelex, siendo el porcentaje de recuperación de ADN de 31.9 % ( $\pm$  4.22) para el Chelex normal y de 47.7 % ( $\pm$  6.9) para el método modificado.

Otro método para la extracción de ADN de muestras de saliva son las tarjetas FTA (Whatman © BioSciences, MA). El papel FTA es un papel especial que contiene una mezcla química de tampones fuertes, entre los que figuran desnaturizantes proteicos, agentes quelantes útiles para la lisis celular y neutralización de iones magnesio, cofactores para la acción de las nucleasas, y un absorbente de luz ultravioleta. Todos ellos están impregnados en una matriz de papel filtro a base de celulosas. Actúa destruyendo a los agentes patógenos que se ponen en contacto con el ADN y lo inmoviliza dentro de la matriz, protegiéndolo de la degradación.

La presentación de uso común son cortes de tiras longitudinales en cantidad de 6 a 8 tiras, que pueden ser impregnadas totalmente por el fluido biológico a estudiar. Este método es eficaz para muestras de saliva y sangre, y se utiliza para casos forenses (31).

Un nuevo método de extracción lo propusieron Moss y cols. (32). Esta técnica, útil para muestras de saliva y sangre, es un procedimiento de extracción simple en un tubo cerrado, utilizando una proteinasa de *Bacillus termofílico* de la especie EA1.

En 1990, se publicó un estudio con una proteinasa efectiva, para extraer ADN de sangre, y mejor que la proteinasa K. Pero una limitación era que, como la proteinasa K, es una enzima suficientemente estable para soportar la total inactivación a altas temperaturas. Y niveles bajos de la enzima son suficientes para inhibir la Taq polimerasa. Como resultado de esta limitación, estas proteinasas son poco adecuadas para la extracción de muestras con pequeñas cantidades de ADN, a menos que se incluyan en el procedimiento, solventes orgánicos. Sin embargo, la proteinasa EA1 no presenta esta limitación. El pro-

ceso de extracción incluye la incubación de una suspensión de la muestra en buffer a 75°C en presencia de la enzima. Luego se lleva a cabo otra incubación a 94°C que inactiva la proteína. La reacción es controlada por un régimen de temperatura, programado en un termociclador, y esto elimina la necesidad de solventes orgánicos o columnas de purificación.

En el estudio, los autores compararon la eficacia de este método con la de la extracción orgánica y el Chelex. La calidad de los perfiles obtenidos fue mejor o al menos tan efectiva como la resultante en los otros métodos. Sin embargo, para muestras que se conoce causan inhibición (cigarrillos) la técnica falló. Por eso, en estos casos tienen que ser incluidos pasos adicionales para eliminar inhibidores. Este método es ideal para muestras forenses en las que se debe evitar la contaminación. Además, la simplicidad del proceso lo hace adecuado para la automatización.

Un factor a tener en cuenta en el ámbito del análisis forense biomolecular, es el papel del ARN. Muchas de las manchas encontradas en los escenarios del crimen, incluyen mezclas heterogéneas de diferentes fluidos corporales (ej. semen y saliva, semen y secreciones vaginales).

Gracias al análisis de expresión de mRNA llevado a cabo en una muestra de ARN aislada de una mancha biológica, se puede identificar la naturaleza del tejido del que proviene la muestra. Por eso, resulta útil realizar el análisis de ARN. Un elevado número de métodos que describen la extracción simultánea de ADN y ARN, han sido desarrollados. Sin embargo, la mayoría no han sido optimizados para afrontar la reducida cantidad y comprometida calidad de las muestras encontradas en los casos forenses.

Alvarez y cols. (33) propusieron un método eficaz para este propósito. El método descrito emplea un buffer de extracción estándar usado comúnmente por los laboratorios forenses durante los estadios iniciales de la purificación de ADN. Una extracción con fenol/cloroformo se lleva a cabo seguidamente. Posteriormente, se separan los diferentes ácidos nucleicos y se precipitan por separado. La recuperación de ADN con el método simultáneo fue comparable a la obtenida por métodos estándar. Con

lo cual, este método es útil para aislar RNA sin comprometer la obtención de perfiles de ADN.

El método de lisis alcalina desarrollado por Miller y cols. también es utilizado, con alguna modificación, y aunque no con mucha frecuencia, para este tipo de muestras (34).

Por otro lado, existen en la actualidad diferentes kits comerciales que utilizan nuevas tecnologías para realizar la extracción de ADN de muestras forenses, de una forma más rápida, segura y eficaz, que con los protocolos clásicos.

Algunos ejemplos, eficaces para muestras de saliva y otras, son:

- DNA IQTM System (Promega): utiliza partículas magnéticas (19, 35).
- Invisorb Forensik kit I (Invitek): se basa en el uso de nanopartículas que se unen al ADN (35, 36).
- QIAamp DNA mini kit: incluye una membrana de sílice para la purificación del ADN (31, 35, 37).
- KingFisher® (Thermo Labsystems): realiza la extracción a partir de partículas magnéticas (19).
- BioRobot EZ1 (Qiagen): tecnología magnética (38).

Un hecho a tener en cuenta para el análisis de muestras de saliva, como de otras muestras forenses, son las condiciones de almacenamiento. Dependiendo de en que condiciones hayan sido guardadas las muestras, la recuperación y amplificación de ADN se verá afectada de una u otra forma.

