



Volumen 71 • N.º 4
(Fin de volumen)

Octubre-diciembre 2015

Editorial

- 222 La Unidad Médica de Aeroevacuación
Sánchez Sánchez ZG.

Artículo original

- 224 Validación y acreditación de procedimientos analíticos de macronutrientes:
aplicación al análisis nutricional en purés de dietas geriátricas
Pérez Grana R.
- 232 Estudio experimental para la valoración de la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico
en ratas Wistar
*Moñivas Palomero C., García López P., Arias Sanz P., Izquierdo Hernández A., López Carrizosa C.,
Guijarro Sánchez D.*

Revisión

- 239 Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the functional knee rehabilitation
in soldiers
Castillo-Lozano R.

Comunicación breve

- 247 Acroqueratosis Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)
Lorente Luna M., Vidal Asensi S., López Galán C.
- 249 Paniculitis septal y síndrome de Löfgren en varón de 39 años
López Soberón E., Menéndez Martínez MªA., Fernández Bermejo L., Jareño Esteban JJ.

Nota técnica

- 252 Evaluación positiva de medicamentos: junio, julio y agosto 2015
Prats Oliván P., Sánchez López P., Aparicio Hernández R., García Luque A.

Informes

- 257 Investigación biomédica responsable
Romero Pareja A.

Imagen problema

- 265 Lesiones eccematosas de distribución generalizada
Molinero Barranco M.A.
- 267 Impotencia funcional para la supinación del antebrazo
García Cañas R., Aedo Martín D., Tamburri de Bariáin R., Martínez Roldán M., Baños Turza R.

Historia y humanidades

- 269 Aspectos sanitarios en el asedio de Baler, Filipinas (1898-1899)
Martín Ruiz JA.

Cartas al director

- 275 Sobre: cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica
en ASPFOR XXXIII / *Membrillo de Novales FJ., Fe Marqués A.*
- 276 Réplica de los autores / *Arcos Sánchez C., Salinas Vela FT.*

Incluida en el IME, IBECS,

Convocatoria Premio Fidel Pagés 2016

Correctores de la Revista Militar de Sanidad durante 2015

Índice temático. Volumen 71 (2015)

Índice de autores. Volumen 71 (2015)

Normas de publicación



ISSN 1887-8571



9 771887 857100





Sanidad Militar

Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España

EDITA:



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de información almacenada, sin la autorización del editor.

Distribución y suscripciones

MINISTERIO DE DEFENSA
Secretaría General Técnica
Subdirección General
de Publicaciones y Patrimonio Cultural
Camino de los Ingenieros, 6
28071 Madrid
Tfno. 91 364 74 21 RCT 814 74 21
Fax 91 364 74 07 RCT 814 74 07
Correo electrónico: suscripciones@oc.mde.es

Redacción

HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid
Tfno. 91 422 22 33
Fax 91 422 81 95
E-mail: medicinamilitar@oc.mde.es

Fotocomposición e Impresión

Imprenta del Ministerio de Defensa

NIPO: 083-15-050-4 (edición en papel)

NIPO: 083-15-051-X (edición en línea)

www.mde.es

ISSN: 1887-8571

Título abreviado: Sanid. mil.

Depósito Legal: M. 1046-1958

Soporte válido: SVR n.º 352

Periodicidad: trimestral, un volumen por año

Tarifas de suscripción anual:

España: 10,82 euros.

Extranjero: 12,02 euros.

Precio por ejemplar: 3 euros.

Director

D. Santiago Coca Menchero. G.D. Med. Inspector General de Sanidad de la Defensa
(Inspección General de Sanidad)

Director Ejecutivo

D. Miguel Puerro Vicente. Tcol. Med. Farmacólogo, Profesor Honorífico. Universidad de Alcalá

Comité de Redacción

REDACTOR JEFE: D. Juan Alberto Galán Torres. Cor. Veterinario. Especialista en Microbiología, higiene y sanidad ambiental. IGESAN.

EDITORES:

D. Julio Astudillo Rodríguez. Cte. Enfermero. Licenciado en Veterinaria. Profesor Asociado. Universidad Alfonso X El Sabio.

D. Enrique Bartolomé Cela. Tcol. Med. Especialista en Medicina Intensiva.

D. Juan Ramón Campillo Laguna. Tcol. Med. Director del Departamento de Logística IGESAN.

D. Jorge Galindo Ángel. Cte. Psi. Servicio de Psicología. HCDGU.

D. Rafael García Rebollar. Tcol. Med. Odontólogo. Profesor Asociado de la UCM.

D.ª Amelia García Luque. Cte. Med. Especialista en Farmacología Clínica.

D.ª Mónica García Silgo. Cap. Psi. Jefe de la Subunidad de Psicología Operativa y Social. IGESAN.

D. Mario González Alfonso. Cor. Far. Especialista en Farmacia Hospitalaria y Análisis de medicamentos y drogas.

D. Agustín Herrera de la Rosa. Cor. Med. Neumólogo. IGESAN.

D. Arturo Lisbona Gil. Tcol. Méd. Especialista en Endocrinología. Profesor Honorífico Universidad de Alcalá.

D. Mario P. Martínez Ruíz. Cor. Médico. Especialista en Medicina Interna. HCDGU.

D. Rafael Mombiedro Sandoval. Tcol. Med. Estomatólogo.

D. Luis Moreno Fernández Caparrós. G.B. Vet. Académico de número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias y de la Real Academia de Doctores de España y miembro correspondiente de la Real Academia de Veterinaria de Francia. Profesor Asociado de la UCM.

D. Luis Orbañanos Peiro. Cte. Enf. EMISAN.

D. José Ignacio Robles. Cte. Psi. Jefe del Servicio de Psicología. HCDGU. Profesor Asociado de la UCM.

D. Juan Manuel Torres León. Tcol. Med. Especialista en Medicina Interna. Profesor Asociado. Universidad de Alcalá.

D. Álvaro Vázquez Prat. Tcol. Med. Jefe del Servicio de Urgencias. Hospital General de la Defensa. Zaragoza.

D. José Luis Vega Pla. Tcol. Veterinario. Especialista en Genética y reproducción animal. Laboratorio de investigación aplicada. Córdoba.

Comité Científico

D. José Luis Álvarez Sala

D. Arturo Anadón Navarro

D. José Badiola Díez

D. José Manuel Ballesteros Arribas

D. José Barberán López

D. Luis Callol Sánchez

D. Manuel Díaz Rubio

D. Vicente Domínguez Rojas

D. Fernando Gilsanz Rodríguez

D. Máximo A. González Jurado

D. Francisco Javier Labrador Encinas

D. Marcel Merlin

D.ª María Teresa Miras Portugal

D. Alfonso Moreno González

D. José Carlos Nunes Marqués

D.ª Carmen Peña López

D. Francisco Javier Puerto Sarmiento

D.ª María Pilar Sánchez López

D. Juan José Rodríguez Sendín

D. Francisco José Santolaya Ochoa

D.ª María Jesús Suárez García

D. Jesús Usón Gargallo

D. Manuel Alfonso Villa Vigil

SUMARIO

EDITORIAL

- 222 **La Unidad Médica de Aeroevacuación**
Sánchez Sánchez ZG.

ARTÍCULO ORIGINAL

- 224 **Validación y acreditación de procedimientos analíticos de macronutrientes: aplicación al análisis nutricional en purés de dietas geriátricas**
Pérez Grana R.
- 232 **Estudio experimental para la valoración de la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico en ratas Wistar**
Moñivas Palomero C., García López P., Arias Sanz P., Izquierdo Hernández A., López Carrizosa C., Guijarro Sánchez D.

REVISIÓN

- 239 **Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the functional knee rehabilitation in soldiers**
Castillo-Lozano R.

COMUNICACIÓN BREVE

- 247 **Acroqueratosis Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)**
Lorente Luna M., Vidal Asensi S., López Galán C.
- 249 **Paniculitis septal y síndrome de Löfgren en varón de 39 años**
López Soberón E., Menéndez Martínez M^aA., Fernández Bermejo L., Jareño Esteban JJ.

NOTA TÉCNICA

- 252 **Evaluación positiva de medicamentos: junio, julio y agosto 2015**
Prats Olivan P., Sánchez López P., Aparicio Hernández R., García Luque A.

INFORMES

- 257 **Investigación biomédica responsable**
Romero Pareja A.

IMAGEN PROBLEMA

- 265 **Lesiones eccematosas de distribución generalizada**
Molinero Barranco MA.
- 267 **Impotencia funcional para la supinación del antebrazo**
García Cañas R., Aedo Martín D., Tamburri de Bariáin R., Martínez Roldán M., Baños Turza R.

HISTORIA Y HUMANIDADES

- 269 **Aspectos sanitarios en el asedio de Baler, Filipinas (1898-1899)**
Martín Ruiz JA.

CARTAS AL DIRECTOR

- 275 **Sobre: cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII**
Membrillo de Novales FJ., Fe Marqués A.
- 276 **Réplica de los autores**
Arcos Sánchez C., Salinas Vela FT.

CONVOCATORIA PREMIO FIDEL PAGÉS 2016

CORRECTORES DE LA REVISTA MILITAR DE SANIDAD DURANTE 2015

ÍNDICE TEMÁTICO. VOLUMEN 71 (2015)

ÍNDICE DE AUTORES. VOLUMEN 71 (2015)

NORMAS DE PUBLICACIÓN

CONTENTS

EDITORIAL

- 222 **Aero evacuation Medical Unit**
Sánchez Sánchez ZG.

ORIGINAL ARTICLE

- 224 **Validation and accreditation of analytical procedures of macronutrients: application to nutritional analysis in purées of geriatric diets**
Pérez Grana R.
SUMMARY: Backgrounds and objectives: In order to ensure the quality in determining macronutrients in canned foods of combat rations Spanish Army and cooked dishes, validation and accreditation of analytical procedures are carried out. These are applied to nutritional analysis in purées of geriatric diets of a Military Old People's Home of the Direction of Personal Assistance Spanish Army. **Material and Methods:** Assays were performed with internal analytical procedures. The uncertainty estimation is performed according to the principles of EURACHEM/CITAC guide. **Results:** Value range of assays of certified reference materials (CRMs): MOISTURE: relative bias, 0,19-3,86%; RSD_R 0,31-1,76%; RSD_r 0,25-0,86%; HORRAT_r 0,15-0,72; U_{rel} 1,67-9,80%. PROTEIN: relative bias, 0,00-2,17%; RSD_R 0,77-5,79%; RSD_r 0,34-2,94%; HORRAT_r 0,34-1,44; U_{rel} 1,66-18,3%. Limit of detection (LOD), 0,08% of nitrogen. Limit of quantitation (LOQ), 0,29 % of nitrogen. ASH: relative bias, 2,50-13,63%; RSD_R 2,42-16,62%; RSD_r 0,62-8,26%; HORRAT_r 0,65-3,30; U_{rel} 6,86-45,7%. FAT: relative bias, 3,74-5,88%; RSD_R 0,98-3,32%; RSD_r 0,94-3,22%; HORRAT_r 0,34-1,36%; U_{rel} 13,0-15,8%. Proficiency testing exercises got a Z-score $z \leq 2$. The analysis of 51 purées samples, elaborated in a culinary form, yield the following mean values in percent: moisture (81,3±4,0); protein (5,17±2,14); fat (3,15±1,27); ash (0,98±0,48). **Conclusions:** The analytical procedures are useful within the range of determination. The reach of accreditation (ENAC, Spain) affects moisture (40-95%); protein (0,5-46%), fat (3,5-50%) and ash (0,4-4%).
KEYWORDS. Validation. Accreditation. Macronutrients. Canned foods. Combat rations. Purées. Geriatric diets.
- 232 **Experimental studies for valuing bone healing on Wistar rats with Zoledronic Acid**
Moñivas Palomero C., García López P., Arias Sanz P., Izquierdo Hernández A., López Carrizosa C., Guijarro Sánchez D.
SUMMARY: Records and objectives: The increase of biphosphonates consumption on current society may increase the risk of mandibular osteonecrosis. This study was developed in order to value if, after dental extraction with a subcutaneous administration of zoledronic acid 7,5 µg/Kg or 35 µg/Kg (Zometa®) on Wistar rats, any clinic, radiographic or histopathological evidence of osteonecrosis or inflammation appear. **Place of execution:** Animal Experimentation Centre of the Hospital of Defence. **Materials and methods:** Experimental study, *in vitro*, randomized interventionist. A total amount of 30 Wistar rats were used (adults and healthy), divided into 3 groups of 10 animals according to sex, group and medicine. G₀: no Zoledronic Acid treatment. G₁: Zoledronic Acid treatment 7,5 µg/Kg subcutaneous, one dose on days 1, 15 and 30. G₂: Zoledronic Acid treatment 35µg/Kg subcutaneous, one dose on days 1, 15 and 30. On all the groups an extraction of the lower right first molar was done on day 30, killing the animals four weeks post-extraction, observing clinically, histologically and radiographically the appearance of osteonecrosis and inflammation. **Results:** Clinically, a 26,6% showed a lack of epithelization compatible with early signs of mandibular osteonecrosis, according to the American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS) criteria. This is a dependent dose on 3 animals from G1 (10%) and 5 animals from G2 (16,6%). These results presented statistic signification $p < 0,011$. Histological and radiological absence of osteonecrosis $p < 0,001$ and inflammation $p < 0,001$ in all the groups. **Conclusion:** Subcutaneous administration 7,5µg/Kg or 35µg/Kg of Zoledronic Acid during four weeks, after the dental extraction, does not lead to histopathological signs of osteonecrosis and inflammation ($p < 0,001$) but leads to clinical alterations dose-dependent ($p < 0,011$) compatible with early stages of mandibular osteonecrosis according to AAOMS criteria.
KEYWORDS: Bisphosphonate, zoledronic acid, osteonecrosis, dental extraction, rats.

REVIEW

- 239 **Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the functional knee rehabilitation in soldiers**
Castillo-Lozano R.
SUMMARY: Background: The versatility of military physical therapist practice enables them not only to diagnose knee injuries but also to provide a wide range of definitive care and rehabilitation, reducing the need for costly evacuation. The aim this study was to evaluate the effectiveness of interventions by Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) in the functional knee rehabilitation in soldiers and describe the main predictors and determinants in each intervention. **Methods:** A systematic search of the literature about NMES in physiotherapy was performed using the following electronic databases: Web of Science, PubMed, Cochrane, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and CINAHL. The search strategy was: "neuromuscular electrical stimulation" and "physical therapy" and "strengthening" and "knee". Inclusion criteria were: original articles published and peer reviewed between 2004-2015, focusing on physiotherapy interventions by NMES on subjects older than 18 years. A total resulting from 46 studies was included in the study. **Results:** The results show the evidence on the effectiveness of NMES therapeutic/preventive purposes in the muscular sys-

tem; and the importance of physical therapy in the army. **Conclusion:** As a method of functional knee rehabilitation, NMES proves effective in achieving the therapeutic/preventive objectives in soldiers. **Level of Evidence:** II. Systematic review of randomized clinical trials with homogeneity.

KEYWORDS: Physical Therapy, Neuromuscular Electrical Stimulation, Strengthening, Knee.

BRIEF COMMUNICATION

247 **Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex Syndrome)**

Lorente Luna M., Vidal Asensi S., López Galán C.

SUMMARY: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex Syndrome) is a rare dermatosis, usually associated with neoplasms of the upper respiratory and gastrointestinal tracts. Often precedes diagnosis of the underlying tumor, so its recognition is mandatory.

KEYWORDS: Acrokeratosis paraneoplastica, Bazex Syndrome, psoriasiform dermatosis.

249 **Septal Panniculitis and Löfgren's syndrome in a 39 year- old male**

López Soberón E., Menéndez Martínez M^aA., Fernández Bermejo L., Jareño Esteban JJ.

SUMMARY: Case report is about a 39 year- old male with a clinical profile of painful swelling purplish red at the back of lower limbs, fever and bilateral, hilar lymphadenopathy. Biopsy of skin lesions and mediastinal lymph nodes was performed, resulting in the diagnosis of sarcoidosis and erythema nodosum respectively. The association of these clinical and pathological findings made possible the diagnosis of Löfgren syndrome

KEYWORDS: Septal Panniculitis, erythema nodosum, Sarcoidosis, Löfgren's syndrome.

TECHNICAL NOTE

252 **Positive assessment of drugs: June and July 2015**

Prats Olivan P., Sánchez López P., Aparicio Hernández R., García Luque A.

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in June and July of 2015, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEYWORDS: Alirocumab, Praluent[®], Asfotasa Alfa, Strensiq[®], Ceftolozano/Tazobactam Zerbaxa[®], Complejo de Coordinación Citrato Férrico, Fexeric[®], Guanfacina, Intuniv[®], Inhibidor Alfa 1-Proteína Humana, Respreza[®], Isavuconazol, Cresemba[®], Pano-binostat, Farydak[®], Plasmodium Falciparum y Vacuna contra la Hepatitis B Recombinante Adyuvada, Mosquirix[®], Sebelipasa Alfa, Kanuma[®], Sonidegib, Odomzo[®], Susoctocog Alfa, Obizur[®].

REPORTS

257 **Responsible Biomedical Research**

Romero Pareja A.

SUMMARY: The management of the bioinvestigación assembles a few characteristics and needs that they must be handled of ideal form for the hospitable administration and for the sanitary institutions. So the peculiarities of the bioinvestigación, without prejudice that they offer certain coincidences with the medical action of principally curative purpose, demand to avoid the automatic and indiscriminate application of the criteria that the Statute law has come establishing, creating an own and differentiated system. And, certainly, angular stone of the system of responsibility in this matter, which in this case also it is in the responsibility derived from the action of the sanitary professionals in general, is the presentation of an informed, free and conscious assent ((It be a question of obtaining of biological samples, of accomplishment of genetic analyses with different ends or of utilization of preembriones proceeding from treatment of reproduction represented for investigation, for mentioning some of the biomedical activities). For what it is necessary to ask if this system of responsibility will be applicable to the normative general frame of the patrimonial responsibility of the Sanitary Administration.

KEYWORDS: Bioinvestigacion, Legal responsibility, Informed consent, Personal health.

PICTURE PROBLEM

265 **Widespread eczematous lesions**

Molinero Barranco MA.

267 **Functional impotence of forearm supination**

García Cañas R., Aedo Martín D., Tamburri de Bariáin R., Martínez Roldán M., Baños Turza R.

HISTORY AND HUMANITIES

269 **Sanitary aspects in the siege of Baler, Philippines (1898-1899)**

Martín Ruiz, J. A.

SUMMARY: We study the sanitary situation during Baler's long siege within The Philippines war of independence and the later North American intervention (1898-1899), contemplating not only the material and human resources they had but also the wounds and diseases they had to face. Undoubtedly, the latter were favoured by the deficient hygienic conditions of the church where they found shelter and, especially, by the bad food supply which is also examined here due to its relation with these medical aspects. As

a result, as it happened to the rest of the Spanish Army fighting in The Philippines or in Cuba, the diseases were the main cause for most of the deaths here, outnumbering those caused by the besiegers.

KEYWORDS: Health, Baler, Siege, Philippines.

LETTERS TO EDITOR

275 **About: “Compliance with malaria chemoprophylaxis in ASPFOR XXXIII”**

Membrillo de Novales FJ., Fe Marqués A.

276 **Author’s reply**

Arcos Sánchez C., Salinas Vela FT.

INTERNATIONAL PRIZE FIDEL PAGÉS MIRAVÉ 2016: CALL OF PAPERS

REFEREES FOR THE REVISTA SANIDAD MILITAR IN 2015

SUBJECT INDEX. VOLUME 71 (2015)

AUTHOR INDEX. VOLUME 71 (2015)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

La Unidad Médica de Aeroevacuación

La aeroevacuación médica es un eslabón más de la cadena asistencial que permite mejorar el pronóstico vital a corto plazo y funcional a largo plazo de un paciente, realizada con personal y equipo especializado, su misión última es trasladar pacientes desde una formación sanitaria a otra más adecuada para las características de su patología, manteniendo los cuidados asistenciales en vuelo y subordinando su acción al medio aeronáutico con las limitaciones que ello impone.

Las primeras misiones de aeroevacuación médica en España tuvieron lugar en el año 1917 en Marruecos; en la guerra civil se creó el primer escuadrón de ambulancias aeromedicalizadas, si bien no es hasta el año 1989, en la misión de Namibia UNTAG, en el que se cambia el concepto asistencial y se diseñan los equipos de aeroevacuación formados por un médico, un enfermero y un técnico, todos ellos con conocimientos de medicina aeronáutica. A partir de 1990 los conflictos de los Balcanes, Afganistán e Irak desarrollan este concepto y convierten ese equipo en un grupo multidisciplinar formado por médicos de diferentes especialidades y enfermeros, todos ellos destinados en el Hospital del Aire.

El 6 de febrero de 2003 se creó la UMAER, Unidad Médica de Aeroevacuación, para dar adecuada respuesta a los retos derivados de la participación española en conflictos armados lejos de nuestro territorio y el manejo de las bajas generadas en ellos, que precisaran su traslado a Territorio Nacional por vía aérea. En febrero de 2015 la UMAER se ha integrado en el EATC (European Air Transport Command), lo cual confiere a la actividad propia de la Unidad un mayor tinte internacional y de cooperación con el resto de países de nuestro entorno militar.

La UMAER actual es la segunda Unidad más pequeña del Ejército del Aire. Consta de 21 miembros, entre ellos, cuatro médicos de vuelo y cuatro enfermeros de vuelo, el resto está constituido por técnicos sanitarios y suboficiales necesarios para el funcionamiento de la Unidad desde el punto de vista organizativo y de función militar.

La doctrina asistencial que sigue, fruto de la experiencia adquirida en más de 25 años de actividad desde el inicio en el Hospital del Aire, y se basa en unos principios, expresados en diferentes STANAGs de la OTAN, documentos nacionales y organizaciones multinacionales:

1. Prestar una asistencia sanitaria tan rápida y eficaz en Zona de Operaciones como la que los combatientes tienen en Territorio Nacional.
2. En la cadena de evacuación el nivel asistencial debe aumentar de manera continua y debe ser igual o mejor que la que se prestaba en el escalón sanitario anterior, incluso durante la evacuación.
3. La asistencia sanitaria prestada debe ser cualificada, con los medios técnicos adecuados y con el personal entrenado específicamente para ello, adelantando procedimientos asistenciales que optimicen tratamientos posteriores. La aeroevacuación no debe basarse únicamente en trasladar al herido desde el lugar del incidente hasta el hospital.

Hoy en día, las misiones de la UMAER incluyen la aeroevacuación de bajas desde donde éstas se hayan producido hasta la formación sanitaria más adecuada y la intervención inmediata en situaciones de emergencia para realizar un *triage* y puesta en condiciones de aeroevacuación de las bajas que lo necesiten.

Para dar respuesta a estas necesidades, es preciso:

- Una organización adecuada capaz de realizar un despliegue rápido, con suficiente autonomía, y de adaptarse a los eventos inesperados manteniendo su completa operatividad funcional.
- Mejorar las capacidades asistenciales de los medios humanos y aeronáuticos disponibles.
- Aumentar los niveles de competencia de las tripulaciones sanitarias.
- Manejar equipos adecuados a estas necesidades.

Para ello, la UMAER se constituye en una fuerza de proyección de muy alta disponibilidad, que en un periodo aproximado de 2 horas, debe ser capaz de desplegar los medios asistenciales que considere necesario para cada paciente.

El carecer de aeronaves dedicadas específicamente a las misiones MEDEVAC ha permitido desarrollar una capacidad que es una de las características más destacadas de la Unidad: la flexibilidad.

La Unidad debe ser capaz de, conociendo y valorando la patología que presenta el paciente, el tratamiento aplicado y su estado clínico, determinar las características de la aeronave más adecuada para realizar el traslado, la composición del equipo asistencial, los medios técnicos idóneos y prever las posibles complicaciones, tanto puramente asistenciales como las derivadas del propio medio en el que se desarrolla la misión, así como los imprevistos que se puedan presentar en el vuelo debidos a la aeronave, a la climatología o a la ruta empleada. Por todo ello, el personal destinado debe tener:

- 1) Conocimientos clínico asistenciales actualizados.
- 2) Conocimientos de los medios técnicos, no sólo en su funcionamiento sino también en los métodos para integrarlos en la aeronave sin interferir en su funcionamiento ni en la seguridad del vuelo.
- 3) Conocimientos de las características del medio aeronáutico, de las leyes físicas que lo gobiernan y de su composición, así como la repercusión que todo ello (hipoxia, disbarismos, aceleraciones, baja humedad, ruidos, vibraciones, radiaciones, etc) provoca en el paciente, tomando las medidas necesarias para impedir o minimizar sus efectos adversos.
- 4) Conocimientos de las aeronaves y sus características, con el fin de solicitar al Mando Aéreo de Combate, mando operativo de la Unidad, la más adecuada para cada aeroevacuación.

La aparición de la epidemia de gripe aviar producida por el virus H5N1 en Hong Kong en 1997 que afectó a 18 personas, con una mortalidad del 33%, su reaparición en 2003, confirmándose casos hasta 2005 en el Lejano Oriente, con una mortalidad del 50%, y

en Europa, junto con la posibilidad de expansión por las aves migratorias, puso en evidencia la necesidad de trabajar con medidas de aislamiento individual para prevenir el contagio. Recientemente, el último brote de Ébola en África y la necesidad de previsión de evacuación de pacientes infectados al Territorio Nacional, supuso un desafío al que se hizo frente con los medios disponibles, que confirmaron ser adecuados.

Las lecciones aprendidas en cuanto a lo específico de un traslado de pacientes con enfermedad transmisible, sobre todo en una patología como es la del virus Ébola, rodeado de gran alarma social, fueron muchas y nos llevaron a la confección de protocolos de actuación en estos casos que hoy en día son seguidos por las Unidades de MEDEVAC de todo el mundo. Destacando la previsión de material sanitario y equipos específicos, el entrenamiento apropiado del personal que maneja estos equipos y al paciente, la integración de procedimientos con el personal de los grupos aéreos y la finalización correcta con gestión de residuos y desinfección de equipos y áreas de trabajo. Cobró especial relevancia el registro y

documentación de los casos, así como la comunicación con instituciones civiles.

Ahora mismo nuestra Unidad se enfrenta a una nueva forma de actuación, que viene impuesta por la integración en el EATC, con nuevas directrices, nuevo organigrama, diferente manera de manejar la información, mayor dependencia de comunicaciones en otros idiomas y nuestra integración en tripulaciones médicas multinacionales; todo ello supone un nuevo reto que obliga a una adaptación de procedimientos previos. Esto, en sí, ya supone el presente y el futuro de nuestra Unidad que sigue esforzándose para mantener y elevar el nivel médico y de servicio que siempre ha sido característica de la Sanidad Militar Española.

Zacarías Galo Sánchez Sánchez

Teniente Coronel Médico

Jefe de la Unidad de Aeroevacuación del Ejército del Aire
(UMAER)

Base aérea de Torrejón. Torrejón de Ardoz. Madrid

Validación y acreditación de procedimientos analíticos de macronutrientes: aplicación al análisis nutricional en purés de dietas geriátricas

Pérez Grana R.¹

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 224-231; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Al objeto de asegurar la calidad en la determinación de macronutrientes de las conservas de raciones de combate del Ejército de Tierra y de platos cocinados, se realiza la validación y acreditación de los procedimientos analíticos, y se aplican al análisis nutricional de purés, pertenecientes a dietas geriátricas de una Residencia Militar de Atención a Mayores de la Dirección de Asistencia al Personal del Ejército de Tierra. **Material y métodos:** Los ensayos se realizan con procedimientos analíticos internos. La estimación de la incertidumbre se realiza según los principios de la guía EURACHEM/CITAC. **Resultados:** Rango de valores en ensayos de materiales de referencia certificados (MRC): HUMEDAD: sesgo relativo, 0,19-3,86%; DER_R 0,31-1,76%; DER_r 0,25-0,86%; $HORRAT_r$ 0,15-0,72; U_{rel} 1,67-9,80%. PROTEÍNA: sesgo relativo, 0,00-2,17 %; DER_R 0,77-5,79 %; DER_r 0,34-2,94 %; $HORRAT_r$ 0,34-1,44; U_{rel} 1,66-18,3%. Límite de detección (LD), 0,08% de nitrógeno. Límite de cuantificación (LC), 0,29 % de nitrógeno. CENIZAS: sesgo relativo, 2,50-13,63%; DER_R 2,42-16,62%; DER_r 0,62-8,26%; $HORRAT_r$ 0,65-3,30; U_{rel} 6,86-45,7%. GRASA: sesgo relativo, 3,74-5,88%; DER_R 0,98-3,32%; DER_r 0,94-3,22%; $HORRAT_r$ 0,34-1,36%; U_{rel} 13,0-15,8%. En los ensayos de aptitud se obtiene un Z-score $z \leq 2$. Las 51 muestras de purés, elaborados de forma culinaria, arrojan los siguientes valores medios, en porcentaje: humedad (81,3±4,0); proteína (5,17±2,14); grasa (3,15±1,27); cenizas (0,98±0,48). **Conclusiones:** Los procedimientos analíticos son útiles en el rango de determinación. El alcance de la acreditación (ENAC, España) afecta a humedad (40-95%); proteína (0,5-46%), grasa (3,5-50%) y cenizas (0,4-4%).

PALABRAS CLAVE. Validación. Acreditación. Macronutrientes. Conservas. Raciones de combate. Purés. Dietas geriátricas.

Validation and accreditation of analytical procedures of macronutrients: application to nutritional analysis in purées of geriatric diets

SUMMARY: Backgrounds and objectives: In order to ensure the quality in determining macronutrients in canned foods of combat rations Spanish Army and cooked dishes, validation and accreditation of analytical procedures are carried out. These are applied to nutritional analysis in purées of geriatric diets of a Military Old People's Home of the Direction of Personal Assistance Spanish Army. **Material and Methods:** Assays were performed with internal analytical procedures. The uncertainty estimation is performed according to the principles of EURACHEM/CITAC guide. **Results:** Value range of assays of certified reference materials (CRMs): MOISTURE: relative bias, 0,19-3,86%; RSD_R 0,31-1,76%; RSD_r 0,25-0,86%; $HORRAT_r$ 0,15-0,72; U_{rel} 1,67-9,80%. PROTEIN: relative bias, 0,00-2,17 %; RSD_R 0,77-5,79 %; RSD_r 0,34-2,94 %; $HORRAT_r$ 0,34-1,44; U_{rel} 1,66-18,3%. Limit of detection (LOD), 0,08% of nitrogen. Limit of quantitation (LOQ), 0,29 % of nitrogen. ASH: relative bias, 2,50-13,63%; RSD_R 2,42-16,62%; RSD_r 0,62-8,26%; $HORRAT_r$ 0,65-3,30; U_{rel} 6,86-45,7%. FAT: relative bias, 3,74-5,88%; RSD_R 0,98-3,32%; RSD_r 0,94-3,22%; $HORRAT_r$ 0,34-1,36%; U_{rel} 13,0-15,8%. Proficiency testing exercises got a Z-score $z \leq 2$. The analysis of 51 purées samples, elaborated in a culinary form, yield the following mean values in percent: moisture (81,3±4,0); protein (5,17±2,14); fat (3,15±1,27); ash (0,98±0,48). **Conclusions:** The analytical procedures are useful within the range of determination. The reach of accreditation (ENAC, Spain) affects moisture (40-95%); protein (0,5-46%), fat (3,5-50%) and ash (0,4-4%).

KEYWORDS. Validation. Accreditation. Macronutrients. Canned foods. Combat rations. Purées. Geriatric diets.

INTRODUCCIÓN

Las personas en edad geriátrica presentan mayor frecuencia y riesgo de deficiencias nutricionales, aunque en muchas ocasiones de forma moderada. Suelen ser debidas a una mala planificación y adaptación de los menús ofrecidos que no llegan a cubrir las nece-

sidades recomendadas de energía, macronutrientes y micronutrientes¹. En este sentido la Ley de Seguridad Alimentaria² y Nutrición, establece que se asegurará una correcta alimentación en todas las etapas de la vida y se prestará especial interés a los problemas de desnutrición.

La malnutrición puede afectar al 59 % de los ancianos que viven residencias³, llegando incluso hasta al 85% en el caso de ancianos institucionalizados mayores de 75 años. La malnutrición calcio-proteica y el déficit de vitaminas (A, B₆, B₁₂, C, D, ácido fólico), calcio y zinc son los más frecuentes⁴. Por consiguiente, las guías de nutrición aconsejan incrementar el aporte de proteínas hasta el 1-1,1 g/kg/día, frente a los 0,8 g/kg/día que se recomiendan para la población adulta⁵.

El análisis nutricional permite conocer de una forma exacta el contenido real de nutrientes en los alimentos. Con las tablas de com-

¹ Tcol. Veterinario. Centro Militar de Veterinaria de la Defensa. Servicio de Bromatología y Seguridad Alimentaria. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Roberto Pérez Grana. Servicio de Bromatología y Seguridad Alimentaria. Centro Militar de Veterinaria de la Defensa. C/ Darío Gazapo, 3. 28024. Madrid. Tfno. 915122515. rpergra@oc.mde.es; rperezgrana@hotmail.com

Recibido: 19 de febrero de 2015

Aceptado: 9 de abril de 2015

posición de alimentos, tan solo se consigue una información semicuantitativa, más exacta, para los macronutrientes o algunos constituyentes inorgánicos⁶.

Los procedimientos analíticos o de ensayo de macronutrientes (humedad, proteína, grasa y cenizas) para el análisis nutricional en conservas de raciones de combate del Ejército de Tierra y platos cocinados, fueron acreditados por ENAC (Entidad Nacional de Acreditación, España), conforme a la norma ISO 17025.

La norma ISO 8402⁷ define la validación como la confirmación mediante examen y provisión de evidencias objetivas de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico determinado.

La norma ISO/IEC 17025⁸ indica que los resultados analíticos deben de ir acompañados de su incertidumbre, parámetro más importante que describe la calidad de una medida, y afecta fundamentalmente a las decisiones que están basadas sobre el resultado de una medida.

La norma ISO 3534-9⁹ define la incertidumbre como una estimación unida al resultado de un ensayo que caracteriza el intervalo de valores dentro de los cuales se afirma que se encuentra el valor verdadero. El JCGM (Joint Committee for Guides in Metrology)¹⁰ define la incertidumbre como un parámetro asociado con el resultado de una medida, que caracteriza la dispersión de valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando. El Vocabulario Internacional de Metrología (VIM)¹¹ también define la incertidumbre como un parámetro, pero no-negativo, que caracteriza la dispersión de valores cuantitativos atribuidos a un mensurando.

La trazabilidad de los resultados analíticos se logra con el uso de materiales de referencia certificados (MRC), la calibración de equipos y mediante la validación del proceso analítico. El uso de MRC es suficiente para poder tener el grado suficiente de comparabilidad entre resultados sin tener que llegar a la unidad del Sistema Internacional de Unidades (SI).

La adecuación a la finalidad o requerimientos perseguidos "Fitness for purpose" es lo que debería llegar a declarar el método de validación. Este término es definido por la IUPAC¹² como el nivel alcanzado por los datos producidos por un proceso de medida que permite al usuario tomar decisiones técnica y administrativamente correctas para un proceso determinado.

Por su parte, los estudios interlaboratorio complementan el proceso de validación, y se restringen a la precisión y a la determinación de la veracidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Preparación de la muestra

En el laboratorio se realiza la preparación física de las muestras de purés con una trituradora (Vorwek, Germany), hasta obtener la muestra analítica. La temperatura de la homogeneización no debe sobrepasar 24°C. El tamaño de partícula (≤ 1 mm) se comprueba con un tamiz ISO 3310-1:2000, a partir de cinco alícuotas tomadas aleatoriamente.

Procedimientos analíticos de macronutrientes

Se realiza la validación y acreditación de los procedimientos analíticos de macronutrientes, y se aplican al análisis nutricional

de 51 muestras de purés, elaborados de forma culinaria, pertenecientes a dietas geriátricas de una Residencia Militar de Atención a Mayores de la Dirección de Asistencia al Personal del Ejército de Tierra. Los citados procedimientos están basados en las normas ISO 1442¹³, ISO 937¹⁴, ISO 1443¹⁵, ISO 936¹⁶ y AOAC¹⁷⁻¹⁹ (950.46; 979.09; 920.87; 920.153; 900.02 A ó B).

Humedad

Se pesan 5-5,5 g $\pm 0,1$ mg, en una balanza analítica (Sartorius, Barcelona), de la muestra analítica homogeneizada, en la cápsula de porcelana. La eliminación del agua se realiza en una estufa de desecación (Selecta, Barcelona) a 103 °C ± 2 ° C hasta obtener un peso constante. Rango de determinación: 40-95%.

Proteína

Se pesa la muestra, según los porcentajes de proteína estimados que se espera que contenga la muestra real (0-7%:1-1,2g; 7-15%:0,6-1g; >15%:0,4-0,6g) $\pm 0,1$ mg, y se mineraliza por vía húmeda (Speed Digestor K-436, Büchi, Switzerland) con 15 ml ácido sulfúrico concentrado, utilizando un catalizador (1,5% SO₄K₂·5H₂O; 2% Se). Se añaden 75 ml de una solución de hidróxido de sodio al 32% p/v, y el amoníaco liberado es arrastrado por destilación (Distillation Unit B-324, Büchi, Switzerland) y se recoge en ácido bórico al 4%, y se titula con ácido clorhídrico 0,1 N. La determinación de proteína comprende varias etapas:

1. Digestión



2. Neutralización y destilación



3. Titulación

El anión borato (proporcional a la cantidad de nitrógeno) se titula con HCl 0,1N estandarizado:



El porcentaje de proteína (g/100 g de muestra) se obtiene multiplicando el porcentaje de nitrógeno hallado por 6,25. Rango de determinación: 0,5-46%.

Grasa

Se pesa la muestra según los porcentajes de grasa estimados que se espera que contenga la muestra real (0-10%:1,5-2g; 10-20%:1-1,5g; >20%:0,8-1) $\pm 0,1$ mg, en una cápsula de vidrio con filtro. Se digiere la muestra (Soxhcap 2047 FOSS, Sweden) con ácido clorhídrico 3-5N y se extrae la grasa (Soxtec System HT 1043, Tecator, Sweden) con éter de petróleo 40-60°C, se deseca el residuo y se pesa. Rango de determinación: 3,5-50%.

Cenizas

Se pesan 5-5,5 g $\pm$ 0,1mg de la muestra analítica en un crisol de porcelana, se carboniza y se incinera en la mufla (Heron, Barcelona) a 550 °C $\pm$ 10 ° C, y el residuo de materia inorgánica se pesa. Rango de determinación: 0,4-4%.

Validación de procedimientos analíticos de macronutrientes

Mediante un diseño experimental anidado^{20,21} se varían los factores analista, instrumento y día, de forma ordenada. Para evaluar la exactitud/sesgo y la precisión, se utilizan los siguientes MRC: humedad (LGC 7107 25,9 $\pm$ 1,2 g/100g; LGC ERM-BB 501 a, 61,8 $\pm$ 0,7 g/100; LGC 7105 71,3 $\pm$ 1,0 g/100g), proteína (LGC Rice pudding 0,17 $\pm$ 0,02 g de nitrógeno/100g; LGC ERM-BB 501 a, 23,0 $\pm$ 0,7g de nitrógeno/Kg; MUVA-HA 46,70 $\pm$ 0,17g de proteína/100g); grasa (muva-YO-1413 1,87 $\pm$ 0,05 g/100g; LGC 7105 8,4 $\pm$ 0,3 g/100g; muva-HA-1508 27,52 $\pm$ 0,14 g/100g) y cenizas (LGC Rice pudding 0,22 $\pm$ 0,05 g/100g; LGC 7103 Sweet digestive biscuit 1,599 $\pm$ 0,077 g/100g; LGC ERM-BB 501 a 33,2 $\pm$ 0,9 g/kg).

Además de los parámetros de la calidad, exactitud (propiedad analítica suprema) y precisión (propiedad analítica básica), en proteínas se determina el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LQ). Para verificar la recuperación de nitrógeno se utilizan sustancias estándar como acetanilida (nitrógeno teórico, 10,36%; Panreac, Barcelona) y glicina (nitrógeno teórico, 18,66%, Fluka, Barcelona). Asimismo, se realizan ensayos de recuperación de grasa con matrices fortificadas (paté, caballa [*Scomber scombrus*] en aceite, melocotón [*Prunus pérsica*] en almíbar) con una cantidad conocida de aceite de ricino (pureza $\geq$ 99,7%; Sigma-Aldrich, Madrid).

Precisión

Se estima la precisión de la repetibilidad (DER_r) y la precisión de la reproductibilidad intralaboratorio (DER_R). El límite de repetibilidad y el límite de reproductibilidad se calculan para un intervalo de confianza del 95%²².

Sesgo

La estimación del sesgo se realiza comparando el valor medio obtenido al analizar los MRC con su valor certificado. Para demostrar si el sesgo es estadísticamente significativo y, en consecuencia, verificar la trazabilidad del procedimiento analítico, se usa el estadístico t, de dos colas, para determinar si el valor medio, es significativamente diferente del valor certificado, según la expresión:

$$t_{\text{exp}} = t_{\text{exp}} = \frac{|X_m - \mu_o| \sqrt{n}}{S}$$

Donde, μ_o es el valor nominal del MRC, X_m es el valor medio de los análisis del material de referencia certificado, S es la desviación estándar de los resultados y n , es el número de medidas replicadas usadas para obtener el valor medio.

Límite de detección y límite de cuantificación

Se estiman a partir de 20 replicados de muestras blanco, de acuerdo con las ecuaciones: LD= $X_b + 3S_b$; LC= $X_b + 10S_b$. Se expre-

san en fracción de masa de nitrógeno. Siendo, X_b , el valor medio de los blancos, y S_b , la desviación estándar de los blancos.

Incertidumbre

Aplicando la ley de propagación de la incertidumbre tenemos la expresión básica que estima la incertidumbre:

$$u [y(x_1, x_2, \dots)] = \sqrt{\sum_{i=1, n} c_i^2 u(x_i)^2}$$

Donde $y(x_1, x_2, \dots, x_n)$ es una función de varias variables independientes $x_1, x_2, \dots$, y c_i es el coeficiente de sensibilidad evaluado como $c_i = \partial y / \partial x_i$, que es la derivada parcial de y con respecto a x_i ; $u(x_i)$ y $u(y)$ son la incertidumbre estándar y la incertidumbre estándar combinada.

La estimación de la incertidumbre combinada, u_c , se lleva a cabo agrupando términos, referentes a incertidumbre de MRC (incertidumbre de tipo B), precisión y sesgo. La incertidumbre expandida, U , se obtiene aplicando un factor $k=2$ a la incertidumbre combinada.

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen los valores de los parámetros de la calidad de los procedimientos analíticos de humedad, proteína, grasa y cenizas. En proteínas, el LD y el LC, expresados en % de nitrógeno, alcanzan valores del 0,08% y el 0,29%, respectivamente. Asimismo, se obtiene una recuperación de nitrógeno de 1,00 $\pm$ 0,0033 para glicina y acetanilida. Y en el caso de la glicina, se obtiene un valor medio en 20 determinaciones, y en diferentes días, del 18,66% (expresado en nitrógeno) $\pm$ 0,30%, en cuyo intervalo se considera que el método está bajo control estadístico.

En la figura 1 se presenta la curva de regresión lineal (grasa añadida *versus* grasa recuperada), el coeficiente de determinación ($R^2=0,9942$) y la ecuación de la recta. Se obtiene un valor de la recuperación media de grasa de 1,00 $\pm$ 0,06 y una DER_R del 5,64%.

En la tabla 2 se exponen las diferencias máximas a diferentes concentraciones en los parámetros estudiados, expresados en porcentaje, en condiciones de repetibilidad.

En la tabla 3 se exponen los resultados de los ensayos de aptitud y, en la tabla 4, se refleja la media aritmética, el valor máximo y mínimo en las 51 muestras de purés, y el análisis nutricional en 5 de ellas, consideradas representativas.

DISCUSIÓN

Incertidumbre y muestreo

Es interesante señalar que la ISO 17025 indica que, si el laboratorio no realiza ningún muestreo, únicamente debe informar de la incertidumbre del análisis. Por consiguiente, en los valores de incertidumbre de macronutrientes no está incluida la incertidumbre del muestreo.

La heterogeneidad de las muestras sólidas²³ de alimentos supone una parte importante de la incertidumbre del muestreo, y puede variar ampliamente junto con la concentración de analito; por ello, se realiza un paso de homogeneización antes del ensayo.

Tabla 1. Resultados de los parámetros de la calidad.

MCR	n	M g/100g	DER _R %	DER _r %	SA %	SR %	HORRAT _r	U _{rel.} %
Humedad								
LGC7107	12	26,9±0,3	1,76	0,86	1,00	3,86	0,72	9,80
ERM BB 501 A	12	61,7±0,3	0,75	0,34	0,12	0,19	0,35	1,97
LGC 7105	12	71,0±0,1	0,31	0,25	0,30	0,42	0,15	1,67
Grasa								
muva-YO-1413	12	1,77±0,09	2,68	2,65	0,07	3,74	0,73	13,3
LGC 7105	17	7,76±0,23	0,98	0,94	0,64	7,61	0,34	15,8
muva-HA-1508	15	25,9±2,6	3,32	3,22	1,62	5,88	1,36	13,0
Proteína								
LGC 7105	21	0,17±0,04**	5,79	2,94	0,00	0,00	1,44	18,3
ERM BB 501 A	33	22,5±0,14*	1,79	0,13	0,50	2,17	0,66	6,27
muva-HA-1508	24	46,6±0,2	0,77	0,34	0,10	0,21	0,34	1,66
Cenizas								
LGC 7105	21	0,19±0,01	16,62	8,26	0,03	13,63	3,30	45,7
LGC 7103	21	1,64±0,17	2,42	1,82	0,04	2,50	0,65	9,17
ERM BB 501 A	24	32,3±0,4 ^a	2,49	0,62	0,90	2,71	0,74	6,86

U_{rel.}, y HORRAT_r, DER_r: Desviación estándar relativa de la repetibilidad. DER_R: Desviación estándar relativa de la reproductibilidad. SA: Sesgo absoluto (valor absoluto). SR: Sesgo relativo. M: Media aritmética±límite de confianza (95%). MCR: Materiales de referencia certificados. n: número de replicados.

**g de nitrógeno/100g. *g de nitrógeno/kg. ^a g de cenizas/kg.

Tabla 2. Diferencia máxima entre duplicados de muestras de platos cocinados y de raciones de combate.

MACRONUTRIENTES	DIFERENCIA
Humedad, %	%
40-62	0,65
62-71	0,60
71-95	0,50
Grasa, %	
1,5-3,5	0,25
3,5-8	0,60
8-26	1,00
26-50	2,40
Proteína, %	
0,5-1	0,09
1-2	0,15
2-5	0,25
5-47	0,5
Cenizas, %	
0,4-1,5	0,05
1,5-4	0,08

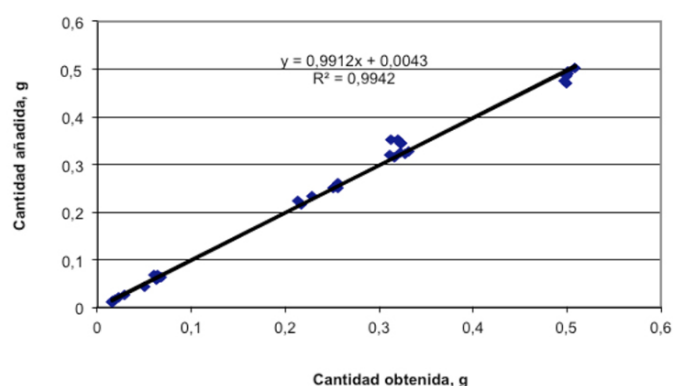


Figura 1. Curva de regresión lineal (grasa medida frente a grasa añadida) en muestras fortificadas. El coeficiente de correlación al cuadrado o de regresión lineal (R^2) es igual a 0,9942. El test F de Mandel, ($PG=12,09$; $F_{crítico}=2,818$; $P=0,05$) indica que el rango de trabajo no es igual al rango lineal para una masa de grasa recuperada a una concentración baja y alta.

Tabla 3. Resultados de análisis de ensayos de aptitud.

ALIMENTO	NUTRIENTE	V _a	V _o	Z _{score}	S _R	DER _R , %	HORRAT
Paté	Humedad	54,06	54,18	0,16	0,16	0,34	0,28
	Proteína	11,57	12,18	1,78	0,27	2,37	0,85
	Grasa	30,4	29,51	-1,44	0,54	1,78	0,74
Queso curado	Humedad	71,36	28,64	0,1	0,03	0,74	0,35
	Proteína	24,51*	24,43*	-0,2	1,42	2,64	1,06
	Grasa	54,07*	38,58*	-1,1	0,31	1,25	0,56
	Cenizas	4,18*	4,15*	-0,7	0,68	0,95	0,29
Salmón	Humedad	62,11	62,3	0,4	0,05	1,22	0,56
	Proteína	17,53	17,53	0,0	0,66	4,15	1,58
	Grasa	15,91	14,57	-1,8	0,32	1,85	0,69
	Cenizas	4,21	4,17	-1,4	0,38	0,63	0,19

V_a: Valor asignado; V_o: Valor medio. S_R: Reproducibilidad. DER_R: Desviación estándar relativa de la reproducibilidad. * Valores expresados sobre sustancia seca.

Tabla 4. Media aritmética, valor máximo y mínimo $\pm U_{rel}$ de humedad, proteína, grasa y cenizas en 51 muestras de purés de dietas geriátricas y composición nutricional en 5 muestras representativas de ellas. *Valores por debajo del rango de determinación.

PURÉS	HUMEDAD %	GRASA %	PROTEÍNA %	CENIZAS %
Media aritmética	81,3	3,15	5,17	0,98
SD	4,0	1,27	2,14	0,48
Valor máximo	89,4 $\pm$ 1,5	6,06 $\pm$ 1,46	10,9 $\pm$ 1,2	2,45 $\pm$ 0,21
Valor mínimo	72,4 $\pm$ 1,3	<3,5(0,84)*	1,11 $\pm$ 0,19	<0,40(0,31)*
Rango	17,0	5,22	9,80	2,14
Pollo	74,4 $\pm$ 1,2	4,81 $\pm$ 1,49	10,9 $\pm$ 1,2	0,98 $\pm$ 0,22
Verduras	80,4 $\pm$ 1,3	4,61 $\pm$ 1,44	5,38 $\pm$ 0,74	1,18 $\pm$ 0,27
Huevo	77,5 $\pm$ 1,3	4,01 $\pm$ 1,25	4,65 $\pm$ 0,64	0,65 $\pm$ 0,22
Vegenat pescado	72,4 $\pm$ 1,3	4,15 $\pm$ 1,29	8,85 $\pm$ 0,95	1,14 $\pm$ 0,26
Zanahoria con ternera	89,4 $\pm$ 1,5	<3,5(1,30)*	4,91 $\pm$ 0,68	<0,40(0,31)*

SD: Desviación estándar.

No hay que olvidar que el muestreo es un factor decisivo para asegurar la representatividad de los resultados y tiene la mayor fuente de variabilidad en la calidad de la medida²⁴. Hay autores que opinan que la incertidumbre generada por el muestreo debería ser tomada en consideración²⁵. Por otro lado, en el valor obtenido en un proceso analítico, influye el sesgo, en sus diferentes etapas, y el error aleatorio, según la expresión:

$$y = \mu + \beta_{\text{Sesgo muestreo}} + \delta_{\text{Sesgo método}} + \lambda_{\text{Sesgo analista}} + \varphi_{\text{Sesgo instrumento}} + \Delta_{\text{Sesgo día}} + \epsilon.$$

Y el error total estima la distribución del error alrededor de un valor de referencia²⁶, con la siguiente ecuación: $x_i = \mu \pm f(\sigma, \delta)$.

Además, en muchos casos el muestreo hace una sustancial o incluso contribución dominante a la incertidumbre combinada de la medida²⁷⁻²⁹

$u_c = \sqrt{u_{\text{Muestra}}^2 + u_{\text{Análisis}}^2}$, debido a las fuentes de incertidumbre que afectan al muestreo (heterogeneidad, estado físico de la muestra, transporte y conservación, etc.). A pesar de que la incertidumbre del muestreo contribuye a la incertidumbre combinada, la Guía

EURACHEM/CITAC “Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement”, trata al muestreo como una fuente de incertidumbre y en la estimación de la u_c , asocia los términos incertidumbre de la precisión y sesgo, sin tener en cuenta la incertidumbre del muestreo. Una metodología de muestreo duplicado, por ejemplo, mediante un diseño experimental balanceado, acoplado con estadística robusta RANOVA, se podría utilizar para determinar la incertidumbre expandida relativa global del proceso de muestreo y del método de análisis³⁰. Esta metodología presenta algunos inconvenientes, ya que implica tomar al menos un 10% de la totalidad de las muestras o $n \geq 8$ ³¹. También supone validar un plan de muestreo que confirme que la incertidumbre generada pueda encontrarse con los requerimientos del “fitness for purpose”³².

Preparación de la muestra

El cálculo llevado a cabo para la estimación de la incertidumbre durante la validación, lleva implícito la incertidumbre debida a la

preparación física de la muestra³³, que conlleva unas fuentes de incertidumbre significativas (homogeneización/submuestreo, trituración, etc.) y una causa de error importante en el análisis nutricional, incluso superior al muestreo³⁴.

Validación de procedimientos analíticos

En conservas de raciones de combate y platos cocinados, las posibles matrices pueden ser muy numerosas. Por tanto, se han seleccionado MRC similares a las de las futuras muestras de rutina objeto del análisis³⁵.

En la validación de métodos analíticos cuantitativos, típicamente, se determina la precisión, exactitud/sesgo, linealidad, LD, LC, robustez y selectividad. Como los procedimientos de ensayo se aplican al análisis de componentes mayoritarios, los estudios de los parámetros de la calidad, se han centrado en el estudio de la precisión y el sesgo.

La precisión intermedia o reproducibilidad intralaboratorio se halla a partir de la desviación estándar de los replicados. Otra posibilidad es estimar la varianza dentro de días y la varianza entre días, utilizando una tabla ANOVA; así, la varianza de la precisión intermedia, $S_I^2 = S_{\text{serie}}^2 + S_{\text{repetibilidad}}^2$.

En la estimación de la precisión también se han tenido en cuenta las recomendaciones del International Conference of Harmonization (ICH, 1996). Los valores que se obtienen son aceptables, aunque en cenizas para un valor certificado del 0,22%, fuera del rango de determinación en las muestras reales, se alcanza una DER_R del 16,62%, que se considera dentro de los límites del trabajo científico.

El coeficiente de correlación al cuadrado o de regresión lineal (R^2) es igual a 0,9942, y es un indicador de correlación, pero no de linealidad. No obstante, se considera un valor dentro de lo esperado, tratándose de muestras fortificadas. Efectivamente, el test F de Mandel, (PG=12,09; $F_{\text{crítico}}=2,818$; $P=0,05$) indica que el rango de trabajo no es igual al rango lineal para una masa de grasa recuperada a una concentración baja y alta. En cambio, los resultados son lineales en ensayos con aceite de ricino, obteniéndose recuperaciones entre el 99% y el 100%.

No se evidencian errores sistemáticos durante la ejecución de los procedimientos analíticos y todos los ensayos de aptitud resultan satisfactorios. Se debe de tener presente que la aplicación de tests estadísticos para comprobar que el procedimiento de ensayo es trazable, lleva consigo el riesgo de cometer un “error α ” o un “error β ”. Así, la probabilidad de cometer un “error β ” depende de la incertidumbre de los MRC, precisión del método analítico, del valor tipificado verdadero, z_v , y de otros factores.

La ISO “Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement” (1993) recomienda corregir los resultados por el sesgo significativo y no tener en cuenta este sesgo para incrementar la incertidumbre. A pesar de ello, parece razonable no corregir cada resultado individual por el sesgo, y en su lugar incluir el sesgo en la incertidumbre combinada. Se suele adoptar el criterio de corregir los resultados por el sesgo, cuando el error sistemático es estadísticamente significativo, y de abandonar el sesgo y no corregir los futuros resultados cuando el sesgo, δ , no es significativo al compararlo con la incertidumbre combinada, $\delta \leq k u(\delta)$ ³⁶.

En este sentido, existen diferentes expresiones³⁷ que se utilizan de forma habitual para la incorporación del sesgo en la estimación de la incertidumbre expandida:

$$U=U+\delta; U(\text{RSSu})=k \sqrt{u^2 + \delta^2}; U(\text{RSSU}) \sqrt{U^2 + \delta^2}; \\ \text{SUMU}[U_+=U+(-\delta); U_-=U+(-\delta)].$$

La incertidumbre se estima conjuntamente considerando el proceso analítico como una sola etapa y, previamente, se identifican las fuentes de incertidumbre.

Por ejemplo, la etapa de hidrólisis en la determinación de grasa es una fuente de incertidumbre significativa. Debe tenerse en cuenta que en operaciones tales como hidrólisis, filtración, extracción, no se garantiza la conservación de la masa total de analito. Por otro lado, se entiende que ignorar el sesgo no significativo podría infraestimar la incertidumbre³⁸, especialmente cuando la incertidumbre del sesgo es grande y cuando el sesgo contribuye de forma significativa a la incertidumbre. Por consiguiente, se decide tener en cuenta el sesgo en el cálculo de la incertidumbre. También se recomienda la inclusión del sesgo no significativo en la incertidumbre expandida, cuando la incertidumbre del sesgo $u(\delta)$ es mayor que el 30% de la incertidumbre combinada³⁹.

Otro aspecto a considerar en la validación es el número de replicados, que deben ser suficientes para proporcionar una estimación fiable de la desviación estándar. La citada ISO 5725-3 recomienda realizar al menos 15 replicados, aunque el criterio más común es realizar 10 réplicas. En nuestro caso la muestra de referencia se analiza más de 10 veces, a los efectos de disminuir tanto el “error α ” como el “error β ”, y de aumentar la potencia del test (1- β).

Mediante la expresión siguiente adaptada a un laboratorio individual, se puede determinar el número de veces que debe analizarse la muestra para detectar un sesgo mínimo⁴⁰:

$$\lambda \geq (t_{\alpha/2} + t_{\beta}) \sqrt{u_{\text{ref}}^2 + \frac{S_I^2}{n}}. \text{ La única incógnita es } n, \text{ ya que debe}$$

conocerse la precisión intermedia del método y la incertidumbre del valor de referencia, una vez fijado un sesgo mínimo y la probabilidad α y β . También son útiles otras expresiones que nos permiten determinar el límite de detección del sesgo, Δ_{Db} , y el valor crítico,

$$\Delta_c; \Delta_{\text{Db}} = (t_{1-\alpha/2} + t_{1-\beta}) \sigma / \sqrt{n} + 2U; \Delta_c = (t_{1-\alpha/2}) \sigma / \sqrt{n} + U,$$

conociendo el número de replicados. El test para el sesgo se hace al nivel de significación $\alpha=0,05$, para detectar un diferencia absoluta, Δ_b , entre la media de un mensurando y el valor atribuido al mensurando (β =riesgo de falso negativo), y $1-\beta=0,95$, potencia del test). Por ejemplo, para proteínas obtenemos a un nivel de concentración bajo ($\Delta_{\text{Db}}=0,05\%$; $\Delta_c=0,02\%$); a un nivel de concentración medio ($\Delta_{\text{Db}}=0,17\%$; $\Delta_c=0,08\%$) y a un nivel de concentración alto ($\Delta_{\text{Db}}=0,62\%$; $\Delta_c=0,32\%$).

No se han hallado resultados discrepantes mediante el test de Grubb's $\alpha=0,05$, en ninguno de los procedimientos analíticos sometidos a validación. Basándonos en el teorema del límite central, nos ha permitido aplicar inferencias de estadística paramétrica a los resultados obtenidos de medidas repetidas.

Los ensayos de aptitud de macronutrientes constituyen una herramienta indispensable en la validación de los métodos analíticos⁴¹⁻⁴³. El valor HORRAT, definido como la relación entre la desviación estándar de la reproducibilidad y la función de Horwitz (s_R/H), muestra que los valores hallados se encuentran en el intervalo $0,5 < Hs_R < 2,0$ ⁴⁴, lo que indica que los procedimientos de ensayo tienen una veracidad satisfactoria. Similares resultados se obtienen en el cálculo de HORRAT_r, en condiciones de reproductibilidad intralaboratorio. Es

de destacar que para una concentración certificada de humedad de 71,3 g/100g, se obtiene un valor HORRAT_r de 0,15, con una U_{rel} del 1,67%, y con un valor medio que cae dentro del intervalo certificado. Asimismo, en cenizas a la concentración de 0,19 g/100g, se halla un valor HORRAT_r de 3,3, que en absoluto invalida el método analítico.

Estimación de la incertidumbre

Es posible estimar la U_{rel} combinando otros términos de incertidumbre estándar, siguiendo la ley de propagación de errores, con las expresiones 1, 2 y 3 que se indican abajo. Por ejemplo, a través de ensayos realizados de forma paralela en la estimación de la incertidumbre de la humedad, con un MRC de concentración 61,8g/100g, se halla con la expresión 1) una desviación (-0,04%), respecto a la U_{rel}, declarada en la tabla 1.

$$1) \sqrt{u_{\text{precisión}}^2 + u_{\text{trazab.}}^2 + u_{\text{matriz}}^2}; 2) \sqrt{u_{\text{MRC}}^2 + u_{\text{método}}^2 + u_{\text{muestra}}^2}; 3) \sqrt{u_{\text{sesgo}}^2 + u_{\text{duplicados}}^2}$$

$$u_{\text{precisión}} = \frac{S_I}{x}, u_{\text{trazabilidad}} = \frac{\sqrt{u_{\text{ref}}^2 + \left(\frac{S_I}{\sqrt{n}}\right)^2}}{x_{\text{MRC}}}$$

De donde, x es el valor medio; x_{MRC} el valor certificado; S_I la precisión intermedia; u_{ref} la incertidumbre estándar del MRC.

El ensayo de homogeneidad de Bartlett demuestra que las varianzas de la repetibilidad de humedad, en las matrices ensayadas (melocotón en almíbar, paté a la pimienta y atún en aceite) son homocedásticas ($\alpha=0,05$; $n=5$) > M_{cal} . Se ha utilizado este test por considerarlo como el más adecuado dada la normalidad de las series.

El término, $u_{\text{matriz}} = \left(S_{\text{conjunta}} - \frac{S_r}{x_D} \right)$; siendo x_D , el valor medio de los duplicados, y, S_r , la desviación estándar calculada en condiciones de repetibilidad, según la expresión:

$$S_r = \sqrt{\frac{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + \dots + S_n^2}{n}}$$

$$\text{Y el término, } S_{\text{conjunta}} = \sqrt{\frac{(n_1-1)x_{\text{DER}1}^2 + (n_2-1)x_{\text{DER}2}^2 + \dots + (n_{n-1}-1)x_{\text{DER}n}^2}{(n_1-1) + (n_2-1) + \dots + (n_{n-1}-1)}}$$

De dónde, DER, es la desviación estándar relativa de los replicados en condiciones de repetibilidad y, n , el número de replicados.

La U_{rel}, que afecta a la matriz, en las condiciones del ensayo de humedad, se considera despreciable. Igualmente, se demuestra en ensayos con diversas matrices de conservas de raciones de combate (paté a la pimienta, calamares [*Loligo vulgaris* Lamarck, 1798] en su tinta, ensalada campera, caballa [*Scomber scombrus* Linnaeus, 1758] en aceite, carne de vacuno con guisantes, etc.) que la incertidumbre de la matriz resulta también despreciable en el caso de la proteína y cenizas.

Tal y como se puede apreciar en las expresiones 2) y 3), tienen en cuenta la variabilidad de las muestras reales. Según se ha demostrado en matrices similares a las utilizadas en ensayos de repetibilidad para la estimación de la u_{matriz} en raciones de combate, la variabilidad natural podría sobreestimar la U_{rel}. Por consiguiente, se decide no incluir el término $u_{\text{muestra}}, u_{\text{duplicados}}$ de las muestras reales o de rutina en la estimación de la U_{rel}.

Contenido en macronutrientes

Los resultados medios de macronutrientes hallados en las muestras de purés, son similares a los que figuran en las tablas de

composición de alimentos para marcas comerciales⁴⁵. Por ejemplo, puré de pollo con verduras (humedad, 77%; proteína, 5,6%; grasa, 4,1%), crema de espárragos (humedad, 83%; proteína, 1,76%; grasa, 3,52%), puré de ternera a la jardinera (humedad, 76%; proteína, 5%; grasa, 3,9%). Y a los datos obtenidos en nuestro laboratorio a partir del análisis de marcas comerciales: puré de pollo con verduras (humedad, 76,39%, grasa, 2,65 %, proteínas, 5,48%; puré de merluza con bechamel (humedad, 78,48%; grasa, 2,54 %; proteínas, 4,87%. Es de destacar que en las 51 muestras analizadas, los resultados ofrecen una notable variabilidad, lo que depende de los ingredientes de la receta (pollo, verduras, ternera, pescado, legumbres, vegetales, etc.) y del porcentaje de agua.

CONCLUSIONES

Los parámetros de la calidad estudiados durante la validación y los resultados de los ensayos interlaboratorio, demuestran que los procedimientos analíticos son útiles para la finalidad perseguida.

Los resultados analíticos de los purés, permiten conocer la composición exacta en los macronutrientes ensayados, lo que puede resultar de utilidad para valorar la ingesta en este grupo de población.

La composición nutricional de los purés depende, en gran medida, del contenido de agua, y algunos son pobres en los macronutrientes estudiados. El rango de valores máximo y mínimo, proporcionalmente el más elevado, corresponde a las proteínas. El alcance de la acreditación concedida por (ENAC, España) afecta a humedad (40-95%); proteína (0,5-46%), grasa (3,5-50%) y cenizas (0,4-4%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Milà Villarrol R, Abellana Sangrà R, Farran Codina A. Valoración nutricional de los menús en cinco residencias geriátricas. Adecuación a las ingestas recomendadas para la población anciana. *Actividad dietética*, 2009; 13 (2):51-56.
2. Ley 17/2011, de 5 de julio, de Seguridad Alimentaria y Nutrición.
3. Martín Salinas C, Martínez Montero P. Alimentación en la edad avanzada. En: Martín Salinas C, Motilla Valeriano T, Díaz Gómez J, Martínez Montero P. *Nutrición y dietética*. Madrid: DAE, S.L. 2000:281-295.
4. Muñoz Muñoz C, López Nomdedeu C, Sendra Pina P. Alimentación en las personas mayores. En: Vázquez C, De Cos AI, López Nomdedeu C. *Alimentación y nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, 2005: 227-237.
5. Gómez Enterria P, Laborda González L. Dieta en las distintas etapas de la vida. En: De Luis Román DA, Bellido Guerrero D, García Luna PP. *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. Madrid: Díaz de Santos, 2010: 601-611.
6. Pérez Grana, R. Exactitud de las tablas de composición de alimentos en la determinación de nutrientes. *Sanidad Militar* 2013; 69(2): 102-111.
7. ISO Guide 8402: Quality-Vocabulary. Genève, 1994.
8. UNE-EN ISO/IEC 17025. Requisitos generales relativos a la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. AENOR, Madrid. 2000.
9. UNE-ISO 3534-1. Vocabulario y símbolos. Parte 1: Términos estadísticos generales y términos empleados en el cálculo de probabilidades. 2008.
10. BIPM, CEI, IFCC, ILAC, ISO, UICPA, UIPPA, OIML. Evaluation of measurement data-Guide to the expression of uncertainty in measurement. First Edition 2008.
11. International Vocabulary of Metrology. Basic and general concept and associated term (VIM) 3rd 2008 JCGM 2012.
12. Thompson M, Fearn T. What exactly is Fitness for Purpose in Analytical Measurement? *Analyst* 1996; 121:275-278.
13. ISO 1442-1997. Meat and meat products. Determination of moisture.
14. ISO 937-1978. Meat and meat products. Determination of nitrogen content.
15. ISO 1443- 1973. Meat and meat products. Determination of total fat.
16. ISO 936-1998. Meat and meat products. Determination of total ash

17. McNeal JE. Meat and Meat Products. En: Official Methods of Analysis. Volume two. AOAC. 15th Edition. Arlington. USA: 1990: 931-948.
18. Lane RH. Cereal Foods. En: Official Methods of Analysis. Volume two. AOAC. 15th Edition. Arlington. USA: 1990: 777-801.
19. Clarke MA. Sugars and sugar products. En: Official Methods of Analysis. Volume two. AOAC. 15th Edition. Arlington. USA: 1990: 1010-1044.
20. Durden D. Evaluation of the Order of Hierarchical Structures for the Calculation of Method Uncertainty Using Nested and Other Designs. *J AOAC International*, 2011; 94:1643-1649.
21. ISO 5725-3. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Intermediate measures of the precision of a standard measurement. ISO, Genève, 1994.
22. ISO 5725-6. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Use in practice of accuracy values. ISO, Genève, 1994.
23. Rios A, Valcárcel M. A view of uncertainty at the bench analytical level. *Accred Qual Assur* 1998; 3:14-19.
24. Williams JSE. Considerations of comparability and traceability for food analysis. *Accred Qual Assur* 2004; 9: 557-560.
25. Hund E, Massart LD, Smeyers-Verbeke J. Operational definitions of uncertainty. *Trends Anal Chem* 2001; 20:394-406.
26. Rozet E, Marini RD, Ziemons E, Dewé W, Rudaz S, Boulanger B, Hubert PH. Total error and uncertainty: Friends or foes? *Trends Anal Chem* 2011; 30:797-806.
27. Analytical Methods Committee. Measurement uncertainty arising from sampling: the new Eurachem Guide, 2008. ISSN 1757-5958.
28. Ramsey MH, Ellison SLR. Measurement uncertainty arising from sampling: A guide to methods and approaches. EURACHEM/CITAC, 2007.
29. Galbán J, Ubide C. Uncertainty due to the quantification step in analytical methods. *Talanta* 2007; 71:1339-1344.
30. Rostron PD, Ramsey MH. Cost effective robust estimation of measurement uncertainty from sampling using unbalanced ANOVA. *Accred Qual Assur* 2012; 17: 7-14.
31. Lyn JA, Ramsey MH, Coad S, Damant P, Word R, Boon KA. The duplicate method of uncertainty estimation: are eight targets enough? *Analyst* 2007; 132: 1147-1152.
32. Ramsey MH, Thompson M. Uncertainty from sampling in the context of fitness for purpose. *Accred Qual Assur* 2007; 12: 503-513.
33. Lyn JA, Ramsey MH, Fussell RJ, Wood R. Measurement uncertainty from physical sample preparation: estimation including systematic error. *Analyst* 2003; 128:1391-1398.
34. Ellison SLR, Hardcastle WA. Causes of error in analytical chemistry results of web-based survey of proficiency testing participants. *Accred Qual Assur*, 2012; 17:453-464.
35. Thompson M, Ellison SLR, Wood R.A. Harmonised Guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. *Pure Appl Chem* 2002; 74 (5): 835-855.
36. Haesslerlbarth W. Accounting for bias in measurement uncertainty estimation. *Accred Qual Assur* 2004; 9: 509-514.
37. Synek V. Attempts to include uncorrected bias in the measurement uncertainty. *Talanta* 2005; 65:829-837.
38. Linsinger TPJ. Use of recovery and bias information in analytical chemistry and estimation of its uncertainty contribution. *Trends Anal Chem* 2008; 27:916-923.
39. Maroto A, Boqué R, Riu J, Rius X. Should non-significant bias included in the uncertainty budget?. *Accred Qual Assur* 2002; 7:90-94.
40. Kuttatharmmakul S, Massart DL, Smeyers-Verbeke J. Comparison of alternative measurement methods. *Anal Chim Acta* 1999; 391:203-225.
41. Sykes M. Proficiency testing for the improvement of analytical practice. *Accred Qual Assur* 2012: Discussion Forum.
42. Thompson M, Ellison SLR, Wood R. The international harmonized protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories. *Pure Appl Chem* 2006; 1:145-196.
43. Chung SWC, Tran JCH, Wong WW. Capability of laboratories to determine core nutrients in foods: results in an international proficiency test. *Accred Qual Assur* 2012; 17: 35-34.
44. Thompson M, Guffogg S, Stangroom S, Osborne P, Key P, Wood R. Precision estimates produced by specially-designed ruggedness tests compared with those derived from collaborative trials, in relation to estimation of measurement uncertainty. *Analyst* 2002; 127: 1669-1675.
45. Mataix Verdú, J. Tablas de composición de alimentos. Instituto de nutrición y tecnología de los alimentos. Granada: Editorial Universidad de Granada. 5ª Edición. 2009.

Estudio experimental para la valoración de la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico en ratas Wistar

Moñivas Palomero C.¹, García López P.^{2a}, Arias Sanz P.^{3a}, Izquierdo Hernández A.^{4a}, López Carrizosa C.^{5a}, Guijarro Sánchez D.⁶

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 232-238; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El aumento del consumo de bifosfonatos en la sociedad actual, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis mandibular. Se realizó este estudio para valorar si tras la extracción dentaria, después de la administración subcutánea de ácido zoledrónico 7,5µg/Kg o 35 µg/Kg (Zometa®) en ratas Wistar, aparecen signos clínicos, radiográficos e histopatológicos de osteonecrosis y/o inflamación. **Lugar de realización:** Centro Experimentación Animal del Hospital de Defensa. **Material y Métodos:** Estudio experimental, *in vitro*, randomizado, intervencionista. Se utilizaron un total de 30 ratas Wistar (adultas, sanas), repartiéndolas en tres grupos de 10 animales, según sexo, grupo y fármaco: G₀: Sin tratamiento con ácido zoledrónico. G₁: Con tratamiento de ácido zoledrónico 7,5µg/Kg subcutáneo una dosis en los días 1, 15 y 30. G₂: Con tratamiento de ácido zoledrónico 35µg/Kg subcutáneo una dosis en los días 1, 15 y 30. En todos los grupos se realizó exodoncia del primer molar inferior derecho el día 30, sacrificando los animales a las cuatro semanas postextracción, observando clínica, histológica y radiográficamente la aparición de osteonecrosis e inflamación. **Resultados:** Clínicamente se observaron en un 26,6% falta de epitelización compatible con signos precoces de osteonecrosis mandibular, según criterios de la American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Esta es dosis dependiente en 3 animales de G₁ (10%) y 5 animales de G₂ (16,6%). Los resultados presentaron significación estadística p<0,011. Ausencia histológica y radiológica de osteonecrosis p<0,001 e inflamación p<0,001 en todos los grupos. **Conclusiones:** La administración subcutánea de 7,5µg/Kg o 35µg/Kg de ácido zoledrónico durante cuatro semanas, tras la realización de una extracción dentaria, no da lugar a signos histopatológicos de osteonecrosis e inflamación (p<0,001) pero si a alteraciones clínicas dosis dependientes (p<0,011) compatibles con estadios iniciales de osteonecrosis mandibular según criterios de la AAOMS.

PALABRAS CLAVE: Bifosfonatos, ácido zoledrónico, osteonecrosis, extracción dental, ratas.

Experimental studies for valuing bone healing on Wistar rats with Zoledronic Acid

SUMMARY: Records and objectives: The increase of biphosphonates consumption on current society may increase the risk of mandibular osteonecrosis. This study was developed in order to value if, after dental extraction with a subcutaneous administration of zoledronic acid 7,5 µg/Kg or 35 µg/Kg (Zometa®) on Wistar rats, any clinic, radiographic or histopathological evidence of osteonecrosis or inflammation appear. **Place of execution:** Animal Experimentation Centre of the Hospital of Defence. **Materials and methods:** Experimental study, *in vitro*, randomized interventionist. A total amount of 30 Wistar rats were used (adults and healthy), divided into 3 groups of 10 animals according to sex, group and medicine. G₀: no Zoledronic Acid treatment. G₁: Zoledronic Acid treatment 7,5 µg/Kg subcutaneous, one dose on days 1, 15 and 30. G₂: Zoledronic Acid treatment 35µg/Kg subcutaneous, one dose on days 1, 15 and 30. On all the groups an extraction of the lower right first molar was done on day 30, killing the animals four weeks post-extraction, observing clinically, histologically and radiographically the appearance of osteonecrosis and inflammation. **Results:** Clinically, a 26,6% showed a lack of epithelization compatible with early signs of mandibular osteonecrosis, according to the American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS) criteria. This is a dependent dose on 3 animals from G₁ (10%) and 5 animals from G₂ (16,6%). These results presented statistic signification p<0,011. Histological and radiological absence of osteonecrosis p<0,001 and inflammation p<0,001 in all the groups. **Conclusion:** Subcutaneous administration 7,5µg/Kg or 35µg/Kg of Zoledronic Acid during four weeks, after the dental extraction, does not lead to histopathological signs of osteonecrosis and inflammation (p<0,001) but leads to clinical alterations dose-dependent (p<0,011) compatible with early stages of mandibular osteonecrosis according to AAOMS criteria.

KEYWORDS: Bisphosphonate, zoledronic acid, osteonecrosis, dental extraction, rats.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BF) son medicamentos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico, con elevada afinidad por el calcio, cuya función es inhibir la actividad de los osteoclastos, tener efecto antiangiogénico y antitumoral¹⁻⁴.

Se utilizan principalmente para la prevención y tratamiento de enfermedades que cursan con reabsorción ósea, como la osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, metástasis ósea, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna inducida por tumores entre otras⁴⁻⁷.

¹ Licenciada en Odontología. Universidad Europea de Madrid. Facultad de Ciencias Biomédicas. Dpto de Odontología de Adultos.

² Tte. Veterinario. Servicio Cirugía Experimental.

³ Tcol. Veterinario. Servicio Cirugía Experimental.

⁴ Facultativo especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica.

⁵ Facultativo especialista de Área. Servicio de Oncología Radioterápica.

⁶ Técnico Especialista en Higiene Bucodental. Servicio de Odontología de la Unidad de Apoyo. Centro de Salud Ramón y Cajal.

^a Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

Dirección para correspondencia: Carolina Moñivas Palomero. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Europea de Madrid. C/Tajo s/n. C.P 28670 Villaviciosa de Odón (Madrid). E-mail: carolina.monivas@uem.es

Recibido: 6 de marzo de 2015

Aceptado: 10 de junio de 2015

Tabla 1. Clasificación de los Bifosfonatos⁷⁻¹¹.

Potencia	Principio activo	Nombre comercial	Contiene nitrógeno	Generación	Vía	Utilización
> 10.000	Zoledronato	Zometa Aplasta	Si	3º	I.V	Osteoporosis. Enfermedad de Paget. Cáncer de mama y de próstata.
> 10000- < 1000	Risendronato	Actonel Acrel Losentra	Si	3º	Oral	Osteoporosis. Enfermedad de Paget. Cáncer de mama. Cáncer de próstata. Mieloma Múltiple.
> 10000- < 1000	Ibandronato	Bondronat Boniva Bonviva	Si	3º	Oral I.V	Osteoporosis. Cáncer de mama. Hipercalcemia inducida por tumor con o sin metástasis.
>1000-<100	Alendronato	Fosamax Fosavance Adronat	Si	2º	Oral	Osteoporosis postmenopáusica. Tratamiento y profilaxis osteoporosis inducida por corticoides. Enfermedad de Paget.
100	Pamidronato	Aredia Linoten Pamifos	Si	2º	I.V	Hipercalcemia inducida por tumor. Enfermedad de Paget (refractaria a otros ttos). Metástasis óseas osteolíticas en cáncer de mama. Mieloma Múltiple.
10	Tiludronato	Skelid Bonefos	No	1º	Oral	Enfermedad de Paget.
10	Clodronato	Loron Mebonat Hemocalcin	No	1º	Oral I.V	Cáncer de mama. Hipercalcemia 2ª a tumores óseos primarios o metastáticos. Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos o de neoplasias hematológicas.
1	Etidronato	Didronel Disfosfen Osteum	No	1º	Oral	Enfermedad de Paget. Osteoporosis postmenopáusica. Osificaciones heterotópicas

Los BF pueden clasificarse según su composición química, generación y vía de administración, tal y como se observa en la Tabla 1⁷⁻¹¹.

Composición Química

Los que contienen nitrógeno y los que no tienen nitrógeno. Los BF que contienen nitrógeno, tienen mayor capacidad inhibitoria^{8,11}, acumulándose en el hueso, con fuerte actividad antiosteoclástica^{12,13}, inhibiendo las metástasis óseas y reduciendo la carga tumoral de los tumores óseos^{5,6,11}.

Generación

Primera Generación, lo forman algunos bifosfonatos no nitrogenados, debido a su similitud estructural cercana al pirofosfato inorgánico.

Segunda Generación, inhiben la reabsorción ósea a unas dosis que no afecta la mineralización, siendo más potentes que los de la primera generación.

Tercera Generación, son bifosfonatos nitrogenados mucho más potentes^{10,12,13}.

Vía de administración

Vía Intravenosa: Si se administra por vía intravenosa, aproximadamente el 50-75% de la dosis inyectada se une fuertemente al hueso, donde se une al osteoclasto y el resto es excretado por el riñón¹⁴. Esta vía de administración se utiliza principalmente para pacientes con cáncer y está asociado con el mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular o maxilar^{8,15}.

Vía Oral: La administración por vía oral, sólo una pequeña proporción, aproximadamente 2%, se absorbe en relación con los alimentos¹⁶. Su potencia es menor y se utilizan principalmente para el tratamiento de la osteoporosis^{12,17}.

La máxima acumulación de los BF se produce en la matriz ósea (intravenosa 50% y 2% oral)^{15,16}, disminuyendo la actividad osteoclástica¹.

La vida media de los bifosfonatos en circulación es corta, desde 30 minutos hasta 2 horas¹³, fijándose en el tejido óseo durante muchos años^{7,9,12}, y los que no han sido absorbidos, se eliminan rápidamente por el riñón⁷. Para el alendronato sugieren una vida media de más de 10 años después de una única dosis intravenosa^{7,9,12}.

La relación existente entre bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares (ONMB) empezó a describirse a partir del año 2003, donde diferentes artículos sugerían la relación existente entre la toma de bifosfonatos y osteonecrosis, en pacientes que tenían cáncer^{11,12,18}. Desde entonces han surgido numerosos artículos que describen como los bifosfonatos, sobre todo por vía intravenosa, pueden desarrollar necrosis ósea avascular, actuando sobre metabolismo del calcio y fosfato, inhibiendo la formación de la angiogénesis^{2,3}, disminuyendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis³.

Actualmente el diagnóstico suele estar basado solo en la evaluación clínica, pero en estadios más avanzados se pueden observar hallazgos radiográficos e histológicos de la ONMB.

Los requisitos clínicos para el diagnóstico de ONMB son: Hallarse bajo tratamiento previo con bifosfonatos, existir hueso expuesto no cicatrizado en la región maxilofacial que persista más allá de ocho semanas, y no tener historia de radioterapia en los maxilares¹⁹.