Hace unos años, se realizó un estudio sobre estos efectos en muestras de saliva (39). Estudiaron una serie de condiciones de almacenaje en función del ADN obtenido tras la PCR. Los resultados fueron mejores cuando el ADN se extraía el mismo día de su recolección. Sin embargo, demostraron también que puede ser extraído ADN exitosamente en muestras de saliva de 1 mes de antigüedad, si son guardadas a -70°C.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T (1989) *Molecular cloning: a laboratory manual*, 2nd edn. Cold Spring Harbor, NY; Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3):1215.
3. Comey CT, Koons BW, Presley KW, JSmerick JB, Sobieralski CA, Stanley DM, Baechtel FS. DNA extraction strategies for amplified fragment length polymorphism analysis. *J. Forensic Sci* 1994; 39:1254-1269.
4. Willard JM, Lee DA, Holland MM. Recovery of DNA for PCR amplification from blood and forensic samples using a chelating resin. *Methods Mol Biol.* 1998;98:9-18.
5. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *BioTechniques* 1991;10:506-13.
6. Nasiri H, Forouzandeh M, Rasaei MJ, Rahbarzadeh F. Modified salting-out method: high-yield, high-quality genomic DNA extraction from whole blood using laundry detergent. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(6):229-32.
7. Dissing, J., Rudbeck, L. and Marcher, H. (1996) A five minute procedure for extraction of genomic DNA from whole blood, semen and forensic stains for PCR. *Advances in Forensic Haemogenetics*. Volume 6, pp. 269-271.
8. Klintschar M, Neuhuber F. Evaluation of an alkaline lysis method for the extraction of DNA from whole blood and forensic stains for STR analysis. *J Forensic Sci.* 2000; 45(3):669-73.
9. Vogelstein B, Gillespie D. Preparative and analytical purification of DNA from agarose. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76(2):615-9.
10. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol.* 1990; 28(3):495-503.
11. Belgrader P, Del Rio SA, Turner KA, Marino MA, Weaver KR, Williams PE. Automated DNA purification and amplification from blood-stained cards using a robotic workstation. *Biotechniques.* 1995 Sep;19(3):426-32.
12. Nagy M, Otremba P, Kruger C, Bergner-Greiner S, Anders P, Henske B, Prinz M, Roewer L. Optimization and validation of a fully automated silica-coated magnetic beads purification technology in forensics. *Forensic Sci Int.* 2005;152(1):13-22.
13. Aranda XG, McPheeters R, Igoe F, Moran B and Eisenberg AJ. Alkaline Extraction of DNA from FTA Paper Spotted with Buccal Epithelial Cells and Whole Blood. Poster: Promega 15th International Symposium on Human ID, Phoenix AZ 2004.
14. Polski JM, Kimzey S, Percival RW, Grosso LE. Rapid and effective processing of blood specimens for diagnostic PCR using filter paper and Chelex-100. *Mol Pathol.* 1998 August; 51(4): 215-217.
15. Gill P, Jeffreys AJ, Werrett DJ. Forensic application of DNA 'fingerprints'. *Nature* 1985; 318(6046): 577-9.
16. Wiegand P, Schurenkamp M, Schutte, DNA extraction from mixtures of body fluid using mild preferential lysis. *Int. J. Legal Med.* 1992;104:359-360.
17. Yoshida K, Sekiguchi K, Mizuno N, Kasai K, Sakai I, Sato H. The modified method of two-step differential extraction of sperm and vaginal epithelial cell DNA from vaginal fluid mixed with semen. *Forensic Sci Int.* 1995;72(1):25-33.
18. Tereba A, Flanagan L, Mandrekar P, Olson R. A new, rapid method to separate sperm and epithelial cells. *Profiles in DNA* 2004;7:8-10.
19. Greenspoon SA, Ban JD, Sykes K, Ballard EJ, Edler SS, Baisden M. Application of the BioMek 2000 laboratory automation workstation and the DNA IQ system to the extraction of forensic casework samples. *J Forensic Sci* 2004;49(1):1-11.
20. Schoell WM, Klintschar M, Mirhasemi R, Pertl B. Separation of sperm and vaginal cells with flow cytometry for DNA typing after sexual assault. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):623-7. 86-92.
21. Eisenberg, A. Development of a Spermatozoa Capture System for the Differential Extraction of Sexual Assault Evidence; Presented at Profiling PCR and Beyond, Washington, DC, June 28, 2002.
22. Elliott K, Hill DS, Lambert C, Burroughes TR, Gill P. Use of laser microdissection greatly improves the recovery of DNA from sperm on microscope slides. *Forensic Sci Int* 2003;137:28-36.
23. Horsman KM, Barker SLR, Ferrance JP, Forrest KA, Koen KA, Landers JP. Separation of sperm and epithelial cells in a micro-fabricated device: potential application to forensic analysis of sexual assault evidence. *Anal Chem* 2005;77(3):742-9.
24. Chen J, Kobilinsky L, Wolosin D, Shaler R, Baum H. A physical method for separating spermatozoa from epithelial cells in sexual assault evidence. *J Forensic Sci* 1998; 43(1):114-8.
25. Ladd C, Carita E, Pagliaro E, Garvin A, Crumby A, Lee H. Development of a High-Throughput Method to Isolate Sperm DNA in Sexual Assault Cases. *National Criminal Justice Reference Service* 216515 2006.
26. Sibille I, Duverneuil C, Lorin de la Grandmaison G, Guerrouache K, Teissière F, Durigon M, de Mazancourt P. Y-STR DNA amplification as biological evidence in sexually assaulted female victims with no cytological detection of spermatozoa. *Forensic Science International* 2002; 125: 212-216.
27. Salgado R.H, Courelas C. Extracción y obtención de ADN a partir de fluidos y tejidos biológicos entre otros indicios biológicos complejos. En: Martínez Jarreta B., Curso on line de genética forense, Universidad de Zaragoza 2004, <http://ebro2.unizar.es/genforense/>

28. M<sup>o</sup> Begoña Martínez Jarreta. La prueba del ADN en medicina forense. Barcelona, España: Masson; 1999.

29. Sweet D, Lorente M, Valenzuela A, Lorente J.A., Alvarez J.C. Increasing DNA extraction yield from saliva stains with a modified Chelex method. *Forensic Sci Int* 1996; 83: 167-177.

30. Sweet D, Lorente M, Lorente JA, Valenzuela A, Villanueva E. An improved method to recover saliva from human skin: The Double Swab Technique. *J Forensic Sci* 1997; 42(2): 320-22.

31. Pizzamiglio M, Mameli A, Maugeri G, Garofano L. Identifying the culprit from LCN DNA obtained from saliva and sweat traces linked to two different robberies and use of a database. *International Congress Series* 2004; 1261: 443-445.

32. Moss D, Harbison S.A, Saul D.J. An easily automated, closed-tube forensic DNA extraction procedure using a thermostable proteinase. *Int J Legal Med* 2003; 117: 340-349.

33. Alvarez M, Juusola J, Ballantyne J. An mRNA and DNA co-isolation method for forensic casework samples. *Analytical Biochemistry* 2004; 335: 289-298.

34. Quinque D, Kittler R, Kayser M, Stoneking M, Nasidze I. Evaluation of saliva as a source of human DNA for population and association studies. *Anal Biochem* 2006; 353: 272-7.

35. Barbaro A, Staiti N, Cormaci P, Saravo L. DNA profiling by different extraction methods. *International Congress Series* 2004; 1261: 562-564.

36. von Wurmb-Schwark N, Mályusz V, Fremdt H, Koch C, Simeoni E, Schwark T. Fast and simple DNA extraction from saliva and sperm cells obtained from the skin or isolated from swabs. *Legal Medicine* 2006; 8: 177-181.

37. Castella V, Dimo-Simonin N, Brandt-Casadevall C, Mangin P. Forensic evaluation of the QIAshredder/QIAamp DNA extraction procedure. *Forensic Sci Int* 2006; 156: 70-73.

38. Montpetit S.A, Fitch I.T, O'Donnell P.T. A Simple Automated Instrument for DNA extraction in Forensic Casework. *J Forensic Sci* 2005; 50 (3): 555- 563.

39. Ng DP, Koh D, Choo SG, Ng V, Fu Q. Effect of storage conditions on the extraction of PCR-quality genomic DNA from saliva. *Clin Chim Acta* 2004; 343(1-2): 191-4.

# Restos biológicos de interés forense: extracción de ADN a partir de muestras complejas.

## Biological remains of forensic interest: DNA extraction from complex samples.

Núñez Domingo, C<sup>1</sup>; Baeta Bafalluy, M<sup>1</sup>; Martínez-Jarreta, B<sup>2</sup>.

1. *Becaria del Laboratorio de Genética Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, España.*

2. *Catedrática de Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, España.*

### RESUMEN

Este estudio es una breve revisión de los métodos principales para la extracción de ADN a partir de muestras complejas, como el pelo y tejidos incluidos en parafina, y como han ido evolucionando a lo largo de los años. Desde las primeras técnicas que surgieron, como la extracción orgánica, hasta los nuevos avances tecnológicos.

El pelo es uno de los materiales biológicos más comúnmente asociado con las investigaciones medico legales. A pesar de ello, es una muestra delicada, y probablemente la que presente un mayor índice de fracasos a la hora de obtener resultados tras su análisis, después de los restos óseos antiguos.