Radiológicamente para determinar la ONMB son: la esclerosis ósea, la reacción perióstica y secuestro óseo²⁰.

Histológicamente, se pueden apreciar colonias bacterianas, hueso necrótico acelular, aumento del número de osteoclastos, resorción ósea prominente e infiltración inflamatoria masiva²¹.

La ONMB tiene mayor predilección en los maxilares que en otros huesos del organismo porque están expuestos a procesos infecciosos relacionados con los dientes y de los tejidos blandos, tienen una vascularización de tipo terminal y sufren microtraumatismos durante la masticación^{22,23}. La localización más frecuente es la mandíbula (65-68%), seguido por el maxilar superior (26-27%)^{8,24}, que es un hueso con mayor irrigación^{11,12,22,25,26}. También se describen casos en ambos maxilares a la vez, pero es menos frecuente (4,2-9%)^{8,24}.

Esta lesión puede manifestarse de forma espontánea, sin embargo, el mayor riesgo de aparición de la ONMB se produce tras un trauma dentoalveolar. La exodoncia es el proceso quirúrgico odontológico más habitual. La exposición ósea que conlleva, posibilita la infección, produciendo dolor, inflamación, supuración y finalmente necrosis ósea^{8,12,17,24,25,27}.

La etiopatogenia de la ONMB se desconoce, ya que es de origen multifactorial²⁸. Sin embargo, se ha observado que el riesgo de desarrollar ONMB puede aumentar si el paciente presenta: enfermedades dentales inflamatorias²⁷, cirugía oral²⁴, tipo de BF²², duración del BF^{16,19,25,27}, vía de administración^{7,8,15}, enfermedades (mieloma múltiple, cáncer de mama y próstata)^{12,22,24,25}, sexo^{15,19,22,25}, edad^{15,22,25} y factores sistémicos^{7,11,15}.

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo y definitivo para los casos de ONMB²⁵. Las alternativas terapéuticas dependen hasta el momento, de cada paciente, de su progresión y de la decisión del personal médico-odontológico responsable. En pacientes donde el tratamiento con antibioterapia no ha funcionado, se planifica el tratamiento quirúrgico, que puede incluir: desbridamiento, sequestrectomía, maxilectomía y mandibulectomía parcial o total^{8,25,29,30}.

La confirmación clínica de la ONMB ha sido clasificada en cuatro grupos, según la American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS)³¹:

- Estadio 0: Sin evidencias de hueso expuesto en pacientes con tratamiento de BF orales o intravenosos. No requieren ningún tratamiento, pero deben ser informados respecto al riesgo que poseen de desarrollar una ONMB.
- Estadio 1: Presencia de hueso expuesto sano o necrótico en pacientes asintomáticos. No hay evidencia de infección o de inflamación significativa del tejido blando de los maxilares. Tratamiento con colutorios o geles de clorhexidina.
- Estadio 2: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, con signos evidentes de infección secundaria e inflamación del tejido blando subyacente. Tratamiento con clorhexidina, antiinflamatorios y antibióticos orales.
- Estadio 3: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, inflamación, infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fistula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior. Tratamiento con clorhexidina, antiinflamatorios y antibióticos intravenosos.

El creciente consumo de BF, y la dificultad de tratamiento de los casos de osteonecrosis secundaria^{8,25,29,30,32}, hacen razonable estudiar en modelos de investigación animal la aparición de ONMB. Comprender el mecanismo de producción y los factores coadyuvantes o facilitadores ayudaría a una mejor prevención, un pronto diagnóstico y un exitoso tratamiento.

Por ello, en este estudio experimental se valoró clínica, histológica y radiográficamente la aparición de osteonecrosis mandibular. El ensayo se realiza en 30 ratas sanas, 10 de las cuales recibirán tratamiento placebo frente a las otras 20 que recibirán distintas dosis de BF.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio experimental, *in vitro*, randomizado, intervencionista, fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación en Animales por el Hospital Gómez Ulla, Madrid (España).

Durante el experimento, las condiciones de alojamiento animal fueron ofrecidas por el Servicio de Medicina y Cirugía Experimental (SMCEX). Siendo estas confortables, higiénicas, con iluminación natural y artificial, y temperatura controlada entre 20°C y 24°C. La comida y agua empleada durante el ensayo fue *ad libitum*. La limpieza de las jaulas, se realizaron siguiendo los Procedimientos Normalizados de Trabajo del SMCEX por el personal encargado del animalario y se evitó al máximo cualquier tipo de sufrimiento. Los animales fueron tratados siguiendo lo dispuesto en el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Los requerimientos mínimos exigidos para la investigación fueron: como criterio de inclusión rata Wistar madura de más de 6 semanas y como criterios de exclusión ejemplares en estado de gestación y medicación previa.

Se incluyeron un total de 30 ratas Wistar adultas, de las cuales el 50% fueron machos y el otro 50% hembras, con un peso medio de 270 gramos y un rango de [210-330].

Los animales fueron seleccionados de forma aleatoria de las jaulas principales del animalario. Se distribuyeron por sexo y grupo en jaulas de 3 animales como máximo y se etiquetaron adecuadamente.

Para distinguir a cada animal de su jaula, se les pintó en la cola, con un rotulador indeleble marcas identificativas.

Se requirieron tres líneas de animales de experimentación:

- Grupo Control (G₀): sin tratamiento con ácido zoledrónico.
- Grupo 1 (G₁): con tratamiento con Ácido Zoledrónico (ZA) 7,5µg/Kg subcutáneo, (Zometa®, Novartis, Suiza), en los días 0, 15 y 30.
- Grupo 2 (G₂): con tratamiento con Ácido Zoledrónico (ZA) 35µg/Kg subcutáneo, (Zometa®, Novartis, Suiza), en los días 0, 15 y 30.

Se realizó el día 30 la exodoncia del primer molar inferior derecho mediante el siguiente protocolo Figura 1: Primeramente los animales fueron anestesiados con ketamina (Ketolar® 50, Pfizer, Ireland) y medetomidina (Domtor®, Norvet, Finlandia) intramuscular, 75 mg/Kg y 0,5 mg/Kg respectivamente. Una vez anestesiados, se colocaron a los animales de forma supina en una tabla de corcho sobre una mesa quirúrgica. A continuación, se inmovilizó la boca, para que quedase abierta, con hilos de sutura fijadas con agujas a la tabla de corcho.

Se colocaron gasas estériles en la zona genital por la posible micción y en la cabeza para una mejor manipulación. Seguidamente se luxó el diente con un Hollenback 3ss (Hu-Friedy®) y se extrajo la pieza mediante unas pinzas mosquito pequeñas rectas (Stainless CEREDA®, Germany) realizando pequeños movimientos vestibulo linguales y rotacionales. A continuación, se introdujo una fresa

redonda (D+Z® CB141 104.018) de pieza de mano (Kavo® Elektrotechnisches Werk GmbH), 2 mm desde la cresta alveolar, con el fin de eliminar la mayor cantidad de restos radiculares. Tras la exodoncia se presionó la herida mediante una gasa estéril durante dos minutos.

Durante la investigación no se perdió ningún animal, tampoco se suministró antibioterapia. Además, tampoco se cambió la dieta habitual durante el postoperatorio quirúrgico, ya que si se trituraba podía haber riesgo que los animales no lo comiesen, al no estar habituadas a ello.

Los animales fueron sacrificados, siguiendo el Real Decreto 1201/2005, a la cuarta semana post-extracción, mediante métodos que implicaran el mínimo sufrimiento posible con pentobarbital sódico intracardiaco (Dolethal®, Vetoquinol S.A. Francia), bajo anestesia previa.

Una vez sacrificado, se procedió a la mandibulectomía correspondiente y obtención de muestras, observándose clínicamente la presencia o ausencia de ONMB según la clasificación de la AAOMS³¹.

Además se procedió a realizar radiografías intraorales laterales (*Radiografías Kodak Ultra-speed size 2 DF-58*) en todos los grupos, para valorar la aparición esclerosis ósea, reacción perióstica y secuestro óseo.²⁰

Seguidamente las muestras fueron introducidas en formaldehído 10% en recipientes estériles individualizados. Posteriormente fueron sumergidas en un decalcificante (Histofix® decalcifier 3DC, Panreac, Barcelona, España) durante 21 días, y después fueron: cortadas en secciones de 5µ, fijadas con hematosilina-eosina, y observadas mediante un microscopio óptico (Eclipse 50i; Nikon Y-THR, Tokyo, Japan) para valorar la aparición de necrosis e inflamación²¹.

Las imágenes digitales del microscopio óptico (magnificación 2 x/0.06), se obtuvieron a través del sistema “Digital Sight DS-L1” (Nikon, Japan) y de las radiografías intraorales con el sistema “Cyber –Shot” (Sony).

Los datos estadísticos se realizaron a partir del programa, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistic for Windows, versión 22.0 Armonk, NY: IBM Corp, donde se utilizó para las variables cualitativas el test estadístico de chi-cuadrado X^2 (H_1 , H_2). El valor de “p” inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo para todos los test.

Se analizaron las siguientes variables clínicas, histopatológicas y radiológicas para realizar los test estadísticos con chi-cuadrado X^2 :

- Clínico: Estadios según la AAOMS³¹:
 - 0: Sin evidencias de hueso expuesto en pacientes con tratamiento de BF orales o intravenosos.
 - 1: Presencia de hueso expuesto normal o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección o de inflamación significativa del tejido blando de los maxilares.
 - 2: Presencia de hueso expuesto normal o necrótico en pacientes con dolor, con signos evidentes de infección secundaria e inflamación del tejido blando subyacente.
 - 3: Presencia de hueso expuesto normal o necrótico en pacientes con dolor, inflamación, infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fistula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.
- Histopatológico:
 - Necrosis: 0 si no hay presencia. 1 cuando hay presencia de hueso necrótico con o sin secuestro óseo y un marcado infiltrado inflamatorio mixto²¹.
 - Inflamación: 0 no, 1 si con infiltrado inflamatorio²¹.
- Radiográfico: 0 no hay necrosis, 1 si hay necrosis (esclerosis ósea, reacción perióstica y secuestro óseo²⁰).

RESULTADOS

La distribución de la muestra según los fármacos, el 33,3% eran placebo (G_0), el 33,3% 7,5µg/Kg de ácido zoledrónico y el otro 33,3% 35µg/Kg de ácido zoledrónico.

Clínicamente se observó que tras realizar una exodoncia y esperar un periodo de 30 días para la cicatrización, 8 animales [26,6% del estudio; 3 animales en el grupo G_1 (10% del estudio) y 5 animales en el grupo G_2 (16,6%)] presentaban un hueso expuesto sin evidencia de infección ni de inflamación del tejido blando de los maxilares compatible con un estadio I de ONMB en humanos. Los resultados presentaron significación estadística ($p < 0,011$) Tabla 2.

Histopatológicamente, no se pudo evidenciar hueso necrótico ni la presencia de infiltrado inflamatorio, ($p < 0,001$) Tabla 2 y Figura 2.

Radiográficamente, las mandíbulas no mostraron signos radiológicos de esclerosis ósea, reacción perióstica y secuestro óseo Tabla 2, Figura 3. Diagnosticándose en todos los grupos “0”, siendo $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

La rata, después del ratón, es el animal de experimentación más utilizado en investigaciones biomédicas, especialmente en fisiolo-

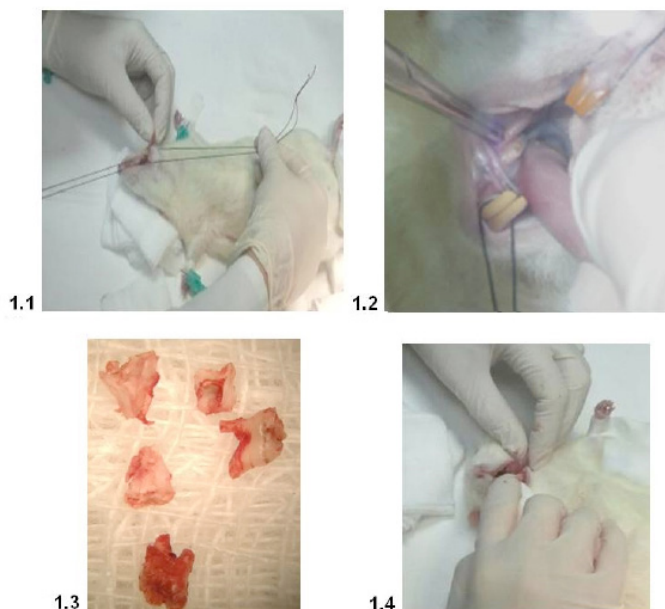


Figura 1. Procedimiento quirúrgico. 1.1. Inmovilización de la boca con hilos de sutura fijadas con agujas a la tabla de corcho. 1.2. Extracción del molar inferior con pinzas mosquito y perforación del alveolo 2 mm. 1.3. Molares inferiores extraídos. 1.4. Presión sobre la herida mediante una gasa estéril durante un par de minutos.

Tabla 2. Resultado de las variables del estudio.

	Clínica ONMB	Histopatológica Necrosis	Histopatológica Inflamación	Radiológica ONMB
Grupo G ₀	n= 0	n= 0	n= 0	n= 0
Grupo G ₁	n= 3 (10%)	n= 0	n= 0	n= 0
Grupo G ₂	n= 5 (16,6%)	n= 0	n= 0	n= 0
Valor p	<0, 011	<0,001	<0,001	<0,001

n: número de animales

G₀: Control, sin tratamiento con Zometa® (Novartis, Suiza).G₁: Tratamiento con 7,5µg/Kg subcutáneo, en los días 0,15 y 30.G₂: Tratamiento con Zometa® 35µg/Kg subcutáneo, en los días 0, 15 y 30.

gía, toxicología, farmacología, comportamiento, inmunología y oncología³³⁻³⁴. En este estudio se utilizó la rata y no el ratón por su mayor tamaño, mejor manipulación y visualización dentaria durante la extracción dental.

Con el fin de entender mejor la fisiopatología de la ONMB y poder desarrollar un enfoque terapéutico. Se realizó este estudio en ratas Wistar, por ser esta un modelo de animal fiable, reproducible y de fácil mantenimiento³³⁻³⁴.

Según Gottardello *et cols*³⁵ y Vignery *et cols*³⁶, la exodoncia de molares en ratas es más apropiada que en otros animales, debido a la ausencia de cartilago y el corto periodo de curación.

En este estudio, al igual que en los de otros autores³⁷⁻⁴¹, se extrajeron los molares inferiores, por ser el procedimiento quirúrgico más habitual y fácil de normalizar. Los molares superiores en la rata Wistar están en contacto con el seno maxilar y los incisivos son imprescindibles para la alimentación y calidad de vida. También, se eligió el molar inferior, porque la ONMB en humanos, aparece más frecuentemente en la mandíbula que en el maxilar^{11,12,22,25}.

Al igual que otros estudios, se eligieron ratas adultas y no jóvenes, porque en humanos el riesgo de aparición de ONMB es más frecuente en personas adultas que en jóvenes²². La mandíbula de estos animales tiene gran densidad ósea y resistencia, y las raíces tienden a presentar cementosis perirradicular cuando son adultas. Esto hace que la exodoncia de los molares sea difícil, con propensión a la fractura radicular^{35,42,43}.

En la bibliografía actual los autores suministran el ZA, en estos animales, subcutáneamente^{37,39,41,44}, o por vía intravenosa^{40,42,45-47}. Aunque no haya estandarizada una dosis concreta de ZA para su uso

en ratas en la literatura^{39,44}, se administró la dosis empleada Mehmet *et cols*³⁷ y Hokugo *et cols*⁴⁵ en ratas Wistar.

Según la revisión bibliográfica estudiada, existen diversos métodos para realizar la extracción dentaria en ratas (Tabla 3). En el presente estudio, para realizar la exodoncia se utilizó la técnica de Pietrokovski *et cols*⁴³ y Johansen *et cols*⁴²: luxando la pieza y posteriormente extrayéndola con pinzas mosquito. Sin embargo se observó que la mayoría de las raíces se fracturaban al igual que Mehmet *et cols*³⁷ y Sonis *et cols*³⁹ y por ello se procedió a realizar la técnica de Marino *et cols*⁴⁷, realizando una perforación de dos milímetros del alveolo desde la cresta alveolar, con el fin de eliminar mayor cantidad de restos radiculares.

Según Pietrokovsky *et cols*⁴³, los restos radiculares interfieren en el proceso de reparación óptima del alveolo, mientras Johansen *et cols*⁴², opinaban que podían dar información interesante acerca de las reacciones en el periodonto de la raíz, y por ello no las eliminó, para evitar el riesgo quirúrgico adicional que pudiera influir en la reparación ósea.

Tras realizar la exodoncia dentaria, hay autores que prefieren suturar la herida para evitar la hemorragia³⁵, sin embargo en nuestro estudio al igual que Biasotto *et cols*⁴⁶, se presionó la herida con una gasa durante un par de minutos.

En general los animales mostraron buena hemostasia y rápida recuperación de la anestesia³⁷, sin embargo puede ocurrir hemorra-

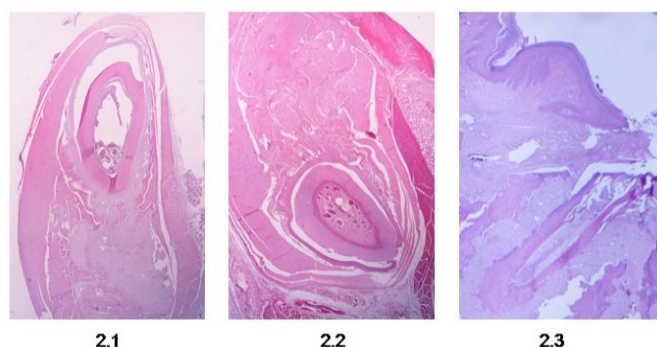


Figura 2. Estudio histopatológico. 2.1 Corte histopatológico, con magnificación 0'06, en una rata del estudio experimental G0. 2.2 Corte histopatológico, con magnificación 0'06, en una rata del estudio experimental G1. 2.3 Corte histopatológico, con magnificación 0'06, en una rata del estudio experimental G2.

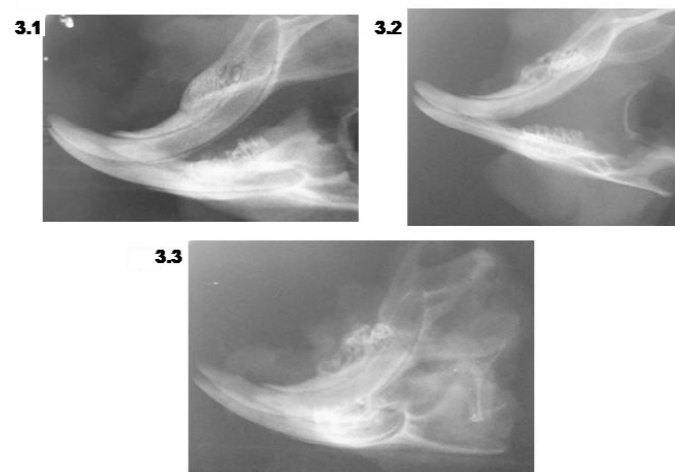


Figura 3. Estudio radiográfico. 3.1. Radiografía lateral postmortem de la mandíbula de una rata Wistar sana en G0. 3.2. Radiografía lateral postmortem de la mandíbula de una rata Wistar sana en G1. 3.3 Radiografía lateral postmortem de la mandíbula de una rata Wistar en G2.

Tabla 3. Procedimientos quirúrgicos para la extracción dentaria en ratas.

Autor/es	Procedimiento
Mehmet <i>et cols</i> ³⁷ , Abtahi <i>et cols</i> ⁵⁰ , Hokugo <i>et cols</i> ⁴⁷	Mediante un explorador dental afilado se luxa la pieza y actúa como fórceps.
Johansen <i>et cols</i> ⁴² , Pietrokovski <i>et cols</i> ⁴³	Luxación mediante cincel o escalador y posterior extracción con pinzas mosquito.
Gottardello <i>et cols</i> ³⁵	Luxación mediante hollenback, odontosección posterior de la pieza mediante una fresa de carburo y extracción de las raíces con pinzas mosquito
Marino <i>et cols</i> ⁴⁷	Luxación mediante un excavador, odontosección posterior de la pieza mediante una fresa de carburo, extracción de las raíces con pinzas mosquito y si quedara algún resto radicular introducir 2mm la fresa desde la unión amelo-cementaria.
Biasotto <i>et cols</i> ⁴⁶	Perforación del diente mediante una fresa de acero inoxidable, eliminar pieza con elevador dental delgado y continuar perforando hasta alcanzar 4 mm de diámetro de defecto óseo.

Tabla 4. Proceso de cicatrización del alveolo en ratas tras realizar una exodoncia dentaria⁴²⁻⁴³.

Día	Proceso	Observaciones
1°	Formación de coágulo	El alveolo contiene células sanguíneas, fibrina, restos de fibras periodontales y células del tejido conjuntivo a lo largo de la pared alveolar.
2°	Reemplazo del coágulo por tejido de granulación	Se produce la formación de tejido de granulación y comienzo de hueso neoformado (signos de aposición y reabsorción ósea).
3°	Sustitución del tejido de granulación por tejido conectivo y epitelización	El alveolo esta relleno de tejido de granulación relleno, macrófagos, fibroblastos y signos de aposición y reabsorción ósea. La superficie del epitelio casi cubría la herida.
4°-5°	Aparición de tejido osteoide en la base del alvéolo	Intensa formación de nuevo hueso y surgen células osteoprogenitoras.
6°	Relleno de los dos tercios apicales de hueso trabecular	El alvéolo se encuentra relleno de hueso nuevo. El epitelio cubre completamente y mayor cantidad de células osteoprogenitoras (inicio en la cresta).
11°	Epitelio queratinizado	Formación de hueso trabeculado y epitelio está totalmente queratinizado.

gia profusa como consecuencia de la extracción dental del tercer molar, porque los vasos del canal dentario son de gran tamaño³⁵.

En la cicatrización de los alvéolos en ratas sanas tras una exodoncia, el neo hueso rellena la cavidad y el epitelio muestra total queratinización en la 2° semana postextracción⁴²⁻⁴³ (Tabla 4). Se decidió, al igual que en otros estudios con ZA, sacrificar a los animales a las 4 semanas postextracción³⁶⁻³⁸. Se esperaron estas 4 semanas, dos veces el tiempo de lo necesario, para tener certeza que la cicatrización se ha completado. Se consideró anormal y signo de ONMB la presencia de alteraciones en la cicatrización.

Distintos estudios con ratas Wistar con tratamiento de ZA, contemplaron clínicamente retraso en la cicatrización y ulceraciones, inflamación y necrosis^{37,40-41,46}, como igualmente ocurre en humanos^{7,11-13,15}. Los bifosfonatos liberados son tóxicos para el epitelio y pueden inhibir en la proliferación y la cicatrización⁴⁸. En nuestro estudio la epitelización del grupo G₀ fue completa a los 30 días y sin diferencias con el tejido contiguo. En los grupos con tratamiento G₁-G₂, se observó que la epitelización no fue completa y el hueso alveolar estaba expuesto en un número con significación estadística. La frecuencia de aparición manifestó ser dosis dependiente. Los resultados mostraron significación estadística $p < 0,011$. Se muestran en la tabla 2. La presencia de estas anomalías es compatible con el estadio I de la AAOMS³¹.

No se observaron signos de inflamación y necrosis en los estudios radiográficos e histológicos, siendo el resultado $p < 0,001$ en todos los grupos. Se muestran en la tabla 2. Estos resultados difieren de los de Mehmet *et cols*³⁷, en ellos sí se observó histopatológicamente signos de ONMB suministrando 7,5µg/Kg (necrosis $p > 0,015$ e inflamación $p > 0,0001$).

Agaçayak *et cols*⁴¹ observó en su estudio ONMB radiológica. Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron radiográficamente zonas con patrón moteado, sin compromiso de las corticales, erioostio o lámina dura. En las mandíbulas diagnosticadas clínicamente en estadio I de la AAOMS, no se observaron otros signos de ONMB. Tampoco se observaron alteraciones óseas características de estadios más avanzados de osteonecrosis. Nuevos estudios se hacen necesarios para comprender los fenómenos encontrados.

Los animales, al igual que otros estudios, perdieron peso tras la exodoncia^{42,49,50}, sin embargo en nuestro trabajo, desde la extracción hasta el sacrificio lo ganaron^{42,43,50}.

CONCLUSIONES

En nuestro modelo de investigación animal (rata wistar) se observó clínicamente que la administración de ácido zoledrónico subcutáneamente durante cuatro semanas y 30 días después de la exodoncia del primer molar inferior derecho, aparece hueso expuesto sin la epitelización completa. Situación compatible con un estadio I de osteonecrosis oral en humanos según la American Association of Oral Maxillofacial Surgeons. Estos signos clínicos mostraron ser dosis dependiente.

Con las dosis y tiempos empleados en nuestro estudio no hubo signos radiológicos, ni anatomopatológicos de ONMB.

Se necesitan más estudios con bifosfonatos, en diferentes dosis, vías de administración e intervalos, para comprender mejor la aparición de ONMB.

BIBLIOGRAFÍA

- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkenon J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;86: 2961-78.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM et al. Novel anti-angiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:1055-61.
- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62: 6538-44.
- Liccatà AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39 (4):668-77.
- Coleman RE. Future directions in the treatment and prevention of bone metastases. *Am J Clin Oncol.*2002;25: 32-8.
- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec;136(12):1675-81.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med.*2006; 144:753-761.
- Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews.*1998;19(1):80-100.
- Arrabal Martín M, Valle Díaz de la Guardia F, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos. *Arch Esp Urol.* 2007;60(7):745-54.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-17.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.*2004;62:527-34.
- Senel FC, Kadioglu Duman M, Muci E, Cankaya M, Pampu AA, Ersoz S, Gunhan O. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):385-91.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006;12:20.
- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.*2007;29:1548-58.
- Jeremy Allgrove. Bisphosphonates. *Archives of Disease in Childhood.* 1997;76:73-75.
- Migliorati CA, Casiglia J. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc.*2005;136(12):1658-67.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular necrosis of bone. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4253-4.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J.* 2009; 35(3):119-30.
- Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2008; 13(8):911-20.
- Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone.* 2009; 45: 406-13.
- Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontostomatol* 2007;23(2):91-101.
- Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997; 76:336.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-751.
- Badros A, Weikel D, Salama A, Golubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.*2006;24(6):945-52.
- Jiménez Soriano Y, Bagan JV. Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: situación actual. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 (2): 88-91.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy *J Clin Oncol.* 2006; 24; 8528.
- Reid, I. R., Cornish, J. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8:90-6.
- Expert Panel Recommendations for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaws: June 2004. Professional Education Material. East Hanover, NJ: Novartis; 2004.
- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Journal American Dental Association* 2005; 136:1658-68.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369-76.
- Aragón Forès R, Orozco López P. Abordaje de la osteoporosis en la atención primaria en España (estudio ABOPAP-2000). *Aten Primaria* 2002; 30:350-6.
- Atchley W, Fitch W. Genes trees and the origins of inbred strain of mice. *Science* 1991; 254: 554-8.
- Clause BT. The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History. *Mendel Newsl.*1998; 7:2-7.
- Gottardello KZ, Rogério da Silva J, Jacks J. A new method for extraction of mandibular first molars in rats- *Braz J Oral Sci* 2007;6(21);1344-8.
- Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec.* 1980; 96: 191-200.
- Mehmet A.E, Abdulkadir B.C, Sabri C.I, Sabit D, Merva S, Cetin K et al. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: Animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. *Med oral patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(7);879-83.
- Marino KL, Zakhary I, Abdelsayed RA, Carter JA, O'Neill JC, Khashaba RM et al. Development of a rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Oral Implantol.* 2012; 38:511-8.
- Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* 2009; 45:164-72.
- Sarkarat F, Motamedi MHK, Jahanbani J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-Rich Plasma in Treatment of Zoledronic Acid-Induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws. *Trauma Mon.* 2014; 19(2): 17196.
- Agaçayak KS, Yüksel H, Atilgan S, Koparal M, Uçan MC, Özgöz M, et al. Experimental investigation of relationship between trauma and bisphosphonate-related osteonecrosis. *Niger J Clin Pract.*2014; 17 (5): 559-64.
- Johansen JR. Repair of the post-extraction alveolus in the Wistar rat. A histologic and autoradiographic study. *Acta Odontol Scand.* 1970; 28:441-6179.
- Petrokovski J, Massler M. Ridge remodeling after tooth extraction in rats. *J Dent Res.*1967;46:222-31.
- Kuroshima S, Mecano RB, Tanoue R, Koi K, Yamashita J. Distinctive tooth-extraction socket healing: bisphosphonate versus parathyroid hormone therapy. *J Periodontol* 2014; 85(1):24-33.
- Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW et al. Increased Prevalence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Vitamin D Deficiency in Rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(6):1337-49.
- Biasotto M, Chiandussi S, Zacchigna S, Moimas S, Dore F, Pozzato G et al. A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 390-6.
- Marino KL, Zakhary I, Abdelsayed RA, Carter JA, O'Neill JC, Khashaba RM, Elsalanty M, Stevens MR, Borke JL. Development of a rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Oral Implantol.* 2012; 38:511-8.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007; 41:318-20.
- Conte Neto N, Spolidorio LC, Andrade CR, Bastos AS, Guimaraes M, Marcantonio E Jr. Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents. *Int J Exp Path.* 2013; 94:65-73.
- Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed: no primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med* 2012;41:494-99.

Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the functional knee rehabilitation in soldiers

Castillo-Lozano R.¹

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 239-246; ISSN: 1887-8571

SUMMARY

Background: The versatility of military physical therapist practice enables them not only to diagnose knee injuries but also to provide a wide range of definitive care and rehabilitation, reducing the need for costly evacuation. The aim this study was to evaluate the effectiveness of interventions by Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) in the functional knee rehabilitation in soldiers and describe the main predictors and determinants in each intervention. **Methods:** A systematic search of the literature about NMES in physiotherapy was performed using the following electronic databases: Web of Science, PubMed, Cochrane, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and CINAHL. The search strategy was: “neuromuscular electrical stimulation” and “physical therapy” and “strengthening” and “knee”. Inclusion criteria were: original articles published and peer reviewed between 2004-2015, focusing on physiotherapy interventions by NMES on subjects older than 18 years. A total resulting from 46 studies was included in the study. **Results:** The results show the evidence on the effectiveness of NMES therapeutic/preventive purposes in the muscular system; and the importance of physical therapy in the army. **Conclusion:** As a method of functional knee rehabilitation, NMES proves effective in achieving the therapeutic/preventive objectives in soldiers. **Level of Evidence:** II. Systematic review of randomized clinical trials with homogeneity.

KEYWORDS: Physical Therapy, Neuromuscular Electrical Stimulation, Strengthening, Knee.

Eficacia de la estimulación eléctrica neuromuscular en la rehabilitación funcional de rodilla en soldados

RESUMEN: **Antecedentes:** La versatilidad de la práctica de la fisioterapia militar nos permite no sólo el diagnóstico de lesiones de rodilla sino también para proporcionar una amplia gama de atención específica y rehabilitación, reduciendo la necesidad de una evacuación costosa. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de las intervenciones de estimulación eléctrica neuromuscular (NMES) en la rehabilitación de rodilla funcional en soldados y describir los principales predictores y determinantes en cada intervención. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura sobre la NMES en fisioterapia utilizando las siguientes bases de datos electrónicas: Web of Science, PubMed, Cochrane, Fisioterapia Evidence Database (PEDro) y CINAHL. La estrategia de búsqueda fue: “neuromuscular electrical stimulation” and “physical therapy” and “strengthening” and “knee”. Se seleccionaron artículos originales publicados y revisados por pares entre 2004-2015, centrándonos en las intervenciones de fisioterapia mediante NMES en sujetos mayores de 18 años. Un total resultante de 46 estudios se incluyeron en el estudio. **Resultados:** Los resultados muestran la evidencia sobre la eficacia de los propósitos terapéuticos y preventivos de la NMES en rodilla; y la importancia de la fisioterapia en el ejército. **Conclusión:** La fisioterapia mediante su método NMES de rehabilitación de la rodilla resulta eficaz en el logro de los objetivos terapéuticos / preventivos en los soldados. **Nivel de Evidencia:** II. Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.

PALABRAS CLAVE: Fisioterapia, estimulación eléctrica neuromuscular, Fortalecimiento, rodilla.

INTRODUCTION

Military physical therapists have established a long and respected tradition of setting the highest clinical practice standards in caring for military beneficiaries (active duty, dependents of active duty, retired, and dependents of retired), the example of which has been used to help develop the physical therapy profession as a whole. Practice standards continue to advance through emerging evidence, newer technology, more informed practice, and evidence-based guidelines¹.

The impact of physical therapists on improving the health and military readiness of service members has garnered the support of the military's medical leadership to such a degree that they are regularly credentialed by local military hospitals and health care facilities with clinical privileges to: safely examine patients with and without physician referral; order diagnostic imaging; order laboratory tests; refer patients to other practitioners; initiate duty limitations; and perform electromyographic and nerve conduction studies¹⁻⁶. Military physical therapists are often the first credentialed health care provider in the process of care to diagnose and treat patients with musculoskeletal injuries. Direct access to military physical therapists for treatment of patients with musculoskeletal conditions has proven to be effective, with minimal risk^{3,4,7}.

Obviously, combat is not an athletic pursuit; however, the construct of treating service members as athletes provides many strategic advantages. Specifically, treating service members as tactical athletes provides a value model for preventing and treating musculoske-

¹ Lecturer. University of Osuna. Physiotherapy Department. Sevilla. Spain.

Address correspondence: romu_castillo@hotmail.com // romualdoel@euosuna.org

Recibido: 28 de junio de 2015

Aceptado: 15 de julio de 2015



Figure 1. Electric strengthening through a symmetrical biphasic waveform.

letal injuries closer to the point and time of injury⁷. It now adds a rehabilitation capability to the combat zone whereby military physical therapists fully incorporate their vast competencies and capacity to treat patients under the most austere and dangerous environments. Physical therapist practice under these conditions not only entails all facets of evidence based practice in injury prevention and human performance optimization but also prompt and accurate diagnosis and intervention for musculoskeletal injuries. Treating service members closer to the point and time of injury, particularly in combat, is intended to maximize recovery and minimize secondary or chronic morbidity^{1,7}. This musculoskeletal injury management practice is not new to physical therapists. In general, early access to physical therapy has been demonstrated to result in higher quality of care, reduced costs, improved patient satisfaction, enhanced recovery time, decreased work absenteeism, and prevention of chronic complaints^{7,8}. Additionally, 80% of all musculoskeletal injuries were overuse injuries, with lower extremity overuse injuries listed as the number one cause of lost and limited days. The musculoskeletal injury rates are not unique to stateside assignments and occur in higher frequency in combat environments⁸. In a deployed setting (combat zone), nonbattle musculoskeletal injuries account for 87% of all injuries^[6]. The rate of musculoskeletal injuries in deployed settings is estimated to occur 6.5 to 7 times more frequently than combat-related injuries⁶.

As we can see, most injuries in soldiers occur in the knee. Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) is a modality in the field of Clinical Physiotherapy used for exercise and/or rehabilitation. NMES is defined as the application of an electric current using surface electrodes mounted on skeletal muscles to produce a visible muscle contraction through activating intramuscular nerve branches and thus restore normalcy or stabilize the treatment area⁹. Many studies have shown the benefits of combining NMES programmes with active knee exercises to improve muscle strength and prevent joint diseases¹⁰⁻¹⁴. Among the therapeutic modalities, NMES is presented as a noninvasive technique used by physiotherapists to promote muscle strengthening^{11-13,15}, to minimize muscular hypotonia^{12,16}, to reduce muscle spasm¹⁴ and restore function^{12,13,15,16}. The musculoskeletal system is largely somatic musculature of the body, led by

nerve stimulation and under the control of the will¹⁷. Within this system, tonic motor units ($\alpha 2$ tetanus frequency 20-30 Hz) are the first to be activated by movement and phasic motor units ($\alpha 1$ tetanus frequency of 50-150 Hz) are activated when motion requires an extra effort; in the case of a rapid phasic movement this can become activated before tonic motor^{17,18}. The main functions of this system are: output power for locomotion and respiration; force production support for the position; and heating during cold exposure¹⁹. So by NMES we can influence these aspects vital to achieving full autonomy and proper functioning of our body.

The purpose of this systematic review was to evaluate the effectiveness of interventions through NMES on the functional knee rehabilitation in soldiers and describe the main predictors and determinants in each intervention.

MATERIAL AND METHODS

Search strategy

For the investigative process we first concentrated on studies focussing on strength gains in quadriceps muscle. A systematic search of the literature on NMES in physiotherapy was performed using the following electronic databases: Web of Science, PubMed, Cochrane, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and CINAHL. The search strategy was: “neuromuscular electrical stimulation” and “physical therapy” and “strengthening” and “knee”. Inclusion criteria were: original articles published and peer reviewed between 2004-2015, focusing on physiotherapy interventions in knee by NMES in subjects older than 18 years; only articles written in English and minimum study duration of ≥ 7 days, comparable tests such as pretests, posttests and retests. Only studies with homogeneous groups on a comparable level of fitness were considered in this review. Significant gains for the training group were documented in relation to the baseline and the difference to the control group in posttesting.

About 60% of them were found with the help of scientific search engines such as Web of Science, PubMed, Cochrane, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and CINAHL and directly

Table 1. Descriptive Data Comparing Physical Therapy Workload With All Outpatient Workload From Combat Support Hospitals During Operation Iraqi Freedom From July 2004 to December 2010 (Moore et al., 2013)⁶.

Description of Workload	Workload Data	%
Physical Therapy workload/combat Support Hospitals Total outpatient workload	38410/84790	45.3%
Musculoskeletal injuries managed by physical therapists compared with all other providers	34009/37332	91.1%
Physical Therapy new evaluations / physical therapy outpatient workload	22431/38410	58.4%
Physical Therapy new evaluations seen through direct access	10116/22431	44.9%
Soldiers returned to work, treated by physical therapists	21602/22431	96.1%

Table 2. Musculoskeletal Injury by Body Part Managed by Brigade Combat Team Physical Therapists (Moore et al., 2013)⁶.

Location of Injury	Patients (n)	%
Knee	25.332	21.3
Lumbar Spine	24.618	20.7
Leg/ankle/foot	22.358	18.8
Cervical Spine	14.747	12.4
Shoulder	12.131	10.2
Thoracic Spine	8.206	6.9
Hip/Pelvis	6.184	5.2
Elbow/wrist/hand	5.351	4.5
Total	118.927	100

To represent this large number of studies and their results clearly, the trials were classified according to the type of NMES method (local NMES methods - stimulation of defined muscle groups with single electrodes; whole-body NMES methods - stimulation and activation of several muscle groups simultaneously through a electrode belt system, agonist and antagonist are activated at the same time) and type of muscle contraction (e.g. isometric NMES, dynamic NMES). The combination NMES method is a subgroup for both types of stimulation. In combination methods, the types described above are combined with additional specific training (e.g. conventional weight training, plyometric jump training).

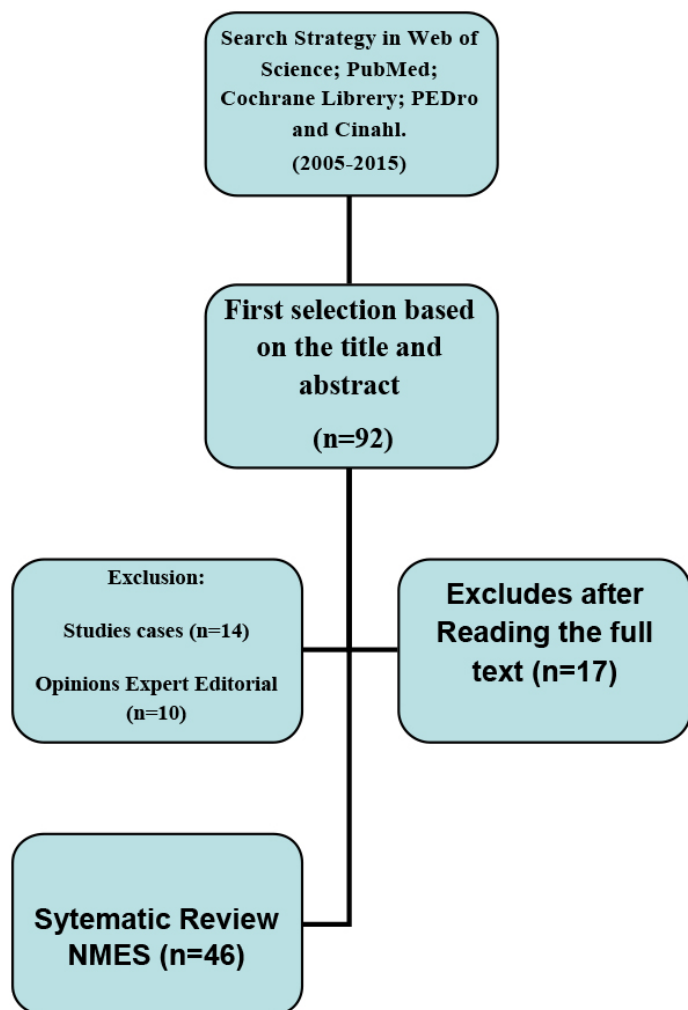
Classification and grading of different outcomes

The classification and qualification outcomes: classification level of evidence (Table 3); conduct and score of each item was performed by three independent raters – 1 Doctor of Physical Therapy, 1 Therapist working in Research and 1 Therapist with a Master in Scientific Evidence in Health Sciences. The evaluators ranked the search results by: the structure and function of the body; activities and participation; personal factors and environmental factors.

Level of evidence

The same independent evaluators rated the studies according to their level of evidence. Level I evidence is the most definitive in establishing causality, with further reduction of bias. Evidence levels IV-V can only allude to causality. The unweighted Kappa coefficient varied from 0.732 to 0.937.

In a second step, all discrepancies were discussed. The evaluators argued the reasons for the score given to reach a consensus. The final consensus was the score used in the summary tables. Within the categories, the assorted studies were put into tables. To compare the results and or point out relationships between certain parameters, extreme data was eliminated. To show the strength variances between pretesting, posttesting and retesting, all results have been converted into percentages. In references to significance levels or confidence intervals, an α -level of 0.05 was used, which corresponds to a 95% confidence interval. For correlation comparisons the level of significance was established at $p < 0.05$.

**Figure 2.** Flowchart of the review procedure.

on journal data bases such as JSCR. The other 40% were found through references within these studies. First, we rely on the title and abstracts of the resulting articles, where we obtained an initial selection of 92 studies. Then all items were read critically. The items that did not meet the inclusion criteria were removed. In addition, all studies, expert opinions and systematic reviews were excluded. As a final step, studies that formed the reference lists of all systematic reviews, and who met the inclusion criteria, were searched and analysed. The most questionable items were discussed with a second and third evaluator experts in the field. A total of 46 studies were included in this study (Figure 2).

Data classification

The review began by selecting a total of 46 studies. From this pool of investigations, all trials in which male and female subjects formed different training groups or in which more than one NMES group (with different NMES method) was trained or tested with different parameters were once again divided into individual trails. For example, studies investigated two types of NMES methods, the trials were split and each was sorted to a specific sub group (e.g. isometric NMES, combination NMES etc.).

Table 3. *Hierarchy of levels of evidence based on the types of research design (Moore et al., 2013)⁶.*

Level	Intervention of individual studies	Research design a single issue
I	- Review Systematic randomized controlled trials (RCTs). - RCTs Great with narrow confidence intervals (n> 100).	- Randomized Controlled trial (RCTs). - Design of AC treatment. - Design of concurrent or non-concurrent multiple baseline. - These designs can provide causal interference.
II	- RCTs Ones with wider confidence intervals (n <100). - The Systematic review of cohort studies. - Results Research (major ecological studies).	- Controlled-studies nonrandomized concurrent. - Interferences Limited grounds.
III	- The Cohort studies with concurrent control group. - The Systematic reviews of case-control studies.	- Not randomized, non-concurrent. - Interferences Limited grounds.
IV	- The Case series. - The Cohort studies without concurrent control group. - Case-control-studies.	- Not randomized controlled at least three phases (ABA, ABAB, BAB, etc.). - It only refers to the causal interference.
V	- The Expert opinion. - Case Study or report. - A Experts on the basis of theory or physiological research. - The Common-sense anecdotes.	- Controlled Nonrandomized AB. - Suggest causal interference that allow testing of ideas.

Table 4. *Parameters commonly used for the treatment / prevention of knee injuries (2004-2015).*

46 studies	
Pulse type	The most effective Interferential impulse is followed by biphasic pulse (more easily used by the acquisition); single phase; and Russian current.
Pulse shape	The most effective way to NMES is sinusoidal, although 48% of the studies used a square or rectangular symmetrical (ease of acquisition pulse shape), 27% of alternating sinusoidal pulse, and 15% with triangular pulses.
Pulse Width	On average, a pulse width of 261±132µs was used. A width of 200 mS-400µs was applied in 48% of study designs.
Pulse frequency	The frequency varied between 25-2500Hz. When NMES is applied it is possible to produce a block of muscle activity (muscle fatigue) due to failure propagation or depletion of neurotransmitters. So, we work in pursuit of fatigue and rapid recovery (average frequency 2500 Hz), or use a lower frequency to 50Hz for lower muscle fatigue associated with a much slower recovery (low frequency 40 Hz).
Intensity impulse	Must be the maximum tolerated (milliAmps).
Time Impulse	Varied between 3-60 seconds (time of contraction) and 4-180 seconds between pulses (Duty Cycle = 1: 3. Standard, but this relationship can be modified to accommodate patient needs and the treatment's objectives).

Table 5. *Descriptive Data Comparing Physical Therapy Workload With Total Workload for Physical Therapists Assigned to Brigade Combat Teams During Operation Iraqi Freedom/Operation Enduring Freedom From August 2005 to March 2011 (Moore et al., 2013)⁶.*

Description of Workload	Workload Data	%
Physical Therapy workload/brigade total workload	118.927/332.197	35,8
Physical Therapy new evaluations/physical therapy outpatient workload	48.879/118.927	41,1
Physical Therapy new evaluations seen through direct access	21.653/48.879	44,3
Soldiers returned to work treated by Physical Therapists	47.852/48.879	97,9

RESULTS

The analysis of the selected studies showed that more than half of the trials tested male subjects. Studies with exclusive female subjects or a mixed sample had a stake of 20%. All subjects were classified as healthy and unimpaired and had no history of injury in the tested muscle group. On average, 10.6 subjects were examined over an average of 5 weeks. However, the majority of the studies (68%) contained a stimulation period of 4-6 weeks. The number of training

sessions varied from 1-7 sessions per week. An average of 16.3 sessions was completed within the training period, with a duration of 17.6±10.7 minutes per session.

Parameters in NMES

After a thorough analysis of the scientific literature over the past 10 years, the parameters used in NMES should be:

Role of Military Physical Therapists in Recent Combat Campaigns

Now, we show quantitatively important of physiotherapy in the army from 2005 to 2011.

DISCUSSION

As a method of functional knee rehabilitation in soldiers, NMES represents a promising alternative to traditional exercises to systematically improve strength parameters and motor skills. Scientific evidence shows that subjects whose aim is to gain therapeutic or functional strength, combining NMES with controlled and directed exercise should work.

Size of the electrodes, waveform and associated parameters for NMES

Forrester & Petrofsky examined the effect of the size and shape of the electrode, waveform and associated pain response during NMES¹⁸. This research showed that there was little difference between the size or shape of the electrode and the development of quadriceps strength in a NMES. This was surprising because, intuitively, a larger electrode should recruit more motor units in the muscle since NMES was dispersed over a larger muscle area¹⁹. However, it was shown that the sine wave modulated type was more effective than stimulation by a square or rectangular wave in obtaining muscle contraction with significant potential recruitment²⁰.

Another factor to consider is the spacing of the electrodes in the NMES. Petrofsky et al. studied this stimulation with different frequencies, size of the electrodes, current amplitudes, and pulse widths. The results were that changes in the stimulation pulse width and frequency had little effect on the penetration depth of the current in the muscle but it induced pain. However, this does not mean that the wider pulse widths do not transfer more power to the motor nerves that innervate the muscles and therefore allow a strong muscle contraction^{21,22}. The parameters that influence the penetration of the current were:

1. The spacing of the electrodes alter the penetration depth: When the electrodes had a 10 cm or less of difference regardless if the electrode was large or small, the current was significantly higher in the central line between electrodes²³. Furthermore, the current penetration into the muscle was greater. Therefore, to stimulate a quadriceps muscle, the electrode placement must be specific and the distance between them must be small.

2. Stimulation by a sine wave has different current transfer characteristics compared to the rectangular wave stimulation: While on the skin, the change of sinusoidal or rectangular did not deliver any difference in currents; in muscle stimulation sine wave created between 25-50% more current than did stimulation by rectangular wave. This explanation may be related to the fat layer. The fat layer forms a dielectric strength because of its high electrical resistance; high capacitance is developed by the high conductivity of the skin and muscle driven by the separation of the fat^{24,25}. Therefore, the sine wave passes through a condenser without altering the energy

field, while a rectangular wave changes shape by passing through a filter capacitor and loses energy^{25,26}, which would lead to an increase in the amplitude and cause pain¹⁸.

Placement of electrodes: Comfortable quadriceps muscle contraction

Regarding the placement of the electrodes, the evidence confirms the influence of the positioning of the electrodes and their relationship with the perception of discomfort and/or pain during stimulation NMES, and the relationship between the depth of stimulation sites and mechanical-metabolic response-induced quadriceps muscle^{27,28}. The motor point stimulation on muscle causes increased muscle metabolic mechanical stress, which represents the basic factors for muscle strengthening and adaptation. It also means that the motor point stimulation causes the stimulus to be more bearable, avoiding rapid onset of fatigue induced by sustained tetanic stimulation^{27,29}.

The size of the electrode, as we have discussed above, is not directly related to the degree of muscle contraction or the perceived pain. But qualifying the latter, it is very important that the choice of electrodes is suitable to the area to be stimulated and if we use very small electrodes to stimulate a large area, the amplitude has to be high and can cause painful stimulation before reaching a sufficient quadriceps muscle contraction to allow strength training³⁰. Therefore the selection of appropriate electrode size is essential for comfortable stimulation, all with specific electrode placement on the muscle motor to reduce the required amplitude threshold point.

Signal analysis: Placement of electrodes at Point Motor vs Placement according to the book for the equipment

To analyse the signal, the contractile parameters were evaluated: peak contraction, tetanus tension and tension-time area, calculated as the area between the baseline and the voltage signal^{27,28}. To study the metabolic disturbances induced by contractions elicited with both forms of stimulation, oxy-hemoglobin (O₂Hb) was measured, the deoxy-hemoglobin (HHb), the tissue oxygenation index (TOI), and the total index normalized hemoglobin (THI). Referring to the baseline, the greater the corresponding negative change during contraction values were O₂Hb, TOI and THI; and corresponding to the largest positive change values during the recovery period were HHb and THI²⁷. So it is shown that when the motor point is stimulated, mechanical and metabolic stress on the quadriceps muscle is greater²⁷.

The method of stimulation is a key factor in determining the muscle induced functional improvements NMES. Unlike when following the instructions which come with the equipment, which is adopted by most professional and non-professional users, the mode motor point stimulation elicited significantly higher mechanical responses evaluated by the peak voltage during single twitches; maximum tetanic tension; and the area under the time-voltage curve²⁷. In particular, the voltage-time area has proved to be adequate for estimating the actual work performed by the motor unit recruitment parameter and, therefore, to predict the effectiveness of quadriceps muscle contraction. The scientific evidence says that this area is pro-

portional to the energy used for the contraction of skeletal muscle fibres during brief periods of isometric activity³¹. On this basis, optimal stimulation is obtained when a contraction (power) is reached during stimulation of the motor point of the quadriceps muscle¹.

The motor point stimulation showed statistically significant changes in metabolic parameters when compared to the challenges suggested by a guide that comes with the NMES equipment³². The energy required to maintain ATP turnover during muscle contraction is initially derived from immediate intramuscular phosphocreatine subsequently restored in the recovery phase by oxidative metabolism³³. The higher oxygen consumption after muscle contraction, the greater the energy expenditure during the following quadriceps muscle contractions. At the point when the motor is energized, HHB increased during recovery, suggesting a higher metabolic stress²⁷. Moreover, considering that the regulation of muscle perfusion depends proportionally on the local release of metabolites automatic adaptation hyperemic response was observed in the recovery phase³⁴. The decrease in tissue oxygen saturation during contraction has been attributed to improved cellular uptake by mitochondria oxygen as resulting from increased metabolism of the active motor units and intramuscular increased pressure reduces blood supply and oxygen in muscle fibres³⁴.

TENS stimulation protocol

One of the most used in treatment by electrical equipment is the TENS strengthening. Its acquisition and effectiveness/cost make it an item widely used by physiotherapists^{35,36}. After reviewing recent studies, we can see that TENS parameters vary between studies. Pulse frequencies ranged from 25 to 100 Hz; phase duration ranged from 140-600 milliseconds (ms), pulsed wave varied between monophasic and biphasic symmetrical. Similarly, therapy times ranged from 15-60 minutes per day, 3-5 days a week, and between 4-12 weeks of treatment. Despite this variation in parameters, using symmetrical biphasic current pulses, preferably using as benchmarks between 250-400 ms duration of phase with stimulation frequencies between 40-80 Hz and the highest intensity tolerated by the subject, all suggested it as the ideal intervention for quadriceps muscle strengthening³⁷, as the muscle work is assimilated to that made with regular exercises to improve strength levels.

Immune response during and after the electrical capacity by NMES

The proper functioning of the immune system is essential for good health. In recent years, great effort has been invested in clarifying the possible health risks from electromagnetic fields of the environment and the different artificial sources³⁸. NMES is used as a complementary tool for muscle strengthening, either in clinical practice or for preventive purposes. The stimulation parameters to test the influence of NMES in the immunology system were measured by monophasic rectangular pulses of 0.3 ms width and frequency of 20 Hz³⁹. The intensity of electrical stimulation remained below the pain threshold (tolerable limit – not tolerable). This was enough to cause a contraction of the muscles stimulated. Electrical stimulation was cyclic (7seg / 7seg), lasting 20 minutes.

There was no statistically significant change or clinically significant effect on the immunological changes after application of NMES⁴⁰:

- Biochemical Determination of sodium, potassium, calcium, chloride, glucose, urea, creatinine, creatine kinase, cortisol and C-reactive protein (CRP).
- Differential white blood cells (leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes).
- Determination of the lymphocytes with the following characteristics: CD3, CD19, CD4, CD8, CD4 / CD8, HLA-DR / CD3, CD56 + CD4 + CD25 + (Th reg), CD25 + CD3 +, CD4 + CD25 +, CD25 + CD8 +, CD69 + CD3 +, CD4 + CD69 +, CD8 + CD69 +.
- Test phagocytosis of FITC-labelled neutrophil granulocytes *E. coli* (FTG), proof of phagocytosis of monocytes with FITC labeled *E. coli* (FTM).
- Test *E. coli* oxidative cleavage of neutrophilic granulocytes stimulated with dihydrorhodamine 123 (ECG).
- Test oxidative cleavage of *E. coli* stimulates monocytes with dihydrorhodamine 123 (ECM).

Electrical stimulation resulted in the acceleration of immune processes (IgM, IgG, IgA, T and B lymphocytes) activity and regenerative processes. As NMES can be used in healthy people for preventive purposes, and people affected by muscle disease for therapeutic purposes⁴¹, this leads to the certain conclusion that treatment with NMES does not produce significant physiological changes in the immune system.

Influence of gender on NMES

NMES should be similar to the response of the subject's voluntary contractions^{42,43}. NMES response can be determined by the intrinsic properties of the individual tissue^{18,24-26,41,44,45}. Because men tend to have a higher proportion of muscle mass and a lower proportion of fat tissue they may be more sensitive to NMES⁴⁶. Some studies with healthy individuals have examined gender differences in terms of strength induced by NMES and tolerance to the intensity of the current, where it has been shown that male subjects tolerate stronger contractions with electrical NMES than women⁴⁶. However, when the strength of the electrical contraction was expressed in terms of a percentage of maximum voluntary isometric contraction and strength gain, no gender differences were demonstrated. All force measurements increased significantly over time in men and women, and the pattern of habituation to the current intensity was similar for both genders^{41,44,46}.

There is a need to put Army physical therapists in either combat zone?

The answer would be no if strictly utilized as a prescription service with the use of historical definitions of long-term rehabilitation. However, using the sports medicine model, US Army physical therapists were deemed to be a valuable asset to not only the medical team but equally to the warfighters because of their ability to prevent,

diagnose, and manage musculoskeletal injuries while providing an opportunity for the orthopedic surgeons to focus on the multi-trauma surgical cases associated with a war zone.

What Does It All Mean?

Military physical therapists do not practice independently but work interdependently with orthopaedic surgeons, family medicine and emergency care physicians, and physician assistants to help ensure optimal outcomes for military service members and beneficiaries⁵. By functioning in a primary care direct access role to manage orthopedic and musculoskeletal injuries, military physical therapists are able to work more efficiently and effectively, reducing excessive patient visits, initiating evidence-based rehabilitation closer to the location and time of injury, while ensuring that serious injuries are expedited to orthopedic surgeons⁵. This close working relationship between the physical therapists and all credentialed providers enables the physical therapists to autonomously manage musculoskeletal injuries, providing the orthopaedic surgeons, family medicine, and emergency department physicians the opportunity to treat patients with more complex surgical and medical problems. The management of musculoskeletal injuries over several decades by military physical therapists within their respective stateside hospitals enabled these providers an easy transition to administering the same high level of evidencebased care in Iraq and Afghanistan^{1,7}. "Sports medicine" is an eclectic term, with no medical profession having exclusive rights to the name. Military physical therapists have long practiced sports medicine in their primary care direct access role for managing musculoskeletal injuries, both in stateside hospitals and now combat¹⁻⁴. We suggest most physical therapists serving their patient population in the management of musculoskeletal injuries through primary care direct access are practicing sports medicine without calling it such. The premise that this level of practice is effective is anecdotally supported by the descriptive musculoskeletal injuries and direct access data reflecting the value added benefit of physical therapists to the team of physicians and other providers in the CSH, plus the physicians and physician assistants in BCTs and battalion aid stations⁷. We additionally propose that the efficacy for rehabilitation in an austere environment allows the tactical athlete to continue working in their deployed assignments while reducing the need to medically evacuate those with nonemergent findings. It is further supported when one looks at the high percentages of patients returned to duty⁷.

CONCLUSIONS

The presence of physiotherapy as a discipline in the army is very important. However, the more important point is that whatever the method used in physical therapy, the cost of evacuating even a single service member is substantial, thus assessing opportunities to retain and rehabilitate service members in theater so that they can return to duty as quickly as possible should be a paramount health care priority.

As a method of functional knee rehabilitation, NMES proves effective in achieving the therapeutic/preventive objectives. Malpractice (not stimulating the motor point, distance and size of the erroneous electrodes,...) is the most common factor for poor perfor-

mance in daily practice. After a thorough analysis of the scientific literature over the past 10 years, the parameters used in effective NMES are found to be: Interferential sinusoidal pulse (2500Hz) or symmetrical biphasic (40 Hz); with a pulse width of $261 \pm 132\mu\text{s}$; the intensity should be the maximum tolerated; and stimulation time varied between 3-60 seconds and 4-180 seconds rest (Duty Cycle = 1: 3 Standard).

Funding: The authors, their immediate families, and any research foundations with which they are affiliated have not received any financial payments or other benefits from any commercial entity related to the subject of this article.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Moore JH, Goss DL, Baxter RE, et al. *Clinical diagnostic accuracy and magnetic resonance imaging of patients referred by physical therapists, orthopaedic surgeons and non-orthopaedic providers. J Orthop Sports Phys Ther.* 2005;25:67-71.
2. Moore JH, McMillian DJ, Rosenthal MD, Weishaar MD. *Risk determination for patients with direct access to physical therapy in military health care facilities. J Orthop Sports Phys Ther.* 2005;35:674-678.
3. Childs JD, Whitman JM, Sizer PS, et al. *A description of physical therapists' knowledge in managing musculoskeletal conditions. BMC Musculoskel Disord.* 2005;6: 32.
4. Childs JD, Whitman JM, Puglia ML, et al. Knowledge in managing musculoskeletal conditions and educational preparation of physical therapists in the uniformed services. *Mil Med.* 2007;172:4:440-445.
5. Moore JH, Goffar SL, Teyhen DS, Pendergrass TL, Childs JD, Ficke JR. The role of U.S. military physical therapists during recent combat campaigns. *Phys Ther.* 2013 Sep;93(9):1268-75. doi: 10.2522/ptj.20120136. Epub 2013 May 2.
6. Rosenthal MD, Moore JH, DeBerardino TM. *Diagnosis of medial knee pain: atypical stress fracture about the knee joint. J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36:526-534.
7. Ambulatory visits among members of the active component, U.S. Armed Forces, 2010. *MSMR.* 2010;18:16-21.
8. Causes of medical evacuations from Operations Iraqi Freedom (OIF), New Dawn (OND), and Enduring Freedom (OEF), active and reserve components, U.S. Armed Forces, October 2001-September 2010. *MSMR.* 2011;18:2-7.
9. Maffiuletti NA. *Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation.* *Eur J Appl Physiol.* 2010; 09;110(2):223-234.
10. Monaghan B, Caulfield B, O'Mathúna D.P. *Surface neuromuscular electrical stimulation for quadriceps strengthening pre and post total knee replacement.* The Cochrane database of systematic reviews, 2010. (1):1.
11. Tok F, Aydemir K, Peker F, Safaz I, Taşkınatan MA, Özgül A. *The effects of electrical stimulation combined with continuous passive motion versus isometric exercise on symptoms, functional capacity, quality of life and balance in knee osteoarthritis: randomized clinical trial.* *Rheumatol Int.* 2011; 02;31(2):177-181.
12. Vaz MA, Baroni BM, Geremia JM, Lanferdini F, Mayer A, Arampatzis A. *Neuromuscular electrical stimulation (NMES) reduces structural and functional losses of quadriceps muscle and improves health status in patients with knee osteoarthritis.* *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society.* 2013; 04;31(4):511-516.
13. Walls RJ, McHugh G, O'Gorman D.J., Moynan NM, O'Byrne J.M. *Effects of preoperative neuromuscular electrical stimulation on quadriceps strength and functional recovery in total knee arthroplasty. A pilot study.* *BMC musculoskeletal disorders* 2010;11:119.
14. Zeni JA, Snyder-Mackler L. *Early postoperative measures predict 1- and 2-year outcomes after unilateral total knee arthroplasty: importance of contralateral limb strength.* *Phys Ther.* 2010. 01;90(1):43-54.
15. Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. *Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial.* *Clin Rehabil.* 2013; 03;27(3):246-257.

16. Bruce-Brand R, Walls RJ, Ong JC, Emerson BS, O'Byrne J.M., Moyna NM. *Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial*. BMC musculoskeletal disorders, 2012;13:118.
17. Dângelo JG, Fattini CA. *Human Anatomy and systemic Segment*. ed. Rio de Janeiro 2007: Atheneu.
18. Forrester B, Petrofsky JS. *Effect of electrode size and shape on electrical stimulation*. Eur J Appl Physiol., 2004; 4:346–354
19. Hoffman LR, Field-Fote EC. *Cortical reorganization following bimanual training and somatosensory stimulation in cervical spinal cord injury: a case report*. Phys Ther., 2007; 87:208–223.
20. McDonnell MN, Ridding MC. *Afferent stimulation facilitates performance on a novel motor task*. Exp Brain Res., 2006; 170:109–115.
21. Petrofsky J., Prowse M., Bain M., Ebilane, E., Suh, H.J., Batt J., Lawson, D., Hernandez, V., Abdo, A., Yang, T., Mendoz, E., Collins, K., Laymon, M. *Estimation of the distribution of intramuscular current during electrical stimulation of the quadriceps muscle*. Eur J Appl Physiol., 2008; 103:265–273 DOI 10.1007/s00421-008-0700-3.
22. Thrasher A, Graham GM, Popovic MR. *Reducing muscle fatigue due to functional electrical stimulation using random modulation of stimulation parameters*. Artif Organs., 2005; 29(6):453–458.
23. Kleim JA. *Neural plasticity and neurorehabilitation: teaching the new brain old tricks*. J Commun Disord., 2011; 44:521–528.
24. Petrofsky JS, Lawson D, Suh HJ, Batt J. *Effects of a 2, 3, and 4 electrode stimulator design on current dispersion on the surface and into the limb during electrical stimulation in controls and patients with wounds*. J Med Eng Technol., 2007.
25. Zhu F, Leonard EF, Levin NW. *Body composition modeling in the calf using an equivalent circuit model of multi-frequency bioimpedance analysis*. Physiol Meas., 2005; 26(2):S133–S143.
26. Hewett P. *Electric current, chap 23*. In: *Conceptual physics*. Addison Wesley, 2006. St Petersburg.
27. Gobbo, M., Gaffurini, P., Bissolotti, L., Esposito, F., Orizio, C. *Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation: influence of electrode positioning and stimulus amplitude settings on muscle response*. Eur J Appl Physiol., 2011; 111:2451–2459 DOI 10.1007/s00421-011-2047-4.
28. Lions GM, Leane GE, Clarke-Moloney M, O'Brien JV, Grace PA. *An investigation of the effect of electrode size and electrode location on comfort during stimulation of the gastrocnemius muscle*. Med Eng Phys., 2004; 26:873–878.
29. Kitago T, Mazzocchio R, Liuzzi G, Cohen LG. *Modulation of H-reflex excitability by tetanic stimulation*. Clin Neurophysiol., 2004; 115:858–861.
30. Robinson A, Snyder-Mackler L. *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*. 3rd ed. Baltimore, MD 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Lochynski D, Celichowski J, Korman P, Raglewska P. *Changes of motor unit contractile output during repeated activity*. Acta Neurobiol Exp., 2007; 67:23–33.
32. Barsi GI, Popovic DB, Tarkka IM, Sinkjaer T, Grey MJ. *Cortical excitability changes following grasping exercise augmented with electrical stimulation*. Exp Brain Res, 2008; 191:57–66.
33. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. *Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans*. J Biomed Opt., 2007; 12(6):62–105.
34. Cettolo V, Ferrari M, Biasini V, Quaresima V. *Vastus lateralis O₂ desaturation in response to fast and short maximal contraction*. Med Sci Sports Exerc, 2007; 39:1949–1959.
35. De Kroon JR, Ijzerman MJ, Lankhorst GJ, Zilvold G. *Electrical stimulation of the upper limb in stroke. Stimulation of the extensors of the hand vs. alternate stimulation of flexors and extensors*. Am J Phys Med Rehabil, 2004; 83: 592–600.
36. Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ. *Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke*. Exp Brain Res. 2004;154:450–460.
37. Johnson M, Martinson M. *Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a metaanalysis of randomized controlled trials*. Pain, 2007; 130:157–165.
38. Sheffler LR, Chae J. *Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation*. Muscle Nerve, 2007; 35:562–590.
39. Dehail P, Duclos C, Barat M. *Electrical stimulation and muscle strengthening*. Ann Readapt Med Phys, 2008; 51(6):441–451.
40. Stevens JE, Mizner RL, Snyder-Mackler L. *Neuromuscular electrical stimulation for quadriceps muscle strengthening after bilateral total knee arthroplasty: a case series*. J Orthop Sports Phys Ther, 2004; 34(1):21–29.
41. Petrofsky J. *The effect of the subcutaneous fat on the transfer of current through skin and into muscle*. Med Eng Phys., 2008;30:1168–76 22.
42. Alon G, Smith GV. *Tolerance and conditioning to neuro-muscular electrical stimulation within and between sessions and gender*. J Sport Sci Med, 2005; 4:395–405.
43. Vanderthommen M, Duchateau J. *Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system*. Exerc Sport Sci Rev- 2007; 35:180–5.
44. Petrofsky J, Laymon M, Prowse M. *The transfer of current through skin and muscle during electrical stimulation with sine, square, Russian and interferential waveforms*. J Med Eng Technol. 2009;33: 170–81.
45. Sujith OK. *Functional electrical stimulation in neurological disorders*. Eur J Neurol., 2008; 15: 437–444.
46. Maffiuletti NA, Herrero AJ, Jubeau M. *Differences in electrical stimulation thresholds between men and women*. Ann Neurol. 2008;63:507–12.

Acroqueratosis Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)

Lorente Luna M.¹, Vidal Asensi S.², López Galán C.³*Sanid. mil. 2015; 71 (4): 247-248; ISSN: 1887-8571*

RESUMEN

La acroqueratosis paraneoplásica o Síndrome de Bazex es una dermatosis infrecuente, habitualmente asociada a neoplasias de los tractos respiratorio superior y gastrointestinal. En muchos casos precede al diagnóstico del tumor subyacente, por lo que su reconocimiento es de suma importancia.

PALABRAS CLAVE: Acroqueratosis paraneoplásica, Síndrome de Bazex, dermatosis psoriasiforme.

Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex Syndrome)

SUMMARY: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex Syndrome) is a rare dermatosis, usually associated with neoplasms of the upper respiratory and gastrointestinal tracts. Often precedes diagnosis of the underlying tumor, so its recognition is mandatory.

KEYWORDS: Acrokeratosis paraneoplastica, Bazex Syndrome, psoriasiform dermatosis.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 83 años con antecedente de adenocarcinoma de pulmón T3N0M0 tratado mediante cirugía y radioterapia en 2013 y con posterior recaída en 2014. Consultó por lesiones cutáneas eritemato-descamativas bien delimitadas de inicio en dorso de manos (fig.1a)



Figura 1a. Imagen clínica. Pápulas y placas eritematosas, con superficie descamativa e hiperqueratósica con distrofia ungueal importante. Nótese la coloración amarillenta deslustrada, la hiperqueratosis y onicosis distal que afecta a todas las uñas de las manos.

y pabellones auriculares que se extendieron a tronco (fig. 1b) y extremidades. El estudio histológico reveló hiperplasia psoriasiforme, con paraqueratosis y migración de neutrófilos hacia la epidermis y discreto infiltrado inflamatorio perivascular en dermis papilar (fig.2a, 2b y 2c), sin identificación de agentes infecciosos compatible con el diagnóstico de acroqueratosis paraneoplásica. Se pautó tratamiento tópico sintomático con corticoide tópico y vaselina salicilica con mejoría parcial de las lesiones.

DISCUSIÓN

La acroqueratosis paraneoplásica fue descrita por Bazex en 1965¹ y se considera una dermatosis infrecuente, con menos de 170 casos descritos². Se asocia habitualmente a neoplasias de los tractos respiratorio superior y gastrointestinal, aunque también se ha asociado con menor frecuencia a neoplasias pulmonares, de próstata



Figura 1b. Imagen clínica. Extensión de las lesiones eritemato-descamativas e hiperqueratósicas en espalda.

¹ FEA. Servicio de Dermatología.

² Tcol. Médico. Servicio de Dermatología.

³ Cte. Médico. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Dra. Mónica Lorente Luna. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Dermatología. Edificio de Mínimos, planta 2. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. m.lorente.luna@gmail.com; mlorlun@mde.es

Recibido: 8 de junio de 2015

Aceptado: 2 de julio de 2015

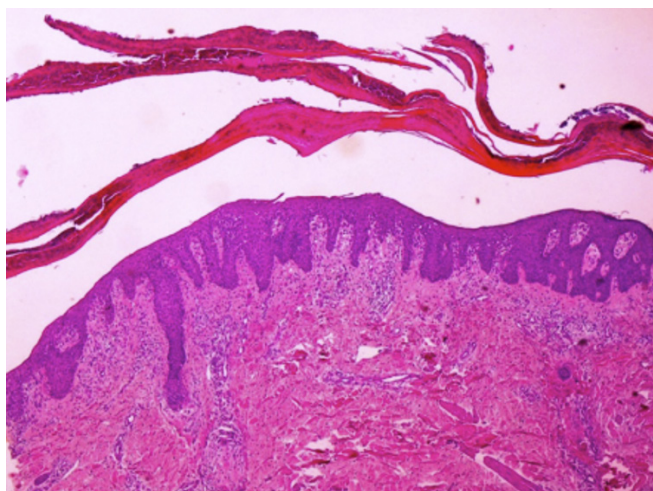


Figura 2a. H-E: panorámica. Hiperplasia psoriasiforme, en la unión dermoepidérmica se aprecia adelgazamiento de la placa suprapapilar. (4x).

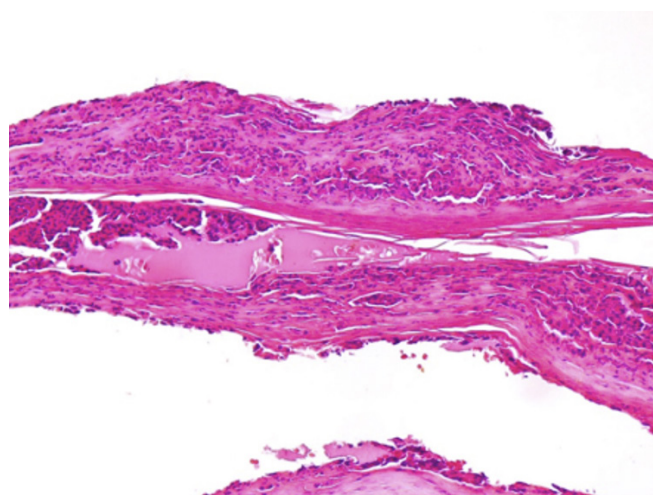


Figura 2b. H-E: detalle del estrato córneo. Paraqueratosis y presencia de neutrófilos. (20x).

y de forma aislada a neoplasias gástricas, tímicas y de médula ósea entre otras^{3,4}. Afecta en su mayoría a varones de edad media.

Los síntomas cutáneos preceden al diagnóstico del tumor en más del 60%^{2,6} y se suelen acompañar de adenopatías regionales⁵. Su patogenia continúa sin dilucidarse. Se han postulado como mecanismos la reactividad cruzada entre antígenos del tumor y de la piel que generaría una respuesta de las células T y también la producción de factores de crecimiento por parte del tumor, que favorecerían la aparición de las lesiones hiperqueratósicas². Se distinguen 3 estadios clínicos¹; en el estadio 1 aparecen lesiones psoriasiformes en manos y pies, pabellones auriculares y dorso nasal. En el estadio 2 se añade queratodermia palmoplantar y aumento de la extensión. En el estadio 3 las lesiones son generalizadas. Las lesiones cutáneas son habitualmente asintomáticas⁵. En fototipos altos la hiperpigmentación es un hallazgo predominante. La afectación ungueal supera el 75%, con hiperqueratosis subungueal, estrías longitudinales y coloración amarillenta^{3,6}.

El diagnóstico es clínico ya que la histología no es específica. Los hallazgos clásicos incluyen hiperqueratosis con paraqueratosis,

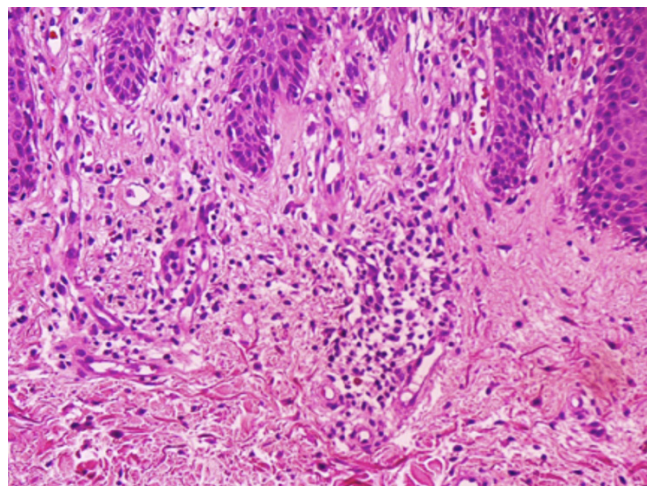


Figura 2c. H-E: detalle de la dermis papilar. Edema intersticial y dilatación de capilares con discreto infiltrado inflamatorio perivascular de predominio mononuclear con aislados neutrófilos. (40x).

acantosis e infiltrados inflamatorios perivasculares, necrosis de queratinocitos y degeneración vacuolar de la membrana basal, a veces indistinguibles de la psoriasis o el eczema crónico^{3,5}.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras dermatosis eritemato-escamosas, como la psoriasis, el eccema resistente a tratamiento y las micosis superficiales⁴. Si se presenta en pacientes mayores de 60 años se deben considerar también las toxicodermias psoriasiformes y la micosis fungoide³. Ante un paciente con sospecha de acroqueratosis paraneoplásica y sin neoplasia previa subyacente, se deben solicitar una radiografía de tórax, analítica sanguínea con bioquímica hepática, renal, perfil férrico y velocidad de sedimentación globular, una exploración otorrinolaringológica completa y sangre oculta en heces. El resto de estudios complementarios deben ir dirigidos en función de la sospecha clínica y los hallazgos obtenidos en las exploraciones previas⁴. Para la resolución de las lesiones es fundamental el tratamiento de la neoplasia subyacente.

El síndrome de Bazex es una entidad habitualmente refractaria a los tratamientos⁶. Como terapias sintomáticas, se han utilizado los corticoides tópicos y sistémicos, el ácido salicílico, los análogos de la vitamina D, los retinoides tópicos y sistémicos y la fototerapia con respuesta variable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazex A, Salvador R, Dupré A, Christol B. Syndrome paranéoplasique à type d'hyperkératose des extrémités. Guérison après le traitement de l'épithélioma laryngé. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1965;72: 182.
2. Tay LK, Pang SM. Late-onset acrokeratosis paraneoplastica of Bazex associated with metastatic adenocarcinoma of the colon. *Cutis*. 2014;93:E3-5.
3. Bolognia JL. Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. *Semin Dermatol* 1995; 14: 84-89.
4. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, Lázaro P. Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005;19:340-4.
5. Poligone B, Christensen SR, Lazova R, Heald PW. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Lancet*. 2007 10;369:530.
6. Fleming JD, Stefanato CM, Attard NR. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:955-6.

Paniculitis septal y síndrome de Löfgren en varón de 39 años

López Soberón. E.¹, Menéndez Martínez M^aA.², Fernández Bermejo L.³, Jareño Esteban JJ.⁴

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 249-251; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 39 años con un cuadro de tumefacción dolorosa de color rojo violáceo en el dorso de los miembros inferiores, fiebre y adenopatías hiliares bilaterales. Se realizó biopsia de las lesiones cutáneas y de las adenopatías mediastínicas, obteniéndose el diagnóstico de eritema nodoso y sarcoidosis respectivamente. La asociación de estos hallazgos clínicos y anatomopatológicos hicieron posible el diagnóstico de Síndrome de Löfgren.

PALABRAS CLAVE: Paniculitis septal, Eritema nodoso, Sarcoidosis, Síndrome de Löfgren.

Septal Panniculitis and Löfgren's syndrome in a 39 year- old male

SUMMARY: Case report is about a 39 year- old male with a clinical profile of painful swelling purplish red at the back of lower limbs, fever and bilateral, hilar lymphadenopathy. Biopsy of skin lesions and mediastinal lymph nodes was performed, resulting in the diagnosis of sarcoidosis and erythema nodosum respectively. The association of these clinical and pathological findings made possible the diagnosis of Löfgren syndrome.

KEYWORDS: Septal Panniculitis, erythema nodosum, Sarcoidosis, Löfgren's syndrome.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la aparición de granulomas no caseificantes. Los órganos que se afectan con mayor frecuencia son el pulmón (más del 90 % de los casos), la piel y los ojos. Entre las lesiones dermatológicas clásicas se incluyen las maculopapulosas, hiperpigmentación e hipopigmentación, nódulos subcutáneos, formación de queloides, lupus pernio y el eritema nodoso, una manifestación no específica de la enfermedad pero que asociado a otros hallazgos puede orientar hacia su diagnóstico. El curso clínico es progresivo, aunque se suelen alternar recaídas con periodos de remisión. El síndrome de Löfgren es una forma de sarcoidosis caracterizada por la asociación de eritema nodoso (EN), adenopatías hiliares bilaterales y artritis o artralgiás^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Un varón de 39 años, no fumador, originario de Perú, residente en España en los últimos 8 años, sin antecedentes médicos de interés presentaba 2 semanas antes de su ingreso en nuestro Servicio un cuadro de tumefacción dolorosa de color violáceo en el dorso del

miembro inferior izquierdo que progresó a la cara anterior de la pierna tras un traumatismo mínimo en la zona. La lesión no mejoró a pesar de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. Una semana después comenzó con los mismos síntomas en el miembro inferior derecho, añadiéndose fiebre termometrada de hasta 39°C. En la exploración el paciente se encontraba afebril, no se palpaban adenopatías, la auscultación pulmonar y cardíaca eran normales, en el abdomen no se apreciaban datos de interés. En la exploración de las extremidades inferiores destacaba un eritema y edema de borde no definido en cara anterior y lateral de ambos miembros hasta las rodillas, más evidente en el izquierdo, doloroso a la presión y sin inflamación articular.

En la analítica se observaba una leucocitosis de 21.000 / ml con neutrofilia y linfopenia, velocidad de sedimentación: 67 mm / h, proteína C reactiva: 24,48 mg / dl y aumento de los reactantes de fase aguda. La radiografía postero-anterior de tórax revelaba una lesión nodular de 2,2 cm de diámetro en hilio izquierdo, sugestiva de adenopatía hilar. Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos, la serología a virus de Hepatitis A, B y C, borrelia, rickettsia conorii, coxiella, virus de Epstein Barr, y citomegalovirus no aportaba datos concordantes con infección aguda. Los BAAR y cultivos de esputo en medios habituales y el Mantoux fueron negativos. Se realizó un TC toraco-abdomino-pélvico en el que se pusieron de manifiesto adenopatías mediastínicas de tamaño significativo a nivel paratraqueal derecho, pretraqueal y perivascular e hilar bilateral de naturaleza indeterminada. Adyacente a la cúpula diafragmática y a nivel de los segmentos basales del LII, se observó una imagen pseudonodular de unos 2,2 cm de diámetro anteroposterior, de aspecto inflamatorio, sin poderse descartar otras posibilidades. Ambas cisuras mayores presentaban aspecto engrosado con pequeña cuña de líquido en el lado derecho.

Se realizó una fibrobroncoscopia con toma de broncoaspirado (BAS), lavado broncoalveolar (LBA), biopsia bronquial y trans-bronquial. El LBA reveló una celularidad de predominio linfocitario

¹ Cap. Médico. Servicio de Cardiología.

² FEA. Servicio de Medicina interna.

³ MIR. Servicio de Medicina interna.

⁴ FEA. Servicio de Neumología.

Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Dra. Eurne López Soberón. Servicio De Cardiología. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Glorieta del Ejército 1. Madrid 28047. elop-sob@fm.mde.es

Recibido: 3 de marzo de 2015

Aceptado: 8 de agosto de 2015

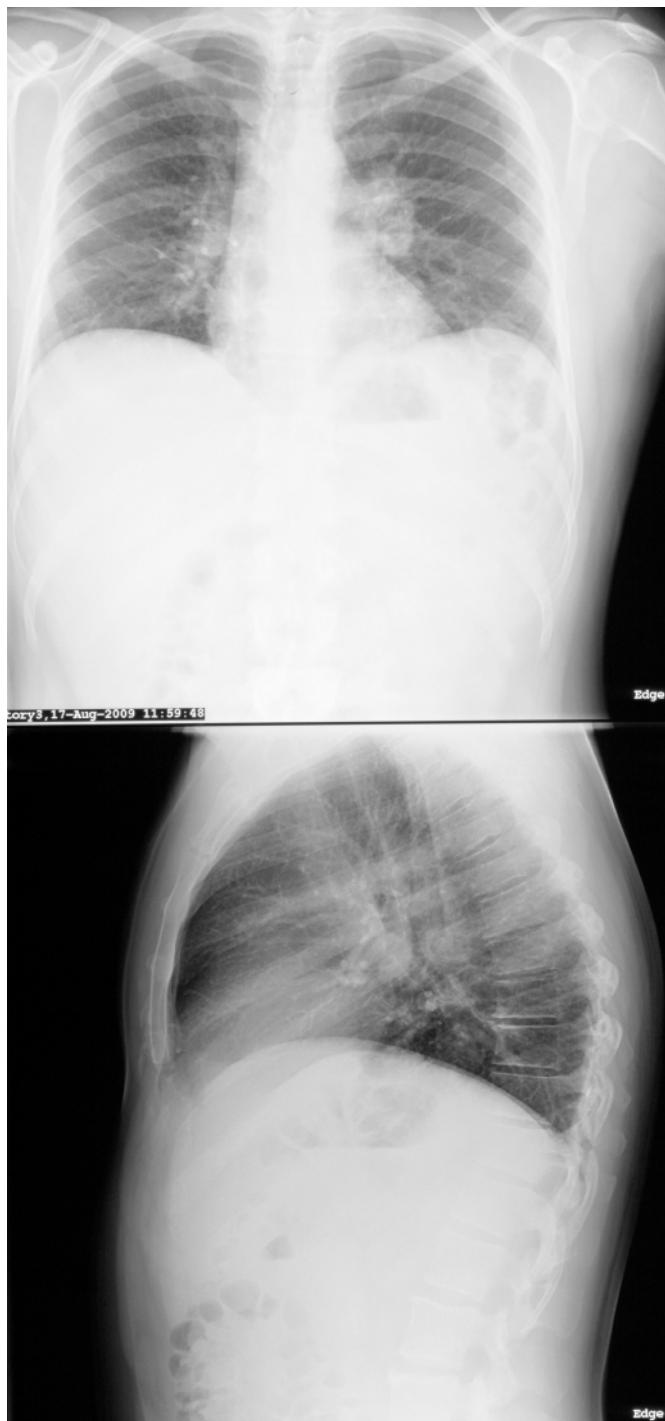


Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax y lateral con lesión nodular de 2,2 cm de diámetro en hilio izquierdo, sugestiva de adenopatía hilar.

con un cociente CD4/CD8 > 3,5 y la biopsia bronquial y transbronquial reveló un epitelio respiratorio maduro, con glándulas mucosas y acúmulos linfoides aislados en la lámina propia. No se encontraron elementos granulomatosos ni sugerentes de malignidad. Se realizó una mediastinoscopia con biopsia de una adenopatía paratraqueal derecha que mostró un ganglio linfático ocupado en su mayor parte por granulomas de tipo sarcoides, pequeños y coalescentes, con densa corona linfocitaria y sin necrosis central, no objetivándose estructuras bacilares, compatible con linfadenitis granulomatosa,

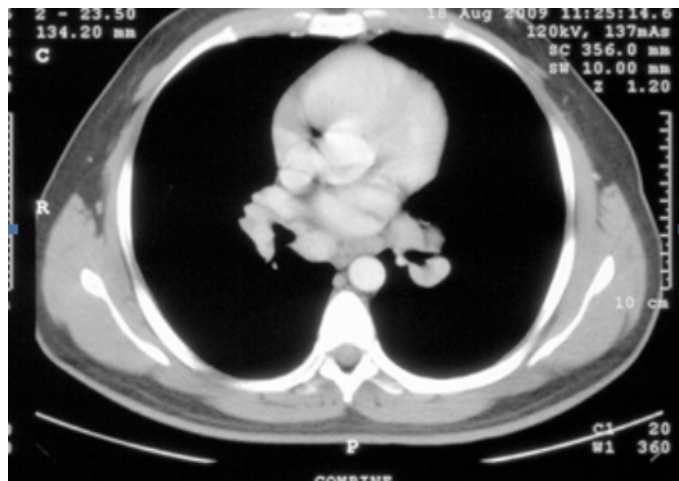


Figura 2. TAC torácico con presencia de adenopatías mediastínicas hiliares bilaterales.



Figura 3. Lesiones cutáneas compatibles con eritema nodoso.

sarcoidosis. Se tomó una muestra de piel, cuya histología mostró un nódulo inflamatorio en tejido celular subcutáneo constituido por histiocitos, algunos con aspecto epitelioides, polimorfonucleares, neutrófilos y linfocitos aislados, compatible con eritema nodoso. La espirometría y la difusión pulmonar fueron normales así como el fondo de ojo.

Ante los hallazgos clínicos y la biopsia compatible con granuloma sarcoides se instauró tratamiento con corticoides.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida. Su incidencia varía en función de edad, sexo, raza y zona geográfica, estimándose en 16,5/100.000 en hombres y 19/100.000 en mujeres. Es más frecuente por tanto en mujeres y en la raza negra que en población caucásiana^{1,2}.

En 1953 Löfgren estudió una serie de 212 pacientes adultos, diagnosticados de sarcoidosis, que presentaban adenopatías hiliares bilaterales, eritema nudoso al comienzo de la enfermedad, y afectación articular con dolor e inflamación, considerándola una forma de presentación aguda benigna de sarcoidosis, que denominó Síndrome de Löfgren^{2,3}.

En nuestro país han sido publicados varios estudios retrospectivos que revelan un predominio en mujeres (64%), con edad media de 42 años y en el 60% de los casos se manifiesta con la triada clásica de la enfermedad^{4,5}. En los varones es más frecuente la afectación articular que el eritema nodoso, lo que reflejaría polimorfismos de la enfermedad^{6,7}. En pocas ocasiones se requiere una confirmación histológica para su diagnóstico. En nuestro caso presentamos un varón natural de Perú, con manifestaciones clínicas de Síndrome de Löfgren, lo que no es habitual en nuestro medio. Esto nos obligó a la realización de técnicas de diagnóstico, incluyendo broncoscopia, mediastinoscopia y biopsia cutánea, que confirmó el diagnóstico.

El Síndrome de Löfgren presenta diferencias analíticas respecto a las formas crónicas de sarcoidosis. Así, la enzima convertidora de angiotensina A (ECA), ampliamente utilizada en el diagnóstico, está disminuida o normal en este síndrome e incrementada en las sarcoidosis de larga evolución^{1,8}. También en algunos estudios se ha observado elevación de la proteína C reactiva (PCR), llevando a la especulación sobre un posible efecto protector de la PCR en las formas benignas de sarcoidosis como el síndrome de Löfgren². Recientemente en el síndrome de Löfgren se ha descrito la asociación con el antígeno HLA-DQB1*0201 y polimorfismos específicos del receptor de la citoquina 2 (CCR2) ligados a un buen pronóstico⁸.

En general dos tercios de los pacientes con sarcoidosis presentan regresión de la enfermedad en el curso de uno a tres años de forma espontánea o con tratamiento.

El eritema nodoso es una manifestación con buena respuesta al tratamiento con corticoides como ocurrió en el caso que presentamos, pero los antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, colchicina, etc.) han sido también utilizados con éxito^{9,10}.

Finalmente podemos concluir que el síndrome de Löfgren es una variante benigna de sarcoidosis con un patrón clínico característico que en pocas ocasiones requiere confirmación histológica y tiene un buen pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Terestein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
2. Paucar K, Del Solar M, Bravo F, Salomón M, Puell L, Fera K, Ramos C, Giglio P. Sarcoidosis: Síndrome de Löfgren. *Folia Dermatológica Perú*. 2011; 22(2): 107-113.
3. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:40-4.
4. Maña J, Gomez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J et al. Löfgren's syndrome revisited: A study of 186 patients. *Am J Med*. 1999;107:240-5.
5. Tejera B, Holgado S, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Carnicero M, Olivé A. Síndrome de Löfgren: estudio de 80 casos. *Med Clin* 2014; 143:163-5.
6. Otsa H, Tazawa R, Nakamura A, Kimura Y, Maemondo M, Kikuchi T et al. Acute-onset Sarcoidosis with Erythema Nodosum and Polyarthralgia (Löfgren's Syndrome) in Japan: a Case Report and a Review of the literature. *Intern Med* 2006; 45(9):659-62.
7. Krasowska D, Schwartz RA, Wojnowska D, Maćkiewicz B, Czelej D. Polymorphous cutaneous and chronic multisystem sarcoidosis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2008 Mar;17(1):26-30.
8. Rudralingam M, Nolan A, Macleod I, Greenwood M, Heath N. A case of sarcoidosis presenting with diffuse bilateral swelling of the salivary glands. *Dent Update*. 2007; 34:439-42.
9. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287: 1301-7.
10. Grunters JC, Van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2006; 28:627-36.

Evaluación positiva de medicamentos: junio, julio y agosto 2015

Prats Olivan P.^{1a}, Sánchez López P.^{1a}, Aparicio Hernández R.^{2b}, García Luque A.^{3b}

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 252-256; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por la comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hechos públicos en junio y julio de 2015. Se trata de opiniones técnicas positivas previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Alirocumab, Praluent®, Asfotasa Alfa, Strensiq®, Cefotolozano/Tazobactam Zerbaxa®, Complejo de Coordinación Citrato Férrico, Fexeric®, Guanfacina, Intuniv®, Inhibidor Alfa 1-Proteína Humana, Respreeza®, Isavuconazol, Cresemba®, Panobinostat, Farydak®, Plasmodium Falciparum y Vacuna contra la Hepatitis B Recombinante Adyuvada, Mosquirix®, Sebelipasa Alfa, Kanuma®, Sonidegib, Odomzo®, Susoctocog Alfa, Obizur®.

Positive assessment of drugs: June, July and August 2015

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in June and July of 2015, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Alirocumab, Praluent®, Asfotasa Alfa, Strensiq®, Cefotolozano/Tazobactam Zerbaxa®, Complejo de Coordinación Citrato Férrico, Fexeric®, Guanfacina, Intuniv®, Inhibidor Alfa 1-Proteína Humana, Respreeza®, Isavuconazol, Cresemba®, Panobinostat, Farydak®, Plasmodium Falciparum y Vacuna contra la Hepatitis B Recombinante Adyuvada, Mosquirix®, Sebelipasa Alfa, Kanuma®, Sonidegib, Odomzo®, Susoctocog Alfa, Obizur®.

1. ALIROCUMAB (Praluent®)¹⁻⁴

El principio activo es alirocumab, un agente modificador de lípidos. Alirocumab es un anticuerpo monoclonal humano, que se une selectivamente a la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), una proteína que regula el reciclaje de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de las células del hígado disminuyendo la capacidad del hígado de eliminar el LDL de la sangre. Mediante la unión a PCSK9, alirocumab aumenta los niveles de los receptores de LDL en la superficie de las células hepáticas reduciendo los niveles séricos de LDL-colesterol.

Está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como tratamiento coadyuvante a la dieta:

- En combinación con estatinas o con estatinas junto con otros medicamentos hipolipemiantes en pacientes incapaces de al-

canzar niveles óptimos de LDL-C a dosis máximas toleradas de estatinas o,

- Sola o en combinación con otros medicamentos hipolipemiantes en pacientes en los que el tratamiento con estatinas está contraindicado o no es bien tolerado.

El efecto de Praluent® sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.

En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce los niveles séricos de LDL-colesterol en los pacientes que no son capaces de controlar los niveles de colesterol, a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de estatinas o que no son aptos para un tratamiento con estatinas.

Su eficacia y seguridad ha sido evaluada en 5 ensayos controlados con placebo, con 2.476 participantes expuestos al principio activo. Todos los participantes tenían hipercolesterolemia familiar hereditaria o de lo contrario tenían riesgo elevado de tener un ataque cardíaco o derrame cerebral y estaban tomando dosis máximas toleradas de estatinas, con o sin otras terapias modificadoras de lípidos. Los participantes que tomaron Praluent® tuvieron una reducción promedio de colesterol LDL entre 36 y 59 por ciento en comparación con el placebo.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron signos y síntomas del tracto respiratorio superior, prurito y reacciones en el lugar de la inyección. El uso de Praluent® puede dar lugar a niveles muy bajos de colesterol; su impacto en la seguridad a largo plazo no ha sido establecido aún.

¹ Cte. Farmacéutico.

² MIR.

³ Cte. Médico.

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria.

^b Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. pprraoli@ea.mde.es

Recibido: 2 de octubre de 2015

Aceptado: 9 de octubre de 2015

2. ASFOTASA ALFA (*Strensiq*)^{5,6}

El principio activo es asfotasa alfa, una enzima de reemplazo para suplementar la actividad de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. Se piensa que ejerce su acción promoviendo la mineralización del esqueleto en pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil.

Está indicada para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil, para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad. En base a los datos de eficacia y seguridad aportados se recomienda una autorización bajo circunstancias excepcionales. La autorización en circunstancias excepcionales está sujeta a ciertas obligaciones específicas, y se revisa de forma anual. Esto sucede cuando el solicitante no es capaz de proporcionar datos exhaustivos sobre eficacia y seguridad del medicamento, debido a la baja frecuencia de la enfermedad para la que está destinada, conocimientos científicos limitados en el área concerniente o consideraciones éticas relacionadas con la recogida de datos.

Ha mostrado mejorar la estructura ósea, medido por los cambios radiológicos en articulaciones, por cambios histológicos en biopsias de tejido óseo y por un aumento de la velocidad de crecimiento en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron reacciones en el lugar de la inyección y reacciones asociadas a la inyección, generalmente de intensidad leve a moderada.

Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con desórdenes metabólicos u óseos.

Strensiq® fue designado como medicamento huérfano el 3 de diciembre de 2008.

3. CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (*Zerbaxa*)^{1,7,8}

Los principios activos son ceftolozano/tazobactam, una cefalosporina y un inhibidor de beta-lactamasa respectivamente. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida mediante la unión a proteínas relevantes en la unión a penicilina, dando lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la muerte celular. Tazobactam no ejerce ninguna actividad antibacteriana pero protege a ceftolozano frente a la hidrólisis.

Está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas intraabdominales (cIAI)
- Pielonefritis aguda
- Infecciones complicadas del tracto urinario (cITU)

En un ensayo randomizado, doble ciego, controlado, de no inferioridad, en el que se incluyeron 1083 pacientes con cITU o pielonefritis, que fueron randomizados para recibir levofloxacino o ceftolozano-tazobactam, este último mostró su no inferioridad frente al levofloxacino.

Se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: náuseas, dolor de cabeza, estreñimiento, diarrea y fiebre. Estos efectos fueron generalmente leves o moderados.

4. COMPLEJO DE COORDINACIÓN CITRATO FÉRRICO (*Fexeric*)^{1,9,10}

El principio activo es un complejo de coordinación de citrato férrico.

El componente de hierro reacciona con el fosfato de la dieta en el aparato gastrointestinal (GI) y precipita el fosfato en forma de fosfato férrico. Este compuesto es insoluble y se excreta en heces, reduciendo la cantidad de fosfato que se absorbe del aparato GI. Por la unión del fosfato en el aparato GI y la reducción de la absorción, Fexeric® reduce los niveles séricos de fósforo. Tras la absorción, el citrato se convierte en bicarbonato por los tejidos.

Está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica.

Este fármaco ha mostrado ser efectivo en la reducción de los niveles de fosfato en sangre en dos ensayos clínicos. En el primero, realizado sobre 359 pacientes con enfermedad renal crónica, después de 12 semanas ambos tratamientos lograron reducir los niveles de fosfato en 2 mg/dl. En el segundo estudio, realizado en 149 pacientes, frente a placebo, mostró una reducción media de los niveles de fosfato de 0,7 mg/dl, frente a 0,3 mg/dl del placebo.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron trastornos gastrointestinales.

5. GUANFACINA (*Intuniv*)^{1,11}

El principio activo es guanfacina, un antihipertensivo conocido. Es un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa-2A. No se ha establecido totalmente el modo de acción de guanfacina en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Las investigaciones preclínicas sugieren que guanfacina modula la señalización en la corteza prefrontal y los ganglios basales mediante la modificación directa de la transmisión sináptica de noradrenalina en los receptores adrenérgicos alfa 2.

Está indicado en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años para quienes los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han demostrado ser ineficaces. Intuniv® debe ser administrado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH, que incluya medidas psicológicas, educativas y sociales.

Se han investigado los efectos de guanfacina en el tratamiento del TDAH en 5 estudios controlados en niños y adolescentes (de 6 a 17 años), en 3 ensayos controlados a corto plazo en niños y adolescentes de 6 a 17 años, en un estudio controlado a corto plazo en adolescentes de 13 a 17 años y en un ensayo de retirada aleatorizada en niños y adolescentes de 6 a 17 años, de los cuales todos cumplieron los criterios de TDAH del DSM-IV-TR. La mayoría de los pacientes alcanzaron una dosis óptima de entre 0,05 y 0,12 mg/kg/día.

Intuniv® redujo los síntomas conductuales del TDAH principalmente la hiperactividad, impulsividad y/o corta capacidad de atención y distracción.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal y sedación. Las reacciones adversas notificadas más graves incluyeron hipotensión, aumento de peso, bradicardia y síncope.

6. INHIBIDOR ALFA 1-PROTEINASA HUMANA (*Respreeza*®)^{5,12}

El principio activo es el inhibidor de la alfa1-proteinasa humana, una alfa1-antitripsina, derivada de sangre humana. La administración del inhibidor alfa1-proteinasa llegará a los pulmones donde restablecerá el nivel de alfa1-antitripsina en pacientes con deficiencia. La alfa1-antitripsina tiene la función de inactivar algunas sustancias como la elastasa, que normalmente las produce el organismo, inhibiendo su efecto. Se espera que esta acción disminuya el empeoramiento del enfisema pulmonar.

Está indicado como tratamiento de mantenimiento para reducir la progresión del enfisema en adultos con deficiencia grave documentada del inhibidor alfa1-proteinasa (por ejemplo: genotipos PiZZ, PiZ (nulo), Pi (nulo, nulo), PiSZ). Los pacientes deben estar bajo tratamiento óptimo farmacológico y no farmacológico y mostrar evidencia de enfermedad pulmonar progresiva (por ejemplo: disminución del volumen espiratorio forzado predictivo en 1 segundo (VEF1), disminución de la capacidad para deambular o incremento en el número de exacerbaciones), evaluado por un médico con experiencia en el tratamiento de sustitución del inhibidor de alfa1-proteinasa humana.

Respreeza® ha demostrado reducir la tasa anual de disminución de densidad pulmonar comparado con placebo a 2 años, medida por escáner, con una reducción del 34%. Este efecto se ha evaluado en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron hipersensibilidad o reacciones alérgicas observadas durante el tratamiento. En los casos más graves, las reacciones alérgicas pueden progresar a reacciones anafilácticas graves, aun cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

7. ISAVUCONAZOL (*Cresemba*®)^{1,13}

El principio activo es isavuconazol, un agente antifúngico triazólico.

Su efecto fungicida se basa en la inhibición de la síntesis del ergosterol, un componente clave de la membrana celular fúngica, mediante la inhibición del enzima 14 alfa-lanosterol desmetilasa.

Está indicado para el tratamiento de adultos con:

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes en los que la administración de anfotericina B es inadecuada

El programa de fase 3 con isavuconazol incluye tres estudios, SECURE, VITAL y ACTIVA. El estudio SECURE fue un estudio aleatorizado, doble ciego y evaluó la seguridad y eficacia de isavuconazol una vez al día frente a voriconazol dos veces al día en el tratamiento primario de la enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en 516 pacientes. Isavuconazol demostró no inferioridad frente a voriconazol en la mortalidad por todas las causas a la semana 42 de tratamiento, que fue del 18.6% vs 20.2% con voriconazol. La aprobación para mucormicosis se basó en el estudio VITAL de un solo brazo, en el que 37 pacientes tratados con isavuconazol se compararon con la progresión de la enfermedad natural asociado con la mucormicosis

sin tratar. La mortalidad por todas las causas de los pacientes con isavuconazol fue de 38% mientras que la mortalidad habitual para esta enfermedad es del 50%. El estudio ACTIVE evalúa la seguridad y eficacia de isavuconazol por vía IV y por vía oral frente a caspofungina IV seguido de voriconazol oral en el tratamiento de la candidemia y otras infecciones invasivas causadas por levaduras del género *Candida*, y aún no está finalizado.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: elevación de las enzimas hepáticas, náuseas, vómitos, disnea, dolor abdominal, diarrea, reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza, hipopotasemia y erupción.

Cresemba® fue designado como medicamento huérfano el 4 de julio de 2014 para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, y el 4 de junio de 2014 para el tratamiento de la mucormicosis.

8. PANOBINOSTAT (*Farydak*®)^{5,14}

El principio activo es panobinostat, un inhibidor de histona deacetilasa. Al inhibir la actividad enzimática de la histona deacetilasa se incrementa la acetilación de las histonas, lo que lleva a una activación transcripcional.

Está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple refractario y/o en recaída en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes adultos que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador.

Panobinostat, en combinación con bortezomib y dexametasona, ha mostrado su capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad, que fue de 12,0 meses en el grupo de panobinostat frente a 8,1 meses en el grupo placebo. La supervivencia global (SG) fue la variable secundaria clave. El número definitivo de acontecimientos de SG no se ha alcanzado todavía. En el segundo análisis intermedio de SG después de haberse observado 359 (86,5%) de los 415 acontecimientos establecidos para el análisis final de SG, la mediana de SG fue de 38,24 meses en el brazo panobinostat + bortezomib + dexametasona y 35,38 meses en el brazo placebo + bortezomib + dexametasona.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, trombocitopenia, anemia, neutropenia y linfopenia.

Debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Farydak® fue designado como medicamento huérfano el 8 de noviembre de 2012.

9. PLASMODIUM FALCIPARUM Y VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B RECOMBINANTE ADYUVADA (*Mosquirix*®)^{1,15}

El principio activo de *Mosquirix*® es la proteína circumsporozoi-to de *Plasmodium falciparum* fusionada con un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, que se presenta en forma de partículas no infecciosas del virus obtenidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnología de ADN recombinante.

Está indicado para la inmunización activa frente a la malaria causada por *Plasmodium falciparum* y frente a la hepatitis B, en niños desde las 6 semanas hasta los 17 meses de edad. *Mosquirix*® debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales tenien-

do en cuenta la epidemiología de la malaria causada por *P. falciparum* en las diferentes áreas geográficas.

Se trata de una vacuna preeritrocítica que limita la capacidad de *P. falciparum* de infectar, crecer y multiplicarse en el hígado mediante la obtención de la inmunidad humoral y celular de la proteína circunsporozoito. Además, Mosquirix® induce una protección frente al virus de la hepatitis B mediante la obtención de respuestas de inmunidad humoral.

En los ensayos realizados ha mostrado capacidad para proporcionar protección frente a la malaria en niños de entre 6 semanas hasta los 17 meses de edad. En los niños de 6 a 12 semanas, la eficacia de la vacuna frente al primer o único episodio clínico de malaria tras 12 meses de seguimiento fue del 31%, mientras que en los niños de 5 a 17 meses fue del 56%. Durante un periodo de seguimiento de más de 36 meses, la eficacia de la vacuna frente a todos los episodios de malaria fue del 27% en los niños de 6 a 12 semanas, y el 46% en los de 5 a 17 meses.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron fiebre, reacciones en el lugar de inyección e irritabilidad.

Este medicamento está destinado exclusivamente para su comercialización fuera de la Unión Europea.

10. SEBELIPASA ALFA (Kanuma®)^{5,16}

El principio activo es sebelipasa alfa, una lipasa ácida lisosomal humana recombinante que ha mostrado capacidad para reemplazar la actividad de la enzima deficitaria, con la consiguiente reducción del contenido de grasa hepática, y de los niveles plasmáticos de transaminasas, colesterol LDL, colesterol No -HDL y triglicéridos. Además, hay un beneficio significativo en términos de supervivencia (67%) en niños mayores de 12 meses con enfermedad de Wolman.

Está indicada para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL). La deficiencia de LAL es una enfermedad rara asociada a una morbilidad significativa, que afecta a personas desde la infancia hasta la edad adulta. La deficiencia de LAL que se presenta en lactantes es una urgencia médica con una progresión rápida de la enfermedad durante un periodo de semanas, que suele ser mortal durante los 6 primeros meses de vida.

Las reacciones adversas más graves, experimentadas en un 3% de los pacientes en los ensayos clínicos, fueron signos y síntomas consistentes con una reacción anafiláctica. Los signos y síntomas incluyeron malestar en el pecho, inyección conjuntival, disnea, erupción generalizada y prurito, hiperemia, edema palpebral leve, rino-rrea, dificultad respiratoria grave, taquicardia, taquipnea y urticaria.

Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento del déficit de lipasa ácida lisosomal u otros desórdenes metabólicos o insuficiencia hepática crónica.

Kanuma® fue designado como medicamento huérfano el 17 de diciembre de 2010.

11. SONIDEGIB (Odomzo®)^{5,17}

El principio activo es sonidegib, un agente antineoplásico que inhibe la vía de señalización Hedgehog, un regulador clave en el

desarrollo y la morfogénesis de los mamíferos, la cual está unida a la patogénesis de varios cánceres incluyendo carcinoma basoceleular (CBC).

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CBC localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

Sonidegib ha mostrado reducir las lesiones del CBC localmente avanzado con una tasa de respuesta del 54% y una supervivencia libre de progresión de aproximadamente 22 meses.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron calambres musculares, dolor muscular, pérdida de cabello, alteración o pérdida del gusto, náuseas, diarrea, incremento en sangre de creatinfosfoquinasa, pérdida de peso, y fatiga.

Se implementarán un plan de prevención de embarazos y un plan de farmacovigilancia como parte de la autorización de comercialización.

Debe ser prescrito por o bajo la supervisión de médicos con experiencia en el manejo de la indicación aprobada.

12. SUSOCTOCOG ALFA (Obizur®)^{1,18}

El principio activo es susoctocog alfa, un factor VIII recombinante porcino. Detiene el sangrado mediante la formación de un complejo con el factor de coagulación IX activado y acelerando la conversión del factor X en factor X activado. Este convierte la protrombina en trombina y éste convierte el fibrinógeno en fibrina de forma que se pueda formar un coágulo.

En los ensayos clínicos ha mostrado su capacidad para detener o reducir el sangrado con la consiguiente mejoría clínica.

Está indicado en adultos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia adquirida causada por anticuerpos de los factores de coagulación VIII. En base a los datos de eficacia y seguridad aportados se recomienda una autorización bajo circunstancias excepcionales. La autorización en circunstancias excepcionales está sujeta a ciertas obligaciones específicas, y se revisa de forma anual. Esto sucede cuando el solicitante no es capaz de proporcionar datos exhaustivos sobre eficacia y seguridad del medicamento, debido a la baja frecuencia de la enfermedad para la que está destinada, conocimientos científicos limitados en el área concerniente o consideraciones éticas relacionadas con la recogida de datos.

La reacción adversa más común observada durante el desarrollo clínico fue el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Obizur® fue designado como medicamento huérfano el 20 de septiembre de 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Julio 2015. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/julio/docs/boletin-mensual_julio-2015.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/392428/2015 23 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003882/WC500190416.pdf

3. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor **alirocumab** among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015 Jun; 169(6):906-915.
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of **alirocumab** in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16; 372(16):1489-99.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Junio 2015. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/junio/docs/boletin-mensual_junio-2015.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/383497/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003794/WC500188778.pdf
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/448694/2015 23 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003772/WC500190407.pdf
8. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenberg J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015 May 16; 385(9981):1949-56
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/453873/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003776/WC500190451.pdf
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/535898/2015 30 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003776/WC500194873.pdf
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/450088/2015 23 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003759/WC500190423.pdf
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/76738/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002739/WC500188773.pdf
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/470149/2015 23 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002734/WC500190471.pdf
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/304387/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003725/WC500188792.pdf
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/464758/2015 23 July 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC500190452.pdf
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/400811/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004004/WC500188768.pdf
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/304387/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002839/WC500188762.pdf
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/304387/2015 25 June 2015. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002792/WC500190472.pdf

Investigación biomédica responsable

Romero Pareja A.¹

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 257-264; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La gestión de la bioinvestigación reúne unas características y necesidades que deben ser manejadas de forma óptima por la administración hospitalaria y por las instituciones sanitarias. Pues las peculiaridades de la bioinvestigación, sin perjuicio de que ofrezcan ciertas coincidencias con la actuación médica de finalidad principalmente curativa, exigen evitar la aplicación automática e indiscriminada de los criterios que el Derecho positivo ha venido estableciendo, creando un sistema propio y diferenciado. Y, ciertamente, piedra angular del sistema de responsabilidad en esta materia, que en este caso también lo es en la responsabilidad derivada de la actuación de los profesionales sanitarios en general, es la prestación de un consentimiento informado, libre y consciente (trátese de obtención de muestras biológicas, de realización de análisis genéticos con distintos fines o de utilización de preembriones procedentes de tratamiento de reproducción asistida para investigación, por mencionar algunas de las actividades biomédicas). Por lo que cabe preguntarse si este sistema de responsabilidad será aplicable al marco normativo general de la responsabilidad patrimonial de la Administración Sanitaria.

PALABRAS CLAVE: Bioinvestigación, Responsabilidad jurídica, Consentimiento informado, Personal sanitario.

Responsible Biomedical Research

SUMMARY: The management of the bioinvestigación assembles a few characteristics and needs that they must be handled of ideal form for the hospitable administration and for the sanitary institutions. So the peculiarities of the bioinvestigación, without prejudice that they offer certain coincidences with the medical action of principally curative purpose, demand to avoid the automatic and indiscriminate application of the criteria that the Statute law has come establishing, creating an own and differentiated system. And, certainly, angular stone of the system of responsibility in this matter, which in this case also it is in the responsibility derived from the action of the sanitary professionals in general, is the presentation of an informed, free and conscious assent ((It be a question of obtaining of biological samples, of accomplishment of genetic analyses with different ends or of utilization of preembriones proceeding from treatment of reproduction represented for investigation, for mentioning some of the biomedical activities). For what it is necessary to ask if this system of responsibility will be applicable to the normative general frame of the patrimonial responsibility of the Sanitary Administration.

KEYWORDS: Bioinvestigacion, Legal responsibility, Informed consent, Personal health.

INTRODUCCIÓN

La bioinvestigación es una disciplina tecnológica y científica que aporta los conocimientos biomédicos en los que se sustenta la asistencia clínica y el tratamiento terapéutico actual, lo que sumado al avance de la investigación biogenética plantea a los juristas el reto de construir un equilibrado sistema de responsabilidad que no desincentive a los investigadores y garantice un adecuado resarcimiento de los daños que eventualmente se causen a los sujetos que han intervenido en tales procesos. No ha de olvidarse que en estas investigaciones el material biológico procedente de seres humanos es soporte de datos genéticos, lo que exige su cobertura como derechos fundamentales a la intimidad y a la protección de datos de tipo personal y genético. Por otra parte, la obtención de las muestras biológicas requiere, en

ocasiones, la práctica de procedimientos invasivos de la integridad corporal, circunstancia que aproxima la responsabilidad por los daños que se causen en estos procedimientos a las lesiones ocasionadas en las actuaciones médicas con fines diagnósticos o terapéuticos. En base a ello, empezaremos nuestro trabajo con el estudio de la responsabilidad de la administración sanitaria en el ejercicio de la bioinvestigación.

I. LA RESPONSABILIDAD PATRIMONIAL DE LA ADMINISTRACIÓN SANITARIA

La responsabilidad patrimonial de la Administración del Estado adquiere relevancia constitucional en los artículos 9 y 106.2 de la Constitución de 1978, como garantía fundamental de la seguridad jurídica, de la justicia y del Estado de Derecho⁽¹⁾, y se desarrolla en el Título X de la Ley 30/92 (LRJPAC)⁽²⁾ y en el

¹Brigada del ET. USAC "Cervantes". Doctor en Derecho, Universidad de Málaga.

Dirección para comunicación o correspondencia: Agustín Romero Pareja. Acuartelamiento "Cervantes"
Avenida de Pulianas S/N. 18013 Granada. España. arompar@et.mde.es

Recibido: 14-8-14
Aceptado: 5-1-15

⁽¹⁾ Artículo 1 de la Constitución.

⁽²⁾ LRJPAC, Ley 30/1992, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE de 27 de noviembre).

Reglamento de las Administraciones en materia de Responsabilidad Patrimonial⁽³⁾.

Un estudio de los elementos constitutivos de la responsabilidad patrimonial de la Administración permite concretarlos del siguiente modo:

- a) El primero de los elementos es la lesión patrimonial, como daño o perjuicio en la doble modalidad de lucro cesante y/o daño emergente.
- b) En segundo lugar, la lesión ha de surgir de un daño ilegítimo.
- c) En tercer lugar, ha de existir un vínculo entre la lesión y el agente que la produce; es decir, entre el acto dañoso y la Administración, lo que implica una actuación del poder público en el ejercicio de sus potestades.
- d) Finalmente, la lesión ha de ser real y efectiva, nunca potencial o futura; pues el perjuicio tiene que ser cuantificado económicamente y compensado de manera individualizable, debiéndose dar el necesario nexo causal entre la acción producida y el resultado dañoso ocasionado.

Además de estos requisitos, hay que tener en cuenta que la Sala Tercera del Tribunal Supremo ha declarado reiteradamente⁽⁴⁾ que la responsabilidad patrimonial de la Administración se configura como una responsabilidad objetiva o por el resultado, en la que es indiferente que la actuación administrativa haya sido normal o anormal, bastando para declararla que como consecuencia directa de dicha actuación se haya producido un daño efectivo, evaluable económicamente e individualizado, por lo cual no sólo no es menester demostrar, para exigir aquella responsabilidad, que los titulares o gestores de la actividad administrativa que ha generado un daño han actuado con dolo o culpa, sino que ni siquiera es necesario probar que el servicio público se ha desarrollado de manera anómala; pues los preceptos constitucionales y legales que componen el régimen jurídico aplicable extienden la obligación de indemnizar a los casos de funcionamiento normal de los servicios públicos⁽⁵⁾. A su vez, como ha declarado la

sentencia del TS de 26 de septiembre de 1998, es una responsabilidad directa por cuanto ha de mediar una relación inmediata y exclusiva de causa a efecto entre el actuar de la Administración y el daño producido (relación de causalidad o nexo causal que vincula el daño producido con la actividad administrativa sanitaria), con independencia de que esa actuación sea normal o anormal. Así se deduce del artículo 139.1 de la LRJPAC, pues sólo en los casos de fuerza mayor se excluye la obligación de la Administración de indemnizar a los particulares por las lesiones que sufran en sus bienes o derechos como consecuencia del funcionamiento normal o anormal de los servicios públicos. Por lo tanto, quien reclame a la Administración Sanitaria, dado el caso, la indemnización de unos daños sólo tiene que acreditar su cuantía y la relación de causalidad que existe entre la lesión sufrida o el perjuicio causado y la actuación o la omisión de la Administración.

Esta objetivación de la responsabilidad patrimonial de la Administración Sanitaria obliga a deducir que la conducta del personal sanitario no ha de ser enjuiciada bajo el prisma psicológico o normativo de la culpabilidad, sino más bien desde la estricta objetividad de un comportamiento que se inserta, junto con otros eventos, en la producción de un resultado dañoso⁽⁶⁾. Ahora bien, al implicar la asistencia sanitaria la existencia de una obligación de medios, no de resultados⁽⁷⁾, en ocasiones la jurisprudencia⁽⁸⁾ hace depender la obligación de indemnizar del hecho de que exista vulneración o no de la "*lex artis ad hoc*"⁽⁹⁾. De modo que el análisis sobre si la técnica y los medios de diag-

salidad puede concebirse se imponen, en materia de responsabilidad patrimonial de la Administración, aquéllas que explican el daño por la concurrencia objetiva de factores cuya inexistencia, en hipótesis, hubiera evitado aquél (sentencia de 25 de enero de 1997), por lo que no son admisibles, en consecuencia, concepciones restrictivas que irían en contra del carácter objetivo de la responsabilidad patrimonial de las administraciones públicas (sentencia de 5 de junio de 1997), pues el concepto de relación causal se resiste a ser definido apriorísticamente con carácter general, y se reduce a fijar qué hecho o condición puede ser considerado como relevante por sí mismo para producir el resultado final como presupuesto o "*conditio sine qua non*"; esto es, un acto o un hecho sin el cual es inconcebible que otro hecho o evento se considere consecuencia o efecto del primero, aunque es necesario además que resulte normalmente idónea para determinar aquel evento o resultado teniendo en consideración todas las circunstancias del caso (sentencia de 5 de diciembre de 1995)".

⁽⁶⁾ STS de 14 de junio de 1991, confirmando la sentencia de la Audiencia Territorial de Madrid de 4 de noviembre de 1985, y STS de 13 de julio de 2000.

⁽⁷⁾ Sentencias del TS de 9 de diciembre de 1998 y 11 de mayo de 1999.

⁽⁸⁾ Sentencia de la Sala 3ª del TS de 10 de febrero de 1998.

⁽⁹⁾ En este sentido, la sentencia del TS de 22 de diciembre de 2001 razona que, cuando del servicio sanitario o médico se trata, el empleo de una técnica correcta es un dato de gran relevancia para decidir si hay o no relación de causalidad entre el funcionamiento del servicio y el resultado producido, ya que cuando el acto médico ha sido acorde con el estado del saber resulta extremadamente complejo deducir si, a pesar de ello, causó el daño o más bien éste obedece a la propia enfermedad o a las propias dolencias del paciente. En efecto, aunque el error médico y el correcto empleo de las técnicas de diagnóstico, valoración y tratamiento se circunscriben a la actuación del servicio sanitario y, por consiguiente, resultarían en principio irrelevantes para declarar la responsabilidad objetiva (aunque han de ser inexcusablemente valoradas para derivar una responsabilidad culpable), sin embargo, sí tienen trascendencia en orden a una conclusión sobre el nexo causal; pues el correcto enjuiciamiento sobre la vinculación causal entre el funcionamiento de aquel servicio y el resultado producido exige valorar todos aquellos hechos

⁽³⁾ Real Decreto 429/93, de 26 de marzo, que aprueba el Reglamento de los Procedimientos de las Administraciones Públicas en materia de Responsabilidad Patrimonial.

⁽⁴⁾ Así, sentencias de 14 de mayo, 4 de junio, 2 de julio, 27 de septiembre, 7 de noviembre y 19 de noviembre de 1994, 11 de febrero de 1995, al resolver el recurso de casación 1619/92, fundamento jurídico cuarto; y 25 de febrero de 1995, al resolver el recurso de casación 1538/1992, fundamento jurídico cuarto; así como en posteriores sentencias de 28 de febrero, 1 de abril de 1995, 15 de diciembre de 1997, 28 de enero y 13 de febrero de 1999.

⁽⁵⁾ Como recuerda la sentencia del TS de 6 de octubre de 1998, resumiendo la doctrina jurisprudencial sobre el nexo causal: "Aun cuando la jurisprudencia ha venido refiriéndose en general a un carácter directo, inmediato y exclusivo para particularizar el nexo causal entre la actividad administrativa y el daño o lesión que debe concurrir para que pueda apreciarse responsabilidad patrimonial de las administraciones públicas, no queda excluido que la expresada relación causal (especialmente en los supuestos de responsabilidad por funcionamiento anormal de los servicios públicos) pueda aparecer bajo formas mediatas, indirectas y concurrentes, circunstancia que puede dar lugar o no a una moderación de la responsabilidad (sentencias de 25 de enero, 26 de abril y 16 de diciembre de 1997, 28 de febrero y 24 de marzo de 1998, 13 de marzo de 1999, 26 de febrero y 15 de abril de 2000, entre otras). Entre las diversas concepciones con arreglo a las cuales la cau-

nóstico y tratamiento empleados han sido idóneos y correctos (lex artis) permite, en primer lugar, determinar con alto grado de certeza la relación de causalidad y, en segundo lugar, concluir si el perjuicio sufrido por el paciente es o no antijurídico, es decir, si éste tiene o no el deber jurídico de soportarlo; pues sólo son indemnizables los daños que se deriven de hechos o circunstancias que no se hubiesen podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica existentes en el momento (ad hoc) de la producción de la lesión o el daño⁽¹⁰⁾ (artículo 141.1 de la LRJPAC).