La extracción de ADN a partir de muestras de tejidos incluidos en parafina se realiza usualmente cuando no se dispone de muestras biológicas "frescas" del individuo implicado en una investigación forense. En estas circunstancias puede obtenerse el genotipo del individuo a partir de muestras antiguas procedentes de biopsias, cirugías o autopsias. Sin embargo, la extracción resulta complicada porque generalmente se trata de un material escaso y degradado.

### PALABRAS CLAVE:

Extracción de ADN, pelo, métodos de extracción, tejidos incluidos en parafina.

### SUMMARY

This study is a brief revision of the main DNA extraction methods for complex samples, like hair and paraffin-embedded tissues, and how they have evolved through time. We describe from the first techniques, such as organic extraction, to the new technological advances.

Hair is one of the biological evidences most commonly associated to medical legal investigations. In spite of this fact, it is a delicate sample, and probably presents the larger failure ratio in order to obtain results, after skeletal remains samples.

The DNA extraction from paraffin-embedded tissues samples is usually carried out when there aren't "fresh" biological samples from an individual involved in a forensic investigation. In this circumstances, we can obtain the individual's genotype from old samples coming from biopsy, surgery or autopsy. However, the extraction is complex because generally is a poor and degraded material.

### KEYWORDS:

DNA extraction, hair, extraction methods, paraffin-embedded tissues.

### EXTRACCIÓN DE ADN A PARTIR DE MUESTRAS DE PELO

La comparación microscópica de las características morfológicas del pelo, entre el ejemplar dubitado y el no dubitado, ha sido el primer método para la asociación o exclusión de un sospechoso desde inicios del siglo XX.

Sin embargo, gracias al increíble avance en la tecnología del ADN, actualmente esto solo es un paso adicional, ya que lo que puede determinar la exclusión o no, es el análisis y comparación del ADN.

El pelo es una muestra delicada, y probablemente la que presente un mayor índice de fracasos a la hora de obtener resultados tras su análisis, después de los restos óseos antiguos. Una de las razones para este hecho es que presenta un elevado contenido en melaninas solubles. Este pigmento es un potente inhibidor de la PCR, ya que interviene en la función de la ADN polimerasa. Otra de las razones para su bajo rendimiento es que contienen un escaso número, casi nulo, de células nucleadas y que son de localización exclusiva del bulbo piloso. Aunque un pelo con raíz puede contener, teóricamente, 5 µg de ADN, no suelen extraerse más de 200 ng.

Por otro lado, de un pelo carente de bulbo o con pequeños restos, pueden extraerse como máximo 10ng. Solo los pelos provistos de raíz y vaina son útiles para el análisis de ADN nuclear, si no la

Correspondencia: Carolina Núñez Domingo  
Laboratorio de Genética Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza  
C/Domingo Miral s/n, 50009 Zaragoza

presentan, deberá estudiarse el ADN mitocondrial (1).

Para solucionar estos inconvenientes y obtener un ADN cualitativa y cuantitativamente adecuado para su posterior análisis, es indispensable el método de extracción que se utilice. Un paso muy importante en este proceso es la realización de una limpieza rigurosa dada su capacidad de adherencia para cualquier tipo de material.

Los primeros en realizar la individualización de un único pelo humano fueron Higuchi y cols. (1988) y desde entonces son muchos los autores que han discutido distintos procedimientos de extracción. Higuchi y cols.(2) obtuvieron ADN mitocondrial de una muestra de un solo pelo (porción de la raíz y del tallo, separadamente), suficiente para su posterior tipado. La técnica de extracción que utilizaron fue mediante fenol/cloroformo seguida de n-butanol, después de un paso de digestión (Tris-HCl, EDTA, NaCl, proteinasa K, DTT y SDS).

Desde entonces, este método ha ido ganando pequeñas modificaciones. Pero, debido a los productos tóxicos que utiliza, al elevado número de pasos que implica, que puede llevar a la pérdida de material y riesgo de contaminación, y teniendo en cuenta su rendimiento, podríamos concluir que no es uno de los mejores métodos para este tipo de muestras.

Unos años más tarde, Walsh y cols. (3) estudiaron la extracción de ADN mediante Chelex 100, siendo actualmente una de las técnicas más comunes para muestras de pelo. El rendimiento de extracción con este método es bastante elevado (en pelos con raíz), y puede ser mayor si se añade un paso de digestión con proteinasa K. Sin embargo los componentes que co-purifican con el extracto pueden inhibir análisis posteriores, y posiblemente producen la degradación del ADN durante su almacenaje(4). Es una técnica sencilla y con una relación coste-efectividad alta.

Otro método simple para la purificación de ADN de muestras de pelo incluye el uso de sílice (5). Este procedimiento de extracción utiliza agentes caotrópicos (cloruro de guanidino/guanidino tiocianato) que lisan las células, desnaturalizan las proteínas y inhiben las nucleasas. También promueven la unión del ADN a una matriz o partículas de sílice. Después de varios lavados

para eliminar impurezas, el ADN es eluido, y así purificado, con una solución de baja concentración iónica.

Recientemente, diversas casas comerciales han desarrollado kits fundamentados en este método, destinados a la extracción de ADN a partir de muestras forenses, y algunos específicamente para muestras de pelo. Algunos de ellos son: EZ1 DNA Forensic Card (Qiagen), QIAamp DNA Micro kit (Qiagen), Invisorb Forensic kit (Invitex), DNA IQTM Tissue and Hair Extraction Kit usado para DNA IQTM System (Promega) (6-9).

Estos kits proporcionan un ADN de buena calidad, además de ser métodos rápidos, y que no utilizan compuestos orgánicos. Sin embargo, su elevado precio los hace no accesibles a algunos laboratorios.

Un último método para aislar ADN de muestras de pelo es mediante digestión alcalina o salting-out. La incubación a pH alcalino desestructura la célula y membrana nuclear, desnaturaliza nucleasas y disuelve el ADN, la estructura primaria del cual es relativamente estable a este tratamiento.

Miller y cols. (10) fueron los primeros en desarrollar este protocolo para extraer ADN de muestras de sangre. Posteriormente, han surgido diversas modificaciones de la lisis alcalina, pero para muestras de pelo eran inviables (11), debido a su bajo rendimiento en extracción de ADN.

Más recientemente, Graffy y cols.(12), desarrollaron un protocolo de lisis alcalina eficiente para muestras del tallo de pelo. La lisis alcalina representa un protocolo rápido y poco laborioso, que iguala o supera el éxito de amplificación de otras técnicas, de extracción como la extracción orgánica.

### **EXTRACCIÓN DE ADN A PARTIR DE MUESTRAS DE TEJIDO INCLUIDAS EN PARAFINA**

La fijación de los tejidos en formalina y la inclusión en parafina ha sido el método tradicional de preservación de muestras durante largos periodos de tiempo. La extracción de ADN de estas muestras puede resultar complicada porque generalmente se trata de un material escaso y degradado. No obstante, gracias a la aparición de nuevas técnicas de extracción y al desarrollo de la PCR, actualmente se puede obtener

ADN de buena calidad. Esto será de gran importancia en determinados casos de investigación forense, en los que no se dispone de muestras biológicas "frescas" por ausencia o muerte del individuo. En estas circunstancias puede obtenerse el genotipo del individuo a partir de muestras antiguas procedentes de biopsias, cirugías o autopsias.

La eficacia de los métodos de extracción de ADN a partir de tejidos fijados o de cortes de parafina depende de diversos factores, como el tipo de fijadores usados en las muestras, el tiempo de fijación, el tiempo de almacenaje, la presencia de inhibidores de la PCR o el tipo de proceso de extracción (13). Hay estudios que han determinado que el factor más limitante es el tiempo de fijación con formalina, que se correlaciona con la degradación del ADN de las muestras (14).