La tendencia objetivadora de la responsabilidad no puede, sin embargo, hacernos olvidar que cuando nos encontramos en presencia de una actividad administrativa en el ámbito sanitario, una traducción mecánica del principio de objetividad en la construcción del instituto resarcitorio puede provocar resultados no sólo contrarios a un elemental principio de justicia, sino incluso a la propia y concreta función del régimen indemnizatorio. De hecho, la jurisprudencia ha repetido incansablemente que la responsabilidad patrimonial de la Administración no convierte a las Administraciones Públicas en aseguradoras universales de todos los riesgos sociales⁽¹¹⁾. En tal sentido, puede fácilmente entenderse que en la naturaleza de la actividad administrativa sanitaria convergen la acción de la propia Administración, el estado físico del usuario del servicio y el curso natural de los procesos de la ciencia o la técnica en el momento actual de los conocimientos. La exigencia de responsabilidad objetiva a la Administración Sanitaria en estos supuestos nos parece una deducción que olvida que en el ámbito de la acción sanitaria la prestación no puede concebirse como una obligación de resultado (la sanación completa del individuo), sino como una obligación de medios (propiciar y aportar los medios técnicos, sanitarios y asistenciales acordes al momento y situación). Y tampoco puede ampararse esta construcción objetivadora en los derechos reconocidos en los artículos 41 y 43 de nuestra norma suprema; pues en ésta se consagra un derecho a la protección de la salud, no un derecho a la salud, éste último de imposible garantía. Por lo demás, una construcción objetiva que vincule la responsabilidad sanitaria o asistencial atendiendo a la identificación de una actuación, actividad o inactividad administrativa en función exclusiva del resultado fáctico no parece compatible con el artículo 141 de la LRJPAC⁽¹²⁾.

Pero tras esta exposición veamos ahora algunos conceptos sobre la responsabilidad y la compensación por los daños causados en la bioinvestigación, pues la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica (LIB), no regula un sistema general de responsabilidad aplicable a todas las actuaciones que engloba, aunque sí contempla en su art. 18 el resarcimiento de cierto tipo de daños causados en algunos procedimientos. Analizaremos el

ámbito de aplicación de dicho precepto, los elementos determinantes de tal responsabilidad y las bases del resarcimiento de daños derivados de los estudios genéticos. Pero antes veamos algunos matices sobre la gestión de la bioinvestigación y su marco legal.

II. LA GESTIÓN DE LA BIOINVESTIGACIÓN Y SU MARCO LEGAL

La bioinvestigación, por su diversidad y complejidad intrínseca, necesita de un soporte específico en varios campos; siendo uno de los más importantes el de la gestión de la investigación, que ha alcanzado un alto grado de especialización para adecuarse a sus necesidades y características. En tal sentido, la investigación biomédica y biotecnológica pueden tener, y de hecho tienen, diferentes escenarios. Uno de ellos, el hospitalario, se viene desarrollando como una parte integral de la actividad de los centros sanitarios, estando reconocida esta actividad en la Ley General de Sanidad de 1986 (LGS), desde cuyo articulado se fomenta como un medio para mejorar el sistema nacional de salud. Así pues, en la práctica tenemos áreas de investigación implantadas dentro de los centros sanitarios, que han de conjugar su funcionamiento administrativo y científico con el de la gestión asistencial.

La gestión de la bioinvestigación reúne unas características y necesidades que no pueden ser manejadas de forma óptima por la administración hospitalaria de nuestro sistema sanitario público. Pero en esta última década se han desarrollado modelos de gestión que si bien en los centros privados se aplicaron a la práctica con escasa demora, en el sistema sanitario público su implantación se vio ralentizada por la tramitación en la administración pública. Estos modelos de gestión propios de la bioinvestigación acabaron concretándose en las Fundaciones para la Investigación Biomédica de los Hospitales públicos.

Estas Fundaciones han asumido, como entidades jurídicas independientes, la gestión de la investigación básica, aplicada y clínica que se desarrolla en estos centros. Sin embargo, su propia estructura permite ir más allá de la pura gestión⁽¹³⁾; pues las Fundaciones tienen capacidad para impulsar y fomentar la investigación, lo que pueden conseguir de una forma indirecta, con la simple realización de una gestión aplicada; y de una forma directa, mediante la generación de recursos propios que les permiten abordar y desarrollar programas científicos que acabarán revirtiendo en beneficio de la propia entidad.

La creación y puesta en funcionamiento de estas Fundaciones bioinvestigadoras es, sin lugar a dudas, un apoyo de gran valor para una de las tres finalidades que se les asignan a los hospita-

y circunstancias que sean imprescindibles para solucionar el debate y decidir el litigio.

⁽¹⁰⁾ Este planteamiento coincide con el seguido por la moderna jurisprudencia, así en sentencias de la Sala 3ª del Tribunal Supremo de 30 de octubre de 1999, 3 y 10 de octubre de 2000, 14 de julio de 2001, la ya citada de 22 de diciembre de 2001, 14 de octubre de 2002, 24 de septiembre y 19 de octubre de 2004 y 10 de julio de 2007.

⁽¹¹⁾ Sentencias de 7 de febrero de 1998, 19 de junio de 2001 y 26 de febrero de 2002.

⁽¹²⁾ Redacción dada por la Ley 4/1999.

⁽¹³⁾ La estructura organizativa de las Fundaciones Biomédicas es similar a la del resto de Fundaciones, se rigen por un Patronato y su correspondiente Presidente, un Director, que puede tener diferente perfil (gestor, científico u otras formas intermedias o combinadas), y dos órganos asesores: la Comisión Científica (que deberá asumir la elaboración de propuestas sobre la política científica de la Fundación) y el Consejo Asesor (que tendrá su cometido en el asesoramiento al Patronato en todos aquellos temas dirigidos a la política económica y social de la entidad). A su vez, las Fundaciones tienen un órgano rector, que vela por su correcto funcionamiento, que es el Protectorado de Fundaciones de cada Comunidad Autónoma.

les: curar, enseñar e investigar. En nuestros hospitales la investigación, clásicamente, ha sido la labor menos favorecida, sin embargo, una de sus ramas, la investigación clínica, que constituye un método racional para el desarrollo final de un nuevo fármaco, es patrimonio exclusivo de los hospitales y su gestión, regida en la actualidad por un marco legal que está lejos de ser el idóneo, se puede ver beneficiada por el soporte que le ofrecen las referidas Fundaciones⁽¹⁴⁾. Pero el área de la bioinvestigación que meridianamente se ve favorecido es la investigación básica. La escasez de asignación de recursos a este fin en nuestro país multiplica los esfuerzos de los investigadores para conseguirlos y para llevar a cabo la consecución de los mismos. En este sentido, las Fundaciones suponen una ayuda en los aspectos burocráticos y al mismo tiempo pueden convertirse en una fuente propia de financiación al servicio de la bioinvestigación.

Con todo, la oportuna y acertada previsión normativa sobre los deberes atinentes a los sujetos activo y pasivo de la actividad bioinvestigadora, así como de la eventual responsabilidad derivada de su incumplimiento, no ha de verse como manifestación del Derecho de daños, sino como factor de seguridad jurídica; pues si las normas reguladoras son claras y ponderadas el sistema funcionará de manera correcta, tanto en el ámbito preventivo como en el puramente reparador. En la encrucijada entre las expectativas de progreso que la bioinvestigación crea y la necesidad de prevenir ciertos riesgos, las normas sobre responsabilidad por los daños causados han de tener un lugar destacado. Además, si bien es cierto que resulta infrecuente que los investigadores planteen de forma directa el tema de la responsabilidad en términos jurídicos, también lo es que manifiestan su preocupación constante, no sólo por que no les sean imputados resultados dañinos en los términos que las concretas normas prevean, sino, lo que es más importante, con respecto a la adopción de medidas oportunas de precaución para evitarlos⁽¹⁵⁾ (suscripción de seguros, consentimiento previo, información adecuada, etc.).

Por otra parte, las peculiaridades de la bioinvestigación, sin perjuicio de que ofrezcan ciertas coincidencias con la actuación médica de finalidad principalmente curativa, exigen evitar la aplicación automática e indiscriminada de los criterios y respuestas del Derecho positivo que en ese ámbito se han venido estableciendo, creando un sistema de responsabilidad diferenciado. Y, ciertamente, piedra angular del sistema de responsabilidad en esta materia, que en este caso también lo es en la responsabilidad derivada de la actuación de los profesionales sanitarios en general, es la prestación de un consentimiento informado, libre y consciente por parte del sujeto fuente o donante, trátese de obtención de muestras biológicas, de realización de análisis genéticos con distintos fines o de utilización de preembriones procedentes

de tratamiento de reproducción asistida para investigación⁽¹⁶⁾, por mencionar algunas de las actividades biomédicas de mayor relevancia⁽¹⁷⁾.

Pero la tendencia social y jurídica al resarcimiento del daño o lesión derivado del fracaso del acto médico ha convertido la doctrina del consentimiento informado en un medio para conseguir una reparación pecuniaria en aquellos supuestos en los que el ejercicio del profesional sanitario se había conducido dentro de los límites de su debida actuación o *lex artis*⁽¹⁸⁾. Así, la reclamación por razón de actuación médica no exitosa ha encontrado fácil respuesta en el argumento de la inexistencia de consentimiento informado o en la deficiencia del mismo⁽¹⁹⁾. El paciente denuncia la ausencia o insuficiencia del consentimiento que prestó para poder realizarse la intervención (no reconoce la firma, alega que firmó un papel en blanco o que firmó sin que nadie se lo leyera, se cuestiona el documento por insuficientemente claro o incomprensible para el paciente,...), acudiendo al sencillo argumento de que de haber sabido el riesgo de padecer, por ejemplo, una infección provocada por los puntos de sutura, no hubiera consentido la intervención. De esta forma se trasladan las consecuencias de lo que forma parte del riesgo normal de la intervención al profesional de la medicina, generalmente obteniendo una indemnización directamente relacionada con las secuelas de la intervención, y ello sin tener que demostrar la existencia de una actuación negligente del cirujano o personal sanitario interviniente.

En efecto, la vulneración del deber de obtener el consentimiento informado constituye una infracción de la *lex artis ad hoc*⁽²⁰⁾. Las consecuencias de la falta de consentimiento informado las podemos sintetizar de la siguiente manera:

⁽¹⁶⁾ Al respecto, ver nuestro artículo “*El derecho a la reproducción asistida I y II*”, publicado en los números 63 y 67 de la Revista Jurídica del Notariado.

⁽¹⁷⁾ A ello presta singular atención la regulación de la LIB (en particular los arts. 4, 13, 15, 20, 21, 47, 48, 59, 60 y 70), matizando los requisitos para su obtención en cada caso concreto y en atención a las condiciones personales de capacidad de los sujetos implicados. Sin olvidar que el consentimiento ha de ser individualizado y pormenorizado, para evitar que la Jurisprudencia se decante por extremos que se escapan a la regulación y que entran dentro de la interpretación de las normas jurídicas.

⁽¹⁸⁾ Sobre el consentimiento informado ante intervenciones sanitarias ya expusimos algunas observaciones en “*La donación de órganos para trasplante: procedimiento y consentimiento*”, Revista Jurídica del Notariado número 75, 2010.

⁽¹⁹⁾ En la STS, Sala 3.ª, de 4 de abril de 2000, se condena a la Administración a pagar una indemnización por **consentimiento parcial**; es decir, por no hacer mención expresa de todos los riesgos con ocasión de la intervención quirúrgica a que fue sometido el paciente y que quedó tetrapléjico; así, se resuelve el caso de un menor que sufrió una paraplejía como consecuencia de una intervención quirúrgica, en la que no consta que fueran informados sus padres de los riesgos de la intervención. El Tribunal advierte que esta situación de inconsciencia, derivada de la falta de información, aunque no constituye la causa del resultado, supone en sí misma un daño moral grave, distinto y ajeno al daño corporal derivado de la intervención.

⁽²⁰⁾ Como ha subrayado la jurisprudencia, la vulneración del deber de obtener el consentimiento informado constituye una infracción de la *lex artis ad hoc* (SSTS de 26 de junio y 21 de diciembre de 2006).

⁽¹⁴⁾ No obstante, las Fundaciones Biomédicas no van a generar *per se* un incremento espectacular de la producción científica hospitalaria si no existe un potencial humano con capacidad creativa y con espíritu de dedicación a la investigación, además de contar con la imprescindible financiación; pero indiscutiblemente son una herramienta incorporada dentro de un sistema de gestión y facilitan y potencian la actividad investigadora en los hospitales, ayudando a su aplicabilidad y, en suma, contribuyendo a mejorar la calidad asistencial.

⁽¹⁵⁾ Sirvan como ejemplo las Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, aprobadas como Anexo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en 1964, enmendada en asambleas posteriores.

1. La ausencia u omisión de un consentimiento previo y suficientemente informado acerca de los riesgos inherentes a la intervención genera responsabilidad del facultativo⁽²¹⁾.
2. Igualmente, la falta de consentimiento informado, por sí sola, no genera responsabilidades penales⁽²²⁾. No obstante, la existencia de consentimiento informado no libera al facultativo de incurrir en delito⁽²³⁾ si en su actuación se aprecia la vulneración patente, clara y manifiesta de la *lex artis ad hoc*⁽²⁴⁾.
3. La ausencia de consentimiento determina la asunción de los riesgos por el facultativo y, consecuentemente, su responsabilidad por los daños en que pudieran materializarse.
4. Los requisitos que conforme a la jurisprudencia deben concurrir para que un consentimiento “desinformado” dé lugar, para los facultativos y el Centro médico, a la responsabilidad de indemnizar los daños sufridos por el paciente son los siguientes⁽²⁵⁾:
 - Que el paciente haya sufrido un daño personal cierto, cuantificable y probado. El daño es presupuesto fundamental de cualquier clase de indemnización. Sin él, la eventual omisión del consentimiento informado para una intervención médica no pasa de ser una infracción de los deberes profesionales, con posibles repercusiones en otros órdenes, pero carente de consecuencias en la esfera de la responsabilidad civil (contractual o extracontractual).
 - Que el daño sufrido sea consecuencia de la intervención médica practicada, como materialización de un riesgo típico o inherente a ella: la llamada causa-efecto⁽²⁶⁾.

- Que del riesgo, finalmente manifestado en lesión o daño, no hubiera sido el paciente informado previamente al consentimiento de la intervención⁽²⁷⁾.
- Que el daño constituya una incidencia de la intervención no atribuible a la negligente actuación del facultativo ni al deficiente funcionamiento del servicio sanitario; pues, en tal caso, sería apreciable la responsabilidad, pero por culpa o negligencia en la actuación (responsabilidad penal por delito de homicidio, lesiones por imprudencia profesional médica, etc.⁽²⁸⁾) o por falta de diligencia en la organización del servicio, pero no por la falta de consentimiento informado.

En suma, en el supuesto de actuación diligente, pero con ausencia de consentimiento informado, el criterio para imputar o atribuir la responsabilidad de indemnizar un daño ocasionado con motivo de una intervención médica radica en la relación de causalidad. Es decir, debemos hacer un juicio hipotético para dilucidar si el paciente, de haber conocido por la información previa y antes de la actuación médica el riesgo al que se sometía, hubiera prestado o no el consentimiento y, por tanto, si se hubiese realizado la intervención y, en tal caso, si se hubiese generado o no el daño. Así:

- Si la falta de información no vició el consentimiento, el incumplimiento del deber de información no conllevará responsabilidad de indemnizar, por cuanto no constituye la causa del daño corporal sufrido en o por la intervención⁽²⁹⁾.
- Generalmente los Tribunales, si hay lesión y no hubo el debido consentimiento informado, conceden una indemnización por daño moral. Esto es, el supuesto en el que se ha causado al paciente un daño por habersele privado de la posibilidad de elección de su intervención dará lugar a responsabilidad patrimonial del médico o del centro asistencial (bien por la inexistencia de la información previa o del consentimiento en sí, bien por omitir los riesgos y/o las contraindicaciones de la intervención, o bien por omitir las secuelas de la intervención).

⁽²¹⁾ SSTs, Sala 1.ª, de 21 de diciembre de 2005, 26 de junio, 15 de noviembre y 21 de diciembre de 2006 y 28 de noviembre de 2007.

⁽²²⁾ Así, la SAP de Barcelona, Secc. 6.ª, de 7 de enero de 2005, precisa que «podemos admitir que la ausencia de información sobre los riesgos de una operación quirúrgica determina responsabilidades en el campo reparatorio, pero no derivadas de un injusto típico. En esos supuestos, aparte de no cumplirse los criterios de equivalencia de condiciones fundadas en causalidad adecuada (es decir, en relación lógica entre el hecho y el resultado), tampoco se cumplen los criterios de imputación objetiva; pues la falta de información o la realizada de manera inadecuada no pueden generar, por lo general, responsabilidades penales».

⁽²³⁾ Delito, dado el caso, de homicidio o lesiones por imprudencia profesional (arts. 142.3 CP, con pena de prisión de uno a cuatro años e inhabilitación para el ejercicio de la profesión de tres a seis años en el caso de homicidio causado por imprudencia profesional; y 152.3 CP, con pena de tres meses a tres años de prisión, según la gravedad de la lesión causada por imprudencia profesional, e inhabilitación de uno a cuatro años).

⁽²⁴⁾ Ver, entre otras, la SAP de Alicante, Secc. 3.ª, de 28 de abril de 2005, al señalar que «la negligencia del recurrente no sólo es intensa sino reiterada, lo que impide aceptar que sus consecuencias no excedan del mero ámbito civil, tal como pretende el apelante, estando incurso la conducta de este último en la esfera penal».

⁽²⁵⁾ STSJ Navarra, 22/2001, de 27 de octubre.

⁽²⁶⁾ El daño debe mostrarse vinculado o ligado causalmente a la intervención (nexo causal) y ha de ser traducción de un riesgo típico o asociado a ella del que el paciente debió ser informado previamente a su realización como premisa para la obtención de su consciente y libre consentimiento. Si el daño sufrido no fuera inherente a la intervención ni por ende previsible en una estimación anticipada de sus eventuales riesgos, su acacimimiento quedaría plenamente integrado en el caso for-

tuito exonerador de responsabilidad (art. 1105 CC); y ello, aunque sobre los riesgos típicos tampoco se hubiera producido la necesaria información del paciente.

⁽²⁷⁾ Es la omisión previa del consentimiento, a pesar de la suficiente información de los riesgos típicos, la que determina que el médico sea responsable. Si se trata de un riesgo asociado a la intervención, la omisión de su advertencia es a este respecto suficiente, aunque se hubiera informado al paciente con anterioridad al consentimiento de otros posibles riesgos.

⁽²⁸⁾ Para que exista responsabilidad penal del médico es necesario no sólo la ausencia o deficiencia en la prestación del *consentimiento informado*, sino que la actuación del médico suponga, además, la vulneración patente, clara y manifiesta de su *lex artis ad hoc*. Esto es, la ausencia o deficiencia en la prestación del consentimiento informado no es *per se* suficiente para desencadenar una responsabilidad penal; pues debe existir relación de causalidad entre tal omisión y el daño producido.

⁽²⁹⁾ Ello sin perjuicio de otro tipo de responsabilidades en las que pudiera haber incurrido el médico, sean civiles o administrativas, si se considera que la falta de información constituye un daño moral como consecuencia natural de la lesión de un derecho de la personalidad, en cuanto que toda intromisión (o intervención, en este caso) ilegítima supone un daño, sea moral o corporal.

- Existe, por último, una línea jurisprudencial hasta ahora minoritaria que valora la insuficiencia de la información acerca de los posibles riesgos de una intervención médica como un daño moral grave en sí mismo, distinto y ajeno al daño corporal derivado de la intervención⁽³⁰⁾.

En este sentido, el Tribunal Superior de Justicia de Cataluña resuelve sobre el fallecimiento de una paciente intervenida para implantación de prótesis de rodilla que no fue informada debidamente⁽³¹⁾. En el fundamento jurídico quinto se dispone que en el supuesto se ventila una descoordinación de medios que impiden que pueda ser efectivo el derecho a la información en todo el proceso asistencial médico relativo a la salud de la paciente en cuestión. Esa información durante todo el proceso patológico determinará que la paciente pueda conocer exactamente las pautas que debe seguir, cuáles son las limitaciones que ostenta como paciente y cuál va a ser el posible proceso evolutivo del tratamiento, para así detectar cualquier incidencia relevante en el curso natural de la enfermedad. Esta información constante, completa y durante todo el *iter* asistencial no puede escudarse en la existencia de diferentes etapas del proceso médico, pero en todo caso el personal facultativo y asistencial debe detectar si esa información que se da llega al receptor y su entorno en niveles óptimos de entendimiento y responsabilidad; pues en múltiples casos deberá el interlocutor médico situarse al nivel del enfermo y su familia, no sólo comunicando, sino cerciorándose de que esa comunicación es entendida completamente. Por tanto, de la anterior formulación de hechos se desprende con total claridad que el derecho a la información no puede dividirse en diferentes etapas asistenciales, al amparo de formalidades o protocolos de actuación o fórmulas hipotéticas de aquello que debería o no producirse o si el enfermo y su entorno debieron o no conocer. Es evidente que en el comentado caso falló el sistema asistencial en este punto, impidiendo a la paciente conocer y asumir la responsabilidad del tratamiento médico prescrito; por otra parte, no fácil, puesto que suministrar heparina requiere una completa comprensión de lo que significa inyectarse la medicación de forma subcutánea. Por tanto, en atención a la carga de la prueba, es la Administración Sanitaria la que debe acreditar la prestación de una información completa, adaptada a la situación de los interlocutores, incluso incidiendo en si la misma llegaba a ser efectivamente comprendida por ellos y valorada su relevancia con respecto a la evolución futura de la enfermedad o lesión.

No obstante, existen supuestos en los que la inexistencia del deber de información al paciente no conllevará responsabilidad alguna por parte del facultativo que le asiste; son excepciones al deber del médico a contar, previamente a la intervención, con el consentimiento informado del paciente; pues se regulan en el art.

9.2 de la Ley 41/2002 (LBRAP⁽³²⁾) los casos en los que el médico puede llevar a cabo la intervención indispensable a favor de la salud del paciente sin necesidad de contar con su consentimiento previo y expreso. Son los siguientes supuestos:

- Cuando existe *riesgo para la salud pública* a causa de razones sanitarias establecidas por la Ley. Se trata de aquellos supuestos en los que la no intervención suponga un grave riesgo para la salud pública, donde se da primacía a los intereses colectivos frente a los individuales (enfermedades infectocontagiosas, pandemias, etc.), pudiendo adoptarse medidas preventivas (vacunaciones obligatorias, prohibición de acceso a determinados lugares...) o tratamientos obligatorios, los cuales pueden conllevar el internamiento temporal, la estancia en cuarentena o el tratamiento permanente, etc.⁽³³⁾ En todo caso, una vez adoptadas las medidas pertinentes, de conformidad con lo establecido en la Ley sobre Medidas en Materia de Salud Pública⁽³⁴⁾, se comunicarán a la autoridad judicial en el plazo máximo de 24 horas, siempre que dispongan el internamiento obligatorio de personas.
- Cuando existe *riesgo inmediato y grave para la integridad física o psíquica del enfermo* y no es posible conseguir su autorización para la intervención (el paciente está en coma, inconsciente, etc.); en cuyo caso, si las circunstancias lo permiten, se procurará consultar al respecto a sus familiares o a las personas vinculadas afectivamente a él. Estaríamos ante las denominadas «situaciones de urgencia vital»⁽³⁵⁾, entendiéndose que existe un consentimiento implícito o presunto. Sería el supuesto en el que la tardanza en la obtención de asistencia (por esperar a la prestación idónea del consentimiento) puede poner en peligro la vida o la curación del enfermo, entendida como pérdida grave e irreparable de la salud, órganos o miembros⁽³⁶⁾.
- Cuando existe *renuncia del paciente a ser informado*, reconociendo el art. 4.1 de la LBRAP el derecho del paciente a no ser informado. Esta renuncia debe documentarse, además de ser necesaria la obtención del consentimiento para la realización de la operación médica; pues una cosa es no querer ser informado sobre los diagnósticos, tratamientos, etc., y otra muy distinta es prestar el consen-

⁽³⁰⁾ Así, en la STS, Sala 3.ª, de 4 de abril de 2000, se analizó un supuesto en el que un menor sufrió una paraplejía como consecuencia de una intervención quirúrgica, en la que no consta que fueran informados sus padres de los riesgos de la intervención. El Tribunal advierte que esta situación de inconsciencia, derivada de la falta de información, aunque no constituye la causa del resultado, supone en sí misma un daño moral grave, distinto y ajeno al daño corporal derivado de la intervención.

⁽³¹⁾ TSJC, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 4ª, en Sentencia de 11 de noviembre de 2009.

⁽³²⁾ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

⁽³³⁾ Respecto algunos supuestos conflictivos (huelga de hambre, transfusiones de sangre, eutanasia), han sido analizados por Ricardo Rodríguez Fernández en «El daño derivado de la ausencia de consentimiento informado y su graduación a efectos indemnizatorios», *Revista Jurídica de la Comunidad de Madrid*, núm. 28, enero-junio 2009.

⁽³⁴⁾ LO 3/1986, sobre Medidas Especiales en Materia de Salud Pública.

⁽³⁵⁾ Son *situaciones de urgencia vital* en las que el sujeto pasivo se encuentra inconsciente o sin capacidad para comprender la información que se le pudiera facilitar, sin posibilidad material y/o temporal de acudir a familiares o allegados. Prima en tales casos la urgencia vital del momento frente al derecho del paciente a ser informado; pues la demora de la intervención (para dar información) puede ocasionar lesiones irreversibles en el paciente.

⁽³⁶⁾ Ver, entre otras, SSTS, Sala 1.ª, de 6 de julio de 2000 y 23 de enero y 20 de noviembre de 2001.

miento a la intervención médica, el cual debe ser otorgado para que ésta se lleve a efecto.

A mayor abundamiento, la adecuada y completa información que los sujetos obligados proporcionen deviene esencial en una actividad profundamente técnica, especializada y novedosa como es la bioinvestigación. Sin embargo, junto a la deficiente información previa al consentimiento y la mala práctica en el desarrollo de los procedimientos de obtención de muestras o de derivación de conclusiones, ocupan un primer plano en el estudio de las conductas que pueden generar responsabilidad en este ámbito, a demás de las ya expuestas, la violación del deber de confidencialidad en el tratamiento de los datos recabados, ya sea en perjuicio del sujeto fuente o de un tercero, así como la transmisión incorrecta de los procesos asistenciales o los consejos profesionales negligentes.

En definitiva, la LIB no exonera al jurista que pretenda estudiar la responsabilidad derivada de la bioinvestigación de conjugar sus previsiones normativas, junto a las ya comentadas, con las de la LO 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos personales (LOPD); la Ley 14/2006, de 26 de mayo, de técnicas de reproducción humana asistida (LRHA); y la Ley 29/2006, de 26 de julio, sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, además de ahondar en la distribución de competencias entre el Estado y las Comunidades Autónomas en la materia y en el estudio de la producción normativa que algunas de ellas, singularmente Andalucía, ofrecen ya en este campo.

III. LA COMPENSACIÓN DEL DAÑO CAUSADO EN LA BIOINVESTIGACIÓN

En la LIB el único precepto que configura la compensación de daños que puedan causarse, el artículo 18, se ubica en el Título II, que regula las *«Investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos»*⁽³⁷⁾. El primer párrafo de este ar-

tículo se ha concebido con un planteamiento global, refiriéndose a la obtención de compensaciones por parte de las personas que hayan sufrido daños «como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación». Dada la alteración de las reglas procesales sobre la carga de la prueba y las presunciones que en el resto de los apartados se contienen parece esencial analizar si todo daño, cualquiera que sea su naturaleza y origen, que pueda ligarse a la bioinvestigación habrá de ser resarcido de conformidad con el sistema de responsabilidad que este precepto diseña o si, por el contrario, el criterio sistemático de interpretación determina que sea específico sólo de algunas actuaciones de investigación. Pero combinando este aludido criterio hermenéutico con el puramente lógico-gramatical ambos nos inclinan a descartar que en tres escuetos párrafos de un precepto legal redactado en la forma en que éste lo está pueda encerrarse una modificación tan esencial de nuestro sistema de responsabilidad. Ciertamente es que en actividades consideradas de riesgo, pero ligadas al avance científico y la mejora de la calidad de vida humana, el legislador español ha optado incluso por dejar en segundo plano la culpa como criterio de imputación, construyendo una responsabilidad objetiva o cuasiobjetiva, apoyada en un sistema de suscripción de seguros obligatorios que la bioinvestigación podría genéricamente encajar en dichos parámetros; pero el aumento de costes que ello ocasionaría, la posible desincentivación del trabajo personal del investigador y la inevitable conexión que esta investigación presenta con la actividad médica de finalidad diagnóstica y curativa parecen haber determinado que el legislador descartase tal configuración de la responsabilidad en este ámbito⁽³⁸⁾.

Así, en tal sentido, la regulación que el precepto que comentamos contiene de la responsabilidad en el ámbito de los proyectos de investigación es aplicable únicamente a los daños físicos y psíquicos que pueda sufrir el partícipe en ellos, así como a los de carácter patrimonial (daño emergente y/o lucro cesante) ligados a ese aludido deterioro de su salud, cuando se ha utilizado un procedimiento invasivo para la obtención de muestras biológicas. El resarcimiento de otro tipo de daños, como los derivados de la violación del secreto o la confidencialidad en materias extremadamente sensibles como el manejo de datos genéticos (amparado en el denominado por el Tribunal Constitucional derecho a la protección de datos⁽³⁹⁾) o los causalmente vinculados a la prestación de un consejo profesional negligente, apoyado en las investigaciones realizadas, se rige por otros principios y se regula por diferentes reglas procesales en materia probatoria.

Por otra parte, cabe también preguntarse si este sistema de responsabilidad será aplicable tan sólo a la bioinvestigación realizada en centros privados (quedando vigente, para las desarrolladas en los públicos, el régimen diseñado en los artículos 139 y ss. de la LRJPAC); o si, por el contrario, queda unificado el régimen, ostentando, tras la entrada en vigor de la LIB, el carácter especial con respecto a la que contiene el comentado marco

⁽³⁷⁾ Artículo 18. **«Compensaciones por daños y su aseguramiento.**

1. Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda, de acuerdo con lo establecido en los apartados siguientes.

2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.

3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.

5. En los demás aspectos relativos a la responsabilidad por daños y a su aseguramiento se aplicará lo dispuesto en la legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.”

⁽³⁸⁾ Por otra parte, la tendencia a la objetivación de la responsabilidad en las actividades de riesgo va ligada al carácter empresarial de las mismas y al interés lucrativo que presentan para quien las realiza (transporte aéreo, energía nuclear, productos defectuosos...), obtención de beneficios no siempre ligados a la bioinvestigación, aunque ciertamente patrocinados en la mayoría de los casos por potentes laboratorios farmacéuticos que tienen, al menos en parte, esa finalidad crematística.

⁽³⁹⁾ STC 292/2000, de 30 de noviembre.

normativo general de la responsabilidad patrimonial de la Administración Sanitaria. En este sentido, podría en principio pensarse que es más certero el segundo juicio expresado, descartando que una Ley con vocación de regulación tan amplia como la LIB limite su aplicabilidad al ámbito puramente privado, pues ni de su Exposición de Motivos ni del articulado se deduce tal pretensión de dualidad normativa, sino, en todo caso, la voluntad del legislador de extender sus previsiones a los dos sectores, público y privado⁽⁴⁰⁾. No obstante, parece conducir al absurdo una interpretación que considere aplicable, por un lado, el régimen de los artículos 139 y ss. de la LRJPAC a los daños causados por profesionales sanitarios dependientes de un hospital o centro público (con lo que nunca podrán ser demandados por el perjudicado de forma directa, sino que, en todo caso, serán objeto de la acción de regreso que entable la propia Administración Sanitaria que ha resarcido los daños, y sólo si hubieran actuado con dolo o culpa

⁽⁴⁰⁾ La ley, según su Preámbulo (apdo. I), «*impulsa y estimula la acción coordinada de los poderes públicos y de los organismos e instituciones públicos y privados dedicados a la investigación, a los que se dota de mejores instrumentos para cumplir su tarea*».

grave); y, por otro lado, el de la LIB al investigador responsable que trabaja también para un centro público (lo que determinaría la posibilidad de que fuera directamente demandado y, en caso de que el seguro no respondiera, la de que tuviera que afrontar personalmente la correspondiente indemnización⁽⁴¹⁾). Así, es preciso determinar, entre otras cosas, si en la investigación en centros públicos que obtenga muestras biológicas humanas con procedimientos invasivos debe suscribirse obligatoriamente el seguro de responsabilidad civil y si en materia de nexo causal el régimen aplicable será íntegramente el ya visto sobre la responsabilidad patrimonial de la Administración Sanitaria.

⁽⁴¹⁾ Incluso trascendiendo el ámbito puramente médico o sanitario, sería excepcional que personal al servicio de una Administración Pública respondiera de forma directa, sin el amparo del régimen de responsabilidad patrimonial de la misma. En todo caso, tal consecuencia jurídica debería estar contemplada de forma expresa en la ley que así lo dispusiera, sin que en ningún caso pueda presumirse. Cuestión diferente es que en los equipos de la bioinvestigación exista personal sin vinculación suficiente con el centro público en el que se realiza dicha investigación, lo que pudiera llevar a concluir la aplicación de este régimen y no el de la LRJPAC.

Lesiones eccematosas de distribución generalizada

Molinero Barranco MA.¹

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 265-266; ISSN: 1887-8571

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años de edad que consulta por presentar prurito intenso de la piel que desemboca en la aparición de una lesión eritematosa, de bordes vesiculosos e irregulares y superficie ligeramente escamosa en el brazo izquierdo y posteriormente aparecen lesiones semejantes en el resto del cuerpo incluyendo la cara. Unos meses antes inició tratamiento de una hepatitis C con 135mg de interferón alfa-2a semanalmente, administrado por vía subcutánea y ribavirina, 1.200 mg/día por vía oral.

A la exploración presenta una placa eccematosas, pruriginosa, en el tercio inferior del brazo izquierdo. Ver figura. Se observan lesiones

de características semejantes, de diversos tamaños que se distribuyen por los miembros inferiores y superiores, así como por el tórax, la cara y pabellones auriculares. El estado general del paciente es bueno, el hemograma y la bioquímica sanguínea son normales. Se practica una biopsia incisional del borde superior de la lesión ubicada en el brazo izquierdo. El laboratorio de anatomía patológica informa que se trata de una dermatitis psoriasiforme y espongiótica con formación de ampolla intracórnea con neutrófilos.

Se establece el diagnóstico de eccema nummular generalizado secundario a la ingesta de interferón alfa-2a y ribavirina para el tratamiento de una hepatitis C. Tras consultar con el especialista



Figura 1. Lesiones eccematosas tercio inferior del brazo izquierdo.

¹ Tcol. Médico (Retirado).

Dirección para correspondencia: mamolba@telefonica.net

Recibido: 20 de octubre de 2014

Aceptado: 28 de mayo de 2015

Diagnóstico: Eccema nummular generalizado secundario a interferón alfa-2a y ribavirina

de Digestivo se decide retirar el tratamiento y se inicia tratamiento con hidroxicina 25 mg cada 8 horas y beclometasona dipropionato al 0,025% tópico cada 24 horas sobre las lesiones. El cuadro cutáneo se resuelve a los 15 días sin complicaciones.

DISCUSIÓN

Para Sookian y cols las complicaciones cutáneas son del 12-33%, siendo mayor cuando se utilizan los fármacos conjuntamente que utilizando cada uno por separado. Las reacciones más frecuentes fuera del sitio de inyección son las eccematosas, alcanzando el 59%¹. Con los nuevos antivirales como el telaprevir, el rash cutáneo aparecen en el 56% de los casos, si bien sólo el 1%-4% deben suspender el tratamiento por la gravedad de éste². También se ha informado sobre la aparición del síndrome de Stevens Johnson en el 0,1% de los casos tratados con este nuevo antiviral². Álvarez Cuesta y cols. comentan que el tratamiento de la hepatitis C puede acarrear diferentes efectos secundarios cutáneos que suelen aparecer a partir de los dos o tres meses de haber iniciado el tratamiento con interferón alfa-2a y ribavirina como la aparición de granulomas sarcoides alrededor de cuerpos extraños en una mujer que hacía dos meses que estaba siendo tratada por padecer una hepatitis crónica C y que presentaba infiltradas microesferas de polimetilmetacrilato para rectificar las arrugas faciales. Aisladamente es frecuente la inflamación y el eritema en el punto de inyección. A distancia de éste se ha descrito la aparición de sarcoidosis, urticaria, fenómeno de Raynaud, alopecia y la exacerbación de dermatosis previas como la dermatitis atópica, la psoriasis o el lupus eritematoso³. La ribavirina puede producir reacciones de fotosensibilidad⁴⁻⁶. Con el telaprevir es muy frecuente la aparición de anemia por lo que el control hematológico mediante un hemograma es primordial². Parecen más frecuentes las lesiones que aparecen en la zona de inyección del interferón que las generalizadas, pero esto no se cumple en las recientes series publicadas, que incluyen un mayor número de pacientes. En nuestro caso, las lesiones se podían observar en casi todo el tegumento, como también observaron Ruiz de Casas, García-Bravo y Camacho⁷. Las lesiones eccematosas se caracterizan por ser lesiones eritematovesiculas con bordes activos por donde se observa crecer la lesión, irregulares, en ara-

bescos y una superficie serodescamativa secundaria a la desecación de las efímeras vesículas. El prurito es intenso. El diagnóstico diferencial se puede establecer con la psoriasis, herpes circinado, pitiriasis rosada de Gibert y dermatitis de contacto, principalmente. Aunque no existe un patrón histopatológico característico, se observa que en muchos casos predominan cuadros inespecíficos de dermatitis espongiforme, como ocurrió en el caso que nos ocupa⁸. Respecto al mecanismo patogénico se desconoce cómo se originan las lesiones. No obstante, se sospecha que exista una predisposición atópica subyacente². Al retirar los medicamentos se resuelven las lesiones, si bien la aplicación tópica de un corticoide acelera la curación⁹. La mayoría de los casos no requieren suspensión del tratamiento y se pueden manejar sintomáticamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sookian S, Neglia V, Castano G et al. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999;135:1000-1.
2. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de Incivo® (Telaprevir). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
3. Álvarez C, Blanco S, Rodríguez E et al. Granulomas sarcoides desarrollados alrededor de cuerpos extraños durante el tratamiento con interferon alfa y ribavirina en un paciente con hepatitis crónica C. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:655-9.
4. Patk I, Morović M, Markulin A, Patk J. Cutaneous reactions in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon and ribavirin. *Dermatology* 2014;228:42-6.
5. Mistry N, Shapero J, Crawford R. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J gastroenterol* 2009;23:677-83.
6. Tavakoli-Tabasi S, Bagree A. A longitudinal cohort study of mucocutaneous drug eruptions during interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. *J Clin gastroenterol* 2012;46:162-7.
7. Ruiz de Casas A, García-Bravo B, Camacho F. Eccema generalizado a tratamiento combinado con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina en un paciente con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96:122-3.
8. Moore MM, Elpem DJ. Severe generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch. Dermatol*. 2004;140:215-7.
9. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Pérez-Álvarez R, Pérez-Oliva N. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an Interdisciplinary assessment. *Br. J. Dermatol*. 2004;150:1028-54.

Impotencia funcional para la supinación del antebrazo

García Cañas R.^{1a}, Aedo Martín D.^{2b}, Tamburri de Bariáin R.^{3b}, Martínez Roldán M.^{3a}, Baños Turza R.^{2b}

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 267-268; ISSN: 1887-8571

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 24 años sin alergias conocidas y sin antecedentes personales de interés. Valorada en consultas de Traumatología por dolor en hombro izquierdo de más de dos años de evolución. En su profesión realiza esfuerzos de repetición y no refería limitación funcional para las actividades de la vida diaria con el miembro superior izquierdo.

En la exploración física destacaba dolor en espacio subacromial, con movilidad completa de hombro, signo de Yocum positivo y test de Jobe positivo. Además, el antebrazo izquierdo presentaba un bloqueo en pronación de unos 50° (Figura 1), con una limitación de los movimientos de pronación y supinación, que se compensaban con la movilización del hombro, y una flexoextensión completa de codo.

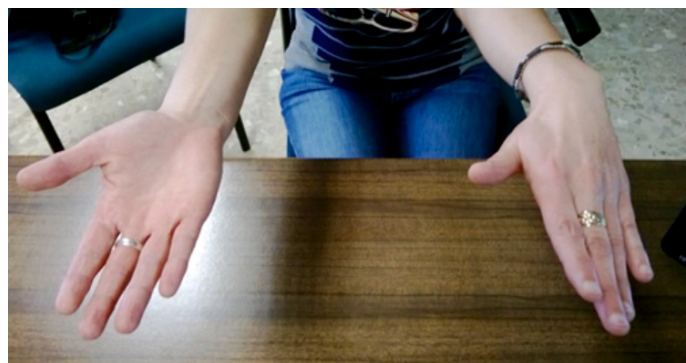


Figura 1.

El estudio radiográfico del codo mostró las siguientes imágenes (Figura 2). En el resto de articulaciones no se apreciaron deformidades óseas, y el resto de exploración por aparatos fue normal.



Figura 2.

¹ Tte. Médico.

² Médico Interno Residente.

³ Cte. Médico.

^a Escuela Militar de Sanidad (EMISAN). Madrid. España.

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Rafael García Cañas. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. España. rgarc18@oc.mde.es

Recibido: 9 de febrero de 2015

Aceptado: 25 de mayo de 2015

Diagnóstico: sinostosis radiocubital proximal congénita “enfermedad de lennoire”

DISCUSIÓN

La sinostosis radiocubital proximal congénita, también conocida como “enfermedad de Lennoire”¹, es una rara entidad cuya etiopatogenia es aún muy discutida pero a la cual se atribuye una tendencia familiar hereditaria de carácter autosómico dominante², y distintos grados de expresividad. El radio y el cúbito se originan de esbozos de cartilago, derivados del mismo cartilago mesodérmico. La detención del desarrollo de la segmentación longitudinal provoca un fallo de separación de la parte proximal de estos esbozos cartilaginosos.

La incidencia es similar en varones y mujeres³, hasta en el 60% de los casos es bilateral y puede formar parte de algún síndrome malformativo^{4,5}.

Según Wilkie, se clasifican en dos tipos: el tipo 1 es una fusión completa del radio y del cúbito en una distancia variable, y el tipo 2 es una fusión parcial, que asocia una luxación de la cabeza del radio⁶.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una actitud fija de pronación de 30°-40° del antebrazo afectado.

El diagnóstico suele realizarse tardíamente ya que la sintomatología puede pasar desapercibida en el niño pequeño, que suple la pronosupinación con otros movimientos del codo y del hombro⁴.

El tratamiento debe ser siempre individualizado. Hoy en día, existe acuerdo generalizado en que el tratamiento quirúrgico no debe realizarse si el paciente presenta una deformidad media o ausencia de alteración funcional importante⁵.

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando una grave deformidad en pronación (<60°) ocasione graves déficits funcionales.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir que los antebrazos adquieran una posición más funcional para la vida del paciente. Se han publicado buenos resultados con la osteotomía desrotacional aislada del radio⁷⁻⁹; la osteotomía a dos niveles (cúbito y radio)^{10,11}; y el uso complementario de fijadores externos¹².

Así mismo, la exéresis de la lesión junto con la interposición de colgajo interóseo vascularizado es una técnica válida y con una baja tasa de recurrencias^{13,14}.

En el caso presentado, se decidió iniciar tratamiento conservador (cinesiterapia y AINEs), ya que la malformación no era totalmente invalidante y la paciente había desarrollado movimientos con el hombro que compensaban sus déficits y la práctica totalidad de sus actividades cotidianas.

La paciente evolucionó satisfactoriamente y continuó con el desempeño de sus actividades habituales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zwart Milego JJ. Sinostosis radiocubital congénita. *Rev Esp de Cir Ost.* 1983;18: 241-4.
2. Rizzo R, Pavone V, Corsello G, Sorge G, Neri G, Opitz JM. Autosomal dominant and sporadic radio-ulnar synostosis. *Am J Med Genet* 1997; 68: 127-134.
3. Tachdjian MO. Congenital deformities. *Pediatric Orthopedics*, 2.^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 180-183.
4. Kasten P, Rettig O, Loew M, Wolf S, Raiss P. Three-dimensional motion analysis of compensatory movements in patients with radioulnar synostosis performing activities of daily living. *J Orthop Sci.* 2009; 14: 307-12.
5. Cleary JE, Omer GE Jr. Congenital proximal radio-ulnar synostosis. Natural history and functional assessment. *J Bone Joint Surg Am* 1985 Apr; 67(4):539-45.
6. Wilkie DPD. Congenital radioulnar synostosis. *Br J Surg.* 1914; 1: 366.
7. Horii E, Koh S, Hattori T, Otsuka J. Single osteotomy at the radial diaphysis for congenital radioulnar synostosis. *J Hand Surg Am.* 2014 Aug;39(8):1553-7.
8. Shingade VU, Shingade RV, Ughade SN. Results of single-staged rotational osteotomy in a child with congenital proximal radioulnar synostosis: subjective and objective evaluation. *J Pediatr Orthop.* 2014 Jan;34(1):63-9.
9. Ezaki M, Oishi SN. Technique of forearm osteotomy for pediatric problems. *J Hand Surg Am.* 2012 Nov;37(11):2400-3.
10. Hung NN. Derotational osteotomy of the proximal radius and the distal ulna for congenital radioulnar synostosis. *J Child Orthop.* 2008 Dec;2(6):481-9.
11. El-Adl W. Two-stage double-level rotational osteotomy in the treatment of congenital radioulnar synostosis. *Acta Orthop Belg.* 2007 Dec;73(6):704-9.
12. Rubin G, Rozen N, Bor N. Gradual correction of congenital radioulnar synostosis by an osteotomy and Ilizarov external fixation. *J Hand Surg Am.* 2013 Mar;38(3):447-52.
13. Chen CL, Kao HK, Chen CC, Chen HC. Long-term follow-up of microvascular free tissue transfer for mobilization of congenital radioulnar synostosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Dec;65(12):e363-5.
14. Kao HK, Chen HC, Chen HT. Congenital radioulnar synostosis treated using a microvascular free fascio-fat flap. *Chang Gung Med J.* 2005 Feb;28(2):117-22.

Aspectos sanitarios en el asedio de Baler, Filipinas (1898-1899)

Martín Ruiz JA.¹

Sanid. mil. 2015; 71 (4): 269-274; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Estudiamos la situación sanitaria durante el prolongado asedio de Baler con ocasión de la guerra de independencia de Filipinas y posterior intervención norteamericana (1898-1899), contemplando tanto los medios materiales y humanos de que disponían como las heridas y enfermedades a las que hubieron de hacer frente. No cabe duda que estas últimas se vieron favorecidas por las deficientes condiciones higiénicas de la iglesia en la que se refugiaron y, sobre todo, la mala alimentación que también examinamos dada su relación con estos aspectos médicos, de tal modo que, al igual que aconteció al resto del Ejército español que combatía en Filipinas o en Cuba, fueron las enfermedades las responsables de la mayor parte de los fallecimientos al causar más bajas que los propios sitiadores.

PALABRAS CLAVE: Sanidad, Baler, Asedio, Filipinas.

Sanitary aspects in the siege of Baler, Philippines (1898-1899)

SUMMARY: We study the sanitary situation during Baler's long siege within The Philippines war of independence and the later North American intervention (1898-1899), contemplating not only the material and human resources they had but also the wounds and diseases they had to face. Undoubtedly, the latter were favoured by the deficient hygienic conditions of the church where they found shelter and, especially, by the bad food supply which is also examined here due to its relation with these medical aspects. As a result, as it happened to the rest of the Spanish Army fighting in The Philippines or in Cuba, the diseases were the main cause for most of the deaths here, outnumbering those caused by the besiegers.

KEYWORDS: Health, Baler, Siege, Philippines.

INTRODUCCIÓN

No cabe duda que en cualquier asedio prolongado, y más si éste se lleva a cabo en un espacio reducido y cerrado, las condiciones higiénicas pueden llegar a constituir un aspecto de vital importancia para prolongar o finalizar dicha situación. Por ello creemos del mayor interés el estudio de dichas circunstancias en el asedio de Baler, donde un escaso destacamento español resistió entre los años 1898 y 1899 durante 337 días con ocasión de la guerra de independencia de Filipinas y el posterior enfrentamiento con los Estados Unidos. Con esta finalidad examinaremos en las páginas que siguen los medios humanos y materiales de que disponían, así como las heridas y enfermedades que padecieron a lo largo del asedio, sin olvidar la alimentación que ingirieron al estar íntimamente relacionada con la salud, para lo cual nos valdremos de la información recogida tanto en los diversos relatos existentes sobre el tema como en la documentación conservada en distintos archivos nacionales, reproduciendo la terminología médica utilizada en ellos.

Hemos de tener en consideración que, a pesar de que el siglo XIX fue sin duda alguna una centuria en la que se produjeron notables avances en el campo de la medicina, lo cierto es que aún no estaban claras las causas de un buen número de enfermedades y,

por tanto, no sólo se ignoraba cuál era el medio más eficaz para su curación sino que no pocas veces se aplicaban remedios que incluso podían llegar a ser contraproducentes para el enfermo. Un buen ejemplo de lo que decimos es el paludismo que, como podremos comprobar más adelante, llegó a afectar al destacamento español en Baler aunque sin provocar ningún fallecimiento entre los sitiados, ya que no pocas veces los médicos lo confundían con la fiebre amarilla sin que supieran que el responsable de su transmisión era un mosquito, aun cuando ya se disponía de un eficaz remedio como era la quinina que el Ejército español utilizaba. Otro tanto acontecía con el beriberi que sí tuvo una fuerte incidencia entre estos soldados al provocar el mayor número de fallecimientos, y del que se ignoraba cuál era su origen y el tratamiento más eficaz para el paciente¹.

LAS INSTALACIONES SANITARIAS

Como es bien sabido la localidad de Baler carecía de interés estratégico durante la guerra, como lo demuestra el hecho de que no tuviera guarnición militar excepción hecha de algunos guardias civiles hasta que el traslado de Emilio Aguinaldo, el principal líder independentista, desde sus bases en la provincia de Cavite al norte de la isla de Luzón acercó el teatro de operaciones a esta zona. Ello propició que en octubre de 1897 fuese atacado y asediado el destacamento de 50 cazadores que lo defendía al mando del teniente José Mota Hidalgo, lo que motivó el envío de un centenar de hombres bajo las órdenes del capitán Jesús Roldán Maizonada que bien pronto se vieron también sitiados. Así pues, desde Manila se organi-

¹ Asociación Española de Historia Militar.

Dirección para correspondencia: jamartinruiz@hotmail.com

Recibido: 5 de diciembre de 2014

Aceptado: 24 de junio de 2015

zó una nueva y heterogénea columna formada por 400 efectivos al mando del comandante Juan Génova Iturbe, a la par que estas aguas eran vigiladas por varias dotaciones navales, si bien, y a pesar de que los acontecimientos habían demostrado su necesidad, no existía ninguna instalación sanitaria en la que poder atender a los heridos y enfermos, como amargamente se quejaba el capitán Roldán en un telegrama enviado el mes de enero de 1898 a las autoridades en Manila, contando tan sólo con los cuidados que en un primer momento pudo prestarles el médico del vapor “Manila” que había trasladado a la columna, Eustasio Torrecillas Fernández², siendo necesario que otro buque, esta vez el “Compañía de Filipinas”, trasladase a la capital a los heridos y enfermos³.

No cabe duda que estos hechos debieron pesar sobre el mando español a la hora de disponer la creación en esta localidad de una Enfermería Militar con diez camas afectas al Hospital Militar de Manila, siendo el encargado de hacerla realidad y dirigirla el médico provisional de Sanidad Militar Rogelio Vigil de Quiñones y Alfaro, al que los soldados en Baler llamaban “señor médico”, quien había cursado sus estudios en la Universidad de Granada ejerciendo durante cerca de once años en diversas poblaciones de la Alpujarra granadina con una experiencia en Filipinas limitada a 17 días en el Servicio de Guardias del Hospital Militar de Malate⁴. Para llevar a cabo tal empresa iba acompañado de tres auxiliares, el cabo indígena Alfonso Sus Forjas y dos sanitarios de 2^a, el español Bernardino Sánchez Caínzos y el filipino Tomás Paladio Paredes⁵.

Aunque este último daba cuenta en diciembre de 1898 de la existencia de una enfermería en una casa situada cerca de la Comandancia Político Militar, hemos de tener en cuenta que toda su declaración era falsa pues su único interés era que en Manila creyeran que el destacamento se había rendido⁶, de manera que, con toda seguridad, dicha enfermería nunca llegó a ser una realidad dada la falta de medios. Como es lógico durante el asedio fue necesario habilitar un espacio para atender a los heridos y enfermos. Sin embargo, y aunque en los textos de fray Félix Minaya y Rojo y Ramón Buades Tormo se utilice el término enfermería, cuando examinamos la distribución interna dada a la iglesia por los sitiados podemos comprobar que no aparece ningún lugar que sea calificado con dicha denominación o similar, de manera que quizás la explicación nos la proporcione Saturnino Martín Cerezo cuando, al hablar de las heridas que sufrieron los desertores encerrados en el baptisterio que hacía las veces de calabozo, refiere que tras el reconocimiento médico que les hizo Vigil fueron colocados en camas situadas en el centro de la iglesia⁷, por lo que muy posiblemente desde un primer momento se habilitara este espacio para tales fines.

La documentación consultada indica que Vigil llevó cierto material médico que fue embarcado en el vapor “Compañía de Filipinas”, pero del que sabemos muy poco. Aún así, Martín Cerezo comenta en su obra que el 2 de marzo de 1899 entregó a los soldados algunos enseres en muy mal estado al haberse mojado que pertenecían a la no constituida enfermería, los cuales se detallan en otros documentos y que consistían en 60 sábanas, 30 calzoncillos, 30 camisas, 60 fundas de cabezal y 10 gorros y 10 batas de rayadillo a fin de que pudieran vestirse, si bien en el expediente incoado en Manila en julio de 1899 señala que vendió al precio estipulado 19 mudas y 20 sábanas a aquellos que quisieron adquirirlas, indicando que conservaba la relación de los soldados a quienes vendió dichas prendas pero sin que tal relación se aporte al expediente. A ello podemos añadir el escaso aceite disponible, 37’5 litros, que se reservó para

este fin. Así mismo, gracias a la declaración efectuada en Manila tras el asedio nos consta, pues así lo indica el propio oficial médico, que disponían de un botiquín que fue trasladado a la iglesia cuyo contenido exacto ignoramos⁸, algo que nos confirman tanto el libro de Martín Cerezo como los escritos de fray Minaya, ya que cuando los frailes fueron enviados en agosto de 1898, como emisarios por los tagalos, el capitán Las Morenas les conminó a quedarse con ellos afirmando que si enfermaban disponían de médico y medicinas⁹.

Ya comentamos anteriormente la escasa importancia que se daba a los mosquitos como agentes patógenos, a pesar de lo necesario que era evitar sus picaduras. Aun cuando ignoramos si tenían mosquiteras suficientes para todos los sitiados, queda claro que usaron una de ellas, de color amarillo, para confeccionar una nueva bandera que sustituyera a la antigua ya maltrecha.

En cuanto al personal sanitario cabe señalar que, tras la pronta deserción del cabo y del soldado indígenas, éste quedó reducido al propio Vigil como médico y Bernardo Sánchez como auxiliar, si bien parece que en estas labores fueron ayudados por los frailes Félix Minaya y Juan López Guillén¹⁰. Una prueba del pundonor con que acometió Vigil su labor asistencial es que al ser herido por arma de fuego debió curarse él sólo con ayuda de un espejo, haciéndose trasladar en una silla cuando estaba enfermo para asistir a los restantes soldados que estaban en la misma situación¹¹.

HERIDAS POR ARMA DE FUEGO Y CONTUSIONES

Hemos de hacer constar que, con anterioridad a estos sucesos, dos soldados habían sido heridos, casos de Luis Cervantes Dato en la batalla de López el 23 de abril de 1897¹² y Antonio Bauzá Fullana que había sido alcanzado por una bala en el estómago durante un asedio en la misma iglesia ocurrido ese año¹³. Las heridas provocadas por armas de fuego afectaron a un total de 14 personas sin que incluyamos la muerte de los dos desertores fusilados, aunque sí la herida de uno de ellos, el cabo Vicente González Toca, de la que no se hace diagnóstico alguno aunque se indica que sufrió una herida de bala en la cara posterior del brazo derecho. Como decimos, a causa de los disparos dos de los sitiados resultaron con pronóstico gravísimo que les provocó su fallecimiento, como son Salvador Santamaría Aparicio quien recibió un disparo que le afectó a la médula espinal y Julián Galvete Miramendi que sufrió una herida en el pecho¹⁴. Otros tres soldados presentaban heridas graves de las que dos quedaron inútiles, lo que no llegó a sucederle al propio Vigil al que una bala impactó en la parte superior de la región lumbar y que, al parecer, llegó a afectar a uno de sus riñones¹⁵, pero sí a Miguel Pérez Leal¹⁶ a quien otra bala le atravesó la cara dorsal del 2º espacio interdigital de la mano derecha lesionándole los dedos índice y medio lo que le provocó una anquilosis en la articulación, y al cabo Jesús García Quijano que resultó herido en el pie izquierdo con fractura de huesos de la que fue tratado al ser liberado en el Hospital de Manila y tras su repatriación en el Hospital Militar de Barcelona, al que llegó con una fuerte atrofia que alcanzaba ya toda la pierna y donde fue operado del pie sin que pudieran evitar que quedara cojo el resto de su vida y necesitado de un bastón para poder andar¹⁷.

Ocho soldados más fueron heridos por arma de fuego con carácter leve: José Alcaide Bayona herido en la región subclavia izquierda, Marcos José Petana en la región parietal izquierda, Ramón Ripollés Cardona en la mejilla izquierda, Saturnino Martín Cerezo en

la región malar derecha, Juan Chamizo García en la cara posterior del antebrazo derecho, Francisco Real Yuste en un lóbulo de la nariz y José Sanz Miramendi en la parte media de la región occipital. De estos militares dos fueron heridos en dos ocasiones como sucedió a Pedro Planas Basagaña que lo fue una vez en la parte media de la región frontal y otra en la muñeca derecha, y Ramón Mir Brills quien sufrió una herida en la región parietal y escapular izquierda y otra en la región occipital y dorsal al nivel de la 4ª costilla izquierda. Además de todos estos heridos por disparos del enemigo, Martín Cerezo apunta en su libro que también lo habría sido el cabo José Olivares Conejero, si bien debemos hacer constar que ninguna otra fuente escrita lo incluye en este listado, e inclusive tampoco el citado oficial lo nombra como tal en el informe que presentó en Manila una vez que hubo finalizado el asedio, por lo que hemos preferido no contabilizarlo.

En cuanto a los contusos, cabe decir que fueron cuatro de carácter leve y todos resultaron curados. Dos de ellos se contusionaron cuando un disparo de cañón hizo caer algunas vigas de madera del tejado, afectando a Francisco Real Yuste en la región parietal y ambas piernas y a Pedro Vila Garganté en la región epigástrica por metralla. Así mismo, Ramón Ripollés Cardona lo fue de segundo grado en la mejilla izquierda en tanto Antonio Menache Sánchez resultó contuso cuando una bomba cayó en el baptisterio donde estaba preso junto a otros dos desertores, impacto que le alcanzó en ambas mejillas pues los otros dos soldados que le acompañaban en el encierro, José Alcaide Bayona y Vicente González Toca, habrían sido heridos según Vigil por disparos tagalos y no contusos como afirma Martín Cerezo.

LA ALIMENTACIÓN

Dada la importancia que este factor tuvo sobre la salud de los sitiados parece conveniente detenernos en examinar los alimentos que pudieron ingerir durante tan largo espacio de tiempo. Así, sabemos que al comenzar el asedio disponían de 756 kg de harina con la que podían hacer pan al disponer de un horno, la cual se acabó el 26 de febrero de 1899, 100 de garbanzos, 150 de mango, 387'5 de habichuelas que se terminaron el 24 de abril de 1899 al igual que los 45 de café, 125 de arroz, 161 de azúcar, 607 de tocino que duró hasta el 8 de abril de 1898, 6 arrobas de manteca y 12.000 latas de sardinas, amén del aceite ya mencionado con anterioridad destinado a la enfermería, una cantidad indeterminada de carne de Australia que se acabó el 6 de julio de 1898 y una partida también desconocida de vino que se terminó el 3 de agosto de ese mismo año y del que, a título de curiosidad, cabe recordar que regalaron una botella al jefe independentista Cirilo Gómez Ortiz el mes de junio, todo ello sin olvidar los 60 cavan⁽¹⁾ de arroz del padre Cándido Carreño que comenzaron a consumir en enero de 1899, equivalente a unos 4.500 kg pero que una vez descascarillado quedaron reducidos a 21, unos 1.575 kg. A éstos debemos sumar otros alimentos que ya en abril de 1898 habían sido dados de baja por su mal estado de conservación, como son 1.125 kg de harina, 250 de garbanzos y 15 de café.

Muy pocos fueron los alimentos que lograron conseguir una vez iniciado el asedio. Así, el 6 de septiembre de 1898 pudieron

introducir en la iglesia algunos cítricos al permitirles los sitiadores durante un parlamento recoger unas tres arrobas de naranjas, aunque más tarde conseguirían más, pues Martín Cerezo comenta en su obra que en Nochebuena cenaron un pastel hecho con cáscaras de naranja. Además de todo tipo de animales como cuervos, reptiles, roedores e incluso un perra que pertenecía al capitán Las Morenas, los días 26 de febrero y 6 y 12 de marzo de 1899 lograron abatir un carabao cuya carne no pudieron conservar más de tres días debido a la falta de sal y cuya ingesta les provocó la primera vez una fuerte descomposición de estómago¹⁸. Sin embargo, fue sobre todo a partir de la salida llevada a cabo el 14 de diciembre de 1898 cuando lograron disponer de algunos alimentos frescos que se revelarían de vital importancia para combatir las enfermedades, puesto que en enero de 1899 trasplantaron algunas plataneras cerca de los muros de la iglesia a la par que plantaron diversos vegetales en lo que las fuentes describen como un huerto consistente en un reducido espacio situado al este de la iglesia junto a la entrada a la trinchera, las cuales crecían también de forma espontánea en las trincheras, lo que les permitía disponer de tallos de calabazas, hierbas, pimientos y tomates bravíos, hojas de plátanos y bongas, plantas que recogían también en la cercana plaza donde había naranjos al ser el lado menos protegido por los sitiadores.

Como es lógico, estos alimentos se fueron deteriorando aún más con el paso del tiempo, algo que se vio favorecido por la total falta de sal, de manera que la harina estaba fermentada, el tocino con gusanos, las sardinas podridas, la manteca rancia y los garbanzos con gorgojos. Desde enero de 1899 la ración diaria de harina se redujo de 500 a 200 gr por persona, siendo sustituido el café por agua con hojas de naranjo que cogían de los árboles que había en la plaza, en tanto desde el 24 de abril de 1899 la ración que diariamente se daba estaba compuesta por agua con hojas de naranjo como desayuno, dos latas de sardina y tres gantas de arroz sin sal por persona y un saco de hojas de calabaceras para toda la guararnición¹⁹.

Cabe afirmar que a la postre esta falta de alimentos fue la que motivó la rendición del destacamento en junio de 1899 como explícitamente reconoció a los sitiadores el propio Martín Cerezo, algo que confirma Ramón Mir Brills cuando comentaba que ya sólo les quedaba una caja de sardinas, lo que había provocado entre los soldados un fuerte estado de debilidad como indicaron en sus declaraciones en Manila Juan Chamizo García, quien también recordaba que muchos de ellos padecían calenturas, Loreto Gallego Gallego y Ramón Buades Tormo.

LAS ENFERMEDADES

Sin duda alguna fue éste el mayor peligro al que debieron hacer frente los encerrados en la iglesia, el cual se vio favorecido por la escasa y deficiente alimentación, la poca aireación del recinto, las escasas condiciones higiénicas y la gran humedad del mismo debido sobre todo a que el tejado de zinc estaba agujereado por los disparos y no impedía que las aguas de las abundantes lluvias penetraran en su interior, de tal forma que en la cornisa del mismo se estancaban convirtiéndose en un caldo de cultivo idóneo para la proliferación de mosquitos, aun cuando el paludismo no llegara a provocar ninguna muerte. Sin embargo, como veremos no fueron éstos los principales elementos que favorecieron la aparición de enfermedades, sino la alimentación.

⁽¹⁾ Cavan: medida filipina de capacidad para áridos, equivalente a unos 75 litros.

Antes de profundizar en esta cuestión hemos de tener presente que algunos de ellos mostraban diversas patologías ya antes de su llegada a Baler. Tal sucede con el jefe del destacamento, el 2º teniente Juan Alonso Zayas a quien se le certificó en el Hospital Militar de Manila una neurosis cardíaca²⁰, en tanto el capitán Las Morenas tenía una ciática que le obligó a hacer parte del viaje por tierra hacia la localidad de Maubán en hamaca con fuertes neuralgias dado su frágil estado de salud, por no hablar del padre Cándido Gómez Carreño que padecía, según se indica, un catarro intestinal como entonces se denominaba²¹.

Según señaló Vigil de Quiñones en su informe en Manila fueron tres las enfermedades que les afectaron a partir de septiembre de 1898, el beriberi, el paludismo y la disentería, las cuales disminuyeron tras una salida, ya comentada, que permitió alejar la línea de trincheras que les cercaba pudiendo así airear la iglesia, sacar a los enfermos al exterior que ponían al sol y, sobre todo, ingerir vegetales frescos. Fue ya avanzado el mes de septiembre cuando dio comienzo el beriberi, nada inusual pues los médicos militares españoles en Filipinas ya habían apreciado su mayor incidencia durante los meses de octubre a diciembre, el cual fue incrementando su virulencia a pesar de que en la medida de lo posible se aumentó el reducido rancho dándoles los alimentos que estaban en mejores condiciones de conservación y evitando aquellos que estaban en peor estado. Sin embargo, estos esfuerzos no lograron evitar que éste finalizara hasta diciembre de ese mismo año, cuando pudieron consumir algunos alimentos frescos, particularmente vegetales, aun cuando después de dicha fecha, concretamente en febrero de 1899, se seguían produciendo fallecimientos.

Fueron once los soldados, más uno de los tres frailes, que murieron a causa de esta enfermedad, produciéndose el primer óbito en la persona de fray Cándido Gómez Carreño el 25 de septiembre de 1898 cuando llevaban 77 días sitiados, seguidos de otros cuatro el mes de octubre (José Chaves Martín, Ramón Donat Pastor, Juan Alonso Zayas y Ramón López Izquierdo), cinco más en noviembre (Enrique de las Morenas y Fossi, Julián Fuentes Damián, Baldomero Larrode Paracuellos, Manuel Navarro León y Pedro Izquierdo Arnaiz quien también padeció una traqueo-bronquitis), otro en diciembre (Rafael Alonso Mederos) y un último en febrero de 1899, caso de José Sanz Miramendi. Además, sabemos que también enfermaron de beriberi fray Juan López y Rogelio Vigil aunque ambos lograron sanar.

Sin embargo, y aunque suele admitirse la existencia del beriberi²², lo cierto es que ya algún contemporáneo de los hechos que ahora nos interesan defendió que dicha enfermedad no pudo afectarles ya que no es un mal contagioso y, por tanto, no puede tener el carácter de epidemia llegando a negar su existencia²³, en tanto otros autores modernos piensan que sería más apropiado considerar que en realidad se trataba del escorbuto²⁴. Por desgracia, apenas tenemos datos sobre los síntomas que mostraban los enfermos en Baler, excepto unas listas que ellos llamaban “expediciones al otro mundo” en las que figuraban aquellos enfermos más graves que estaban próximos a fallecer y que en una ocasión el propio Vigil llegó a encabezar. Francisco Real Yuste habla de una hinchazón general, al igual que Martín Cerezo señala que los soldados tenían sus piernas inútiles mientras hacían largas guardias de seis horas, lo que no desentona con el hecho de que de fray Juan López nos diga que tenía una de sus piernas muy hinchada, en tanto el soldado Francisco Rovira Mompó tenía ambas piernas inútiles, algo que puede ocurrir

tanto si sufrían de beriberi o de escorbuto. Así mismo, consta que Alonso Zayas padeció la enfermedad entre ocho y diez días, mientras que Las Morenas, que estuvo enfermo más de un mes, sufría delirios a pesar de que no llegó a perder la consciencia según Cerezo ya que Minaya afirma que sí perdía el conocimiento y sin que durante las tres últimas semanas admitiera alimento alguno vomitando lo poco que lograba ingerir, indicación de posible beriberi, más que de escorbuto, sin olvidar que el cazador Manuel Navarro León perdió el habla poco antes de fallecer, algo que puede suceder con los afectados de beriberi. El único dato, por otra parte no confirmado plenamente, que podría avalar la existencia de escorbuto lo aportan algunos autores cuando señalan que Emilio Fabregat Fabregat había perdido gran parte de su dentadura como suele acontecer en estos casos²⁵, pero sin que, sin embargo, tengamos noticia alguna acerca de la existencia de hemorragias que tan comunes son en las personas aquejadas de esta última afección. Como vemos, los escasos síntomas descritos no son en modo alguno concluyentes, e incluso en algún caso resultan contradictorios como sucede con la posible pérdida de consciencia de Las Morenas, si bien con la debida prudencia parecen inclinar la balanza a favor del beriberi.

En realidad ambas son consideradas en la actualidad como enfermedades carenciales provocadas por una falta de vitaminas, B1 o tiamina en el caso del beriberi y C o ácido ascórbico en el escorbuto, por lo que su diagnóstico no siempre era fácil y, de hecho, en la Martinica francesa el beriberi era considerado como una forma de escorbuto pudiendo comprobarse desde 1876 que comenzaba por las piernas, algo que los médicos españoles en el archipiélago asiático ya habían advertido²⁶, lo que no es obstáculo para que todavía a comienzos del siglo XX persistieran la confusión entre ambas²⁷. Ciertamente por esos años se dudaba aún acerca de cuál era su verdadero origen discutiéndose si éste era algún parásito, una infección, el lugar de residencia o si debía buscarse en algún alimento. Una muestra del desconocimiento general que se tenía al respecto la ofrecen los soldados cuando pensaban que el contacto con el suelo húmedo y sucio podía guardar relación con la enfermedad, o Martín Cerezo quien veía como posibles remedios la limpieza y aireación del templo, aspectos que sin duda alguna son aconsejables desde un punto de vista sanitario pero que no eran el agente responsable. En este sentido es de lamentar que no sepamos con certeza cuáles eran los conocimientos que sobre ambas enfermedades tenía el oficial médico, sobre todo si tenemos en cuenta su escasa experiencia como médico en Filipinas ya que ésta se reducía, como hemos visto, a 17 días en el Hospital Militar de Malate, aunque los relatos recogen que intentó diversos ensayos con los exiguos medios que tenía a su disposición. Todo indica que Vigil no conocía con certeza cuál era la causa última del beriberi puesto que en el expediente incoado en Manila lo atribuye a la humedad, el mal estado de los alimentos, el largo encierro, la concentración de personas y la falta de ventilación, a pesar de lo cual, como se ha señalado²⁸, intuyó que la ingesta de vegetales frescos podía resultar beneficiosa, lo que motivó la salida que hicieron en diciembre de 1898 tras la cual pudo apreciarse, según refiere fray Félix Minaya, cómo los enfermos mejoraban en pocos días.

Como hemos dicho el verdadero problema era la alimentación, siendo unos pocos años antes de estos sucesos que ahora nos interesan, en 1884, cuando un médico japonés llamado Takaki Kanehiro²⁹ había demostrado la existencia de una relación entre el beriberi y la alimentación, y tan sólo un año antes de que fuese enviado a Baler

otro médico, esta vez el holandés Christian Eijkmann³⁰, pudo comprobar en animales que la ingesta de arroz con cáscara impedía su aparición, si bien no fue hasta 1905, con ocasión de un brote que estalló con gran virulencia en un asilo de Kuala Lumpur, cuando finalmente un experimento pudo demostrar que existía cierta relación con el arroz al morir sobre todo aquellos que lo ingerían descascarillado³¹, justamente como recordemos lo comían los sitiados en Baler, pues hoy sabemos que es en la cáscara donde se encuentra la tiamina. No cabe duda que algunos alimentos que consumían los sitiados contenían tanto tiamina como ácido ascórbico, caso de las naranjas, hojas de calabacera, pimientos y tomates bravíos, harina de pan, garbanzos³² o sardinas³³, si bien todo indica que al no ser consumidos en las cantidades suficientes terminaron por sufrir una avitaminosis, siendo importante constatar la práctica falta de carne durante la mayor parte del asedio.

En cuanto a la disentería, infección bacteriana en la que se distinguen la bacilar provocada por la bacteria *Shigella dysenteriae*³⁴ y la amebiana causada por el parásito *Entamoeba histolytica*³⁵ sin que en este caso quepa inclinarse en uno u otro sentido, aun cuando con seguridad ambas tienen su origen en las aguas y alimentos contaminados, cabe comentar que comenzó al mismo tiempo que el beriberi en septiembre de 1898. Tres fueron las vidas que se cobró esta enfermedad, la primera la de Francisco Rovira Mompó, quien también tuvo el beriberi, acaecida el 30 de septiembre de 1898, a la que siguió la de José Lafarga Abad en octubre, prolongándose hasta después del beriberi puesto que el último fallecido por esta enfermedad, Marcos José Petana, murió en el mes de mayo de 1899.

CONCLUSIONES

Aunque en 1898 se intentó crear una Enfermería Militar en Baler con diez camas dependiente del Hospital Militar de Manila, lo cierto es que ésta nunca llegó a ser una realidad debido a la falta de medios aunque desde la capital se enviaron el personal y algunos enseres, de manera que durante el prolongado asedio se acondicionó como tal un espacio central dentro del templo. El personal a cargo de dicha instalación, un oficial médico y tres auxiliares, quedó muy reducido al producirse la deserción de los dos sanitarios indígenas, a pesar de que contaron con la ayuda de los dos frailes.

No cabe duda de que las condiciones higiénicas durante este asedio fueron muy desfavorables, contando con unos medios materiales y humanos sumamente escasos con los que hacer frente a esta situación, por lo que, al igual que sucedió durante toda la guerra no sólo en Filipinas sino también en Cuba, fueron las enfermedades las que causaron más bajas que los sitiadores³⁶. En el caso que ahora nos ocupa fallecieron en total dieciocho militares y un fraile, dos de los cuales murieron a causa del fuego enemigo, otros dos fusilados y catorce más uno de los frailes, por enfermedad. De estos últimos tres personas perecieron a causa de la disentería y otras doce por el beriberi: un capitán, un 2º teniente, un cabo, ocho soldados y un fraile. Incluso algunos soldados como Ramón Mir Brills, José Pineda Turá, Eustaquio Gopar Hernández y Gregorio Catalán Valero regresaron en 1899 muy enfermos, hasta el punto de que este último falleció de tuberculosis en 1901³⁷. En cuanto a los heridos y contusos cabe indicar que cuatro fueron los contusionados de escasa consideración y ocho los heridos leves, ya que no se ofrece un diagnóstico de otro de ellos, sin olvidar que otros dos cazadores quedaron inútiles en un pie y una

mano a causa de las heridas recibidas. Sólo Vigil de Quiñones y Sanz Miramendi fueron heridos y padecieron el beriberi.

Un asunto discutido es el carácter de una de las enfermedades que más estragos causó en este destacamento, es decir, si se trata del beriberi como explícitamente diagnosticó Vigil o debemos considerar que éste erró y lo confundió con el escorbuto. Desde nuestro punto de vista, y a pesar de las dificultades existentes por la escasez de datos, parece más probable que se trate de beriberi aun cuando no quepa descartar alguna confusión o incluso que padecieran las dos. Sea como fuere queda claro que su aparición se debió a la mala alimentación, algo que Vigil de Quiñones llegó a intuir, y más en concreto a la falta de vitaminas, ya se tratase de la B1 o la C, sumada a las malas condiciones higiénicas como las aguas estancadas que favorecían el paludismo aun cuando esta enfermedad no llegó a segar la vida de ninguno de los sitiados. Así pues, la falta de alimentos fue la que les obligó a rendirse, y resultó ser un factor decisivo en el deterioro de la salud de este destacamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sendrail, M. Historia cultural de la enfermedad. Madrid, Espasa Calpe, 1983: 377-379.
2. García-Cabrillana de la Cruz, J. M. El Cuerpo de Sanidad de la Armada (1728-1898). Sanidad Militar. Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España. 65, 3, 2009: 194.
3. Archivo General Militar de Madrid. Levantamiento del asedio de Baler (Filipinas) en enero de 1898. Signatura 5325.25.
4. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo B-2521.
5. Belaústegui Fernández, A. Rogelio Vigil de Quiñones y otros médicos militares ejemplares. La lucha contra el olvido, II. Madrid, Ministerio de Defensa, 2007: 18-21.
6. Archivo General Militar de Madrid. Noticias de la posible rendición del Destacamento de Baler (Filipinas) en octubre de 1898. Signatura 5325.26.
7. Martín Cerezo, S. El sitio de Baler. Notas y recuerdos. Madrid, Ministerio de Defensa, 2005: 128-129.
8. Archivo General Militar de Segovia. Expediente instruido en averiguación de la conducta observada por el destacamento de Baler durante el sitio que sufrió desde el 21 de junio del año 1898 hasta el día 2 de junio de 1899 en que capituló. Manila, 1899, caja 335, expediente 26.628.
9. Abad, A., Pérez, L. Los últimos de Filipinas. Tres héroes franciscanos. Archivo Ibero-Americano, 64, 1956: 315-316.
10. Pérez, L. Muerte de un héroe español del destacamento de Baler (Filipinas). Archivo Ibero-Americano, 60, 1923: 398.
11. Esquinas de Ávila, D. Don Rogelio Vigil de Quiñones. Jábega, 5, 1974: 46.
12. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo C-2590.
13. Archivo Histórico Nacional. El sitio de Baler. Documentos Históricos recopilados por el general Saturnino Martín Cerezo. Códices L1490.
14. Archivo General Militar de Madrid. Fallecidos durante el sitio del Destacamento de Baler (Filipinas) entre 1898 y 1899. Signatura 5325.30.
15. Brisset, X. Los rostros del mito. Contexto histórico y biografías de los Últimos de Filipinas. Madrid, Ministerio de Educación y Ciencia, 1998: 122.
16. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo P-1742.
17. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo G-1093.
18. Martín Ruiz, J. A. Una historia olvidada: Baler (1898-1899). Zaragoza, Libros Pórtico, 2010: 99-100.
19. Martín Ruiz, J. A. Nuevas fuentes documentales sobre el asedio de Baler (1898-1899): el relato de Ramón Buades Tomo. Revista de Historia Militar, 110, 2011: 67.
20. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo D-1415.
21. Archivo General Militar de Segovia. Hoja de Servicios. Legajo 10.718.
22. Leguineche, M. Yo te diré...la verdadera historia de los últimos de Filipinas (1898-1998). Madrid, Ed. El País, 4ª ed., 1998: 25 y 32.
23. Ria-Baja, C. El desastre filipino. Memorias de un prisionero. Barcelona, Tipografía La Académica, 1899: 356-357.

24. Ortiz Armengol, P. La defensa de la posición de Baler, junio de 1898 - junio de 1899. Una aproximación a la guerra de Filipinas. *Revista de Historia Militar*, 68, 1990: 128.
25. Matesanz Pérez, P. Matos Cruz, R. Bascones Martínez, A. Enfermedades gingivales: una revisión de la literatura. *Avances en Periodoncia*, 20, 1, 2008: 20.
26. Regodón Vizcaíno, J. Contribución al estudio de la medicina en las islas Filipinas en la segunda mitad del siglo XIX. Madrid, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, 1990: 151-153.
27. Fernández Riestra, F., Las investigaciones médicas de la Armada en la Antártida. *Revista General de Marina*, 257, 1, 2009: 94-95.
28. Calleja Leal, G. Los últimos de Filipinas. La heroica defensa de Baler. Junio 1898 - junio 1899. *La Coronelia Guardas del Rey*, 4, 2003: 27.
29. Bay, A. R. Beriberi, Military Medicine, and Medical Authority in Prewar Japan. *Japan Review*, 20, 2008: 116-117.
30. Donath, W. F., Veen, A. G. van. A short history of beri-beri investigations in the Netherlands Indies. *Science and Scientists in the Netherland Indies*. New York, Riverside Press: 76-77.
31. Fletcher, W. Arroz y beriberi. Informe preliminar de un experimento realizado en el asilo para lunáticos de Kuala Lumpur. *Salud Pública de México*, 35, 4, 1993: 427-433.
32. Font Quer, P. Plantas medicinales. El Dioscórides renovado. Barcelona, Círculo de Lectores, 1999: 949-950, 587 y 959-960.
33. Varela, C., Ruiz-Roso, B., Pérez, M., Las sardinas enlatadas en la nutrición. Madrid, Fundación Española de Nutrición, 1991: 12.
34. Trofa, A. F., Venø-Olsen, H., Ooiwa, R., Yoshikawa, M. Dr. Kiyoshi Shiga: Discoverer of the Dysentery Bacillus. *Clinical Infectious Diseases*, 29, 5, 2012: 1304-1307.
35. Pinilla, A. E., López, M. C., Viasus, D. F. Historia del protozoo *Entamoeba histolytica*. *Revista Médica de Chile*, 136: 119-121.
36. Castellanos Escuder, A. Filipinas. De la insurrección a la intervención de EE.UU. 1896-1989. Madrid, ed. Sílex, 1998: 54.
37. Anónimo. Gregorio Catalán y los Últimos de Filipinas. I Centenario del sitio de Baler. Cuenca, Ayuntamiento de Osa de la Vega, 1998: 4-5.

Sobre: cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII

Excmo. Sr. Director,

La Sanidad Militar está experimentando un cambio radical en los últimos años, adaptándose desde su antigua misión, fundamentalmente asistencial, a una Sanidad eminentemente operativa¹. El nivel político exige, especialmente en las circunstancias actuales, centrar los recursos de las Fuerzas Armadas en lo operativo². Nos alegra profundamente por tanto, observar el interés creciente mostrado en las publicaciones en la revista Sanidad Militar en las enfermedades infecciosas, y particularmente en la Medicina Tropical y del Viajero, de evidente prioridad en la atención a la fuerza desplegada en zona de operaciones (ZO).

Resulta de gran interés a este respecto el informe publicado por los Comandantes Médicos Dña. Carolina Arcos y D. Tomás Salinas “Cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII”, publicado en el nº 2, volumen 71, año 2015 de la revista Sanidad Militar. Igualmente resulta satisfactorio comprobar como el despliegue de Oficiales Médicos especialistas destinados en Órgano Central en los ROLE1 en ZO, aunque aparta temporalmente a los mismos de las tareas propias de su especialidad complementaria, estimula a compañeros como los Ctes. Arcos y Salinas para retomar y actualizar sus conocimientos específicos logístico-operativos e incluso aportar investigación original al conocimiento científico en las escasas horas libres que una misión tan dura como ISAF permite al personal del Cuerpo Militar de Sanidad. Artículos como éste son a nuestro juicio el principal aliciente que acerca a los compañeros civiles a la lectura de esta revista incrementando aún más su impacto y nivel científico.