La mayoría de protocolos de extracción de ADN a partir de tejidos fijados e embebidos en parafina presentan tres etapas principales: la desparafinación, la digestión y la purificación del ADN.

El método general de extracción de ADN emplea múltiples lavados con solventes orgánicos, como el xileno, para desparafinar las secciones de tejido. A continuación, se realiza la digestión de las muestras con una proteasa como la proteinasa k y finalmente se purifica el ADN con el método fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (15). El último paso es importante para reducir la contaminación que puede interferir en la PCR. Este método se ha usado durante muchos años por su elevada eficiencia, sin embargo es un proceso largo, laborioso y que requiere diversas centrifugaciones y lavados que incrementan el riesgo de contaminación de las muestras. Además tiene el inconveniente de usar sustancias tóxicas como el fenol (16).

Se han realizado diversas modificaciones de este protocolo para aumentar la eficacia de extracción. Diversos autores (17, 18) han prolongado la incubación con la proteinasa k para incrementar la calidad y la cantidad de ADN obtenido. Jackson y cols. (17) demostró que una incubación de 5 días aumentaba casi diez veces la cantidad de ADN respecto a una incubación de una noche. Por otro lado, Coura y cols. (19) propuso alargar el paso de rehidratación de las muestras, tras realizar los lavados con solven-

tes orgánicos. De este modo también se mejoran notablemente los resultados de la extracción de una forma simple y económica.

Para optimizar el proceso de extracción de ADN de las muestras en parafina se han propuesto diversos protocolos que difieren en los métodos usados para la desparafinación, la digestión y/o la purificación del ADN.

En primer lugar, para evitar el uso de solventes orgánicos en la desparafinación de las muestras, se pueden usar tratamientos de calor para disolver la parafina: mediante el horno microondas (20-22) o un termociclador (20, 23). Son métodos simples y con poco riesgo de contaminación, que permiten obtener ADN de buena calidad.

También se han desarrollado protocolos en los que se elimina el paso de desparafinación y se realiza directamente la digestión con proteinasa K (17,24-26) con resultados igualmente eficientes.

Por otro lado, se han descrito métodos alternativos a la proteinasa K para simplificar el proceso de digestión. Se puede realizar la lisis celular mediante la ebullición de las muestras en agua destilada (17,27) o en SDS (17). Aunque son métodos más rápidos que la proteinasa K, proporcionan ADN de menor calidad y cantidad. Para evitar este problema, Coates y cols. (27) ha propuesto incrementar el número de ciclos de la PCR para aumentar la sensibilidad de la amplificación, aunque esto también supone la disminución de la especificidad acentuando el riesgo de amplificar ADN contaminado.

También se puede realizar la extracción del ADN por ebullición en una solución con resina quelante como el Chelex-100 (25, 28, 29). Este método ha dado excelentes resultados al proporcionar ADN de la misma calidad que con la proteinasa K, pero con la ventaja de que el proceso es más simple, requiere menos tiempo y menos pasos. Por lo tanto, se podría aplicar al procesamiento a grande escala de muestras en parafina.

Heller y cols. (30) ha desarrollado otro método rápido (aproximadamente 30 min), pero en este caso la ruptura celular se produce por sonicación en un baño, es decir, sometiendo las células a ultrasonidos. Se pueden añadir micropartículas de vidrio para facilitar la extracción del ADN, especialmente cuando se trabaja con tejidos que con-

tienen mucho colágeno. No obstante se debe tener en cuenta que el uso de las micropartículas supone una fuente potencial de contaminación.

Shi y cols. (31) propuso un nuevo procedimiento basado en la incubación de las muestras parafinadas a altas temperaturas en una solución alcalina. En estas condiciones de pH, las membranas celulares se rompen y las proteínas se solubilizan, mientras que la estructura del DNA se mantiene relativamente estable. Se observó que se obtenía mayor cantidad de ADN a mayor temperatura y a un pH de 9.

Es un proceso barato y efectivo, que además no requiere de más pasos de purificación, ni tampoco el paso previo de desparafinación porque la parafina se deshace en la solución caliente. En cuanto al uso de fenol-cloroformo para purificar el ADN también existen diversas alternativas. Se puede utilizar el Chelex-100 (14, 29) o simplemente por un proceso de ebullición para desnaturalizar la proteasa residual y otras proteínas exógenas (32, 33).

Recientemente Zhang y cols. (34) ha descrito otro método eficaz y rápido para purificar el ADN, emplea el DNAzol Reagent tras la digestión. Se trata de un reactivo que contiene un detergente derivado de la guanidina que precipita selectivamente el ADN de un lisado celular. Por otro lado, Rivero y cols. (16) aplica el método salting-out en la purificación, mediante sales como el acetato de amonio precipita las proteínas y con isopropanol precipita el ADN del lisado. Es un método igual de eficiente que el fenol-cloroformo, pero menos tóxico y más sencillo. Tradicionalmente el acetato de amonio se ha usado para precipitar ácidos nucleicos, pero en este caso se emplea tras la digestión con proteinasa K para precipitar proteínas, lípidos y membranas.

Además se han desarrollados kits comerciales para extraer el ADN de una forma rápida y eficiente, aunque costosa. Destacan los kits Dynabeads DNA DIRECT (Invitrogen) (21), Ex-wax DNA extraction kit (Chemicon) y QIAmp DNA mini-kit (Qiagen) (28).

## BIBLIOGRAFÍA:

1. M<sup>a</sup> Begoña Martínez Jarreta. La prueba del ADN en medicina forense. Barcelona, España: Masson; 1999.
2. Higuchi R, von Beroldingen CH, Sensabaugh GF, Erlich HA. DNA typing from single hairs. *Nature* 1988; 332: 543-546.
3. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991; 10:506-13.
4. Vigilant L. An evaluation of techniques for the extraction and amplification of DNA from naturally shed hairs. *Biol Chem* 1999; 380(11): 1329-31.
5. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Micro* 1990; 28 (3): 495-503.
6. EZ1 DNA Forensic Card. Qiagen (2004).
7. QIAamp DNA Micro kit. Qiagen (2003).
8. Invisorb Forensic kit. Invitex (2004).
9. DNA IQTM Tissue and Hair Extraction Kit. Promega (2002).
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
11. Klintschar M, Neuhuber F. Evaluation of an alkaline lysis method for the extraction of DNA from whole blood and forensic stains for STR analysis. *J Forensic Sci* 2000; 45(3): 669-73.
12. Graffy EA, Foran DR. A Simplified method for mtDNA extraction from hair. *J Forensic Sci* 2005; 50(5): 1119-22.
13. Poljak M, Seme K, Gale N. Rapid extraction of DNA from archival clinical specimens: our experiences. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2000; 439: R42-R44.
14. Legrand B, Mazancourt P, Durigon M, Khalifat V, Crainic K. DNA genotyping of unbuffered formalin fixed paraffin embedded tissues. *Forensic Sci Int* 2002; 125: 205-211.
15. Dubeau K, Chandler LA, Gralow JR, Nichols PW, Jones PA. Southern blot analysis of DNA extracted from for-

malin-fixed pathology specimens. *Cancer Res* 1986; 46: 2964-2969.

16. Rivero ER, Neves AC, Silva-Valenzuela MG, Sousa SO, Nunes FD. Simple salting-out method for DNA extraction from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Pathol Res Pract* 2006; 202(7): 523-9.

17. Jackson DP, Lewis FA, Taylor GR, et al. Tissue extraction of DNA and RNA and analysis by the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1990; 43: 499.

18. Isola J, DeVries S, Chu L, Ghazvini S, Waldman F. Analysis of changes in DNA sequence copy number by comparative genomic hybridization in archival paraffin-embedded tumor samples. *Am J Pathol.* 1994; 145(6): 1301-8.

19. Coura R, Prolla JC, Meurer L, Ashton-Prolla P. An alternative protocol for DNA extraction from formalin fixed and paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol.* 2005; 58(8): 894-5.

20. Banerjee SK, Makdisi WF, Weston AP, et al. Microwavebased DNA extraction from paraffin-embedded tissue for PCR amplification. *Biotechniques* 1995; 18: 768-73.

21. Morgan K, Lam L, Kalsheker N. A rapid and efficient method for DNA extraction from paraffin wax embedded tissue for PCR amplification. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996; 49: M179-80.

22. Pinto AP, Villa LL. A spin cartridge system for DNA extraction from paraffin

wax embedded tissues. *Mol Pathol* 1998; 51(1): 48-9.

23. Coombs NJ, Gough AC, Primrose JN (1999) Optimisation of DNA and RNA extraction from archival formalin-fixed tissue. *Nucleic Acids Res.* 1999; 27: e12-17

24. de Lamballerie X, Chapel F, Vignoli C, Zandotti C. Improved current methods for amplification of DNA from routinely processed liver tissue by PCR. *J Clin Pathol.* 1994; 47(5): 466-7.

25. Stein A, Raoult D. A simple method for DNA amplification from paraffin-embedded tissues. *Nucleic Acids Res* 1992; 19: 5237-8.

26. Goelz S E, Hamilton S R, Volgelstein B. Purification of DNA from source of such material, the formalin fixed, paraffin-embedded formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130: 118-126.

27. Coates PJ, d'Ardenne AJ, Khan G, Kangro HO, Slavin G. Simplified procedures for applying the polymerase chain reaction to routinely fixed paraffin wax sections. *J.Clin. Pathol* 1991; 44: 115-118.

28. Merkelbach S, Gehlen J, Handt S, et al. Novel enzyme immunoassay and optimized DNA extraction for the detection of polymerase chain-reaction-amplified viral DNA from paraffin-

embedded tissue. *Am J Pathol* 1997; 150: 1537-46.

29. Chen BF, Clejan S. Rapid preparation of tissue DNA from paraffin-embedded blocks and analysis by polymerase chain reaction. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 765-8.

30. Heller MJ, Robinson RA, Burgart LJ, TenEyck CJ, Wilke WW. DNA extraction by sonication: a comparison of fresh, frozen, and paraffin-embedded tissues extracted for use in polymerase chain reaction assays. *Mod Pathol* 1992; 5(2): 203-6.

31. Shi SR, Datar R, Liu C, Wu L, Zhang Z, Cote RJ, Taylor CR. DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: heat-induced retrieval in alkaline solution. *Histochem Cell Biol* 2004;122(3):211-8.

32. Sepp R, Szabo I, Uda H, et al. Rapid techniques for DNA extraction from routinely processed archival tissue for use in PCR. *J Clin Pathol* 1994; 47: 318-23.

33. Cao W, Hashibe, Rao JY, Morgenstein H, Zhang ZF. Comparison of methods for DNA extraction from paraffin embedded tissues and buccal cells. *Cancer Detec. Prev.* 2003; 27: 397-404.

34. Zhang B, Huo X, Xu X, Qi Z, Yang H, Peng L, Qiu B, Zheng L. Extraction of DNA from paraffin sections with proteinase K and DNAzol. *Br J Biomed Sci.* 2006; 63(2): 88-9

## CASO CLÍNICO

### Síndrome de Marfan: Análisis de un caso.

#### Marfan syndrome: A case report.

Dr. Rafael Pila Pérez<sup>1</sup>, Dr. Leandro Segura Pujal<sup>2</sup>, Dr. Rafael Pila Peláez<sup>3</sup>, Dr. Víctor A. Holguín Prieto<sup>4</sup>, Dr. Luis Cañabate Reyes<sup>5</sup>, Dr. Lázaro Ramírez Lana<sup>6</sup>.

INSTITUCIÓN: Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech". Camagüey. Cuba

1. Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
2. Especialista de II grado en Cardiología. Profesor Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
3. Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
4. Residente de I año en Medicina Interna del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" de Camagüey, Cuba.
5. Especialista de I grado Medicina Interna. Profesor Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
6. Especialista de II grado en Cardiología. Profesor Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

#### RESUMEN

Se presenta un caso de síndrome de Marfan con manifestaciones esqueléticas, oculares y cardiovasculares, con historia clínica familiar no documentada. Este paciente fue intervenido quirúrgicamente por oftalmología por presentar luxación del cristalino, cataratas y desprendimiento de la retina. Después de varios años comienza su vida laboral, presentando manifestaciones cardiovasculares instauradas de forma solapada, hasta hace tres meses en que se diagnostica una insuficiencia aórtica con dilatación de la raíz de la aorta que lo lleva a su estudio e intervención quirúrgica, que consistió en una sustitución de la válvula aórtica con prótesis de la aorta ascendente, compuesta por un injerto sintético aórtico más una prótesis valvular aórtica (técnica de Bentall), llevando una vida normal después de la misma.

#### PALABRAS CLAVES:

Síndrome de Marfan, insuficiencia aórtica, prótesis valvular.

#### ABSTRACT

The case of a male patient with a Marfan syndrome is presented. He has typical skeletal, ocular and cardiovascular features of this entity, however, there is no positive family history. The patient is operated by ophthalmologists due to dislocated lenses, cataracts and retinal detachment. After many years, the cardiovascular manifestations progressively affect him and three months ago the dilation of the root of the aorta associated to aortic regurgitation are diagnosed. This abnormality is eliminated by replacing the aortic valve, excising the dilated ascending aorta and replacing it with a graft (the Bentall technique). The patient is free of cardiac symptoms.

#### KEY WORDS:

Marfan syndrome, aortic regurgitation, valve replacement.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SM) consiste en una displasia del tejido conjuntivo que se transmite con carácter hereditario autosómico dominante, aunque de penetrancia incompleta. En un 15% de los casos aparece de forma esporádica (1).

Las manifestaciones clínicas del síndrome en la forma grave se agrupan en tres apartados (2, 3):

1. *Esqueléticas*: Es característica la mayor longitud de las extremidades con relación a la talla del sujeto y la distrofia ósea de crecimiento de las extremidades, con alargamiento y adelgazamiento de los dedos (aracnodactilia), así como laxitud de los ligamentos, tendones y cápsulas articulares, que condicionan un buen número de alteraciones posicionales de tipo escoliosis, genu recurvatum, pie plano, entre otras.
2. *Oculares*: La subluxación del cristalino es el signo ocular más típico de este síndrome; suele observarse, así mismo, una acusada miopía y es frecuente el desprendimiento de retina.
3. *Cardiovasculares*: Las anomalías más frecuentes están relacionadas con la debilidad congénita de las capas arteriales, sobre todo la media, con producción de focos de necrosis quística que determinan hemorragias intramurales y zonas de desgaste, que se extienden a lo largo de

Correspondencia: Dr. Rafael Pila Pérez.  
General Gómez # 452. Camagüey. Cuba. CP. 70100.  
E-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

todo el trayecto arterial. En relación con este sustrato anatomopatológico se produce la dilatación aórtica con insuficiencia valvular asociada, la dilatación e insuficiencia de la arteria pulmonar, la disección aórtica y el prolapso de la válvula mitral.

Aunque las lesiones que se acaban de describir caracterizan al SM, conviene recordar que la expresión clínica de este trastorno es muy variable. Los pacientes con afectación ocular o alteraciones cardiovasculares pueden tener pocas anomalías esqueléticas, mientras que otros con cambios espectaculares del hábito corporal, pueden no presentar lesiones oculares (1, 3).

Presentamos un nuevo caso de SM característico, que ha tenido para nosotros el interés de no poder encontrar alteraciones familiares en ninguno de los miembros, así como asistir sus complicaciones y orientar la terapéutica quirúrgica.

## CASO CLÍNICO

Enfermo masculino de 28 años de edad, diagnosticado hace 14 años de SM a raíz de una intervención por luxación del cristalino, seguida en este período de cirugía de cataratas y de desprendimiento de la retina. No se recogen antecedentes familiares que se relacionen con esta enfermedad u otra que tenga asociación con este síndrome. Después de 10 años de trabajo normal comienza a presentar disnea a los esfuerzos, dolor precordial de moderada intensidad, mareos, palpitaciones y abundante sudación.

## Examen físico

Paciente longilíneo, de 2 metros de altura, con dolicoostenomelia, aracnodactilia, escoliosis toracolumbar y pie plano (Fig. 1).

La auscultación cardiorrespiratoria fue normal; tensión arterial de 110/60 mm Hg y frecuencia cardíaca de 92 lat/min.

En el examen de la cavidad bucal se aprecia la presencia de paladar ojival. El resto de la exploración física no demostró alteraciones.

El estudio analítico completo fue normal.

*Electrocardiograma (ECG):* normal. *Radiografía de tórax:* sin alteraciones. Se impone tratamiento con analgésicos y reposo, observándose una progresiva

mejoría de sus síntomas, aunque con palpitaciones y discreto dolor precordial a los grandes esfuerzos. Los estudios analíticos y electrocardiográficos evolutivos siempre fueron normales.

Después de varios meses el paciente acude de nuevo por empeoramiento de la sintomatología anteriormente referida, hallándose por primera vez un soplo rudo holodistólico III/VI (Levine) en el segundo espacio intercostal derecho, así como signos de crecimiento ventricular izquierdo en el ECG. En la radiografía de tórax se observa ensanchamiento discreto de la base de la aorta por lo que se practica ecocardiografía, siendo su resultado el de una gran dilatación de la raíz de la aorta y en el Doppler se demuestra la existencia de insuficiencia aórtica (Fig. 2, 3 y 4).

Fue sometido a intervención quirúrgica practicándose una sustitución de la válvula aórtica con prótesis de la aorta ascendente compuesta por injerto sintético aórtico más una prótesis valvular aórtica (técnica de Bentall).

Después de la intervención se practica ecocardiografía (Fig. 5) donde se observa el conducto sintético aórtico y la prótesis mecánica.

Este paciente en un período de 3 años de seguimiento ha mantenido una vida estable y asintomático de todas las manifestaciones cardiovasculares.

## Discusión

El diagnóstico clínico es frecuentemente problemático ya que algunos miembros afectados de familias con SM debutan sólo con una o dos características del cuadro típico (4). Por otro lado, muchos pacientes presentan una o dos de estas características sin antecedentes familiares, aparentemente debido a mutaciones esporádicas (5).

La incidencia del SM es de alrededor de 1 x 100000 en la mayoría de los grupos étnicos y raciales (6). Se hereda de forma autosómica dominante, pero al menos una cuarta parte de los pacientes no tiene ninguno de sus padres afectados, por lo que es probable que éstos estén causados por nuevas mutaciones (6), como ocurrió en este caso. En estudios genealógicos el locus responsable del SM ha sido localizado en el cromosoma 15q21.1 y en estudios independientes se ha visto que el gen que

codifica una forma de fibrilina se halla en ese mismo lugar (6).

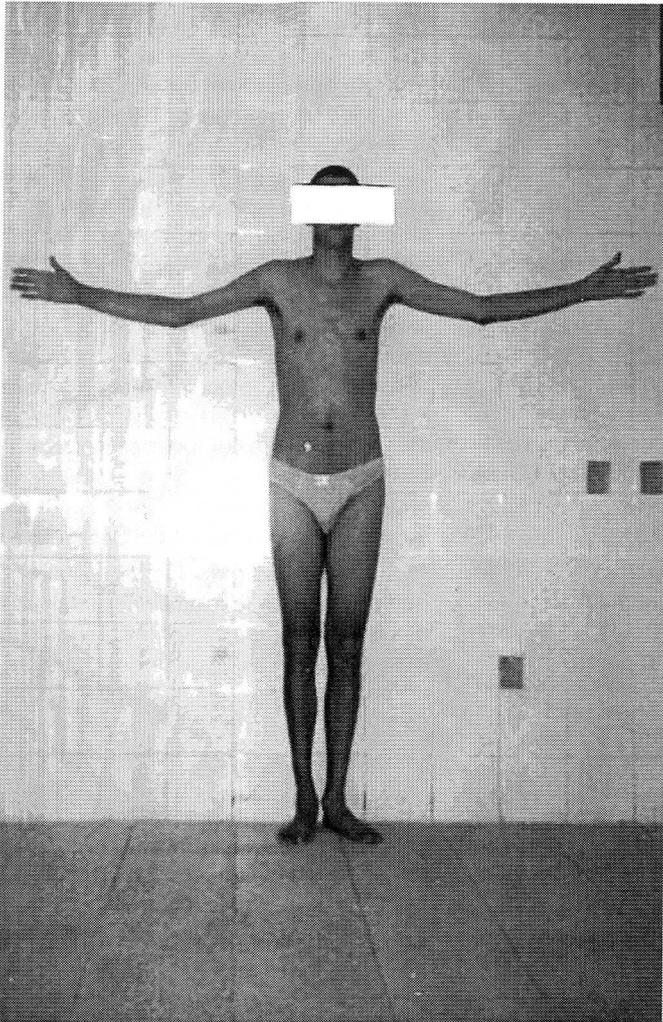
La naturaleza del gen del SM y de la proteína codificada por el mismo permaneció ignorada durante muchos años, la búsqueda terminó en 1991, con el descubrimiento de que el SM se debe a mutaciones del gen de la "fibrilina" (7). Esta sustancia es una proteína secretada por los fibroblastos que se agrega, sola o junto con otras proteínas para formar una red microfibrilar en la matriz extracelular; esta red sirve como andamio para el depósito de elastina y se considera un componente esencial de los elementos elásticos (8). Los estudios moleculares demuestran claramente que mutaciones de los genes que codifican las proteínas "fibrilinas" son las principales culpables del SM (5-8).

La afección cardiovascular es el origen principal de la morbilidad y mortalidad (1, 3) de estos pacientes. En los primeros años de vida suele desarrollarse un prolapso de la válvula mitral que en una cuarta parte de los pacientes evoluciona hacia una insuficiencia mitral grave. La debilidad innata de la capa media de la aorta, asociada a la sobrecarga hemodinámica, origina dilatación difusa de la aorta ascendente y puede llegar a causar formaciones aneurismáticas, insuficiencia aórtica (puede llegar a ser severa), disección y rotura (1, 3, 9). El riesgo de disección se correlaciona con el diámetro aórtico. Es frecuente observar saculación de los senos de Valsalva y afectación de los vasos coronarios. La ecocardiografía es la investigación de elección para el diagnóstico de todas estas afectaciones (3), de hecho, en nuestro enfermo confirmó la insuficiencia aórtica y la dilatación de la raíz de la aorta.

Según Murdoch et al (9) las causas más frecuentes de muerte en el SM son las roturas de aneurismas y la severa insuficiencia aórtica.

El diagnóstico se establece fácilmente cuando el paciente y otros miembros de la familia presentan luxación del cristalino, dilatación aórtica y extremidades largas y delgadas, junto con cifoescoliosis u otras deformidades torácicas (1, 2, 4). Es frecuente llegar al diagnóstico al encontrar ectopia del cristalino y un aneurisma de la aorta ascendente en ausencia de hábito marfanoide o de

Figura 1



Obsérvense las características típicas de un síndrome de Marfan en nuestro paciente

Figura 2

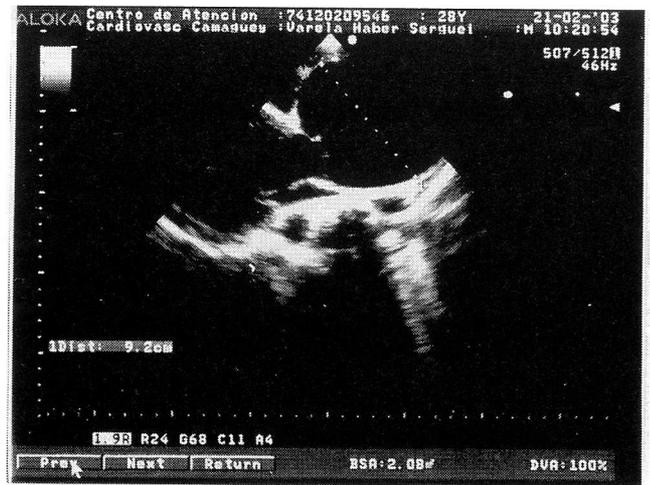
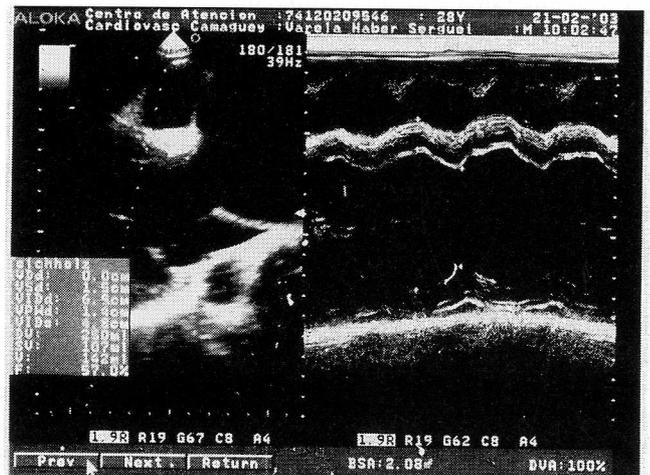
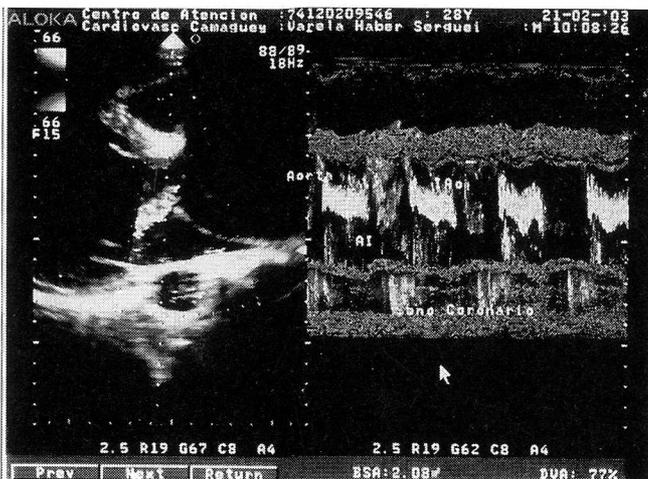


Figura 3



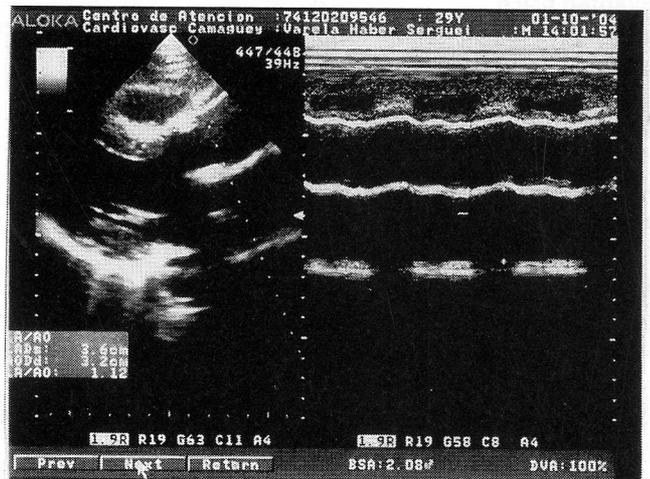
Ecocardiografía preoperatoria donde se puede apreciar dilatación de la raíz aórtica de 9.2 cm.

Figura 4



Obsérvense la dilatación aórtica y la regurgitación (insuficiencia) por Doppler a través del anillo valvular aórtico.

Figura 5



Ecocardiografía postoperatoria. Se aprecia la regresión de la dilatación aórtica a valores normales con la prótesis (conduit) valvada.

antecedentes familiares (5), como sucedió con este paciente.

Los pacientes con SM requieren tratamiento quirúrgico pues de lo contrario van a la disección aórtica, la cual es a veces diagnosticada en la necropsia, pues este cuadro no presenta dolor en el 15-20% (9), y pocas veces asociación con la hipertensión arterial (1). En algunos pacientes pueden observarse leucocitosis y elevación de la cifras de LDH (2); estas investigaciones fueron normales en el estudio de este enfermo. La ecocardiografía (3) tiene como valor principal en esta entidad el poder realizar un diagnóstico precoz de sus complicaciones y practicar una intervención quirúrgica oportuna y evitar así, un pronóstico sombrío.

El aneurisma disecante de la aorta es siempre un problema grave. Es bien conocida la alta mortalidad inmediata y tardía, ya que sin tratamiento médico alcanza cifras del 28% de muerte en las primeras 24 horas y de un 90 % en los 3 meses posteriores (10).

En esta entidad no hay tratamiento definido, pero se recomiendan los bloqueantes beta-adrenérgicos para disminuir la tensión arterial y por tanto retrasar o evitar la dilatación aórtica (1). La sustitución quirúrgica de la aorta, de la válvula aórtica, o de la válvula mitral ha

dado resultados satisfactorios en algunos casos (3), tal y como fue comprobado en este paciente, el cual después de casi tres años lleva una vida activa y sin complicaciones.

Si la escoliosis es grave o progresiva debe tratarse con férulas mecánicas y fisioterapias si supera los 20°, o cirugía si es mayor de 45° (1).

La luxación del cristalino rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero las cataratas y el desprendimiento de retina son quirúrgicos preferencialmente (1-3), hallazgos descritos en este enfermo. La mayor parte de los pacientes tienen una visión adecuada (1, 10). Debe evitarse el estrés físico o emocional intenso y si es mujer, el embarazo (1, 2).

Nuestro paciente después de 30 meses de evolución de la intervención quirúrgica se encuentra asintomático y los chequeos periódicos incluyendo ecocardiografías son normales, llevando una vida totalmente productiva hasta la actualidad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Prockop DJ, Ala-Kokko L. Inherited Disorders of Connective Tissue. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005, p. 2324-2334.

2. Bort Marti J, Hernandez Mijares H, Insa Perez L, Giner Marco V, Rivera R. A propósito de un caso de síndrome de Marfan con desarrollo de un aneurisma disecante de la aorta. Rev Clin Esp. 1980;156:223-6.

3. Duró Pujol JC. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En: Rozman C et al, editores. Medicina Interna Farreras-Rozman [CD-ROM]. 14ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A; 2000.

4. De Paepe A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet. 1996;62:417.

5. Mc Kusick V. The defect in Marfan's syndrome. Nature. 1991;5:279-84.

6. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Trastornos genéticos. En: Schoen FJ, editor. Robbins. Patología estructural y funcional. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001, p. 137-190.

7. Milewicz DM. Marfan syndrome: Defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. J Clin Invest. 1992;89:79-84.

8. Pyeritz RE. Marfan's syndrome. In: Emery A, Rimoin D, editors. Principles and Practice of Medical Genetics. 2nd ed. New York: Churchill Livestone; 1990, p. 1047.

9. Murdoch J, Walker B, Halpern B. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. New Engl J Med. 1975;286:804.

10. Rodríguez Cuartero A, Hernández Burruezo J, Urbano Jiménez F. Síndrome de Marfan: Comentario sobre cuatro observaciones. Rev Clin Esp. 1978;150:93.

# Información para los autores

las instrucciones para los autores de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA se adaptan a las «Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas, dictadas por el grupo de Vancouver en 1979 y modificadas en 1981 (ver Archivos, volumen 30: 1-7, 1990).

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA considerará para su publicación aquellos trabajos inéditos relacionados directamente con las ciencias biomédicas y su investigación.

La revista consta de las siguientes secciones:

**Originales.** Trabajos, preferentemente prospectivos de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

La extensión máxima del texto será de doce folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Notas clínicas.** Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del proceso.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Cartas al director.** En esta sección se publicarán, a la mayor brevedad, objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, se admitirán una figura y una tabla. Bibliografía de diez citas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

**Otras secciones.** La revista incluye otras secciones (Editoriales, Diagnóstico y Tratamiento. Revisión, Conferencias) cuyos trabajos son escritos por encargo del Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al director de la revista.

**Presentación y estructura de los trabajos.** Todos los originales quedan como propiedad permanente de Archivos de la Facultad de Medicina y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la revista. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño folio a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará con una nueva página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del artículo, título en inglés, nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección para la correspondencia, agradecimientos y otras especificaciones cuando se considere necesario.

2. En la página 2 se presentará el resumen. Su extensión aproximada será de 100 palabras. Se caracterizará por 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) su ordenación observará el esquema general del artículo en miniatura, y 4) no incluirá material o datos no citados en el texto.

Debajo del resumen se especificará de tres a seis palabras clave o lexemas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos biomédicas nacionales e internacionales. Se acompañará un resumen (summary) y las palabras clave en inglés (key words).

3. Texto. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siendo de desear que el esquema general sea el siguiente:

3.1. Originales: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

3.2. Notas clínicas: introducción, observación clínica y discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible, y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que viene a continuación.

b) Material y método. En él se indica el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información.

c) Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el material y método empleados. Estos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

e) Agradecimiento. Cuando sea condidero necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

4. Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañado del nombre de los autores; cuando se mencionen estos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionen ambos, y si se trata de varios, citará el primero seguido de la expresión «et al».

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus; consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero de Index Medicus.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas; no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como «en prensa» (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando la página inicial y final de la cita. Los autores serán responsables de la exactitud de todas y cada una de las citas bibliográficas.

## Revistas

1) **Artículo de revista ordinario.** Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros y añadir «et al».

2) **Autor colectivo.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

3) **Autor no indicado.** Anónimo. The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1984; 1: 772-774.

4) **Suplemento de una revista.** Mazzi AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92 (2 Pt 2): 316-318.

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Resumen. Blood 1979; 54 (supl. 1): 24a.

5) **Revista con paginación independiente en cada número.** Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Pract 1981; 16 (sep): 24-25.

## Libros y monografías

6) **Autor/es personal/es.** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974; 406.

7) **El editor, recopilador o moderador figura como autor.** Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-18.

8) **Capítulo en un libro.** Pérez-López FR, Tierz JA, of human prolactin, ACTH, aldosterone, TSH, placental lactogen, chorionic gonadotropin and estradiol during pregnancy. En: Endroczi E, Angelucci L, Scapagnini U, de Wied U, eds. Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982; 459-466.

9) **Artículo publicado en un libro de actas.** Dupont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with and unrelated MLC compatible donor. En: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the

International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974; 44-46.

10) **Monografía en una serie.** Hunninghake GW, Gadek JE, Szapeli SV, et al. The human alveolar macrophage. En: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-56 (Stoner GD, et Methods and perspectives in cell biology; vol. 1).

11) **Publicación de un organismo público.** Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication n° (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; n° 34).

12) **Tesis o disertación.** Casalo Mantecon C. Quimioterapia basada en cisplatino, asociada a dosis altas de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de tumores ováricos o otras neoplasias genitales de mal pronóstico. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1987. Tesis doctoral.

## Otros artículos

13) **Artículo de un diario.** Oliva MP. Una lesión cerebral llamada Parkinson. El País. 19 diciembre 1987, 34 (Col. 1).

14) **Artículo de un semanario.** Barrón A. La senología en una ciencia muy nueva. cambio 16, 1988, agosto 29: 11-13.

5. las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 13 x 18 centímetros. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable, para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, substancias de contraste, etc.) aparezcan en blanco. la revista aconseja un máximo de seis fotografías, salvo excepciones, muy justificadas; se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas.

Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando, además, el nombre del primer autor, con una flecha que señalará la parte superior; debe procurarse no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía. Las ilustraciones se presentarán por separado, dentro de un sobre; los pies de las mismas deben ir mecanografiados en hoja aparte.

6. Las gráficas (hasta un máximo de seis) se dibujarán con tinta china negra, cuidando que el formato de las mismas sea de 13 x 18 centímetros o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 5 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta, como figuras.

7. Las tablas se presentarán en hojas aparte, que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos; b) enunciado (título correspondiente), y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma.

8. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que procurará devolver al secretario general dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

9. El comité de redacción acusará de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación.

10. El comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

El primer firmante o, en su defecto, la persona que someta el trabajo al comité de redacción, recibirá las observaciones, correcciones y, en su caso, el motivo de rechazo de su publicación.

Los trabajos se remitirán por triplicado al director de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, Facultad de Medicina de Zaragoza (calle Domingo Miral, sin número, de Zaragoza), acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista. Haciendo mención expresa de todos los autores de que el trabajo no ha sido enviado, aceptado o editado, total o parcialmente, en otra publicación.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Zaragoza