Con objeto de aportar nuestro grano de arena a este último punto, no obstante, nos vemos obligados a recordar –en relación con el informe de los Ctes. Arcos y Salinas– nuestra carta publicada el nº 4, volumen 69, año 2013 de la revista Sanidad Militar³ en respuesta a un estudio original de Rico P *et al*⁴. El paludismo o malaria es efectivamente una enfermedad producida por protozoos del género *Plasmodium* sp. (*falciparum*, *ovale*, *vivax* y *malariae*). Y por una quinta especie, *Plasmodium knowlesi*⁵⁻⁷. Dado que nuestra carta previa³, hizo un breve repaso del descubrimiento e importancia asistencial y logístico-operativa del conocimiento de dicho patógeno, no nos redundaremos al respecto.

Con espíritu constructivo, e insistiendo en alabar el encomiable e indiscutiblemente útil para la ciencia médica esfuerzo en realizar investigación científica en ZO, echamos también en falta ampliar información metodológica. Nos resultaría de interés conocer el número de personal encuestado, y dado que la información se obtuvo de los cuestionarios de salud de los reconocimientos médicos de fin de misión, nos queda la duda de si se solicitó autorización a los encuestados para extraer datos con fines científicos de dichos cuestionarios.

Volviendo a la cuestión de las cinco especies de *Plasmodium* patógenas en el hombre, sí que nos gustaría aprovechar para incidir sobre dos cuestiones. La primera, mencionar la actual disyuntiva

respecto a si nuestra anterior afirmación podría quedar obsoleta en breve. Recientemente estudios moleculares han llevado a subcatalogar al *Plasmodium ovale* en dos subespecies, *P. ovale curtisi* y *P. ovale walkerii*⁸, indistinguibles morfológicamente pero que según indicios clínicos retrospectivos podrían tener diferencias en el curso clínico⁹ que hacen que algunos expertos las consideren ya dos especies separadas. Habría en tal caso que corregir la clásica respuesta a la pregunta del número de *Plasmodium* patógenos para el hombre, que no habrían pasado de cuatro a cinco, sino a seis.

La segunda, recalcar la importancia de la formación continuada y de la necesidad de dedicar personal específico de la Red Hospitalaria Militar a agrupar la patología infecciosa tropical dentro del espectro de la amenaza NBQ y a explorar mecanismos para difundir los conocimientos adquiridos por dicha experiencia clínica al personal facultativo previo a su despliegue en ZO. Nuestras FAS contarán en breve, probablemente a pleno rendimiento cuando esta carta sea publicada, con unas instalaciones para el tratamiento de patología infecciosa del máximo nivel mundial¹⁰, pero no debemos olvidar que el flujo de pacientes de los ROLE1 a través de la cadena sanitaria de evacuación hasta nuestro ROLE4, el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, debe acompañarse de un flujo de conocimiento científico que se dirija en sentido inverso a través de mecanismos como pudieren ser futuras actividades formativas o como sin duda es nuestra revista de Sanidad Militar.

Y es que en ciencia no hay dogmas, y si los hay casi indefectiblemente el progreso de la ciencia los desmiente. El esfuerzo en el continuo reciclaje es parte del trabajo de cualquier médico, y especialmente del que atiende a una población de riesgo en entornos hostiles y cambiantes de un día a otro según las decisiones políticas y estratégicas. Asistencia, sí... e investigación, y formación continuada. Son y deben ser parte de nuestra instrucción y adiestramiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarilonte E. Médicos y militares. Revista Española de Defensa 2015; 317: 30-33.
2. Rajoy, M. “Nuestras Fuerzas Armadas y su futuro”. ABC 12 de octubre de 2011. Disponible en <http://www.abc.es/historico-opinion/index.asp?ff=20111012&dn=1501930381177> (visitado el 4 de septiembre de 2015).
3. Membrillo FJ, Fe A, Gámez A, Perea C. Sobre: Protocolo de extracción de ADN en lotes de 10 mosquitos para la identificación de *Plasmodium* spp. mediante qPCR. Sanid Mil 2013; 69(4): 283-4.
4. Pérez Rico A, Lacasa J, Rubio JM, Ruiz S, Vega J. Protocolo de extracción de ADN en lotes de 10 mosquitos para la identificación de *Plasmodium* spp. mediante qPCR. Sanid mil 2013; 69(2): 77-81.
5. Knowles R, Das Gupta BM. A study of monkey-malaria and its experimental transmission to man. Ind Med Gaz 1932; 67:301-21.
6. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet 2004; 363:1017-24.
7. Cox-Sing J, Davis T, Lee KS, Shamsul S, Matusop A, Ratnam S, Rahman H, Conway DJ, Singh B. *Plasmodium knowlesi* Malaria in Humans Is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. Clin Infect Dis 2008; 46:165-71.

CARTAS AL DIRECTOR

8. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, et al. Two non-recombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *J Infect Dis* 2010; 210(10): 1544–1550.
9. Rojo-Marcos G, Rubio-Munoz JM, Ramirez-Olivencia G, Garcia-Bujalance S, Elcuaz-Romano R, et al. Comparison of imported *Plasmodium ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* infections among patients in Spain, 2005–2011. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(3): 409–416.
10. Fe A, Membrillo FJ. Unidad de aislamiento hospitalario de alto nivel. Necesidad y características. *Sanid Mil* 2014; 71(2): 74–76.

Fco. Javier Membrillo de Novales.
Cap. Médico.

Antonio Fe Marqués.
Cor. Médico.

Unidad NRBQ-Infecciosas, Hospital Central de la Defensa.
Madrid. España

RÉPLICA DE LOS AUTORES

Excmo. Sr Director,

Como no puede ser de otra manera, hemos leído con mucho interés y atención la carta enviada a su revista por el Coronel Fe y el Capitán Membrillo.

En relación a sus afirmaciones, comentarios y dudas, queríamos hacer las siguientes consideraciones, siempre, por supuesto, con el mismo ánimo constructivo con el que las han manifestado:

Primera consideración:

En relación con las especies de *Plasmodium* entre las que se incluye *P. knowlesi* y la probable catalogación de *P. ovale* en *P. ovale curtisi* y *P. ovale walkeri*, únicamente queremos mencionar que la fuente de la que nos servimos fue la de la OMS en su actualización de 2014.

Hemos leído, tras conocer estas nuevas categorías de *Plasmodium*, la carta que publicaron en esta revista el Col. Fe y el Cap. Membrillo en relación con el asunto, reconociendo con ello su importancia para el ámbito asistencial y logístico-operativo presente y futuro.

Segunda consideración:

Respondiendo al interés metodológico de su carta, queremos hacerles saber que, efectivamente, la información se obtuvo de los cuestionarios de salud de los reconocimientos médicos de fin de misión.

En todo momento se informó a los sujetos entrevistados de que los datos recogidos se utilizarían para el citado informe publicado en esta revista, ascendiendo el número del personal entrevistado por nuestra parte a 427.

Tercera consideración:

Para los autores, lo más importante y en lo que queríamos poner el foco con este informe, es en la inadecuada quimioprofilaxis antipalúdica que se realizó en esta rotación de ASPFOR XXXIII, así como que no nos parece una situación aislada, sino que se viene dando en Zona de Operaciones (ZO) de una forma frecuente a pesar de la extensa experiencia en misiones internacionales que ya poseemos.

De ahí que concluyamos con la necesidad de un replanteamiento de la situación para conseguir un cumplimiento adecuado de la quimioprofilaxis antipalúdica en ZO.

No queremos dejar de señalar que nos ha resultado gratificante poder constatar el interés creado por nuestro informe, hecho que nos estimula a seguir manteniendo nuestro espíritu crítico pero constructivo en las próximas misiones que seguro vendrán, tratando de aportar, aunque sea mínimamente, al conocimiento científico.

Finalmente, nos complace compartir aquí en su revista, la invitación que nos ha hecho llegar el Comité Internacional de Medicina Militar, ICMM Scientific Council, en sus siglas en inglés, para publicar nuestro artículo en su revista “International Review of the Armed Forces Medical Services”.

Carolina Arcos Sánchez
Cte Médico. Servicio de Neurología

Francisco Tomás Salinas Vela
Cte Médico. Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital General de la Defensa “Orad y Gajías”. Zaragoza

Anestesia metamérica

por el

Dr. D. Fidel Pagés

Del Hospital general de Madrid

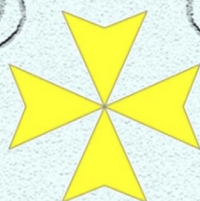
PREMIO

INTERNACIONAL FIDEL PAGES MIRAVÉ

**9ª EDICIÓN
CONVOCATORIA 2016**

El tema será un trabajo original en Ciencias de la Salud, con especial exigencia a la metodología científica de investigación, se valorará su relación o utilidad para la Sanidad Militar; o un trabajo original en Ciencia Histórica de la Sanidad Militar con igual exigencia metodológica y que se base en su mayor parte en fuentes primarias.

***Dotado con un primer premio de 6000€
y un accésit de 3000€***



*Bases publicadas en la Orden DEF/1670/2015, 24 de Julio
(BOE. Núm. 188, de 7 de Agosto de 2015)*

Correctores de la Revista Militar de Sanidad durante 2015

Ajejas Bazán, Julia	Lisbona Gil, Arturo
Altisent Trota, Rogelio	Lorente Luna, Mónica
Andreu Rodríguez, José Manuel	Mañé Seró, M ^a Cinta
Arcarazo García, Luis	Martín Cerrato, Alicia
Astudillo Rodríguez, Julio	Martín Sierra, Francisco
Bartolomé Cela, Enrique	Martínez Ruíz, Mario
Blanco Rodríguez, Máximo	Mombiedro Sandoval, Rafael
Bolaños Cartujo, José ignacio	Morales Frías, Ramón
Campillo Laguna, Juan Ramón	Moreno Fernández Caparrós, Luis Ángel
Castillo Chamorro, José Miguel	Orbañanos Peiro, Luis
Colmenarejo Rubio, Antonio	Orellana Gómez-Rico, José Adolfo
Del Real Colomo, Antonio	Puerro Vicente, Miguel Fco.
Fe Marqués, Antonio	Robles Sánchez, José Ignacio
García Luque, Amelia	Rojas Carrasco, Rocio
García Moreno, Margarita	Sainz González, Felipe
García Rebollar, Rafael Francisco	Sánchez Gil, Asunción
García Silgo, Mónica	Sarmiento Pérez, Pablo
Gilsanz Rodríguez, Fernando	Sebastián Guerrero, M ^a Victoria
González Alfonso, Mario	Sesma Ustariz, Lourdes
Gonzalez Alonso, Valentin	Suárez Rueda, Cristóbal
Gorostiza Langa, Amaya	Torres León, Juan
Granda Orive, José Ignacio de	Vázquez Prat, Álvaro
Hernández Abadía de Barbará, Alberto	Vidal Asensi, Santiago
Herrera de la Rosa, Agustín	Villar Francos, Alfredo
Hossain Lopez, Sheima	Vives Vallés, Miguel Ángel

Índice temático. Volumen 71 (2015)

A propósito de un caso de Fiebre de Chikungunya importada de América	Comunicación Breve	71(3):183-185
Acroqueratosis Paraneoplásica (Síndrome de Bazex)	Comunicación Breve	71(4):247-248
Antonio Ros de Olano, Director General de Infantería, Artillería y Sanidad Militar	Historia y Humanidades	71(3):205-209
Aplanamiento de las cabezas de los metacarpianos	Imagen problema	71(1):57-58
Aspectos sanitarios en el asedio de Baler, Filipinas (1898-1899)	Historia y Humanidades	71(4):269-274
Condiciones legales y administrativas para la secuenciación del genoma humano en el ámbito militar	Historia y Humanidades	71(2):119-124
Correctores de la Revista Sanidad Militar durante 2015	Otros	71(4):278
Cuerpo extraño intraabdominal	Imagen problema	71(2):117-118
Cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII	Informes	71(2):103-108
Disnea tras episodio de emesis	Imagen problema	71(3):201-202
Efectos del vendaje neuromuscular sobre la flexibilidad del raquis lumbar	Original	71(1):15-21
Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the functional knee rehabilitation in soldiers	Revisión	71(4):239-246
El desconocido autogiro ambulancia de 1933, una innovación española predecesora en una década a la primera utilización del helicóptero sanitario	Historia y Humanidades	71(2):125-131
El Pennhip modificado y la sinfisiodesis juvenil pubiana como prevención de displasia de cadera canina en las Fuerzas Armadas	Original	71(3):146-157
Estudio experimental para la valoración de la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico en ratas Wistar	Original	71(4):232-238
Estudio y caracterización óptica de un Carcinoma Basocelular mediante simulación láser numérica	Original	71(2):84-90
Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2014, enero y febrero 2015	Nota Técnica	71(2):98-102
Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio/agosto 2015	Nota Técnica	71(4):252-256
Evaluación positiva de medicamentos: marzo/abril/mayo 2015	Nota Técnica	71(3):186-195
Evaluación positiva de medicamentos: septiembre / octubre / noviembre 2014	Nota Técnica	71(1):35-43
I Congreso de Sanidad Militar Granada – 22, 23, 24 y 25 de Octubre de 2014	Fe de erratas	71(1):59
I Congreso de Sanidad Militar	Fe de erratas	71(2):132-133
Impotencia funcional para la supinación del antebrazo	Imagen problema	71(4):267-268
Índice de autores. Volumen 71 (2015)	Otros	71(4):281
Índice Temático. Volumen 71 (2015)	Otros	71(4):279-280
Investigación Biomédica responsable	Informes	71(4):257-264
La salud pública en Jerez de los Caballeros (Badajoz) durante la Guerra de la Independencia	Historia y Humanidades	71(1):60-65
La salud y la enfermedad en el Real Hospital de la Armada del Arsenal de la Carraca (1756-1821)	Original	71(3):158-178

Índice temático. Volumen 71 (2015)

La Sanidad Militar Operacional, en el contexto multinacional	Informes	71(2):109-116
La Unidad Médica de Aeroevacuación	Editorial	71(4):222-223
Las Fuerzas Armadas ante el desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes	Editorial	71(3):141-142
Las prácticas basadas en la evidencia en psicología y en psicología militar	Informes	71(1):50-51
Lesiones eccematosas de distribución generalizada	Imagen problema	71(4):265-266
Los Suboficiales del Cuerpo Auxiliar de Practicantes de Farmacia Militar (1945-1989)	Historia y Humanidades	71(3):210-213
Manejo de lesión traumática de arteria femoral con injerto autólogo de vena safena en zona de operaciones	Comunicación Breve	71(1):32-34
Mediación: el camino de la resolución de conflictos en Sanidad Militar	Informes	71(1):52-56
¿Mejora el torniquete la supervivencia del combatiente en zonas en conflicto?	Revisión	71(1):22-28
Mononeuropatía femoral de etiología poco habitual	Imagen problema	71(3):203-204
Ortopedia de control del daño infantil en zona de combate	Comunicación Breve	71(2):95-97
Paniculitis septal y síndrome de Löfgren en varón de 39 años	Comunicación Breve	71(4):249-251
Patologías tratadas con oxigenoterapia hiperbárica en el Hospital Central de la Defensa	Original	71(2):77-83
Porfiria cutánea tarda en un paciente VIH. ¿Papel secundario o protagonista del virus?	Comunicación Breve	71(1): 29-31
Preparación Hospitalaria en incidentes NBQ	Informes	71(1):44-49
Presente y futuro de la actividad pericial en las Fuerzas Armadas	Editorial	71(1): 6-7
Prevención y control de la infección ante sujetos sospechosos de infección por el nuevo coronavirus MERS-CoV en Unidades militares	Informes	71(3):196-200
Respuesta psicofisiológica en un salto táctico paracaidista HAHO. Caso de Estudio	Comunicación Breve	71(3):179-182
Sobre: Cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica en ASPFOR XXXIII	Cartas al Director	71(4):275-276
Traumatismo de alta velocidad por arma de fuego en zona de conflicto	Comunicación Breve	71(2):91-94
Unidad de aislamiento hospitalario de alto nivel. Necesidad y características	Editorial	71(2):74-76
Validación y acreditación de procedimientos analíticos de macronutrientes: aplicación al análisis nutricional en purés de dietas geriátricas.	Original	71(4):224-231
Valoración de los conocimientos en primeros auxilios en combate que tienen los soldados españoles	Original	71(1):8-14

Sanidad Militar

Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España

Sanid. Mil. Volumen 71, número 4. ISSN: 1887-8571

Octubre-diciembre 2015

Índice de autores. Volumen 71 (2015)

Alguacil Rodríguez R.	71(1):6-7
Aedo Martín D.	71(4):267-268
Alcarria Garrido R.	71(2):84-90
Alegría Domínguez AR.	71(2):77-83
Alonso de Vega JM ^a .	71(3):205-209
Aparicio Hernández R.	71(1):35-43; 71(2):98-102; 71(3):186-195; 71(4):252-256
Arcos Sánchez C.	71(2):103-108; 71(4):276
Arias Sanz P.	71(3):146-157; 71(4):232-238
Artigas Montañes O.	71(3):203-204
Baños Turza R.	71(4):267-268
Bartolomé Cela E.	71(2):117-118; 71(3):201-202
Blasco Ferrándiz R.	71(2):109-116
Bobo-Ruiz J.	71(2):119-124
Bodega Quiroga I.	71(2):91-94; 71(2):95-97
Bojeskul JA.	71(1):32-34
Brinquis Crespo MA.	71(2):77-83
Cabanes Mariscal M ^a A.	71(2):98-102
Campoy Fernández J.	71(2):84-90
Canencia Maldonado F.	71(2):98-102
Cascante Burgos J.	71(3):196-200
Castillo-Lozano R.	71(4):239-246
Cique Moya A.	71(1):44-49; 71(3):141-142; 71(3):196-200
Clemente-Suárez VJ.	71(3):179-182
Coca Benito D.	71(3):203-204
Colmenar Jarillo G.	71(1):22-28
Crespo Castejón F.	71(3):146-157
Cuesta de Diego M.	71(1):32-34
Chamorro Sancho MJ.	71(3):146-157
Chereguini Pavón E.	71(2):109-116
D'Agostino L.	71(2):91-94
De Juan Pérez J.	71(1):32-34
De Vega Terán P.	71(3):146-157
Delgado-Moreno R.	71(3):179-182
Domínguez Alegría AR.	71(1):29-31
Espigares Correa A.	71(1):29-31; 71(2):77-83
Falta EM.	71(1):32-34
Fe Marqués, A.	71(2):74-76; 71(3):183-185; 71(4):275-276
Fernández Bermejo L.	71(4):249-251
Fernández de Miguel JM.	71(1):32-34
Fuentes Mora C.	71(1):32-34
Fúnez Nacle M.	71(1): 8-14
García Cañas R.	71(1):57-58; 71(4):267-268
García de la Llana MA.	71(2):117-118; 71(3):201-202
García López P.	71(4):232-238
García Luque A.	71(3):146-157; 71(3):186-195; 71(4):252-256
García Silgo M.	71(1):50-51
García-Cubillana de la Cruz JM.	71(3):158-178
Gijón Gallego F.	71(3):201-202
Gómez Crespo JM.	71(1):22-28
Gómez Garrido C.	71(1):32-34
González Alonso V.	71(1):22-28
González Canomanuel MA.	71(2):125-131
González Marcos AP.	71(2):84-90
González-Gómez B.	71(3):179-182
Guijarro Sánchez D.	71(4):232-238

Gutiérrez-Ortega C.	71(1):15-21
Hernández Navarro JC.	71(1):52-56
Hijosa Pedregosa M.	71(3):203-204
Hossain López S.	71(1):22-28
Izquierdo Hernández A.	71(4):232-238
Jareño Esteban JJ.	71(4):249-251
Labrador-Cerrato AM.	71(1):15-21
Lanzas Melendo G.	71(1):15-21
López Carrizosa C.	71(4):232-238
López Galán C.	71(4):247-248
López Soberón.	71(4):249-251
Lorente Luna M.	71(4):247-248
Martín Gascón Hove M.	71(1):32-34
Martín Ruiz, JA.	71(4):269-274
Martínez Roldán M.	71(4):267-268
Mateo Maestre M.	71(3):183-185
Mayo Montero M ^a E.	71(3):141-142; 71(3):196-200
Membrillo de Novales, FJ.	71(2):74-76; 71(3):183-185; 71(4):275-276
Méndez Montesinos JR.	71(3):196-200
Menéndez Martínez M ^a A.	71(1):29-31; 71(4):249-251
Molero Silvero E.	71(2):117-118; 71(3):201-202
Molinero Barranco MA.	71(4):265-266
Moñivas Palomero C.	71(4):232-238
Munuera Gómez M ^a P.	71(1):52-56
Muñoz Ruiz A.	71(1):57-58
Naranjo García, JF	71(3):210-213
Navarro Suay R.	71(2):91-94; 71(2):95-97
Navarro Téllez M.	71(2):77-83
Navio Fernández S.	71(1): 8-14
Orbañanos Peiro L.	71(1):22-28
Ortega Sánchez-Diezma P.	71(1):15-21
Peral Pacheco D.	71(1):60-65
Pérez Alé M.	71(2):117-118
Pérez Grana R.	71(4):224-231
Pérez Mochales JF.	71(2):77-83; 71(3):183-185
Pérez Morán MJ.	71(1):35-43; 71(3):186-195
Pilares Barco JM.	71(3):183-185
Porter M.	71(2):95-97
Pozza M.	71(2):91-94
Prats Oliván P.	71(1):35-43; 71(4):252-256
Robles-Pérez JJ.	71(3):179-182
Romero Pareja A.	71(4):257-264
Sáenz Casco L.	71(2):91-94; 71(2):95-97
Salinas Vela FT.	71(2):103-108; 71(4):276
Sánchez Alonso C.	71(3):146-157
Sánchez López P.	71(3):186-195; 71(4):252-256
Sánchez Sánchez ZG.	71(4):222-223
Sopesén Veramendi JL.	71(1):57-58
Suárez-Guzmán FJ.	71(1):60-65
Tabakov A.	71(1):35-43; 71(2):98-102
Tamburri Barriain R.	71(2):91-94; 71(2):95-97; 71(4):267-268
Torrejón Martínez M ^a J.	71(1):29-31
Torres León JM.	71(1):29-31; 71(2):77-83; 71(3):203-204
Usero Pérez MC.	71(1):22-28
Vidal Asensi S.	71(2):84-90; 71(4):247-248

NORMAS DE PUBLICACIÓN

(Revisadas Enero – 2011)

Sanidad Militar la Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España publicará las observaciones, estudios e investigaciones que supongan avances relevantes para la Sanidad Militar. Se dará prioridad a los trabajos relacionados con la selección del personal militar, el mantenimiento y recuperación de su estado de salud, la epidemiología y medicina preventiva la medicina pericial y forense, la logística sanitaria y la medicina de urgencia y catástrofe. Acogerá igualmente las opiniones personales e institucionales que expresen ideas novedosas y ponderadas o susciten controversias para beneficio de sus lectores. También serán bienvenidas las colaboraciones espontáneas sobre historia y humanidades en especial las que tengan relación con la Sanidad Militar.

Lo publicado en **Sanidad Militar** no expresa directrices específicas ni la política oficial del Ministerio de Defensa. Los autores son los únicos responsables de los contenidos y las opiniones vertidas en los artículos.

Sanidad Militar asume y hace propios los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en las revistas biomédicas», acordados por el International Committee of Medical Journal Editors¹.

Salvo en circunstancias excepcionales, **Sanidad Militar** no aceptará documentos publicados con anterioridad o artículos remitidos paralelamente para su publicación en otra revista.

Los trabajos a publicar como «Artículos originales» y «Revisiones», serán sometidos a un proceso de revisión por pares, por parte de expertos en el tema del artículo. Pero la decisión final sobre su publicación compete exclusivamente al Comité de Redacción. El resto de artículos permite la revisión por un solo experto.

Es preferible que los artículos no vayan firmados por más de 6 autores. Las cartas al director no deberían ir firmadas por más de 4 autores. Los firmantes como autores deben estar en condiciones de acreditar su calidad de tales.

Los colaboradores pueden dirigir sus manuscritos para ser incluidos en alguna de las siguientes secciones de la Revista:

Artículos originales.—Estudios retrospectivos o prospectivos, ensayos clínicos, descripción de series, trabajos de investigación clínica o básica. La extensión no superará 4.000 palabras de texto o 20 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 8 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 50 referencias bibliográficas. Deben acompañarse de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

Comunicaciones breves.—Observaciones clínicas excepcionales o artículos científicos que no precisen más espacio. La extensión no superará 2.000 palabras de texto o 10 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 4 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 20 referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

Revisiones.—Trabajos de revisión sobre temas específicos. La extensión no será mayor de 5.000 palabras de texto o 25 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). El número de tablas y figuras permitidas es de 10. No se pone límite al número de referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

Notas técnicas.—Aspectos puramente técnicos, de contenido sanitario militar, cuya divulgación pueda resultar interesante. La extensión no superará 1.000 palabras de texto o 7 páginas (incluyendo la bibliografía

e ilustraciones). Se aceptará un máximo de 4 tablas y figuras. Deben acompañarse de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

Cartas al Director.—Puntualizaciones sobre trabajos publicados con anterioridad en la Revista, comentarios u opiniones, breves descripciones de casos clínicos... Su extensión no será mayor de 500 palabras de texto o dos páginas (incluyendo la bibliografía) y podrán ir acompañadas de una tabla o figura. Se permitirá un máximo de 6 referencias bibliográficas. No llevarán resumen.

Historia y humanidades.—Artículos sobre historia de la medicina, farmacia, veterinaria, o la sanidad militar, ética, colaboraciones literarias... Se seguirán las mismas normas que para los Artículos originales.

Imagen problema.—Imagen radiológica, anatomo-patológica, o foto que pueda dar soporte y orientar a un proceso clínico. Deberán ocupar un máximo de dos páginas, incluyendo en el texto, la presentación del caso, la ilustración, el diagnóstico razonado y la bibliografía.

Informes.—Con una extensión máxima de 10 páginas a doble espacio y hasta 4 ilustraciones.

Crítica de libros.—Las reseñas o recensiones de libros y otras monografías tendrán una extensión máxima de 500 palabras o dos páginas de texto. Los autores de la reseña deben dar la referencia bibliográfica completa: autores, título, número de tomos, idioma, editorial, número de edición, lugar y año de publicación, número de páginas y dimensiones.

Editoriales.—Sólo se admitirán editoriales encargados por el Consejo de Redacción.

Otras secciones.—De forma irregular se publicarán artículos con formatos diferentes a los expuestos: artículos especiales, legislación sanitaria militar, problemas clínicos... Sugerimos a los colaboradores interesados en alguna de estas secciones que consulten con la Redacción de **Sanidad Militar**, antes de elaborar y enviar sus contribuciones.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Utilice papel blanco de tamaño DIN A4. Escriba únicamente en una cara de la hoja. Emplee márgenes de 25 mm. No emplee abreviaturas en el Título ni en el Resumen. Numere todas las páginas consecutivamente en el ángulo inferior derecho.

PÁGINA DEL TÍTULO

Ponga en esta hoja los siguientes datos en el orden mencionado: (1) Título del artículo; el título debe reflejar el contenido del artículo, ser breve e informativo; evite en lo posible los subtítulos. (2) Nombre y apellidos de los autores, ordenados de arriba abajo en el orden en que deben figurar en la publicación. A la derecha del nombre de cada autor escriba la institución, el departamento y la ciudad. En el caso de personal militar debe constar también su empleo. (3) Nombre y apellidos, dirección completa, teléfono y fax (si procede) del autor responsable de mantener la correspondencia con la Revista. (4) Nombre, apellidos y dirección del autor a quien deben solicitarse las separatas de los artículos. Es preferible no dar la dirección del domicilio particular. (5) Las subvenciones, becas o instituciones que han contribuido al estudio y cuál fue la contribución (material, fármacos, financiera...). (6) Al pie de la página escriba un título breve de no más de 40 espacios, incluyendo caracteres y espacios en blanco.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Escriba un resumen de hasta 150 palabras si no está estructurado y hasta 250 palabras si está estructurado. Los Artículos originales y las Revisiones deben llevar un resumen estructurado. Los resúmenes estructurados de los Artículos originales constarán de los siguientes encabezamientos: Antecedentes y Objetivos, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Los resúmenes estructurados de las Revisiones se organizarán atendiendo al siguiente esquema de encabezamientos: Objetivos, Fuentes de datos, Selección de estudios, Recopilación de datos, Síntesis de datos, Conclusiones. Para más detalles sobre cómo elaborar un resumen estructurado consulte JAMA 1995;273(1):29-31. En el resumen puede utilizar oraciones y frases de tipo telegráfico, pero comprensibles (por ejemplo Diseño.-Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego). Procure ser concreto y proporcionar los datos esenciales del estudio en pocas palabras.

Separadas del resumen, e identificadas como tales, escriba 3 a 6 palabras u oraciones cortas que describan el contenido esencial del artículo. Es preferible atenerse a los **medical subject headings** (MeSE) que se publican anualmente con el número de enero del Index Medicus.

TEXTO

Procure redactar en un estilo conciso y directo, con frases cortas. Use un máximo de cuatro niveles subordinados, en el siguiente orden: nivel 1: **MAYÚSCULAS Y NEGRILLA**; nivel 2: **minúsculas negrilla**; nivel 3: **Minúsculas subrayadas**; nivel 4: **minúsculas en cursiva**. Comience todos los niveles en el margen izquierdo de la página, sin sangrados ni tabulaciones. No aplique al cuerpo del texto otros resaltes (negrillas, subrayados, cursivas, cambios de tipo y tamaño de letra...).

No use abreviaturas que no sean unidades de medida, si no las ha definido previamente. En relación con el empleo militar, unidades militares, despliegue de unidades y otras abreviaturas y signos convencionales, se seguirán las normas contenidas en el «Reglamento de abreviaturas y signos convencionales para uso de las Fuerzas Armadas, 5.ª ed. Madrid: Ministerio de Defensa. Secretaría General Técnica, 1990», declarado de uso obligatorio para las Fuerzas Armadas por O.M. 22/1991, de 22 de marzo. Sin embargo, defina previamente los que sean menos conocidos.

En lo posible, organice los **Artículos originales** en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Material y métodos; (3) Resultados; (4) Discusión; (5) Bibliografía. Organice las **Comunicaciones breves** (por ejemplo, casos clínicos) en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Métodos; (3) Observación(es) clínica(s); (4) Discusión; (5) Bibliografía. Hay comunicaciones breves que pueden requerir otro formato. Estructure las **Revisiones** en las siguientes partes: (1) Introducción y objetivos; (2) Fuentes utilizadas; (3) Estudios seleccionados; (4) Métodos de recopilación de datos; (5) Síntesis de datos; (6) Discusión; (7) Conclusiones y (8) Bibliografía.

ASPECTOS ÉTICOS

Al respecto, consulte los «Requisitos uniformes...»¹.

AGRADECIMIENTOS

Escriba los agradecimientos, antes de la Bibliografía. Cercíese de que todas las personas mencionadas han dado su consentimiento por escrito para ser nombradas. Consulte, a este respecto, los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en revistas biomédicas»¹.

CITAS Y BIBLIOGRAFÍA

Numere las referencias por orden de citación en el texto, no alfabéticamente. Mencione únicamente la bibliografía importante para el tema del artículo. Haga las citas en el texto, tablas y figuras en números arábigos en superíndice, ordenados de menor a mayor. Una por guiones el primero y último números consecutivos -si son más de dos números- y separe por comas los no consecutivos. En el formato de las referencias bibliográficas, utilice las abreviaturas de las revistas del Index Medicus. Hasta 6 autores nombre todos ellos; si hay más de seis autores nombre los seis primeros, seguidos de «et al.». Ejemplos de referencias:

Artículo de una revista

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

Capítulo de un libro con varios autores y direcciones
Marcus R, Couston AM. Water-soluble vitamins: the vitamin B complex and ascorbic acid. En: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8 ed. New York: Pergamon Press, 1990:1530-1552.

Libro con autor(es) personales

Gastaut H, Broughton R. Ataques epilépticos. Barcelona: Ediciones Toray, 1974:179-202.

TABLAS Y FIGURAS

Tenga en cuenta que el número de ilustraciones ha de ser el mínimo posible que proporcione la información estrictamente necesaria.

En el caso de las tablas, identifique el título en el encabezamiento de la tabla; en el caso de las figuras, identifique el título en el pie de la figura. Los títulos han de ser informativos pero breves. Explique en el pie de cada ilustración todos los símbolos y abreviaturas no convencionales utilizados en esa ilustración. Asigne números arábigos a las tablas y figuras por orden de mención en el texto.

TABLAS

No emplee tablas para presentar simples listas de palabras. Recuerde que señalar unos cuantos hechos ocupa menos espacio en el texto que en una tabla. Las tablas han de caber en una página. Si no pudiera ajustar los datos de una tabla a una página, es preferible que la divida en dos o más tablas. Si usa un procesador de textos, en las tablas utilice siempre justificación a la izquierda y no justifique a la derecha. No use rayado horizontal o vertical en el interior de las tablas; normalmente bastarán tres rayas horizontales, dos superiores y una inferior. Los datos calculados, como por ejemplo los porcentajes, deben ir redondeados. Si los estadísticos no son significativos, basta con que ponga un guión. Utilice, salvo excepciones justificadas, los siguientes valores de la probabilidad («p»): no significativo (ns), 0,05, 0,01, 0,001 y 0,0001; puede usar símbolos para cada uno, que explique en el pie de la tabla. No presente las tablas fotografiadas.

FIGURAS

Busque la simplicidad. Recuerde que una figura sencilla aporta más información relevante en menos tiempo.

No use representaciones tridimensionales u otros efectos especiales. En los gráficos con ejes no desperdicie espacio en blanco y finalice los ejes a no más de un valor por encima del último dato reflejado. En los gráficos con representaciones frecuenciales (histogramas...), emplee si es posible los datos directos (entre paréntesis puede poner los porcentajes), o bien remita a la Redacción una copia tabulada de todos los datos utilizados para la representación, de forma que sea posible valorar como se construyó el gráfico.

Las fotografías enviadas en formato papel deben ser de buena calidad. Rellene una etiqueta adhesiva con los siguientes datos: número de figura (por ejemplo F-3), primer apellido del primer autor y una indicación de cual es la parte superior de la figura (por ejemplo, una flecha); después pegue la etiqueta en el dorso de la fotografía. No escriba directamente en el dorso de la fotografía ni adhiera nada con clips, pues podría dañarse la imagen. Si desea hacer una composición de varias fotografías, remita una fotocopia de la misma, pero no pegue los originales en una cartulina. Las radiografías deben ser fotografiadas en blanco y negro. Las microfotografías deben llevar incluida la escala interna de medida; en el pie se darán los valores de la escala y la técnica de tinción. Las fotografías en las que aparezca una persona reconocible han de acompañarse del permiso escrito y firmado de la misma, o de sus tutores, si se trata de un incapacitado legalmente.

Asegúrese de que todas las tablas y figuras se citan en el texto. También puede enviar el material fotográfico como diapositivas, pero asegúrese de que vayan rotuladas adecuadamente (número de figura, primer apellido del primer autor e indicación de la parte superior de la figura).

CARTA DE PRESENTACIÓN

Adjunte al manuscrito una carta de presentación dirigida al Director de Sanidad Militar y firmada por todos los coautores. En la carta haga constar lo siguiente: (1) que todos los autores se responsabilizan del contenido del artículo y que cumplen las condiciones que les cualifican como autores; (2) cómo se podría encuadrar el trabajo en la Revista (Artículo original, Comunicación breve...) y cuál es el tema básico del artículo (por ejemplo, medicina aeroespacial); (3) si los contenidos han sido publicados con anterioridad, parcial o totalmente, y en qué publicación; (4) si el artículo ha sido sometido paralelamente a la consideración de otro Consejo de Redacción; (5) si puede haber algún conflicto de intereses, como por ejemplo la existencia de promotores del estudio; (6) se acompañará documento firmado por los autores cediendo los derechos de autor.

Acompañe a la carta un documento con el permiso firmado de las personas nombradas en los agradecimientos, de las personas reconocibles que aparezcan en las fotografías y del uso de material previamente publicado (por parte de la persona que ostente los derechos de autor).

Cuando se proporcionen datos sobre personal militar, localización de unidades, centros u organismos militares o el funcionamiento interno de los mismos, los autores deberán hacer una declaración independiente de que los datos que se hacen públicos en el artículo no están sujetos a restricciones de difusión por parte del Ministerio de Defensa.

Si hubiera habido publicación previa del contenido del artículo, parcial o completa, debe acompañar una copia (original, separata o fotocopia) de lo publicado y la referencia completa de la publicación (título de la publicación, año, volumen, número y páginas).

ENVÍO DEL MANUSCRITO

Remita la carta de presentación, los permisos correspondientes, dos copias de buena calidad del manuscrito y dos juegos completos de las tablas y figuras a la siguiente dirección:

Revista Sanidad Militar
Edificio de Cuidados Mínimos (Planta Baja)
Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»
Glorieta del Ejército, s/n
Madrid 28047

Remita todo el material en un sobre resistente, incluyendo las ilustraciones en otro sobre de papel grueso. Separe las fotografías entre sí por hojas de papel blanco y limpio. Es imprescindible remitir también el texto, las tablas y las figuras, en soporte informático (disquete o CD-ROM). Asegúrese de proteger todo bien, para evitar que se deteriore en el transporte por correo.

Si así lo prefiere, puede utilizar el correo electrónico en lugar del correo postal, con lo que ganaremos agilidad, utilizando la dirección: medicinamilitar@oc.mde.es

ACUSE DE RECIBO Y COMUNICACIÓN POSTERIOR CON LOS AUTORES

Dentro de las 48 horas de la recepción de un manuscrito se comunicará a los autores su recepción. Se dará un número de identificación del trabajo, que será la referencia a la que han de hacer mención los autores en sus comunicaciones con la Redacción. Si el envío se hubiera realizado mediante correo electrónico, el acuse de recibo se realizará por ese medio y con igual plazo.

El autor que figure como corresponsal se responsabilizará de mantenerse en contacto con los restantes coautores y de garantizar que aquéllos aceptan la forma definitiva acordada finalmente. Si durante el proceso de revisión, el autor corresponsal cambia de dirección, debe notificar a la Redacción de la Revista la nueva dirección y teléfono de contacto.

Para la corrección de los defectos de forma, los autores deberán ponerse en contacto con el Director ejecutivo o el Redactor Jefe a la dirección postal o correo electrónico ya mencionados.

CORRECCIÓN DE PRUEBAS DE IMPRENTA

Una vez acordada la forma definitiva que tomará el artículo, y poco antes de su publicación, se remitirá a los autores una prueba de imprenta para su corrección, que debe ser devuelta en un plazo de 3 días.

PUBLICIDAD PREVIA A LA PUBLICACIÓN

Una vez remitido un artículo para su publicación en **Sanidad Militar**, se entiende que los autores se comprometen a no difundir información sustancial referente al mismo, en tanto no se haya publicado o bien se libere a los autores del compromiso.

Para una información más detallada se sugiere consultar los «Requisitos uniformes...»¹.

¹ International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Disponible en: <http://www.icmje.org/>

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

Sanidad Militar

Revista de Sanidad de las FAS de España

Tarifas de suscripción

- 10,82 € ESPAÑA
 - 12,02 € RESTO DEL MUNDO
- (IVA Y GASTOS DE ENVÍO INCLUIDOS)

APELLIDOS, NOMBRE _____
DIRECCIÓN: _____ C. electrónico: _____
POBLACIÓN: _____ CP: _____ PROVINCIA: _____
TELÉFONO: _____ - _____ NIF: _____ N.º DE SUSCRIPCIONES: _____

FORMAS DE PAGO: (Marque con una X)

- ☐ Domiciliación bancaria a favor del Centro de Publicaciones del Ministerio de Defensa. (Rellene la autorización a pie de página).
- ☐ Incluyo un cheque nominativo a favor del CENTRO DE PUBLICACIONES DEL MINISTERIO DE DEFENSA.
- ☐ Transferencia bancaria a: BBVA "CENTRO DE PUBLICACIONES DEL MINISTERIO DE DEFENSA"

N.º de Cuenta: 0182 - 2496 - 18 - 02 0000 0368

Al recibir el primer envío, conocerá el número de suscriptor, al cual deberá referirse para cualquier consulta con este Centro.

En _____, a _____ de _____ de _____

Firmado:

IMPRESO DE DOMICILIACIÓN BANCARIA

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	NÚMERO DE CUENTA

En _____, a _____ de _____ de _____

SELLO DE LA
ENTIDAD

Firmado:

↑ ↑ EJEMPLAR PARA ENVIAR AL CENTRO DE PUBLICACIONES DEL MINISDEF ↑ ↑

Dept.º de Suscripciones, Camino de los Ingenieros, 6
28047 Madrid

Tfno.: 91 364 74 21 - Fax: 91 364 74 07 - Email: suscripciones@oc.mde.es

CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....CORTAR.....

↓ ↓ EJEMPLAR PARA QUE Vd. LO ENVÍE AL BANCO ↓ ↓

SR. DIRECTOR DEL BANCO/CAJA DE AHORROS:

Ruego a Vd. de las órdenes oportunas para que a partir de la fecha y hasta nueva orden sean cargados contra mi cuenta n.º _____ abierta en esa oficina, los recibos presentados para su cobro por el Centro de Publicaciones del Ministerio de Defensa - Revista de Sanidad Militar.

En _____, a _____ de _____ de _____

Firmado:

