

Volumen 70 • N.º 1

Enero-marzo 2014

Editorial

- 5 Badghis, misión cumplida
Alfaro Torres E.

Artículo original

- 7 Estudio y caracterización del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. Diseño de nuevos Autoinyectables para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia
Sánchez Ramos JJ.
- 20 Selección de genes de referencia en semen equino criopreservado para su uso en estudios de expresión genética con la técnica de PCR cuantitativa
Pérez Rico A., Crespo Castejón F., Sanmartín Sánchez L., Miró Arias M., Vega Pla JL.
- 25 Hábitos alimentarios, actividad física y binomio ansiedad/depresión como factores de riesgo asociados con el desarrollo de obesidad en población militar
Vazquez Guzman MA.

Comunicación breve

- 30 Síndrome de Percheron: lesiones talámicas bilaterales
Salinas Vela FT., Arcos Sánchez C.

Nota técnica

- 33 Evaluación positiva de medicamentos: septiembre/octubre/noviembre 2013
Tabakov A., García Luque A., Cabanes Mariscal MA., Sánchez López P.

Informe

- 40 La polémica sobre el entrenamiento psicológico del Comprehensive soldier fitness
García Silgo, M.

Imagen problema

- 49 Varón de 57 años con episodios recurrentes de rinorrea acuosa desencadenados por cambios bruscos de posición
Herrero Sanz M.J., Hernández Sánchez G.

Historia y humanidades

- 51 Una «hazaña prácticamente desconocida»: la participación de médicos militares españoles en la Primera Guerra Mundial
Navarro Suay R., Plaza Torres JF.

Cartas al director

- 58 Ejército profesional, misiones y suicidio
García Luque A., Puerro Vicente M.
- 60 Sobre: La Sanidad Militar en la Guerra de África (1859-1860)
Martín Sierra F.
Réplica del Autor: Gómez Rodríguez L.

Normas de publicación

Incluida en el IME, IBECS,



ISSN 1887-8571





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
27047 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: 083-14-027-2 (edición en papel)

NIPO: 083-14-028-8 (edición en línea)

www.mde.es

http://publicaciones.defensa.gob.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. Luis Hernández Ferrero. 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. Julio Astudillo Rodríguez. Cte. Enfermero. Licenciado en Veterinaria. Profesor Asociado. Universidad Alfonso X El Sabio.

EDITORES:

- D. Enrique Bartolomé Cella. Tcol. Med. Especialista en Medicina Intensiva.
- D. Juan Ramón Campillo Laguna. Tcol. Med. Director del Departamento de Logística IGESAN.
- 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. Francisco Martín Sierra. Tcol. Med. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefe de la Unidad de Medicina Preventiva. IGESAN.
- 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. IGESAN.
- D. Pablo Sarmiento Pérez. Cte. Vet. Prof. Cátedra Almirante D. Juan. Especialista en Bromatología e Higiene de los alimentos.
- D. José Ignacio Robles. Cte. Psi. Unidad de Psicología. IGESAN. 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. Cte. Med. Servicio de Urgencias. Hospital General de la Defensa. Zaragoza.
- D. Mariano Antonio Villegas Ramírez. Tcol. Psi. Jefe de la Unidad de Psicología. IGESAN.

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 Ochando
- D.ª María Jesús Suárez García
- D. Jesús Usón Gargallo
- D. Manuel Alfonso Villa Vigil

SUMARIO

Editorial

7 **Badghis, misión cumplida**

ARTÍCULO ORIGINAL

9 **Estudio y caracterización del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. Diseño de nuevos Autoinyectables para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia**
Sánchez Ramos JJ.¹

22 **Selección de genes de referencia en semen equino criopreservado para su uso en estudios de expresión genética con la técnica de PCR cuantitativa**
Pérez Rico A.¹, Crespo Castejón F.², Sanmartín Sánchez L.¹, Miró Arias M.³, Vega Pla JL.⁴

27 **Hábitos alimentarios, actividad física y binomio ansiedad/depresión como factores de riesgo asociados con el desarrollo de obesidad en población militar**
Vazquez Guzman MA.¹

COMUNICACIÓN BREVE

32 **Síndrome de Percheron: Lesiones talámicas bilaterales**
Salinas Vela FT.¹, Arcos Sánchez C.²

NOTA TÉCNICA

35 **Evaluación positiva de medicamentos: septiembre/octubre/noviembre 2013**
Tabakov A.¹, García Luque A.², Cabanes Mariscal MA.³, Sánchez López P.⁴

INFORMES

42 **La polémica sobre el entrenamiento psicológico del Comprehensive soldier fitness**
García Silgo, M.¹

IMAGEN PROBLEMA

51 **Varón de 57 años con episodios recurrentes de rinorrea acuosa desencadenados por cambios bruscos de posición**
Herrero Sanz M.¹, Hernández Sánchez G.²

52 **Diagnóstico: Fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un defecto óseo en la pared lateral derecha del seno esfenoidal**

HISTORIA Y HUMANIDADES

53 **Una «hazaña prácticamente desconocida»: la participación de médicos militares españoles en la Primera Guerra Mundial**
Navarro Suay R.¹, Plaza Torres JF.²

Cartas al director

60 **Ejército profesional, misiones y suicidio**

62 **Sobre: La Sanidad Militar en la Guerra de África (1859-1860)**

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 **Badghis, misión accomplished**
Alfaro Torres E.

ORIGINAL ARTICLE

- 7 **Study and characterization of the atropine-oxime autoinjector DEF. Design of new autoinjectors for NBC Defense and other emergency drugs**
Sánchez Ramos JJ.
SUMMARY: Background: Autoinjectors (AI) are devices for parenteral administration (im) of emergency medications for self or buddy aid. They have NBC Defense military interest for the administration of antidotes against nerve agents and other emergency medications. It is needed five new AI that can be manufactured by the Spanish Pharmaceutical Services, in addition to the one currently made. **Objectives:** *AJP Autoinjector* (AI-AJP) presentation and its military medication Autoinjector of atropine-oxime DEF (AI-AOD), as an I+D process result about AI carry out by the Military Pharmaceutical Services, and its characterization. The results are applied to the design of five new AI for NBC Defense. **Methods:** In the absence of formal testing and evaluation criteria for these devices, the scientific publications and the experience gained from two decades of development and manufacture of AI-AJP have been reviewed, to set characterization procedures, and to evaluate the pharmaceutical quality and the functional properties under normal conditions and in static and dynamic stress. By mean of ACAD and pharmaceutical development programs, five new AI have been designed. **Results:** AI-AJP availability, and its presentation AI-AOD. Components, operation, and results presentation from the analysis of design, process and control variables: usability, portability, dynamic operation, involved forces, injectability, contents, sterility, particles, pyrogens, stability, and physical resistance. The new five AI designs and characteristics are exposed, to which the results obtained in this study are applicable. **Conclusion:** The AJP Autoinjector meets the requirements demanded by the current science state, is safe in operation, and robust under static and dynamic stress. It is stable and the injection is consistent. Five new AI have been designed (*Atropine, Diazepam, Multi-components, Morphine, and Epinephrine*) needed to NBC Defense and Emergencies.
KEY WORDS: Autoinjectors, NBC antidotes, First-line medicines.
- 20 **Reference genes selection in cryopreserved equine semen for its use in studies of gene expression with the quantitative PCR technique**
Pérez Rico A., Crespo Castejón F., Sanmartín Sánchez L., Miró Arias M^a, Vega Pla JL.
SUMMARY: Introduction: The germoplasm bank management involves the conservation and use of semen doses, but can also be a source of study on the quality of stallions and semen properties for use after thawing. A criterion for measuring the semen quality may be based on differences in expression of some genes involved in spermatogenesis and sperm maturation. **Objective:** Analysis of genes expressed in equine cryopreserved sperm that can provide adequate amplification, specificity and stability for use as future reference genes in gene expression studies. **Material and methods:** Purification of live sperm through a discontinuous concentration gradient from cryopreserved semen straws corresponding to four stallions. Organic Extraction of ribonucleic acids with deoxyribonuclease treatment and the selective amplification of seven candidate genes using a retrotranscription and a real time chain reaction of the polymerase in one step mode. Specificity is tested by melting curves and agarose gel electrophoresis. Also the stability of the genes is calculated. **Results:** Three of the selected genes, β -actin, *Ubiquitin B* and *Ribosomal protein L32* were properly amplified. β -Actin and *Ubiquitin B* showed the best stability. **Conclusion:** mRNA was amplified from equine cryopreserved semen samples, being the β -Actin and the *Ubiquitin B* genes the most suitable reference genes of the seven candidates analyzed.
KEY WORDS: Messenger RNA, Reference genes, Equine cryopreserved sperm.
- 25 **Eating habits, physical activity and binomio anxiety / depression as risk factors associated with the development of obesity in soldiers**
Vázquez Guzmán MA.
SUMMARY: Background and objectives: Overweight and obesity are recognized as one of the public health challenges of the world. The objective was to determine whether dietary habits, physical activity, and anxiety and depression are risk factors associated with the development of obesity in Mexican's soldiers. **Material and methods:** We performed an observational, analytical, case-control, in which we determined the prevalence of obesity, defined as subjects with a BMI > 27, and the strength of association between calorie diet, moderate physical activity, anxiety and depression with development. There were 50 cases and 50 matched controls hierarchy (1:1). Statistical analysis was performed using X² and Odds Ratio (OR) and adjusted raw military ranks. **Results:** In 3000 the population of the active male soldiers, we obtained a sample of 189, with a prevalence of 26.5%. Difference was observed between cases and controls for age (z = 3.69), weight (z = 8.73) and BMI (z = 8.72). Moderate physical activity was a protective factor for the development of obesity (X² = 13.07, p = <0.001, OR = 0.19, 95% CI from 0.07 to 0.48). Hypercaloric diet was a risk factor for the development of the same (X² = 25.49, p = <0.001, OR = 9.68, 95% CI from 3.80 to 24.65). For privates, depression was a risk factor (X² = 3.95, p = <0.05, OR = 2.52, 95% CI from 1.00 to 6.33). Anxiety and dining assistance were not risk factors. Dining menus brigade exceeded 905 kcal. energy needs. **Conclusions:** Depression and hypercaloric diet were risk factors to the development of overweight and obesity and exercise was a protective factor. The importance of this study is that it is the first with these characteristics carried out in Mexican military population, so the basis for no longer rely on information from other populations, allowing us to make more objective interventions.
KEYWORDS: Obesity, Case-control, Moderate physical activity, Calorie diet, depression.

BRIEF COMMUNICATION

30 **Percheron Syndrome: Thalamic bilateral lesions**

Salinas Vela FT., Arcos Sánchez C.

SUMMARY: Percheron Syndrome also known as bilateral synchronic thalamic infarction is considered as an infrequent of difficult diagnosis syndrome. We describe the case of a male patient presenting acute ischemic lesions in both thalamus and anterior mesencephalon caused by an obstruction of the Percheron artery. The complexity of thalamic vascularization and individual differences make ischemic lesions appear as bilateral, that's the importance of this syndrome. Brain MRI is proposed as fundamental for a correct diagnosis.

KEY WORDS: Bilateral thalamic infarction, Percheron artery, Percheron artery syndrome, Thalamic disease.

TECHNICAL NOTE

33 **Positive assessment of drugs: September/October/November 2013**

Tabakov A., García Luque A., Cabanes Mariscal MA., Sánchez López P.

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in September, October and November of 2013, 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.

REPORTS

40 **The controversial about the Comprehensive Soldier Fitness training program**

García Silgo, M.

SUMMARY: Background: In January 2012, the journal *American Psychologist* from the American Psychological Association published a report about the United States Army Comprehensive Soldier Fitness training program. This program has a section on psychosocial variables. The special elicited five replies from academic civilian American psychologists, which prompted controversial allegations of the Army psychological fitness program, the psychology team involved the American Psychologist Association and the military psychology. **Objectives:** The aim of this article is to raise an overview of the comments, to show the Seligman's response to the comments, to make a summary of the controversy and to give continuity to the debate. **Methods:** This analysis has been done by using the code of ethics and the reflection from the evidence based practice in psychology. **Conclusions:** While some of the criticisms show a partial view based on some political ideologies, promoting a moral debate instead of a scientific psychology one, others open an interesting debate. The authors of the reviews doubt the military psychology ethics and suggest the no association between positive psychology and the Army. However, doing this would be unethical and therefore a paradox. The controversy raises a necessary question for psychology.

KEYWORDS: Comprehensive Soldier Fitness, Military psychology, Professional ethics, Social dilemmas, Role conflict.

PICTURE PROBLEM

49 **A 57 year old male patient with recurrent episodes of aqueous rhinorrhea triggered by sudden position changes**

Herrero Sanz M^aJ., Hernández Sánchez G.

HISTORY AND HUMANITIES

51 **An unknown history: The spanish military doctors participation in the first world war**

Navarro Suay R., Plaza Torres JF.

SUMMARY: First world war was a conflict that took place between 1914 and 1918. Due to internal and external situation, king Alfonso XIII and the spanish president Eduardo Dato decided keep Spain like a neutral country. However, the spanish position was active from the humanitarian point of view. It was created a pro captives office, Spain collaborated with the international red cross, some military observer were sent to the european frontline and german refugees were attended in Guinea. The aim of the study is to describe the work of the spanish medical officers deployed like observers in the european frontline during first world war (i.e Captains Mariano Gómez Ulla, Fidel Pagés Miravé and Antonio Vallejo Nágera). We have analyzed too, the health care provided to german refugees in Guinea (in those days Spanish colonie) during the same period.

KEY WORDS: Military medicine, First World War, Observer, Guinea.

LETTERS TO EDITOR

58 **Professional Armed Forces missions and suicide**

García Luque A., Puerro Vicente M.

60 **About: «The Medical Service in the African War (1859-1860)»**

Martín Sierra F.

Author's reply: Gómez Rodríguez L

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Badghis, misión cumplida

Con un sencillo acto de arriado de la Enseña Nacional en la Base de Apoyo Provincial PSB Ruy González de Clavijo, el pasado día 25 de septiembre, se puso fin a la presencia de tropas españolas en Qala-e-Naw y la provincia Badghis (Afganistán). Con esa ceremonia finalizó la transferencia de la Base a las Unidades del Ejército Nacional Afgano que, adiestradas por las tropas españolas, asumen plenamente la responsabilidad de garantizar la seguridad de la zona.

En el lejano teatro afgano, las tropas españolas participan en la última operación militar internacional a gran escala como componentes de la coalición ISAF (Fuerza Internacional de Asistencia a la Seguridad). Es una misión difícil y peligrosa, la más compleja a la que la OTAN, bajo el auspicio de la ONU, se haya enfrentado nunca.

Fue en la Conferencia Internacional de Kabul de 2010, celebrada entre representantes afganos y de la Comunidad Internacional, donde se estableció el proceso que se ha denominado «Transición para Afganistán» y que tiene a la seguridad como la base imprescindible que permitirá las acciones necesarias para el desarrollo del país. Es en el ámbito de ese proceso de transición donde se incluye el relevo de fuerzas en la Base de Qala-e-Naw.

A medida que el Ejército y la Policía afganos lideren y conduzcan las operaciones de seguridad; las tropas de ISAF que ya no desarrollen esos cometidos, serán replegadas. Tras más de ocho años de presencia militar española en la provincia de Badghis, serán los efectivos del contingente ASPFOR XXXIII los responsables del repliegue del material y equipos. Con cuatro rutas de traslado a España; por vía terrestre, aérea y marítima, se trata del mayor reto logístico al que se han enfrentado las Fuerzas Armadas españolas.

Los componentes de la agrupación ASPFOR XXXIII han simultaneado las operaciones de seguridad y asesoramiento como mentores del Ejército y Policía afganos, apoyo a las autoridades provinciales y cooperación con la población civil de Badghis, con las operaciones logísticas de repliegue como su principal misión.

Desde Qala-e-Naw los convoyes de repliegue logísticos se han dirigido, a través de la ruta «Lapis», a la base de apoyo avanzado de Herat donde el material y equipos se acumulan antes de su traslado definitivo a territorio nacional. La ruta «Lapis» es, en su mayor parte, una pista de tierra compactada con un trazado sinuoso y que alcanza los 2000 metros de altitud en el paso de Zabzak. Por su orografía, clima y la presencia de miembros de la insurgencia, la ruta «Lapis» se ha caracterizado por su dureza y peligrosidad, por resultar muy adecuada para los hostigamientos y ataques con artefactos explosivos improvisados.

En la ejecución de todas las misiones encomendadas a la fuerza española desplegada en la provincia de Badghis, ha participado una Unidad de Apoyo Sanitario (UASAN) de la Agrupación Táctica compuesta por una sección de veterinaria, una sección de farmacia, varias células de estabilización (CEST)

y una Unidad tipo ROLE-1. La Unidad de Apoyo Sanitario forma parte del grupo de unidades de capacitadores. Por esta razón, todas las misiones que se han ejecutado han contado con su participación, dado que constituyen una parte de los apoyos de combate y logísticos necesarios para el éxito de cualquier Operación. Componentes del Cuerpo Militar de Sanidad han estado presentes en la provincia de Badghis desde el inicio del despliegue, a mediados del 2005, hasta el pasado día 25 de septiembre en que se dio apoyo sanitario al convoy «Ultimo infante» que puso fin a la presencia de tropas españolas en la provincia de Badghis.

No cabe duda que el apoyo sanitario a la fuerza participante en la misión internacional de Afganistán ha sido un reto por su complejidad, coste, recursos sanitarios, cooperación en apoyos sanitarios a fuerzas de otras naciones, coordinación de procedimientos y, cómo no, por su peligrosidad. Por esta última razón, también hay miembros del Cuerpo Militar de Sanidad entre el centenar de bajas españolas en la Misión Internacional de Afganistán.

Desde la oportunidad que nos brinda la «Revista Sanidad Militar» como tribuna para exponer los hechos más relevantes de la Sanidad Militar; en primer lugar, es obligado el reconocimiento a la labor en el Apoyo Sanitario a Operaciones de los componentes del Cuerpo Militar de Sanidad. Como testimonio de la tarea, en ocasiones heroica, de nuestros compañeros en Qala-e-Naw y la provincia de Badghis quedan los informes archivados entre los documentos del ROLE-1.

Pero, además del justo reconocimiento a la labor de los compañeros que nos han precedido, una vez finalizada la misión en Badghis y Qala-e-Naw, es el momento del análisis. Ahora debemos hacer balance de la experiencia y sacar conclusiones de las lecciones aprendidas. Así, por ejemplo, el trabajo compartido con el personal sanitario de Us Army del ROLE-2 en Qala-e-Naw, nos muestra que nuestros medios y capacitación técnica son intercambiables; sin embargo, con su sincronizada organización y funcionamiento nos han demostrado que podemos hacerlo mejor. Con la experiencia de esta misión en la mochila, no se puede negar la urgente necesidad de la creación y desarrollo de algunas especialidades sanitarias de Técnico (Emergencias Sanitarias, Cuidados Auxiliares de Enfermería, Radiología y otras) para Tropa y Marinería. Así mismo, la formación continua como emergencistas de médicos y enfermeros debe ser una prioridad y para mantener la pericia y habilidades clínicas de ese personal, el establecimiento de convenios de colaboración con las Administraciones Públicas responsables de los dispositivos de Emergencias Médicas de las Comunidades Autónomas parece una opción razonable y adecuada. Además, la reciente experiencia en misiones logístico-operativas de las CEST en Badghis, también otorga la oportunidad de hacer un análisis de algunos aspectos doctrinales del apoyo sanitario a las Operaciones de la Fuerza. Si bien, la composición, los procedimientos y las funciones de las CEST en vehículo ambulancia blindado, en apoyo a las operaciones terrestres de seguridad, convoyes, reconocimien-

Editorial

to, escoltas, limpieza de rutas, etc., se han mostrado muy eficaces al otorgar la capacidad de dar un Soporte Vital Avanzado en el mismo escenario de la Operación; en el caso del apoyo sanitario a la Maniobra de fuerzas a pie, ha sido motivo de una improvisación que debe hacernos revisar el planeamiento y ejecución de los apoyos logísticos sanitarios en Operaciones terrestres en las que no es posible disponer del vehículo ambulancia con su correspondiente aparataje sanitario.

Por todo lo expuesto, es el momento de hacer el esfuerzo de recopilar y compartir lecciones aprendidas en el teatro

afgano para beneficio común. Sanidad Militar, como revista de sanidad de las FFAA, es una magnífica plataforma para ello.

«Lo que merece ser hecho, merece que se haga bien» P.C.

Enrique Alfaro Torres
Teniente Coronel Médico
Jefe ROLE-1, APSFOR XXXIII
Qala-e-Naw

Estudio y caracterización del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. Diseño de nuevos Autoinyectables para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia

Sánchez Ramos JJ.¹*Sanid. mil. 2014; 70 (1): 7-19; ISSN: 1887-8571*

RESUMEN

Antecedentes: Los autoinyectables (AI) son dispositivos para administración de medicamentos de urgencia por vía parenteral (i.m.) por el afectado o un compañero. Tienen interés militar en Defensa NBQ para la administración de antidotos contra agentes nerviosos y otros medicamentos de urgencia. Se estiman necesarios cinco nuevos AI que pueden ser fabricados por los Servicios Farmacéuticos de la Defensa, además del que se fabrica en la actualidad. **Objetivos:** Presentación del *Autoinyectable* AJP (AI-AJP) y su preparado *Autoinyectable de atropina-oxima DEF* (AI-AOD), resultantes de la I+D sobre AI en el CEMILFARDEF, y su caracterización. Aplicación de resultados al diseño de cinco nuevos AI de interés en Defensa NBQ. **Métodos:** Ante la falta de ensayos y criterios de valoración oficiales para AI, se realiza una revisión bibliográfica y un estudio retrospectivo sobre la investigación básica llevada a cabo durante dos décadas en el desarrollo y fabricación del AI-AJP, estableciendo procedimientos de caracterización y evaluación de la calidad farmacéutica y propiedades funcionales en condiciones normales y de estrés. Mediante programas ACAD y ensayos galénicos se diseñan cinco nuevos AI. **Resultados:** Obtención del AI-AJP y su presentación AI-AOD. Presentación de sus componentes, funcionamiento y resultados del análisis de las variables implicadas en su diseño, producción y control: usabilidad, portabilidad, funcionamiento, fuerzas, inyectabilidad, contenidos, esterilidad, partículas, pirógenos, estabilidad, y resistencia. Se expone el diseño de cinco nuevos AI, a los que son aplicables los resultados obtenidos en este estudio. **Conclusión:** El Autoinyectable AJP cumple los requisitos exigidos por el estado actual de la ciencia, es seguro en funcionamiento, y robusto en resistencia al estrés estático y dinámico. Es estable y la inyección consistente. Se han diseñado cinco nuevos AI (*Atropina, Diazepam, Multicomponentes, Morfina y Epinefrina*) necesarios en Defensa NBQ y situaciones de urgencia.

PALABRAS CLAVE: Autoinyectables, Antídotos NBQ, Medicamentos de urgencia.

Study and characterization of the atropine-oxime autoinjector DEF. Design of new autoinjectors for NBC Defense and other emergency drugs

SUMMARY: Background: Autoinjectors (AI) are devices for parenteral administration (im) of emergency medications for self or buddy aid. They have NBC Defence military interest for the administration of antidotes against nerve agents and other emergency medications. It is needed five new AI that can be manufactured by the Spanish Pharmaceutical Services, in addition to the one currently made. **Objectives:** *AJP Autoinjector* (AI-AJP) presentation and its military medication Autoinjector of atropine-oxime DEF (AI-AOD), as an I+D process result about AI carry out by the Military Pharmaceutical Services, and its characterization. The results are applied to the design of five new AI for NBC Defense. **Methods:** In the absence of formal testing and evaluation criteria for these devices, the scientific publications and the experience gained from two decades of development and manufacture of AI-AJP have been reviewed, to set characterization procedures, and to evaluate the pharmaceutical quality and the functional properties under normal conditions and in static and dynamic stress. By mean of ACAD and pharmaceutical development programs, five new AI have been designed. **Results:** AI-AJP availability, and its presentation AI-AOD. Components, operation, and results presentation from the analysis of design, process and control variables: usability, portability, dynamic operation, involved forces, injectability, contents, sterility, particles, pyrogens, stability, and physical resistance. The new five AI designs and characteristics are exposed, to which the results obtained in this study are applicable. **Conclusion:** The AJP Autoinjector meets the requirements demanded by the current science state, is safe in operation, and robust under static and dynamic stress. It is stable and the injection is consistent. Five new AI have been designed (*Atropine, Diazepam, Multi-components, Morphine, and Epinephrine*) needed to NBC Defense and Emergencies.

KEY WORDS: Autoinjectors, NBC antidotes, First-line medicines.

INTRODUCCIÓN

Los autoinyectables (AI) constituyen una forma de presentación de medicamentos en *dosis unitaria inyectable* para el tra-

tamiento propio o de un compañero en casos de urgencia vital. Liberan de forma automática una dosis exacta, estéril, apirógena y libre de partículas, de un medicamento inyectable. Se presentan perfectamente identificados y listos para ser administrados sin necesidad de trasvases, de forma rápida, segura y eficaz, con solo activar su mecanismo de disparo. Están indicados en procesos extrahospitalarios muy rápidos en su comienzo y evolución a gravedad, en los que la administración intramuscular de un medicamento de primera línea puede salvar la vida del afectado, en tanto es evacuado y recibe atención sanitaria especializada. La anafilaxia grave, especialmente la producida por picadura de

¹Tcol. Farmacéutico.

Centro Militar de Farmacia de la Defensa. Córdoba. España.

Dirección para correspondencia: Centro Militar de Farmacia de la Defensa (Córdoba). Avenida de Rabanales, 1. 14010-Córdoba. jsanram@oc.mde.es

Recibido: 28 de junio de 2013

Aceptado: 9 de diciembre de 2013

insectos¹, o la intoxicación con agentes nerviosos como tabún (GA), sarín (GB), soman (GD), o VX, que pueden ser usados como armas en ataques químicos sobre la población civil o militar², producen estas situaciones extrahospitalarias de urgencia vital. En circunstancias de aislamiento, esta acción terapéutica solo puede ser llevada a cabo mediante un AI de epinefrina en la anafilaxia grave¹, o mediante AI para Defensa NBQ en el caso de los agentes nerviosos de guerra química. En una agresión de combate, la terapia inmediata post-exposición consiste en la administración intramuscular mediante AI, de atropina, oximas (pralidoxima, obidoxima o HI6) y diazepam, solos o en combinación. Si posteriormente la baja permanece sintomática, serán necesarios AI adicionales de oxima y atropina, pauta que depende de la doctrina sanitaria de cada nación³.

Lo impredecible de la exposición al agente desencadenante, y la rigurosidad del proceso clínico resultante hace necesario, en primer lugar, que cada individuo del grupo de riesgo lleve siempre consigo al menos un AI (portabilidad); en segundo lugar, que sea capaz de utilizarlo correctamente, en el momento oportuno, y en las condiciones de estrés que acompañan al ataque (*user-friendly*); y en tercer lugar, que el AI sea seguro en su funcionamiento. El fallo o el retraso en la administración pueden tener consecuencias fatales; la administración correcta y oportuna mejora el pronóstico y los resultados finales⁴. Los antídotos alcanzan la circulación general en la mitad de tiempo que con la administración tradicional mediante jeringa/aguja^{2,5}.

Fue durante la Segunda Guerra Mundial cuando se hizo evidente la necesidad de un dispositivo para la rápida administración parenteral de medicamentos de urgencia por el propio combatiente. El *Syrette*, introducido en el ejército norteamericano en 1950⁶, fue uno de los primeros AI, formado por un tubo de metal flexible similar a un tubo de pomada oftálmica, con una aguja y su protector acoplados; desarrollado para inyección de morfina como analgésico potente, presentó problemas de esterilidad, estabilidad y fugas. Desde entonces, la tecnología farmacéutica de los AI ha evolucionado hasta nuestros días como resultado de sus muchas ventajas y por el creciente interés en la medicación parenteral en unidosis⁷. En el ámbito militar, estos sistemas de liberación de medicamentos han experimentado un mayor desarrollo, en un intento por garantizar la administración de antídotos que protejan al combatiente en situaciones límite de estrés de campaña⁸. Además, el poder disuasivo de una buena contramedida sanitaria no debe ser infravalorado⁹. Varios AI de interés militar están disponibles en el mercado farmacéutico internacional con diferentes combinaciones de antídotos contra agentes nerviosos (atropina, obidoxima, pralidoxima y HI6) y terapias de apoyo NBQ (diazepam o avizafona como anticonvulsivante contra neurotóxicos, o morfina en casos de dolor extremo y aislamiento del afectado)^{10,11}. Por otro lado, la epinefrina autoinyectable ha alcanzado una gran relevancia en el tratamiento extra-hospitalario de la anafilaxia grave⁸, y ha aumentado el interés civil por los dispositivos de autoinyección. Varios AI de epinefrina están actualmente autorizados para su uso en Europa⁴.

En esta situación del mercado mantenida durante las últimas décadas, el *Autoinyectable AJP -Autoinyector de Jeringas Prellenadas-* (AI-AJP) objeto de este trabajo tiene su origen a principio de los noventa, al verse reducida la disponibilidad de AI de interés militar a nivel europeo, como consecuencia de las fuertes oleadas

en la demanda motivadas por conflictos internacionales globalizados con amenaza de agresión mediante armas químicas. Los AI para Defensa NBQ son medicamentos huérfanos, pues estas intoxicaciones son raras, y su interés para la industria farmacéutica civil es limitado. La Guerra del Golfo Pérsico y la *Operación Tormenta del Desierto* en 1991, y posteriormente el recrudecimiento del conflicto bélico con Irak en 1.998, pusieron en evidencia la insuficiente capacidad de respuesta a la demanda, que sufrieron varios países de nuestro entorno. El desabastecimiento puso de manifiesto la necesidad y las ventajas de la fabricación propia en los ejércitos de este recurso estratégico de interés militar, y aceleró el diseño y desarrollo del AI-AJP, iniciado en 1.990. Los primeros autoinyectables producidos en 1992 estaban equipados con una jeringa de vidrio con aguja insertada del sistema *SCF Hypak^R* de Becton&Dickinson, cargada con 2 mg de sulfato de atropina y 220 mg de clorhidrato de obidoxima, en 1 ml. El reducido volumen, la insuficiente longitud de aguja efectiva (<17mm), entre otras limitaciones, llevaron al desarrollo de una segunda generación de AI, cuya producción comenzó en 1998, equipados con una jeringa específicamente desarrollada para este AI, cargada con 2 mg de sulfato de atropina y 600 mg de cloruro de pralidoxima, en 3 ml. En 2006 comienza la producción de la tercera generación de AI actualmente en vigor, en la que se reduce peso y dimensiones, y se mejora su calidad y seguridad. Desde el inicio de producción en 1992 han sido fabricadas más de 300.000 unidades del *Autoinyectable de atropina – oxima DEF* (AI-AOD), en sus tres modalidades, por los Servicios Farmacéuticos de la Defensa.

Como objetivos, se presenta por primera vez desde su invención el *Autoinyectable AJP*, resultado del largo proceso de I+D que sobre autoinyectables se lleva a cabo en el Centro Militar de Farmacia de la Defensa, y que se resume en este trabajo. Se presentan y caracterizan sus componentes, dinámica de funcionamiento, y requisitos de calidad farmacéutica y funcional exigidos por el estado actual de la ciencia. Mediante un proceso cíclico experimental de diseño-producción-ensayo de prototipos, los resultados obtenidos son aplicados hasta obtener el prototipo definitivo. Mediante programas de ACAD (*Application for Computer-Aided Design*) se generan especificaciones con las que se fabrican en taller mecánico los componentes de cada prototipo, para su caracterización tanto individual como en el conjunto del AI, y tanto en reposo como durante la activación y descarga del dispositivo. La caracterización y control de las fuentes de variabilidad, esencial para un diseño robusto de estos dispositivos¹² constituye otro objetivo, y se ha llevado a cabo mediante ensayos físicos, químicos y microbiológicos. Se han evaluado y seleccionado los materiales de partida para cada componente hasta conseguir la robustez adecuada para condiciones de empleo extremas. Se han reducido en lo posible sus dimensiones y peso para facilitar su portabilidad, y se han controlado las características y exigencias particulares de cada etapa de su activación y descarga. Se ha estudiado y cualificado la integridad, esterilidad, inyectabilidad, friabilidad, estabilidad y compatibilidad¹³ hasta obtener resultados que garantizan su calidad, seguridad y eficacia. Finalmente, otro objetivo de este trabajo ha sido la identificación y caracterización de las variables críticas de diseño, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos AI para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia, en función de las propiedades galénicas y del volumen final de la solución inyectable. Se presentan los nuevos diseños

para los Autoinyectables de Atropina, Diazepam, Morfina, Epinefrina y Multicomponentes (atropina-pralidoxima-diazepam).

el proceso de fabricación afronta los mayores desafíos en cuanto a su esterilidad final, partículas, pirógenos, potencia, identidad, seguridad y estabilidad¹⁵.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología seguida para el estudio de los atributos y variables críticas para un AI ha sido obtenida de las publicaciones más recientes. No obstante, una necesidad compartida por los colectivos implicados en la fabricación y uso de los AI, es la falta de ensayos y criterios de valoración universalmente aceptados, estandarizados y validados, y su publicación oficial en farmacopea para estos dispositivos de urgencia vital⁴.

Autoinyector AJP (Figuras 1, 2 y 3)

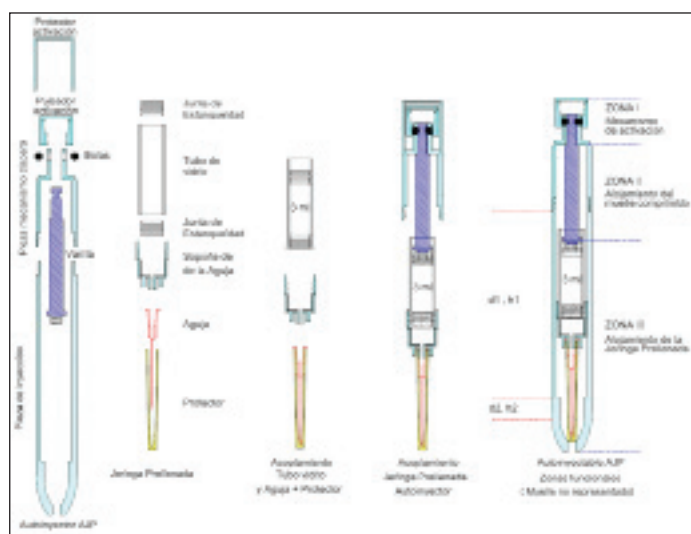


Figura 1. Autoinyector AJP, Jeringa Prellenada y Autoinyectable AJP.

Producción: breve descripción

Los componentes de plástico se fabrican, bajo especificaciones técnicas, mediante torneado (prototipos) o inyección en moldes de alta presión (producción industrial). La varilla guía del muelle es torneada en *duraluminio* por la alta resistencia a la tracción requerida. El muelle es fabricado por empresas especializadas. Los fabricantes de envases farmacéuticos suministran los materiales de partida para la fabricación de las jeringas. La solución inyectable se prepara y procesa en una planta de producción del CEMILFARDEF, bajo requerimientos establecidos en las actuales N.C.F. de Medicamentos¹⁴ y en las condiciones de calidad y seguridad exigidas para la fabricación de un medicamento por «vía aséptica sin esterilización terminal». Tras la colocación de la primera junta al tubo de vidrio, una llenadora automática dosifica la solución. La inserción de la segunda junta se realiza mediante vacío en una taponadora automática. La colocación del soporte de la aguja y la aguja con su protector son también procesos asépticos. Las unidades producidas son inspeccionadas para verificar la ausencia de partículas, defectos en el vidrio, y la correcta colocación de las juntas. En su conjunto,

Caracterización de fuerzas

En el funcionamiento de un AI es crítico el control de las fuerzas implicadas en su activación, descarga e inyectabilidad. Se ha utilizado un dinamómetro digital marca Mecmesin, modelo BGG-HS 200, con una célula de carga de 200N y software de registro Mecmesin DataPlot. El desarrollo de *fuerzas de muelles helicoidales a compresión* para el AI se ha estudiado mediante un procedimiento estándar¹⁶ adaptado y validado, en el que el muelle está registrado y conducido en una sola dirección mediante su alojamiento en el interior de dos pasadores concéntricos. En la posición inicial, en la que el muelle está en reposo y libre de fuerzas, se hace el cero en el dinamómetro, y se establece la longitud (ΔL) que se ha de comprimir hasta la posición final en la varilla del AI. Se determinan las fuerzas en los cuartiles de compresión (25, 50, 75 y 100%). Se traza un mapa del perfil a compresión del muelle.

Jeringa prellenada del Autoinyectable AJP (Figuras 1, 2 y 3)

Se ha controlado la calidad de los materiales empleados en el tubo, juntas, protector, aguja y lubricante para el siliconado, especialmente en cuanto a extractables y cesiones¹⁷. La fuerza para liberar la solución contenida en la jeringa es suma de la *break-loose force* (fuerza máxima inicial requerida para poner en movimiento las dos juntas) y la *extrusion force* necesaria para mantener un flujo de solución a través de la aguja, superando la presión hidrodinámica y las fuerzas de fricción. Entre los factores que contribuyen a estas fuerzas se encuentran el siliconado del tubo (fuerzas de fricción), la geometría del tubo y la aguja (caída en la presión hidrodinámica), los atributos de la solución, la fuerza conductoras (muelle), el volumen y tiempo de inyección, y la resistencia del tejido¹².

Defectos físicos en el vidrio

El cuerpo de vidrio de la jeringa forma parte del envase primario de la solución inyectable, con la que entra en contacto directo. Está fabricado en vidrio neutro de la mayor resistencia hidrolítica (Farmacopea, Tipo I)¹⁸. Por su inercia química y propiedades físicas, es el material más adecuado para el envase primario de un medicamento inyectable¹⁹. No obstante, la fragilidad del vidrio hace de la jeringa el componente más crítico tras la activación, debido al impacto tras la liberación del muelle y por la alta presión a que se somete el líquido durante la descarga. La presencia de defectos físicos en el vidrio originados durante la fabricación del tubo, potencian su fragilidad intrínseca: a) microfisuras en los bordes; b) deslaminados ocasionados por un corte irregular o por un requemado insuficiente durante su fabricación; c) zonas de tensión producidas por choque térmico entre el vidrio incandescente y partes mecánicas frías de la maquinaria que intervienen en su fabricación. La detección de estos defectos

se lleva a cabo mediante observación del tubo de vidrio bajo luz polarizada. Su ausencia garantiza la integridad durante la activación y descarga, así como una correcta resistencia mecánica a la fricción durante su procesado en la industria farmacéutica.

Ensayo de friabilidad

En concordancia con lo anterior y tomando como referencia el ensayo de friabilidad para comprimidos de farmacopea [2.9.7. Eur. Ph.]¹⁸, se ha validado un procedimiento que ha resultado de gran utilidad para verificar en los tubos de vidrio la correcta resistencia mecánica a la fricción, al volteo y a los golpes. El estrés mecánico durante el ensayo provoca la rotura de los tubos defectuosos, allí donde existen sobretensiones, microfisuras, o deslaminados en el vidrio. Los tubos correctamente fabricados soportan el ensayo (ausencia de roturas o defectos físicos en el vidrio). Se lleva a cabo en el friabilator sobre una muestra de diez tubos, a 25 r.p.m. durante 4 minutos.

Jeringabilidad/Inyectabilidad

Estos conceptos hacen referencia al comportamiento de una formulación durante su inyección. El primero se refiere a su capacidad para pasar a través de una aguja en la transferencia desde el envase primario a la jeringa, mientras que el segundo se refiere al comportamiento durante la inyección. La *inyectabilidad* incluye la fuerza requerida para la inyección, la regularidad del flujo, y la ausencia de obstrucción. Depende de la viscosidad y densidad de la solución, y de la geometría de la aguja (diámetro interno, longitud y forma de la apertura)^{12,20}. Con agujas más finas se reduce el dolor, pero la fuerza de inyección es mayor. La *inyectabilidad* es un parámetro clave en el desarrollo de un AI, que se caracteriza estableciendo, mediante el dinamómetro, la fuerza para iniciar y mantener el movimiento del émbolo en el tubo de la jeringa y la capacidad para liberar la cantidad especificada de medicamento. Las farmacopeas no especifican procedimientos de ensayo. La inyección con un AI ha de ser intramuscular y a través de la ropa. La selección del diámetro y longitud óptima de la aguja es crítica. Para el AI-AOD, aguja Microlance[®] 20G 1½, 40x0.9mm, punta biselada de triple facetado.

La *inyectabilidad* depende también del grado de lubricación o siliconado de la junta de estanqueidad y del tubo de vidrio de la jeringa. Del siliconado depende también la correcta colocación de las juntas durante el taponado automático de los tubos. Las juntas de estanqueidad utilizadas en los *Autoinyectables AJP* son cualificadas y siliconadas por el proveedor (Becton-Dickinson, sistema *Hypak SCF*²¹). Los tubos de vidrio son suministrados sin siliconar por fabricantes de envases de vidrio farmacéutico (ampollas y viales). Su siliconado se realiza en la línea de producción de AI de la planta farmacéutica.

Siliconado del tubo de vidrio

Se utiliza *Silicona Dow Corning 365* (emulsión de dimeticona al 35%) autorizada para su uso en envases parenterales²². En

este trabajo se han ensayado varios procedimientos y diluciones para el siliconado del tubo de vidrio, mediante la determinación de las fuerzas asociadas a la inyección, tanto en el movimiento inicial de la junta como en su deslizamiento por el tubo de vidrio. Se seleccionó la dilución que presentó los valores promedios más bajos para estas fuerzas, y el procedimiento de aplicación más simple y ajustado a los requerimientos de las N.C.F. de Medicamentos, a la vez que se verificó un residuo inferior a 0,25 mg de aceite de silicona por centímetro cuadrado de superficie interna del tubo [3.2.8. Eur. Ph.]¹⁸. Los tubos son esterilizados a 121° C durante 20 minutos.

Control de esterilidad

Los componentes que entran en contacto con la solución inyectable, y el producto intermedio y terminado son estériles. Las juntas de estanqueidad, el soporte de plástico de la aguja, la aguja y su protector, se esterilizan mediante haces de electrones de alta energía por sus fabricantes, quienes certifican su esterilidad. En el CEMILFARDEF se verifica mediante inoculación directa de muestras representativas de estos componentes en los medios de cultivo [2.6.1. Eur. Ph.]¹⁸. El montaje y llenado de la jeringa se lleva a cabo por vía aséptica sin esterilización terminal, conforme a los requerimientos de las N.C.F.¹⁴. El control de esterilidad del producto terminado se realiza mediante filtración por membrana de la solución descargada por los AI [2.6.1. Eur. Ph.]¹⁸ en un equipo *Millipore Steritest Compact System*, kit *TZHALA210*.

Inercia química

Se verifica que los componentes de plástico y elastómeros que entran en contacto con la solución inyectable (juntas de estanqueidad, soporte de la aguja y protector de la aguja) no alteran la eficacia ni la estabilidad de la solución inyectable [3.2.9. Eur. Ph.]¹⁸. Son *latex free*.

Autoinyectable de atropina-oxima DEF (Figuras 1, 2 y 3)



Figura 2. Autoinyectable de Atropina – Oxima DEF. Componentes.

Composición de la solución inyectable

En la Tabla 1 se expone la composición de la solución parenteral del AI-AOD.

Tabla 1. Composición de la solución inyectable.

	Por litro	Por autoinyectable	% p/v	Autoinyección
Clorhidrato de pralidoxima	220 g	660 mg	22	600 mg
Sulfato de atropina	0,733 g	2,2 mg	0,0733	2 mg
Metabisulfito sódico	1 g	2,73 mg	0,1	2,73 mg
EDTA disódico	0,1 g	0,273 mg	0,01	0,273 mg
Agua para inyección c.s.p.	1 litro	3 ml	100	2,727 ml

pH entre 3.0 y 4.2; densidad de la solución inyectable 1,047 g/ml.

Volúmenes de solución en el AI-AOD

Durante su fabricación, la jeringa del AI se dosificada con 3,0 ml de solución. Este es el volumen de diseño o *volumen nominal*, cuya dimensión en la jeringa determina el correcto acoplamiento de todos los componentes del AI. Debido al *volumen muerto* no descargado de la jeringa, el valor teórico de la autoinyección o *volumen descargado* es 2,727 ml (valor calculado y verificado experimentalmente). Este volumen debe contener la dosis terapéutica de medicamentos de la autoinyección, que en el caso del AI-AOD es: 600 mg de clorhidrato de pralidoxima y 2 mg de sulfato de atropina. La diferencia entre estos volúmenes está en el rango de tolerancia especificado en farmacopea.

Análisis del contenido en principios activos

No existe monografía específica en las farmacopeas para la solución autoinyectable de atropina y pralidoxima. Se han adaptado y validado los métodos individuales especificados en la USP24²³ para determinación del contenido de cada componente en la mezcla final. El contenido en cloruro de pralidoxima se determina por HPLC y por espectrofotometría UV, sin interferencia de los restantes componentes de la solución. La determinación del contenido en sulfato de atropina requiere un proceso de extracción previo. Se ha utilizado un cromatógrafo PerkinElmer Flexar (columna Col-Analytical C18 5 µm 150x4.6mm, detector Flexar UV/VIS) y un espectrofotómetro PerkinElmer Lambda 25.

Contaje de partículas en la solución autoinyectable descargada

Método de obscuración de luz mediante muestreador Hyac Royco 8000 y contador Pacific Cientific 3000. Se han determinado ocho tamaños de partícula, incluyendo los especificados en farmacopea (10µ y 25µ) en la solución descargada tras la activación [2.9.19. Eur. Ph.]¹⁸.

Pirógenos

El ensayo de ausencia de endotoxinas bacterianas (pirógenos) en la solución descargada se llevó a cabo mediante el test enzimático LAL (*Limulus Amebocyte Lysate*), reactivo *Pyrogen Plus Single Test Kit 24 T N-189-125* de Lonza^R.

Fuerza de activación

Cada AI fue alineado vertical y horizontalmente, y fijado en el dinamómetro. La célula de carga fue posicionada por encima del pulsador y desplazada hacia abajo a una velocidad aproximada de 0,42 m/s. Se aplicó fuerza gradualmente sobre el pulsador en la dirección del eje principal del AI hasta provocar su activación. Se registra el valor máximo de fuerza alcanzado como *Fuerza de Activación*²⁴.

Tiempo de autoinyección

El tiempo transcurrido desde que se presiona el pulsador de activación hasta la descarga total de la solución contenida en el AI, se registró mediante videograbación².

Longitud de aguja efectiva y dosis descargada tras la activación

Bajo condiciones estándar de almacenamiento de los AI (temperatura <25° C y ausencia de condiciones de estrés físico -caídas o sobrecarga-) se ha medido la longitud de aguja que sale del AI tras su activación, tanto en aire como a través de un doble pliegue de tejido vaquero²⁵. Posteriormente se verificó la linealidad de la aguja y la ausencia de curvatura en su bisel. La solución descargada se recogió sobre una balanza de precisión para registrar su peso exacto. El volumen descargado se calculó a partir del peso específico de la solución inyectable de atropina-oxima (1,047 g/ml).

Ensayo de resistencia a la caída

La robustez del AI-AJP se ha estudiado simulando situaciones de la vida real en cuanto a caídas y peso a soportar²⁵, así

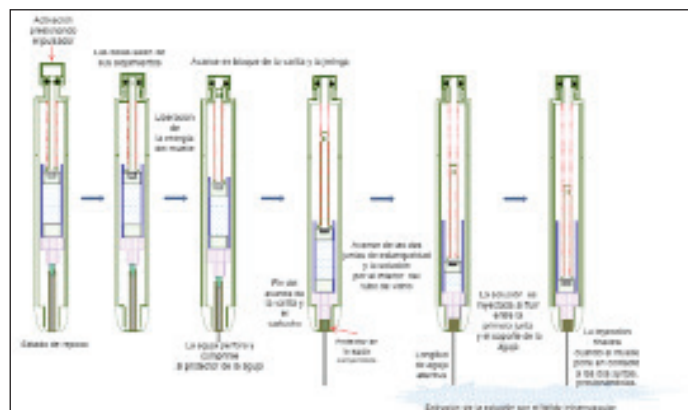


Figura 3. Dinámica de funcionamiento del Autoinyectable de Atropina-Oxima DEF.

como a un movimiento físico extremo que simula una situación de estrés de campaña (carrera continua, campo a través; portabilidad). En el ensayo de resistencia a la caída, cada AI de una muestra ($n = 20$) se somete a un triple ensayo de caída libre desde una altura de un metro sobre una superficie de hormigón. En el primer ensayo, el AI impacta en posición horizontal; en el segundo se deja caer perpendicularmente al suelo impactando con el extremo de inyección; en el tercero se deja caer sobre el extremo opuesto. Posteriormente, cada AI es examinado y activado, determinándose la fuerza de activación, la longitud de aguja efectiva, el tiempo de autoinyección, y el volumen descargado (*performances*).

Ensayo de resistencia a la carga estática

Cada AI ($n = 10$) fue sometido a una carga estática de 400 N (equivalentes a 40 kg de peso) durante 24 horas²⁵. Posteriormente, cada AI fue examinado y se llevaron a cabo las determinaciones del apartado anterior.

Ensayo de resistencia a la portabilidad

El AI fue fijado por encima del tobillo de corredores voluntarios que lo portaron durante 12 Km de carrera continua campo a través durante una hora, en una simulación de estrés físico en campaña. Posteriormente se comprobó sus *performances*.

Tratamiento estadístico

Para cada resultado se expresa el valor promedio y, a partir de la desviación estándar de la población, los límites tipificados para un 95 por ciento de confianza ($p = 0,95$; $\alpha = 0,05$)²⁶. Se expresa también la desviación estándar relativa (RSD).

Diseño de nuevos autoinyectables

Mediante un programa de ACAD, y con los mismos componentes caracterizados, se han fijado aquellas variables de diseño que son función de las propiedades galénicas de cada solución inyectable. Definen la posición de la junta superior, posición relativa del tubo de vidrio respecto a la varilla, y longitud total de la pieza de inyección, manteniendo constante los restantes parámetros.

RESULTADOS

Desarrollo y presentación del Autoinyectable AJP

En las Figuras 1, 2 y 3 se presentan, como resultado del largo proceso de I+D que se lleva a cabo en el CEMILFARDEF, los componentes diseñados, la jeringa específicamente desarrollada, el *Autoinyectable de atropina-oxima DEF* obtenido, y su dinámica de funcionamiento.

Autoinyector AJP

Resultado del trabajo realizado entre los años 1.991 y 1.995, el *Autoinyector de Jeringas Prellenadas (AJP)* se registra en la Oficina Española de Patentes y Marcas con la patente número 9102545 / 2055648²⁷. Su evolución da como resultado final al AI que se fabrica desde 2006, que se presenta en este trabajo. Está formado por cuatro piezas fabricada en material plástico *ABB^R* (alta resistencia al impacto), una varilla de duraluminio, un muelle helicoidal a compresión rectificado y fabricado en acero inoxidable AISI 302 templado, y cuatro bolas de precisión de acero al carbono C-500 cromado. En la Figura 1 se han señalado sus tres zonas funcionales.

La zona I comprende el mecanismo de activación, con cuatro bolas de precisión que, en sus alojamientos en la pieza base del mecanismo de disparo, bloquean el avance de la varilla guía del muelle y soporte de la jeringa. La varilla es un componente esencial en la dinámica de funcionamiento del AI por intervenir en el mecanismo de disparo (bloqueo de las bolas), y actuar como guía del muelle y soporte de la jeringa, fijando a ambos componentes en posición tanto en reposo como en las diferentes etapas tras la activación (Figura 1).

En la zona II se encuentra el muelle, que aporta la fuerza motora para el funcionamiento del AI. Está alojado y comprimido entre la pieza base del mecanismo de disparo y la varilla, gracias al bloqueo ejercido por las cuatro bolas. Por su extremo opuesto la varilla está diseñada para roscar directamente sobre el émbolo de la jeringa, que de esta forma queda fijada en posición y centrada en el interior del AI. De las propiedades del muelle depende la sucesión de etapas que se desencadenan tras presionar el pulsador de activación, cualquiera que sea la orientación del AI. Su fuerza se ha optimizado y equilibrado en un rango de valores bajo control para un tiempo de inyección mínimo, y un funcionamiento seguro y eficaz. Una fuerza excesiva puede producir tras la activación un impacto de la jeringa sobre el final de su recorrido en el interior del AI superior al que puede resistir, provocando la rotura del tubo de vidrio. Así mismo, una fuerza excesiva puede crear una alta presión en la solución contenida en el cuerpo de vidrio provocando su estallido o su fuga por la unión entre la junta de estanqueidad y el tubo de vidrio, o entre este y el soporte de la aguja. Por el contrario, una fuerza del muelle insuficiente puede no completar la secuencia de acciones necesarias para llevar a cabo la inyección de la solución, especialmente en las etapas más críticas, como es el desplazamiento de la junta de estanqueidad por el tubo de vidrio de la jeringa, y la descarga de las últimas porciones de solución. En el intervalo de fuerzas idóneo, el muelle confiera al dispositivo una alta velocidad de inyección, aún después de largos periodos de almacenamiento. Por otro lado, se ha comprobado que la fuerza activación a aplicar sobre el pulsador para disparar el autoinyectable está relacionada con la fuerza del muelle, al ser responsable del bloqueo entre pulsador, bolas, varilla y pieza base del mecanismo de disparo (Figura 1). En el intervalo idóneo, a menor fuerza del muelle, menor fuerza de activación.

La pieza de inyección constituye la zona III del AI (Figura 1), y está diseñada interiormente con dos diámetros internos fundamentales para su correcto funcionamiento (d_1 , d_2). Se ajusta mediante rosca a la pieza del mecanismo de disparo, y presen-

ta forma cónica coronada por el orificio de salida de la aguja. En reposo, el orificio queda ocluido interiormente por el protector de la aguja.

El cartucho o jeringa prellenada (Figura 1)

Es otro componente crítico para el AI por las propiedades físicas (resistencia mecánica), químicas (inercia) y biológicas (esterilidad) que ha de reunir como envase primario de la solución inyectable, y por el estrés mecánico a que puede verse sometido, tanto en su portabilidad, como en la dinámica de funcionamiento. Está formado por un tubo de vidrio de primera clase hidrolítica¹⁹ como cuerpo principal del cartucho, al que se acoplan dos juntas de estanqueidad o émbolos fabricados en un elastómero de grado farmacéutico, para formar el envase primario del medicamento inyectable. Durante su vida útil, a diferencia de otros AI, no existe contacto de la solución con la aguja, ni con partes metálicas que catalicen reacciones de descomposición, lo que constituye una garantía de estabilidad. La pieza de plástico soporte de la aguja, fabricada en polipropileno, hace también de vía de paso de la solución en el momento de la autoinyección. La aguja es estándar y mantiene su esterilidad mediante el protector, fabricado con un elastómero termoplástico muy flexible y diseñado para ajustar elásticamente sobre el cono luer de la misma. El extremo libre del protector presenta interiormente un conducto capilar donde queda alojada la aguja, y le sirve de guía en su salida tras la activación. El diámetro del protector es superior al del orificio de salida en la pieza de inyección, y tras el disparo es perforado por la aguja, quedando comprimido en el interior del AI.

Para garantizar la integridad física de la jeringa durante el impacto del disparo, y su estanqueidad ante la alta presión durante la descarga, una funda de plástico tubular tipo *sleever* que se retrae por calor, enfaja y da fortaleza al conjunto formado por el tubo de vidrio y el soporte de la aguja.

Autoinyectable de Atropina-Oxima DEF (AI-AOD)

Es una de las 97 presentaciones de la relación de medicamentos fabricados por los Servicios Farmacéuticos del Ministerio de Defensa Español²⁸, con número OTAN de Codificación -N.O.C.- 6505 33 0051675, y Código Nacional -C.N.- número 698712. Está indicado en el tratamiento de la exposición a agentes nerviosos (neurotóxicos). Contiene 2 mg de sulfato de atropina como antimuscarínico, y 600 mg de cloruro de pralidoxima como reactivador de la acetilcolinesteras, en 3 ml de solución inyectable. Dos bandas normalizadas en amarillo y marrón codifican a ambos antídotos. El AI-AOD forma parte de la dotación de medicamentos de las Fuerzas Armadas Españolas, tanto en territorio nacional como en sus misiones internacionales. Ha sido suministrado a las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad Nacional, y a varios países de nuestro entorno.

La administración se lleva a cabo en tres etapas: 1.- Retirar el tapón protector del pulsador de autoinyección, girándolo por la línea microperforada de la etiqueta. 2.- Apoyar el extremo de autoinyección sobre la cara antero-lateral del muslo. 3.- Presionar

con el dedo pulgar el pulsador de autoinyección. La inyección se produce de forma automática en no más de cinco segundos. En la Figura 3 se expone su dinámica de funcionamiento. Como resultado final, se produce la extrusión de la solución por el tejido intramuscular hasta que finalmente las dos juntas quedan alojadas en la pieza soporte de la aguja y presionadas aún con firmeza por el muelle. La solución en el interior de la jeringa estará agotada. La fuerza residual del muelle evita el retroceso de la aguja y del cartucho.

Caracterización del autoinyectable y sus componentes

En la Tabla 2 se exponen los resultados obtenidos en la caracterización del autoinyectable y sus componentes.

Tabla 2. Resultados de la caracterización del Autoinyector AJP, su jeringa prellenada y el Autoinyectable de atropina-oxima DEF

	Resultados	Variabilidad
Peso:	69,3376 g ± 0,4361 g	p = 0,95; n = 460; RSD = 0,32%
Longitud:	199,98 mm ± 0,05 mm	p = 0,95; n = 20; RSD = 0,013%
Diámetro:	22,4754 mm ± 0,1 mm	p = 0,95; n = 20; RSD = 0,23 %
Volumen descarga real	2,719 ml ± 0,024 m	p = 0,95; n = 280; RSD = 0,45 %
Contenido descarga: Sulfato de atropina	1,994 ± 0,018 mg	p = 0,95; n = 280; RSD = 0,46%
Cloruro de pralidoxima	598,78 ± 5,304 mg	p = 0,95; n = 280; RSD = 0,45%
Endotoxinas bacterianas	<0,250 EU/ml	No procede
Fuerza de activación	48,80 ± 6,75 N	p = 0,95; n = 20; RSD = 7,05%
Tiempo salida aguja	<0,10 s	No procede
Tiempo de autoinyección	1,38 ± 0,22 s	p = 0,95; n = 20; RSD = 8,10%
Longitud aguja efectiva	26,23 mm ± 0,89 mm	p = 0,95; n = 20; RSD = 1,73%
Dosis descargadas	2,719 ml ± 0,024 ml	p = 0,95; n = 280; RSD = 0,45%
Resistencia caída libre (3 caídas en diferentes posiciones):	Resistente	n = 20
Resistencia carga estática (400N/24h):	Resistente	n = 20
Resistencia carrera continua 12km-60min.	Resistente	n = 20
Muelle		
Longitud inicial	140 ± 0,82 mm	p = 0,95; n = 20; RSD = 0,30%
Diámetro exterior	10,7 mm	
Diámetro interior	8,1 mm	

	Resultados	Variabilidad
Número de espiras	33 vueltas	
Diámetro del hilo metálico	1,3 mm	
Longitud muelle comprimido	51 mm	
Longitud muelle en AI tras activación	119,75 mm ± 1,59 mm	p = 0,95; n = 6; RSD = 0,67%
Fuerza residual tras la descarga	18,21 ± 1,51 N	p = 0,95; n = 6; RSD = 4,23%
Longitud muelle libre tras activación	132,14 ± 0,83 mm	p = 0,95; n = 20; RSD = 0,32%
Jeringa prellenada AJP		
Peso de la jeringa prellenada	13,3875 ± 0,1266 g	(p = 0,95; n = 370; RSD = 0,48%)
Fuerzas con una sola JE en el CVJ:		
Fuerza inicio desplazamiento	3,30 ± 1,84 N	p = 0,95; n = 6; RSD = 28,45%
Fuerza máx. desplazamiento	10,35 ± 8,02 N	p = 0,95; n = 6; RSD = 39,53%
Fuerzas con dos JE y solución en el CVJ		
Fuerza inicio desplazamiento	6,83 ± 6,55 N	p = 0,95; n = 6; RSD = 48,93%
Fuerza máx. desplazamiento	16,60 ± 13,48 N	p = 0,95; n = 6; RSD = 41,43%

RSD = Desviación estándar relativa (% respecto al promedio).

Desarrollo de fuerzas del muelle del autoinyectable en los cuartiles de compresión

En la Figura 4 se exponen las fuerzas promedio disponibles en función del porcentaje de compresión al que se encuentra sometido el muelle en el autoinyectable. Se ha asignando el valor 0% de compresión a la posición de reposo del muelle, y el valor 100% de compresión a la posición final en el AI.

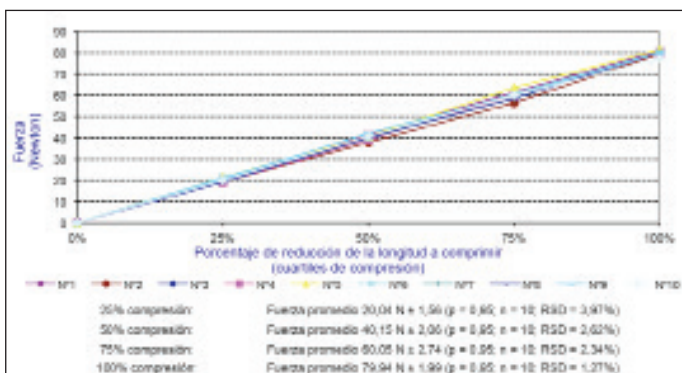


Figura 4. Desarrollo de fuerzas en los cuartiles de compresión del muelle (n = 10) del Autoinyectable de Atropina-Oxima DEF.

Fuerza del muelle disponible tras la activación del autoinyectable

Para obtención de esta fuerza, esencial en la dinámica de funcionamiento, la longitud inicial del muelle (140 ± 0,82 mm; p = 0,95; n = 20; RSD = 0,30%) se reduce a la longitud de diseño en la varilla (51 mm). La fuerza óptima resultante de esta compresión, determinada experimentalmente, es 80 N (79,94 ± 1,99 N; p = 0,95; n = 10; RSD = 1,27%). Muelles con fuerza de 120 N produjeron entre 10-20 por ciento de descargas defectuosas, bien por roturas del vidrio como consecuencia del fuerte impacto, o por pérdidas de solución ocasionadas por la alta presión sobre el líquido en la jeringa. Por el contrario, muelles con fuerzas inferiores a 80 N no completaron la inyección, al no vencer la resistencia en puntos críticos en la dinámica de funcionamiento.

Fuerza residual del muelle en el autoinyectable tras la descarga de la jeringa

El muelle aún sigue manteniendo un cierto grado de compresión que da lugar a un promedio de fuerza final remanente de 18,21 N ± 1,51 N (p = 0,95; n = 6; RSD = 4,23%). Radica en la reducción de su longitud inicial a la longitud disponible en el AI para el muelle tras el disparo (119,75 mm ± 1,59 mm; p = 0,95; n = 6; RSD = 0,67%). Estos resultados contemplan el acortamiento por deformación que sufre el muelle por compresión. Se ha observado que el acortamiento por deformación no depende del tiempo que el muelle permanece comprimido, sino que es una deformación intrínseca y característica de su material constitutivo. Para el muelle del AI-AJP, con una longitud inicial de 140 mm, resultó una longitud promedio tras la activación de 132,14 mm ± 0,83 mm (p = 0,95; n = 20; RSD = 0,32%), y un acortamiento del 5,6% de su longitud inicial.

Defectos físicos en el vidrio

Los tubos de vidrio utilizados en la fabricación del AI-AJP carecen de microfisuras, deslaminados y zonas de tensión en el vidrio. Se inspecciona el 100% del material de partida.

Friabilidad

Los resultados de este ensayo de resistencia mecánica sobre muestras representativas de tubos de vidrio de la jeringa, correctamente fabricados e inspeccionados, fueron satisfactorios.

Siliconado de los tubos de vidrio de la jeringa

De los diferentes procedimientos ensayados, la inmersión de los tubos de vidrio en una emulsión de dimeticona al 2% en agua para inyectables, realizada entre los procesos de lavado y secado automático, fue el procedimiento de elección por los resultados de inyectabilidad obtenidos (Figura 5) y por la facilidad de ejecución del procedimiento.

Inyectabilidad

Las fuerzas necesarias para el desplazamiento de los émbolos por el tubo de vidrio de la jeringa son inversamente proporcionales a la idoneidad del procedimiento de siliconado. El perfil de fuerzas tiene un pico inicial que se corresponde con la *break-loose force* y pone de manifiesto variaciones en la lubricación. El valor máximo es usado como estimación del peor caso. Para soluciones de baja viscosidad como las estudiadas, la fuerza de fricción es el factor determinante del tiempo de inyección, y aquí, el cuerpo de vidrio y las juntas son rigurosamente caracterizados.

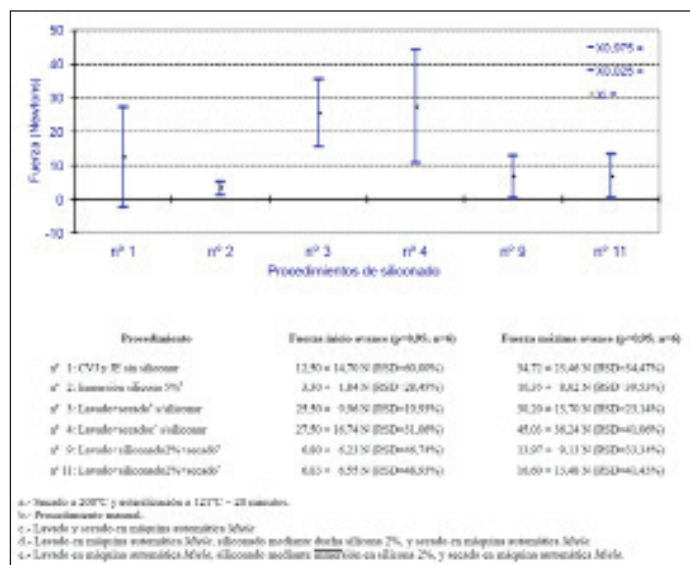


Figura 5. Inyectabilidad. Fuerza para iniciar el avance del émbolo (JE) en el tubo de vidrio (CVJ) del Autoinyectable AJP, en función del procedimiento de siliconado.

Se determinaron, en primer lugar, las fuerzas necesarias para el inicio y la continuidad del desplazamiento de «una sola junta» por el cuerpo de vidrio de la jeringa vacío, para cada procedimiento de siliconado. Los resultados se exponen en la Figura 5, siendo el procedimiento descrito en el apartado anterior el que presentó los valores del promedio de fuerzas más bajo, tanto para iniciar el desplazamiento ($3,30 \pm 1,84$ N; $p = 0,95$; $n = 6$; $RSD = 28,45\%$) como en el valor máximo registrado para mantenerlo ($10,35 \pm 8,02$ N; $p = 0,95$; $n = 6$; $RSD = 39,53\%$). En segundo lugar, se determinaron las fuerzas para iniciar y mantener el avance del conjunto de las «dos juntas con la solución inyectable en la jeringa equipada con su aguja». Según se expone en la Figura 5, estas fuerzas disminuyen considerablemente con la idoneidad del procedimiento de siliconado, pasando la fuerza para el inicio de desplazamiento de valores superiores a 30 N con tubos sin siliconar, a un promedio de $6,83 \pm 6,55$ N ($p = 0,95$; $n = 6$) con los tubos siliconados. Así mismo, una vez iniciado el desplazamiento, las fuerzas máximas registradas con tubos de vidrio sin siliconar fueron superiores a 40-60 N, mientras que para los tubos siliconados mediante el procedimiento seleccionado fue de $16,60 \pm 13,48$ N ($p = 0,95$; $n = 6$).

Esterilidad

Los ensayos de esterilidad sobre materiales de partida, producto intermedio y terminado, fueron negativos.

Pirógenos

La solución descargada del AI es apirógena (menos de 0,250 unidades estándar de endotoxina por mililitro).

Inercia química

Los materiales plásticos y elastómeros ensayados cumplen los requerimientos más exigentes (farmacopea Tipo I).

Contenido de la solución autoinyectable

El contenido promedio de cloruro de pralidoxima en 3 ml de solución inyectable fue de $671,23$ mg \pm $22,01$ mg ($p = 0,95$; $n = 16$ lotes; $RSD = 1,67\%$), que corresponde a un porcentaje promedio del $111,87\% \pm 3,68\%$ del contenido nominal o etiquetado (600 mg en 3 ml), y un $101,70 \pm 3,33\%$ respecto al contenido teórico descargado (2,727 ml).

Estabilidad de la solución

El periodo de caducidad del AI-AOD es cinco años. El re-análisis de autoinyectables fabricados en los últimos diez años confirma que, tanto el dispositivo como la solución mantienen sus especificaciones en un amplio rango de temperatura (2°-35° C). No se detectó cambio de coloración, ni partículas en la solución²⁹. Por otro lado, en los últimos tres años se estudia, con resultados satisfactorios, la estabilidad de las soluciones inyectables envasadas en las jeringas de los nuevos AI diseñados: *Atropina*, *Diazepam*, *Morfina*, *Multicomponentes* y *Epinefrina*.

Contaje de partículas en la solución descargada del autoinyectable

Los valores promedio obtenidos de muestras de 23 lotes de fabricación ($p = 0,95$) para ocho tamaños de partícula, se muestran en la Figura 6. Los resultados fueron muy inferiores a los límites especificados en farmacopea: 6.000 partículas de 10µ por jeringa y 300 partículas de 25µ por jeringa [2.9.19. Eur. Ph.]¹⁸, límites máximos que corresponden a 2.000 y 100 partículas por mililitro, respectivamente. El siliconado no incrementa el contaje de partículas respecto a la misma solución sin envasar, en tamaños superiores a 10µ.

Peso del Autoinyectable de atropina-oxima DEF

En el control de peso de 460 unidades muestreadas de un total de 18.000 AI fabricados en 7 lotes de producción, el peso

promedio fue $69,3376 \pm 0,4361$ gramos ($p = 0,95$; $n = 460$; $RSD = 0,32\%$).

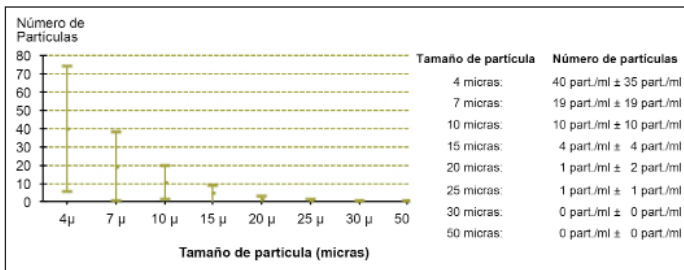


Figura 6. Contaje de partículas en la solución descargada del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. Valores promedio de 23 lotes de producción, con un intervalo de confianza del 95%

Peso de la jeringa prellenada

En el control de peso de 370 jeringas prellenadas muestreadas de un total de 18.000 fabricadas en 6 lotes de producción, el peso promedio fue $13,3875 \pm 0,1266$ gramos ($p = 0,95$; $\alpha = 0,05$; $n = 370$; $RSD = 0,48\%$). El estudio de la variabilidad de los resultados entre los AI y las jeringas revela que, aunque la variabilidad de peso dentro de cada lote es de pequeña magnitud, para los AI la variabilidad entre los diferentes lotes es mayor que para las jeringas, por la mayor variabilidad de peso de los componentes plásticos y metálicos del AI.

Fuerza de activación

En la Figura 7 se representan los resultados de la fuerza a aplicar sobre el pulsador de activación para provocar el disparo del AI. El valor promedio fue $48,80 \pm 6,75$ Newton ($p = 0,95$; $n = 20$; $RSD = 7,05\%$).

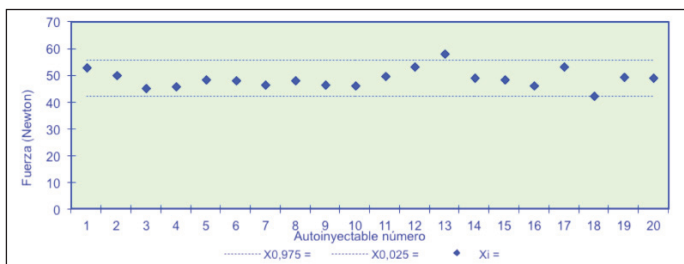


Figura 7. Fuerza de activación del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. (Valor promedio $48,80 \pm 6,75$ N ($p = 0,95$; $n = 20$; $RSD = 7,06\%$).

Tiempo de autoinyección

Su determinación abarca la variabilidad de todos los componentes del AI. El promedio para el tiempo de descarga de la solución fue de $1,38 \pm 0,22$ segundos ($p = 0,95$; $n = 20$; $RSD = 8,10\%$), y fue independiente de la posición en la que se coloque el AI durante su activación y descarga, y de la temperatura en el rango entre 0° a 40° C. El tiempo de salida de la aguja fue inferior a diez centésimas de segundo.

Longitud de aguja efectiva

El valor promedio tras la activación (Figura 8) fue $26,23 \pm 0,89$ mm ($p = 0,95$; $n = 20$; $RSD = 1,73\%$). La activación a través de tejido vaquero tipo Lewis, o con el AI en cualquier posición, no alteró la longitud de aguja efectiva, ni las características de la aguja, ni de la inyección.

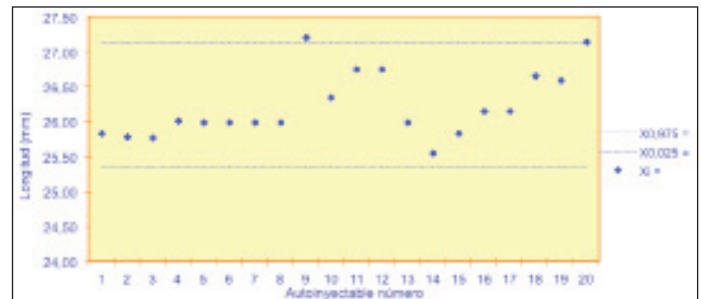


Figura 8. Longitud de aguja efectiva del Autoinyectable de atropina-oxima DEF. (Valor promedio $26,23$ mm \pm $0,89$ mm ($p = 0,95$; $n = 20$; $RSD = 1,73\%$).

Dosis descargada tras la activación

Las dosis medias descargadas tras la activación de 20 AI de cada uno de los 14 lotes muestreados ($n=280$) dio un peso promedio de $2,847$ g \pm $0,025$ g ($p = 0,95$; $n = 280$; $RSD = 0,46\%$) equivalente a un volumen de $2,719$ ml \pm $0,024$ ml ($p = 0,95$; $n = 280$; $RSD = 0,45\%$). Los promedios de sulfato de atropina y cloruro de pralidoxima descargados fueron, respectivamente, $1,994 \pm 0,018$ mg y $598,78 \pm 5,304$ mg ($p = 0,95$; $n = 280$), lo que supone un 99,7% del contenido etiquetado.

Resistencia

Los AI ensayados ($n = 20$) resistieron sin incidencias el triple ensayo de caída libre. La activación posterior a los impactos presentó valores de fuerza de activación, longitud de aguja, tiempo de autoinyección y volumen descargado, dentro de los intervalos de confianza obtenidos para cada parámetro en condiciones normales. Los resultados obtenidos para estos mismos parámetros tras la activación y descarga de las muestras sometidas a los ensayos de Resistencia a la carga estática y Resistencia a la carrera continua estuvieron también dentro de los intervalos de confianza obtenidos para los ensayos sin estrés físico previo.

Diseño de nuevos autoinyectables

En la Figura 9 se exponen los resultados para las variables de diseño de los diferentes componentes del AI en función del volumen de solución que corresponde a su indicación. Se han ensayado con éxito prototipos para cada una de las cinco formulaciones bajo estudio. En la Figura 10 se muestra el diseño final de los cinco nuevos AI para Defensa NBQ y medicaciones de urgencia.

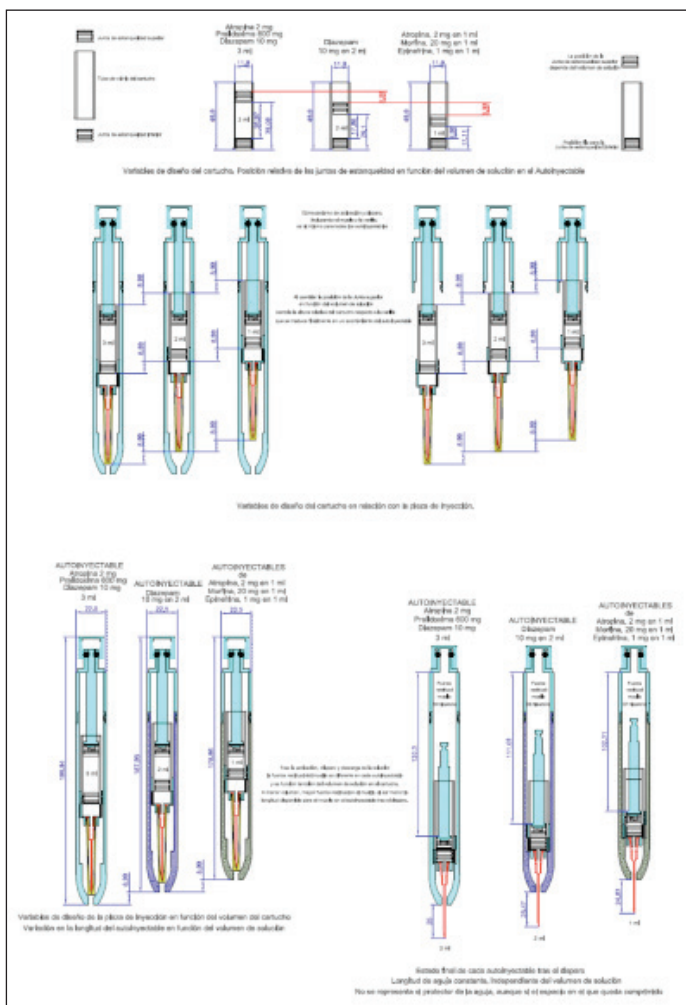


Figura 9. Diseño y desarrollo de nuevos autoinyectables para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia.

DISCUSIÓN

La falta de ensayos y criterios de valoración oficialmente consensuados y publicados en las farmacopeas para la fabricación y uso de los AI²⁵, ha obligado a definir los atributos y variables que se consideran críticos, en base al estado actual de la ciencia y a la experiencia adquirida. Los resultados obtenidos, y la recopilación de información técnica disponible tras años en servicio, ponen de manifiesto que el AI-AJP constituye un dispositivo de autoinyección robusto y consistente, especialmente en su aplicación militar en Defensa NBQ. La autoinyección es segura, eficaz y carente de errores. Con estos objetivos como condición, se han estudiado las características del Autoinyector AJP, su jeringa específicamente desarrollada, y el AI-AOD. Siendo satisfactorios los resultados obtenidos, el diseño de estos componentes puede ser fácilmente extrapolado y adaptado a otros medicamentos AI de urgencia vital (atropina, diazepam, morfina, epinefrina, entre otros) dado el amplio rango de volúmenes y concentraciones que pueden ser presentados en el AI-AJP. Con ello están disponibles nuevos AI recomendados por la doctrina sanitaria³ (Figura 9 y 10).

El éxito de un AI radica, además de en su calidad, seguridad y eficacia, en la instrucción de cada individuo del grupo de riesgo sobre todos los aspectos relacionados con su uso. El

AI-AJP es *user-friendly*. El primer aspecto a resaltar es su portabilidad. Se ha comprobado que sólo un 30% de las personas prescritas con un AI lo portaban⁸. Ante una situación de riesgo, cada individuo debe llevar siempre consigo al menos un AI. El peso y las dimensiones son factores de importancia en su portabilidad. Además, un tercio de las reacciones anafilácticas graves requieren más de una dosis de adrenalina autoinyectable^{1, 30}. Por otro lado, la actual doctrina en Defensa NBQ recomiendan que cada combatiente porte tres AI contra agentes nerviosos, administrando el primero en los 5 primeros minutos de la aparición de los signos de intoxicación, y nuevos AI cada 15 minutos si los signos persisten^{3,9}. El AI-AOD es ligero en peso. Su volumen se ha reducido a mínimos para garantizar una autoinyección consistente, y la robustez necesaria para un correcto funcionamiento y protección de su contenido, incluso en situaciones límite de estrés físico (golpes, caídas y estrés de campaña). Se trabaja en el diseño de un nuevo prototipo con volumen optimizado.

El adiestramiento es también esencial para una correcta administración por la ruta adecuada, en el momento oportuno, y bajo el estrés del ataque. Un panel de expertos ha concluido que, aún el más simple de los AI no es fácil de usar cuando el paciente está aislado e *in extremis*³¹. Se ha desarrollado un dispositivo de instrucción, que es una réplica del AI-AJP sin aguja, para practicar la secuencia de etapas de la administración, aunque sin proporcionar la sensación real de la autoinyección. Se recomienda practicar el disparo de un AI real caducado sobre un tejido simulado, tal como una naranja²⁴. Por su forma de lápiz, el AI-AJP es intuitivo y predispone al paciente a un uso correcto, aun en la oscuridad (*user-friendly*). La forma tanto del protector de activación como del extremo de inyección induce a un solo sentido de administración. No son necesarias manipulaciones previas a la administración, ni se observan elementos relacionados con la inyección, con lo que es menor el factor psicológico negativo y la fobia generalizada hacia las agujas / inyecciones, que en el 8,2% de los casos es irrazonablemente intenso³², y puede llegar a incapacitar la administración.

Además de disponer de un AI en el momento oportuno (*portabilidad*), y saberlo utilizar correctamente (*user-friendly*), su funcionamiento debe estar carente de errores. Es un recur-

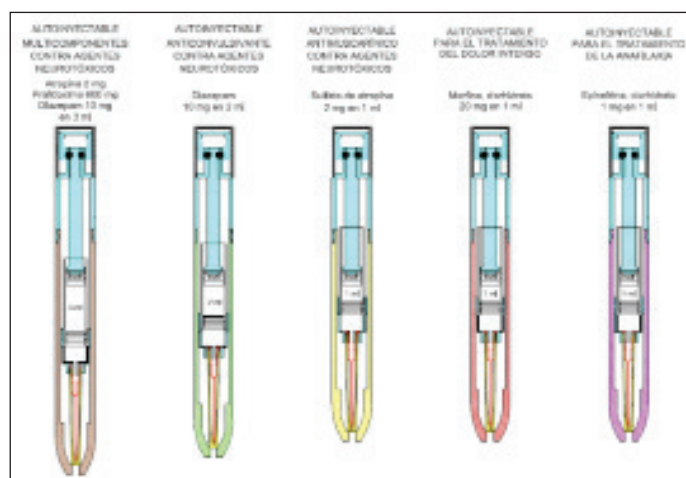


Figura 10. Nuevos autoinyectables para Defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia.

so vital, y su activación e inyección deben estar garantizadas. Se ha evaluado sin incidencias el funcionamiento de más de 500 *AI-AOD*. La seguridad del dispositivo tiene un impacto directo sobre la calidad de vida y la moral de los individuos de cada grupo de riesgo, que de otra manera constituiría una indefensión e intranquilidad⁹.

Su empleo es sencillo. Para administrar el *AI-AJP*, basta retirar el protector de disparo mediante rotura de la línea micro-perforada que le une al resto del AI. La vista del pulsador de activación induce el modo de empleo, descrito e ilustrado en la superficie del AI en tres etapas que no han de ser memorizadas. El mecanismo de activación mediante pulsador simplifica su uso, y permite la autoinyección con una sola mano.

La ruta universalmente recomendada para la administración de los AI es la intramuscular, preferentemente en la cara antero-lateral del muslo³³. Estudios realizados con epinefrina autoinyectable, revelan que los picos de concentración plasmática fueron significativamente más rápidos por vía intramuscular (8 ± 2 minutos) que por vía subcutánea (34 ± 14 minutos)^{34,35}. El aumento de la obesidad en la población dificulta la liberación intramuscular del medicamento autoinyectable³³, por lo que la longitud de aguja efectiva debe ser también suficiente para estos pacientes. Comparativamente, el *AI-AJP* dispone de una mayor longitud de aguja efectiva²⁵. Además, la profundidad de la autoinyección se ve favorecida por la fuerza que ejerce la mano y el dedo pulgar sobre el AI para activarlo, comprimiendo la ropa y el tejido subcutáneo, disminuyendo su espesor. Se ha comprobado que una fuerza de activación de 36 N reduce la distancia al músculo un 25% en mujeres y un 19% en hombres, por lo que el medicamento puede ser liberado respectivamente un 25% y un 19% más profundo³⁶. La fuerza de activación del *AI-AJP* está comprendida entre 45-50 N, lo que junto a una longitud de aguja efectiva superior a 26 mm, un calibre de 0,9 mm y una adecuada fuerza de extrusión de la solución por el tejido, garantiza una inyección intramuscular consistente para un amplio rango de pacientes, incluso a través de la ropa de abrigo o del equipo de protección individual NBQ.

Por la dinámica de funcionamiento del *Autoinyector AJP* y la jeringa que contiene, no es posible la liberación del medicamento antes de que la aguja haya alcanzado el tejido diana. Sólo entonces es el medicamento liberado en el tejido intramuscular, y no antes⁴. La inyección es prácticamente imperceptible por la alta velocidad de penetración de la aguja (menos de diez centésimas de segundo), por su afilado bisel, y por la presión aplicada durante la administración que reduce la sensibilidad de los receptores de la piel. El tiempo de inserción de la aguja es muy corto tras la activación, y la inyección de la solución muy rápida (menos de dos segundos). Aunque un paciente bien instruido debe mantener el AI en posición durante al menos 5 segundos después de la activación, el corto tiempo de inyección hace menos probable las pérdidas de medicamento motivadas por una retirada prematura del AI del punto de inyección.

Un factor negativo inherente al empleo de los AI es el riesgo de heridas producidas accidentalmente por el stick de la aguja, que normalmente queda expuesta tras la administración. El elevado número de casos reportados sugiere que es necesaria una

instrucción adicional y un rediseño del dispositivo^{37,38}. Se estudia la mejora de este aspecto en el *AI-AJP*, mediante un mecanismo de retracción de la aguja, o el rediseño del protector y del orificio de salida, de forma que al retirar el AI tras la administración, el protector comprimido recupere su forma original cubriendo el stick libre de la aguja.

Desde el punto de vista logístico-operativo militar el *AI-AJP* permite, por su diseño, mantener una reserva estratégica de autoinyectores durante largos periodos de tiempo sin las jeringas con las que deben estar equipados para producir el AI específico, evitando así la degradación y la caducidad del medicamento. Cuando sea necesario, es posible equipar el autoinyector con la jeringa prellenada de la solución inyectable del antídoto específico recién producida y en un corto plazo de tiempo, proporcionando un ahorro y flexibilidad no disponibles de otra manera. Así mismo, los AI no utilizados y caducados, son fácilmente re-procesados mediante sustitución de las jeringas que contienen por otras con un nuevo periodo de caducidad, sin que se altere la operatividad de los restantes componentes. Lejos de una situación ideal, los resultados de los estudios de estabilidad del *AI-AOD*, tanto de su solución como del propio dispositivo, permiten afirmar en concordancia con otros autores, que en una emergencia en la que sólo se disponga de un AI caducado, este debería ser usado⁴.

El diseño, desarrollo, producción y estudio continuado del *AI-AOD* ha hecho posible disponer de nuevas presentaciones AI de interés militar. Las variables modificadas en el autoinyector sólo afectan al volumen descargado de cada AI, mientras se mantienen las propiedades funcionales del *AI-AOD*. La propuesta de inclusión en el próximo Petitorio de Farmacia del Ministerio de Defensa, y el inicio de su producción y distribución en el ámbito militar puede dar cumplimiento a las recomendaciones de la actual doctrina NBQ¹¹. De los cinco nuevos AI (Figura 10), tres están disponibles contra agentes nerviosos:

- *Autoinyectable de atropina (2 mg en 1 ml)* como antagonista muscarínico.

- *Autoinyectable de diazepam (10 mg en 2 ml)* para reducir la severidad de las convulsiones inducidas por organofosforados, si se inyecta 5-10 minutos después de que ocurran³⁹.

- *Autoinyectable Multicomponentes: atropina-pralidoxima-diazepam (2 mg, 600 mg y 10 mg, en 3 ml)*. Combina la inhibición competitiva de la acetilcolina por la atropina, el restablecimiento de la actividad de la enzima mediante la oxima, y la acción anticonvulsivante de diazepam⁴⁰.

Se dispone también de un AI con un analgésico potente:

- *Autoinyectable de morfina DEF (10 mg en 1 ml)* para alivio del dolor severo.

Así mismo, una presentación indicada en la anafilaxia grave:

- *Autoinyectable de epinefrina (1 mg en 1 ml)*.

No está aun disponible, pero se estudia el *Autoinyectable de DTPA* con un 1.000 mg de DTPA-Ca (dietilentriaminapentacetato, sal trisódico cálcica) en 4 ml de solución inyectable, como agente de decorporación radiactiva de plutonio y otros elementos radiactivos, ante un accidente nuclear, fuga o agresión radiactiva. Se estudian también nuevos cartuchos de doble cámara (s/l – l/l) para otros autoinyectables de interés en Defensa NBQ, y la utilización de resinas poliméricas olefínicas cíclicas⁴¹ en lugar de vidrio para la jeringa.

CONCLUSIÓN

Se ha presentado el *Autoinyectable AJP* como resultado del largo proceso de I+D que sobre autoinyectables se lleva a cabo en el CEMILFARDEF. Los resultados obtenidos en su caracterización permiten concluir que el Autoinyectable AJP cumple los requisitos exigidos por el estado actual de la ciencia, es seguro en su funcionamiento, y robusto en su resistencia al estrés estático y dinámico. Es estable y la inyección que proporciona es consistente. Se ha conseguido diseñar cinco nuevos *Autoinyectables* a los que, por sus características, les son aplicables los resultados obtenidos en este trabajo: *Autoinyectables de Atropina, Diazepam, Morfina, Multicomponentes* (atropina+pralidoxima+diazepam) y *Epinefrina*, todos recursos críticos necesarios en Defensa NBQ y situaciones de urgencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63:1061-1070.
- Rebmann T, Clements BW, Bailey JA, Evans RG. Organophosphate antidote auto-injectors vs. traditional administration: a time motion study. *J Emerg Med* 2009; 37:139-143.
- NATO Handbook on the medical aspects of NBC Defensive Operations. VOL III. Chemical. AMedP-6(C) VOL III. 2006.
- Frew AJ. What are the «ideal» features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis?. *Allergy* 2011; 66:15-24.
- Nyberg A, Cassel G, Jenekoq T, Larsson R, Lundström M, Palmer L, Persson SA. Pharmacokinetics of HI-6 and atropine in anaesthetized pigs after administration by a new autoinjector. *Biopharm Drug Dispos*, 1995;16:635-51.
- Szinicz L. History of chemical and biological warfare agents. *Toxicology*, 2005; 214:167-181
- Turco SJ, King RE. Sterile Dosage Forms. Their preparation and clinical application. 3rd Edition. Lea & Febiger. 1987; 267-268.
- Davis JE. Self-injectable epinephrine for allergic emergencies. *J Emerg Med* 2009; 37:57-62.
- Wetherell J, Price M, Mumford H, Armstrong S, Scott L. Development of next generation medical countermeasures to nerve agent poisoning. *Toxicology*, 2007; 233:120-127.
- Antidote Treatment Nerve Agent, Auto-Injector. Meridian Medical Technologies. Products. Preparing to Protect. Disponible en: <http://www.meridian-meds.com/products.aspx> Último acceso web: 24/11/2013.
- Original life saving chemistry. Chem Protec. Products. Disponible en: <http://www.chemprotect.eu/index.php?id=products> Último acceso web: 24/11/2013.
- Rathore N, Pranay P, Eu B, Ji W, Walls E. Variability in syringe components and its impact on functionality of delivery systems. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2011; 65(5):468-80.
- Sacha GA, Saffel-Clemmer W, Abram K, Akers MJ. Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2010; 15(1): 6-34.
- Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Cuarta Edición. Ministerio de Sanidad. 2011.
- Karras L, Wright L, Cox L, Kouns T, Abram, Akers MJ. Sterile prefilled syringes: Current issues in manufacturing and control. *Pharmaceutical Technology* 2000; 24, 10:188-196.
- Ensayo de muelles en medicina. Mecmesin. Disponible en: www.mecmesin.es/ensayo-de-muelles-en-medicina. Último acceso web: 24/11/2013.
- Challenges and Innovations with Prefilled Syringes. Soike RS. *Industry Trends*. 201. Supplement to *BioPharm International* September 2011. Disponible en: <http://www.highbeam.com/doc/1P3-2472611581.html> Último acceso web: 24/11/2013.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia* 6.0, Vol. 1 y 2. 2007.
- Avis KE, Lieberman HA, Lachman L. *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medications*. Marcel Dekker, inc. 1993; Vol 3. 2nd Ed.12-14.
- Cilurzo F, Selmin F, Minghetti P, Adami M, Bertoni E, Lauria S, Montanari L. Injectability Evaluation: An Open Issue. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011; 12,2.
- Glass Prefillable Syringe Systems. BD Hypak SCF™ Disponible en: <http://www.bd.com/pharmaceuticals/products/BDHypakProductRange.asp> Último acceso web: 24/11/2013.
- Dow Corning[®] 365, 35% dimethicone NF emulsion for lubrication and silicization of glass, metals, plastics and rubber. Disponible en: <http://www.dowcorning.com/applications/search/products/Details.aspx?prod=01366190&type=PROD>. Último acceso web: 24/11/2013.
- U.S. Pharmacopoeial Convention. *The United States Pharmacopoeia and The National Formulary (USP24, NF19)*. 2000.
- Jacobsen RC, Guess TM, Burks AW. Comparing activation and recoil forces generated by epinephrine autoinjectors and their training devices. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):1143-1145.
- Schwartz A, Seeger H. Are adrenaline autoinjectors fit for purpose? A pilot study of the mechanical and injection performance characteristics of a cartridge versus a syringe-based autoinjector. *J Asthma and Allergy*. 2010; 3:159-167.
- Flores G. Estadística Básica aplicada a las ciencias de la educación. Kronos. Sevilla. 1995.
- Sanchez-Ramos JJ. Autoinyector automático para la administración de medicamentos envasados en jeringa prellenadas. *Boletín Oficial de la Propiedad Industrial*, Marzo 1995, N^o publicación 2055648.
- Orden Ministerial número 53/2004, de 18 de Marzo, por la que se establece el petitorio de farmacia del Ministerio de Defensa (B.O.D número 63, de 31 de Marzo de 2004).
- Loch M, Zimmermann T. Atropine degradation products and trace heavy metal content in AtroPen[®] and ComboPen[®] autoinjectors. *Toxicology*, 2007; 1-3:229-230.
- Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:133-138.
- Gaudio F, Lemery J, Johnson D. Wilderness Medical Society roundtable report: recommendations on the use of epinephrine in outdoor education and wilderness settings. *Wilderness Environ Med*. 2010; 21:185-187.
- Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68:341-344.
- Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics*. 2009; 124(1):65-70.
- Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:33-37.
- Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5):871-873.
- Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine auto-injector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5):539-542.
- Simons FE, Lieberman PL, Read EJ Jr, Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from auto-injectors: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(4):282-287.
- Simons FE, Gu X, Simons KJ. Outdated EpiPen and EpiPen Jr auto-injectors: past their prime? *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(5):1025-1030.
- Abbara C, Rousseau JM, Turcant A, Lallement G, Comets E, Bardot I, Clair P, Diquet B. Bioavailability of diazepam after intramuscular injection of its water-soluble prodrug alone or with atropine-pralidoxime in healthy volunteers. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(8):1390-1397.
- Joosen MJ, van der Schans MJ, van Helden HP. Percutaneous exposure to the nerve agent VX: Efficacy of combined atropine, obidoxime and diazepam treatment. *Chem Biol Interact*, 2010; 188(1): 255-263.
- Stout D, Vilivalam V. Plastic prefilled syringes: a better fit for autoinjector systems. *Pharmaceutical Technology*; 2009; 33:11.

Selección de genes de referencia en semen equino criopreservado para su uso en estudios de expresión genética con la técnica de PCR cuantitativa

Pérez Rico A.¹, Crespo Castejón F.², Sanmartín Sánchez L.¹, Miró Arias M.^a³, Vega Pla JL.⁴

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 20-29; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Introducción: La gestión de bancos de germoplasma implica la conservación y uso de dosis seminales, pero también pueden ser una fuente de estudio sobre la calidad de los sementales y las propiedades del semen para su empleo post descongelación. Un criterio para medir la calidad seminal puede basarse en las diferencias de expresión de algunos genes implicados en la espermatogénesis y la maduración espermática. **Objetivo:** Análisis de genes expresados en semen equino criopreservado que ofrezcan una adecuada amplificación, especificidad y estabilidad para su empleo como genes de referencia en futuros estudios de expresión genética. **Material y métodos:** Purificación de espermatozoides vivos mediante un gradiente de concentración discontinua a partir de pajuelas de semen criopreservado correspondiente a cuatro sementales. Extracción orgánica de ácidos ribonucleicos con tratamiento con la enzima desoxirribonucleasa y la amplificación selectiva de siete genes candidatos mediante retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en un solo paso. **Resultados:** Tres de los genes seleccionados, β -Actina, Ubiquitina B y proteína Ribosomal L32 se amplifican correctamente. β -Actina, Ubiquitina B manifiestan la mayor estabilidad. **Conclusión:** En los espermatozoides procedentes de muestras de semen criopreservado equino se puede detectar la presencia de ARNm, siendo el gen de la β -Actina y de la Ubiquitina B los más indicados como genes de referencia de los siete candidatos analizados.

PALABRAS CLAVE: ARN mensajero, genes de referencia, semen equino criocongelado.

Reference genes selection in cryopreserved equine semen for its use in studies of gene expression with the quantitative PCR technique

SUMMARY: Introduction: The germoplasm bank management involves the conservation and use of semen doses, but can also be a source of study on the quality of stallions and semen properties for use after thawing. A criterion for measuring the semen quality may be based on differences in expression of some genes involved in spermatogenesis and sperm maturation. **Objective:** Analysis of genes expressed in equine cryopreserved sperm that can provide adequate amplification, specificity and stability for use as future reference genes in gene expression studies. **Material and methods:** Purification of live sperm through a discontinuous concentration gradient from cryopreserved semen straws corresponding to four stallions. Organic extraction of ribonucleic acids with deoxyribonuclease treatment and the selective amplification of seven candidate genes using a retrotranscription and a real time chain reaction of the polymerase in one step mode. Specificity is tested by melting curves and agarose gel electrophoresis. Also the stability of the genes is calculated. **Results:** Three of the selected genes, β -actin, Ubiquitin B and Ribosomal protein L32 were properly amplified. β -Actin and Ubiquitin B showed the best stability. **Conclusion:** mRNA was amplified from equine cryopreserved semen samples, being the β -Actin and the Ubiquitin B genes the most suitable reference genes of the seven candidates analyzed.

KEY WORDS: Messenger RNA, Reference genes, Equine cryopreserved sperm.

INTRODUCCIÓN

Los bancos de germoplasma pueden ser una fuente de muestras de semen criopreservado para la investigación de genes implicados en diferentes aspectos relacionados con la calidad seminal y fertilidad del semental. Es admitido que el ácido ri-

bonucleico mensajero (ARNm) se degrada a gran velocidad una vez que la célula entra en un proceso de apoptosis que termina con la muerte. Los espermatozoides descongelados apenas se mantienen vivos unas horas por lo que se deduce que los procesos de apoptosis ya se han iniciado y como consecuencia, las cantidades de ARNm también disminuyen rápidamente. En el caso del caballo esto se agrava considerablemente, prueba de ello es la enorme dificultad descrita en los primeros trabajos publicados sobre ARNm de espermatozoides, donde se observa que los protocolos de extracción de ARN en semen humano no rinden de igual manera que en caballos¹. Además, existen diferencias entre especies que requieren ajustes para optimizar los protocolos de aislamiento de ARN a partir de esperma².

Los estudios de expresión genética consisten en analizar la síntesis de ARNm de una serie de genes en una situación concreta de actividad celular. El ARNm de los espermatozoides apenas se traduce en proteínas, por lo que se pensaba que los perfiles de ARNm de los espermatozoides eran un reflejo de la actividad

¹ Tte. Veterinario Laboratorio de Investigación Aplicada. Cría Caballar de las Fuerzas Armadas. Córdoba. España.

² Tcol. Veterinario. Centro Militar de Cría Caballar de Ávila. Cría Caballar de las Fuerzas Armadas. Ávila. España.

³ Veterinaria. Departamento de Genética. Universidad de Córdoba. España.

⁴ Tcol. Veterinario. Laboratorio de Investigación Aplicada. Cría Caballar de las Fuerzas Armadas. Córdoba. España.

Dirección para correspondencia: Jose Luis Vega Pla. Laboratorio de Investigación Aplicada, Apartado de Correos 2087, 14080-Córdoba. Telf.: 957325312 Fax.: 957322493. Correo: jvegpla@oc.mde.es.

Recibido: 25 de abril de 2013

Aceptado: 18 de octubre de 2013

de sus precursores, las espermatogonias³; no obstante, un estudio de Gur y Breitbart⁴ en 2006 demuestran la incorporación de aminoácidos marcados en polipéptidos durante la capacitación espermática, por lo que hay cierta actividad de traducción genética. Por otro lado, estudios preliminares en el hombre⁵ han mostrado un patrón de expresión genómica alterado en los espermatozoides de individuos infértiles. Estos resultados indican que la transcripción de determinados genes se puede ocasionar sin que se produzca obligatoriamente una traducción de los mismos en proteínas. Esta actividad de transcripción del ADN en ARN se puede estudiar en condiciones diferentes, lo que permitiría profundizar en los mecanismos implicados en la fertilidad, así como una herramienta útil en el ámbito de la reproducción equina para la selección de sementales.

Los estudios de expresión genética mediante PCR en tiempo real o PCR cuantitativa (qPCR) requieren de unos genes que se usan como calibradores. Se trata de genes que se expresan de forma constante e independiente del estado fisiológico de la célula. A estos genes se les denomina genes de referencia. Por lo tanto, el primer paso antes de abordar estudios más específicos de expresión genética, es la identificación y caracterización de genes de referencia. La elección correcta de los genes de referencia para la normalización de la técnica de PCR cuantitativa resulta esencial para reflejar datos fiables sobre los procesos biológicos de las proteínas objeto de estudio⁶. Además, se ha demostrado que el uso de un solo gen de referencia es susceptible de inducir a errores en la interpretación de los resultados de la PCR en tiempo real⁷. En consecuencia, para normalizar las expresiones de genes cuando se trabaja con PCR en tiempo real, es conveniente utilizar más de un gen de referencia, sobre todo cuando no se puede encontrar un único gen con características óptimas para realizar una cuantificación relativa de la expresión de otros genes^{6,8}. A estas dificultades se suman, por un lado la labilidad intrínseca del semen equino, y por otro los efectos dañinos de la congelación sobre estas células.

El objetivo del presente estudio es determinar la estabilidad de la expresión de distintos genes para su empleo como genes de referencia en futuros estudios de expresión genética en semen criopreservado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras de semen utilizadas proceden de cuatro sementales adultos sanos. La extracción del semen se realiza con vagina artificial, con posterior dilución en soluciones de crioconservación y envasado en pajuelas de 500 uL de acuerdo a métodos convencionales. Se determina el porcentaje de fragmentación de la cromatina usando el kit comercial *Sperm-Halomax*[®] (HALOTECH DNA SL.)

Las dosis seminales se han mantenido en congelación con nitrógeno líquido durante un periodo superior a 24 meses. El proceso de descongelación se realiza en un baño termostático a 37°C durante 30 segundos. Las muestras se centrifugan en gradiente de densidad discontinuo a través de la solución Top Layer (*Equipure*[®]) que contiene un 40% de partículas de sílice silanizado para separar los espermatozoides vivos de muertos y las células somáticas.

Se diluye la muestra hasta obtener una cantidad de unos cinco millones de células. Se realiza una extracción orgánica del ARN (*TRIstore*[™] de BIOLINE) y purificación con columna de silicagel (*Direct-zol*[™] RNA MiniPrep de ZYMO RESEARCH) seguida de una digestión del ADN residual con Dnase I (SIGMA). Se cuantifican las muestras en un espectrofotómetro GeneQuant (PHARMACIA). Las muestras de ARN extraídas antes y después de la digestión del ADN se someten, junto con una muestra de ADN control, a una qPCR para amplificar una secuencia del gen de la *Interleukina 2* (*IL-2*) con el objetivo de detectar la posible presencia de ADN genómico en el ARN después de la extracción, el ADN_m de la *IL-2* tiene un tamaño de 117pb y el ADN genómico de 208pb debido a un intron de la secuencia que no se transcribe. Se amplifican 50 ng de muestra usando la enzima MyTaq HS (BIOLINE) con una concentración final de cebadores (tabla1) de 0,3mM, se incorpora *Evagreen*[®] (BIOTIUM INC.) como intercalante. Se emplea un termociclador RotorGene 6000 (CORBETT), con una primera etapa de activación de la polimerasa de 1 min. a 95°C, y de amplificación de 45 ciclos de 95°C - 15 seg, 55°C - 20 seg y 72°C - 20 seg. La detección de fluorescencia se hace durante la fase de síntesis de ADN (72°C) de cada ciclo. El uso de muchos ciclos en qPCR es habitual para comprobar que la reacción de control sin muestra no amplifica inespecíficamente o lo hace muy tarde.

Se han seleccionado siete genes candidatos utilizados comúnmente como genes de referencia en estudios de expresión génica (tabla 1). Cuando ha sido necesario, se ha usado la aplicación informática *Primer3 Plus*⁹ para el diseño de los cebadores. Se lleva a cabo la retrotranscripción y amplificación con cebadores específicos (RT-qPCR) en un solo paso (*One-Step RT-PCR Pre-Mix Kit* de INTRON BIOTECHNOLOGY) a partir de 50 ng del ARN obtenido de las muestras de semen. Como control de la qPCR se procesan también tres diluciones decimales de ARN_m de leucocitos de un caballo obtenido con el mismo procedimiento. Se incorpora *Evagreen*[®] (BIOTIUM INC.) como intercalante y se usa una concentración final de cebadores de 0,6 uM. Se realizan las reacciones en el termociclador con una primera etapa de 45°C – 30 min para realizar la retrotranscripción, seguida de una fase de activación de la polimerasa de 5 min a 95°C y de amplificación de 45 ciclos de 95°C - 15 seg, 55°C - 20 seg y 72°C - 20 seg. La detección de fluorescencia se hace durante la fase de síntesis. A continuación, se lleva a cabo un incremento de temperatura de 65°C a 95°C en etapas de 0,5°C – 5 seg con el fin de detectar la temperatura a la que las secuencias amplificadas se disocian en cadenas simples. Se realiza un análisis de la curva de fusión con el módulo *Melt Curve analysis* del programa Rotor-Gene 6000 software y una electroforesis en gel de agarosa al 3% para comprobar la especificidad de la reacción.

Se determina el ciclo de cuantificación (Cq) como el primer punto detectado a un 80% por debajo del nivel máximo de amplificación exponencial obtenido al aplicar un cálculo de la segunda derivativa de la curva mediante el módulo de análisis *Comparative Quantitation* del Rotor-Gene 6000 software (CORBETT). Con el mismo programa se calcula también la eficiencia de la amplificación de cada muestra.

Los promedios de los valores de Cq para cada duplicado de las muestras se analizan tanto en el software *NormFinder*¹⁰ como en el software *Rest 2009*¹¹ para realizar los cálculos de estabilidad de los diferentes genes de referencia candidatos.

Tabla 1. Secuencias de los cebadores empleados para amplificar parte de siete genes candidatos y el gen de la Interleukina 2.

Gen	Denominación	Clave GeneBank	Cebadores 5' @ 3'	Tamaño (pb)	Ref.
<i>ACTB</i>	β -Actina	AF035774	CCAGCACGATGAAGATCAAG GTGGACAATGAGGCCAGAAT	88	(Smits et al. 2009)
<i>ATP5B</i>	ATP sintasa subunidad B	NM_001195525.1	TGGGGTGCAAAAGATCCTAC AAATGGCCTGTGAACAACCTC	168	Este trabajo
<i>GAPDH</i>	Gliceraldehido-3P-dehidrogenasa	AF083897	GGTGAAGGTCGGAGTAAACG AATGAAGGGGTCATTGATGG	106	(Beekman et al. 2011)
<i>HSP90</i>	Proteína de choque térmico	NM_001163955.1	AGCAAGGCCAAGTTTGAGAA ATTGTGGAGTTGTCCCGAAG	185	Este trabajo
<i>IL2</i>	Interleukina 2	EU438768.1	GGGAAACACAGCAACAACCTG GCCTTCTTGGGCATGTTAAT	127	Este trabajo
<i>RPL32</i>	Proteína ribosomal L32	XM_001492042.2	GGGAGCAATAAGAAAACGAAGC CTTGAGGAGACATTGTGAGC	138	(Beekman et al. 2011)
<i>SDHA</i>	Succinato deshidrogenasa	XM_001490889.3	TCCATCGCATAAGAGCAAAG GGTGGAACTGAACGAACCTCC	159	Este trabajo
<i>UBB</i>	Ubiquitina B	AF506969	TTCGTGAAGACCCTGACC CCTTATCCTGGATCTTGGC	91	(Beekman et al. 2011)

RESULTADOS

Las muestras de los animales 1 y 2, poseen una fragmentación a las 24 horas relativamente baja (18% y 38% respectivamente) y constituyen el grupo de control mientras que las muestras 3 y 4, que poseen un 100% de fragmentación, constituyendo el grupo afectado.

El proceso de extracción de ARN no es totalmente eficaz para la eliminación de ADN si no se acompaña de una digestión específica de éste. Prueba de ello, es que las muestras de ARN tratadas con la desoxirribonucleasa resultan todas negativas a la amplificación del gen *IL2* (ausencia de transcripción), sin embargo cuando se omite la digestión hay amplificación del gen *IL2* lo que indica la presencia de cierta cantidad ADN residual (figura 1). En el caso de haber habido transcripción el tamaño de la banda sería inferior ya que el fragmento de ADN genómico amplificado incluye un intrón, aunque, en ensayos previos (resultados no mostrados), este gen no ha manifestado actividad transcripcional en el espermatozoide congelado.

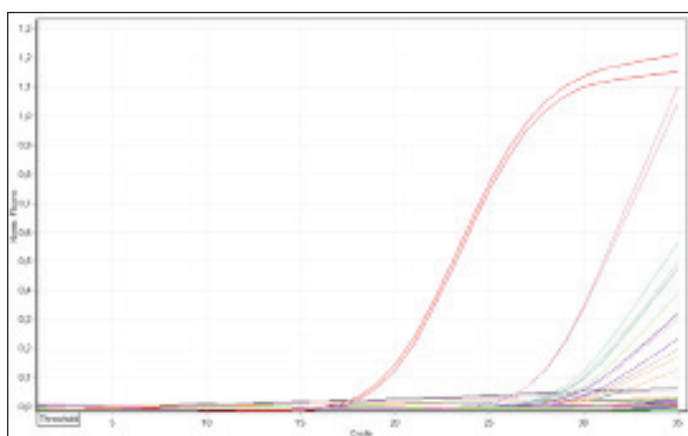


Figura 1. Curvas de amplificación de una secuencia no expresada del gen de la Interleukina 2 en muestras duplicadas de ARN extraído sin digestión del ADN residual y las mismas muestras de ARN después del protocolo de digestión del ADN residual.

De los genes candidatos probados, se obtienen resultados satisfactorios en la amplificación de los genes *ACTB*, *RPL32* y *UBB* con ciclos de cuantificación (Cq) que oscilan entre 25 y 35. En las figuras 2 y 3 se representan los resultados obtenidos para el gen *RPL32*. El análisis de la curva de fusión demuestra la especificidad de la amplificación, ya que aparece un único pico, resultando prácticamente ausente la aparición de dímeros u otros productos inespecíficos que se pudieran formar en la reacción (figura 2). La electroforesis en gel de agarosa indica que el tamaño de las bandas formadas coincide con el tamaño esperado del amplicón (figura 3).

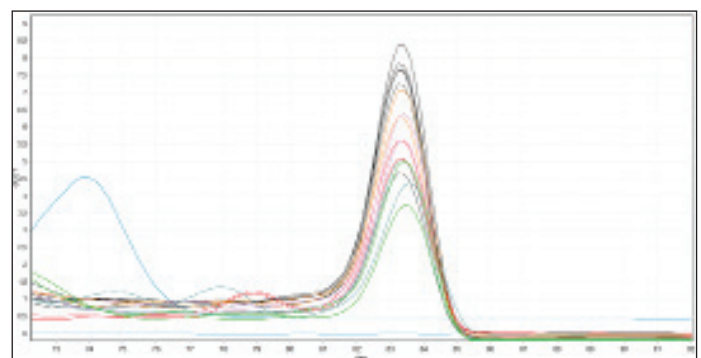


Figura 2. Curvas de fusión de una secuencia de 138 pares de bases (pb) del gen *RPL32* amplificadas en muestras duplicadas de ADN, ADNm de leucocitos y ADNm de espermatozoides congelados. Rojo: ADN; Negro: ADNm de leucocitos; Azul: Control sin muestra; Otros colores: ADNc espermatozoides.

Se observa una amplificación buena en los genes *GAPDH*, *ATP5B*, *HSP90* y *SDHA*, pero aparecen varios picos en el análisis de curvas de fusión que indican la presencia de fragmentos de ADN de diferente tamaño e inespecíficos, por lo que fueron rechazados como posibles genes de referencia en semen congelado equino.

El gen *UBB* obtiene un Cq promedio superior al *RPL32* y *ACTB* (tabla 2). Los resultados de analizar los datos con

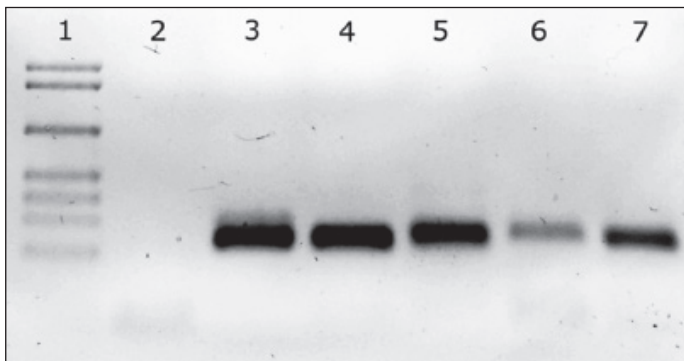


Figura 3. Electroforesis en gel de agarosa al 3% de los productos de qPCR del gen *RPL32* (138 pb). El sentido de la electroforesis es de arriba hacia abajo. Columna 1.- Marcador de pesos molecular (706, 608, 406, 269, 215, 170, 118); Columna 2.- Control sin muestra; Columnas 3 y 4.- ADN de leucocitos; Columnas 5, 6 y 7.- ADN de espermatozoides.

el programa de análisis *NormFinder* indican que la menor variación entre grupos ha sido la del gen *UBB* seguida por *ACTB* (tabla 3). También se asigna un valor de estabilidad a cada gen siendo de nuevo *UBB* el que tiene un valor inferior que se asocia a mayor estabilidad. La mejor combinación de genes candidatos es la formada por *UBB* y *RPL32* con un valor de 0,007.

Tabla 2. Valores medios de ciclos de cuantificación (*Cq*) calculados por muestra.

Gen	Cq medio	Desviación estándar
<i>ACTB</i>	32,6	0,6
<i>RPL32</i>	33,8	1,4
<i>UBB</i>	29,4	1,4

Tabla 3. Valores de estabilidad intra y entre grupos para cada uno de los genes candidatos.

Gen/Grupo	Dentro de grupos		Entre grupos		Estabilidad
	1	2	1	2	
<i>ACTB</i>	0,000	0,002	-0,002	0,002	0,013
<i>RPL32</i>	0,001	0,000	0,014	-0,014	0,012
<i>UBB</i>	0,000	0,000	0,001	-0,001	0,008

Los resultados que ofrece el programa *REST 2009* son que ninguno de los genes analizados expresa diferencias entre los grupos (baja y alta fragmentación) excepto el gen *RPL32* que aparece significativamente sobreexpresado en el grupo de alta fragmentación (tabla 4).

Tabla 4. Resultados de expresión relativa de genes candidatos para un valor de $P < 0.05$.

Gen	Eficiencia	Expresión	Error estándar	IC 95%	P(H1)	Resultado
<i>ACTB</i>	0,750	1,565	0,894-2,896	0,477-3,711	0,063	
<i>RPL32</i>	0,786	3,011	1,416-7,181	0,629-16,515	0,003	Sobreexpresado
<i>UBB</i>	0,778	1,573	0,501-6,674	0,292-10,782	0,308	

DISCUSIÓN

El campo de la expresión génica en semen está más estudiado en medicina humana, se han publicado trabajos en los que usan como genes de referencia el gen *GAPDH*^{12,13}, *ACTB*¹³⁻¹⁵, *Ciclofilina A*¹³, *Proteína de choque térmico 1 beta (HSPCB)* o *ATP5B*¹³.

En équidos existen varios trabajos en los que se analizan diferentes genes candidatos para el estudio de la expresión génica en determinadas patologías o grupo de células concretas en las que los genes *ACTB*, *GAPDH*, *UBB* y *RPL32* son frecuentemente empleados como genes de referencia¹⁶⁻²⁰. Por el contrario, hay pocos trabajos sobre expresión génica en semen equino criopreservado. Wrench y col.¹ (2010) tipifican el ARNm de *ACTB* y *GAPDH* para demostrar la inexistencia de ARNm de la proteína *SP22*, aunque no realizan un estudio de expresión diferencial propiamente dicho.

En el presente trabajo, el gen *GAPDH* no se ha amplificado correctamente, por lo que se ha descartado a pesar de ser usado en trabajos de expresión en semen fresco^{1,17-19}. Sin embargo, otros genes como *ACTB*, la *UBB* y el *RPL32* se han podido amplificar en los todos los casos. Wrench y col.¹ (2010) realizan un proceso de extracción donde concentran mucho la muestra y las células somáticas no son eliminadas por separación en gradiente, sino que solamente se rompen mediante una solución de lisis específica por lo que podrían quedar restos de ARNm de las células somáticas. Las posibles causas de esta disparidad en la expresión del gen *GAPDH* podrían ser explicadas porque no se haya podido obtener suficiente ARNm con el método de extracción utilizado, porque haya habido una degradación selectiva del ARNm de este gen atribuible a los dos años de almacenamiento en nitrógeno líquido, o simplemente que los citados autores no hayan podido eliminar las trazas de ARNm procedente de células somáticas mediante la técnica de extracción empleada.

Existen varios métodos disponibles para la normalización precisa de la expresión génica mediante RT-qPCR^{10,21}, sin embargo, no hay un consenso generalizado dentro de la comunidad científica sobre qué método sería el más adecuado. Por esa razón, se debe realizar una comparación de diferentes procedimientos de cálculo de selección de genes de referencia, para llevar a cabo una mejor identificación de los genes de referencia más adecuados^{22,8}. Jacob y col.²³ (2013) recomiendan el uso de más de un gen de referencia, así como también de más de un algoritmo para la evaluación de la estabilidad de la expresión. En el presente trabajo, se comparan dos metodologías (*NormFinder* y *REST 2009*) ampliamente usadas²⁴⁻²⁹ para evaluar siete genes de referencia candidatos, con el fin de seleccionar aquellos de mayor estabilidad para estudios de calidad seminal.

Cuando se tratan los genes *ACTB* y *UBB* individualmente, ofrecen buenos resultados, sin embargo, cuando se estudian por parejas los resultados han sido poco concluyentes, y difieren se-

gún el software utilizado. De esta forma, con el software *NormFinder* se consideran más estables los genes *UBB* y *RPL32*, mientras que con el programa *REST 2009* se considera que *RPL32* se encuentra sobreexpresado en uno de los sementales.

CONCLUSIÓN

En estudios de expresión genética en semen criopreservado empleando la técnica de la PCR cuantitativa, pueden usarse los genes *UBB*, *ACTB* y *RPL32* como genes de referencia. Al agrupar los caballos en función del porcentaje de fragmentación de la cromatina, el gen *RPL32* se encontró sobreexpresado, por lo que se pone de manifiesto la necesidad de hacer ensayos de estabilidad de los genes de referencia atendiendo a grupos de individuos afectados y no afectados de una patología o circunstancia de interés, como paso previo de la realización de experimentos de expresión genética.

AGRADECIMIENTOS

El Organismo Autónomo Cría Caballar de las Fuerzas Armadas ha financiado los análisis de biología molecular. La Diputación de Córdoba ha contribuido prestando sus instalaciones para realizar los análisis genéticos.

El estudio se encuadra dentro de las actividades y objetivos del Convenio de Colaboración que el Organismo Autónomo Cría Caballar de las Fuerzas Armadas tiene suscrito con la Diputación de Córdoba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wrench N, Pinto CRF, Klinefelter GR, et al. Effect of season on fresh and cryopreserved stallion semen. *Anim Reprod Sci.* 2010;119(3-4):219-227.
2. Das PJ, Paria N, Gustafson-Seabury A, et al. Total RNA isolation from stallion sperm and testis biopsies. *Theriogenology.* 2010;74(6):1099-1106, 1106e1-2.
3. Lambard S, Galeraud-Denis I, Martin G, et al. Analysis and significance of mRNA in human ejaculated sperm from normozoospermic donors: relationship to sperm motility and capacitation. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(7):535-541.
4. Gur Y, Breitbart H. Mammalian sperm translate nuclear-encoded proteins by mitochondrial-type ribosomes. *Genes Dev.* 2006;20(4):411-416.
5. Samplaski MK, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests. *Int J Urol.* 2010;17(10):839-847.
6. Robinson TL, Sutherland IA, Sutherland J. Validation of candidate bovine reference genes for use with real-time PCR. *Ve. Immunol Immunopathol.* 2007;115(1-2):160-165.
7. Lee PD, Sladek R, Greenwood CMT, Hudson TJ. Control genes and variability: absence of ubiquitous reference transcripts in diverse mammalian expression studies. *Genome Res.* 2002;12(2):292-297.
8. Huggett J, Dheda K, Bustin S, Zumla A. Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun.* 2005;6(4):279-284.
9. Untergasser A, Nijveen H, Rao X, et al. Primer3Plus, an enhanced web interface to Primer3. *Nucleic Acids Research.* 2007;35(Web Server):W71-W74.
10. Andersen CL, Jensen JL, Ørntoft TF. Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: a model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets. *Cancer Res.* 2004;64(15):5245-5250.
11. Pfaffl MW, Horgan GW, Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(9):e36.
12. Carreau S, Delalande C, Galeraud-Denis I. Mammalian sperm quality and aromatase expression. *Microsc Res Tech.* 2009;72(8):552-557.
13. Cavalcanti MCO, Failling K, Schuppe HC, et al. Validation of reference genes in human testis and ejaculate. *Andrologia.* 2011;43(5):361-367.
14. Lima SB, Cenedeze MA, Bertolla RP, et al. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1659-1663.
15. Ferlin A, Speltra E, Patassini C, et al. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele. *J Urol.* 2010;183(3):1248-1252.
16. Bogaert L, Van Poucke M, De Baere C, et al. Selection of a set of reliable reference genes for quantitative real-time PCR in normal equine skin and in equine sarcoids. *BMC Biotechnol.* 2006;6:24.
17. Cappelli K, Felicetti M, Capomaccio S, et al. Exercise induced stress in horses: selection of the most stable reference genes for quantitative RT-PCR normalization. *BMC Mol. Biol.* 2008;9:49.
18. Smits K, Goossens K, Van Soom A, et al. Selection of reference genes for quantitative real-time PCR in equine in vivo and fresh and frozen-thawed in vitro blastocysts. *BMC Res Notes.* 2009;2:246.
19. Zhang YW, Davis EG, Bai J. Determination of internal control for gene expression studies in equine tissues and cell culture using quantitative RT-PCR. *Vet. Immunol Immunopathol.* 2009;130(1-2):114-119.
20. Brooks SA, Bailey E. RT qPCR Comparison of mast cell populations in whole blood from healthy horses and those with laminitis. *Anim Genet.* 2010;41:16-22.
21. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol.* 2002;3(7):RESEARCH0034.
22. Ayers D, Clements DN, Salway F, Day PJR. Expression stability of commonly used reference genes in canine articular connective tissues. *BMC Vet Res.* 2007;3:7.
23. Jacob F, Guertler R, Naim S, et al. Careful Selection of Reference Genes Is Required for Reliable Performance of RT-qPCR in Human Normal and Cancer Cell Lines. *PLoS One.* 2013;8(3). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598660/>. Accedido abril 11, 2013.
24. Denkert C, Loibl S, Kronenwett R, et al. RNA-based determination of ESR1 and HER2 expression and response to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(3):632-639.
25. Mays LE, Ammon-Treiber S, Mothes B, et al. Modified Foxp3 mRNA protects against asthma through an IL-10-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1216-1228.
26. Macqueen DJ, Serrana DG de la, Johnston IA. Evolution of Ancient Functions in the Vertebrate Insulin-Like Growth Factor System Uncovered by Study of Duplicated Salmonid Fish Genomes. *Mol Biol Evol.* 2013. Available at: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/early/2013/02/19/molbev.mst017>. Accedido abril 11, 2013.
27. Rehren F, Ritter B, Dittrich-Breiholz O, et al. Induction of a broad spectrum of inflammation-related genes by Coxsackievirus B3 requires Interleukin-1 signaling. *Med Microbiol Immunol.* 2013;202(1):11-23.
28. Rostrup E, Slettom G, Seifert R, et al. Effect of combined thermal and electrical muscle stimulation on cardiorespiratory fitness and adipose tissue in obese individuals. *Eur J Prev Card.* 2013. Available at: <http://cpr.sagepub.com/content/early/2013/03/20/2047487313483606>. Accedido abril 11, 2013.
29. Spinsanti G, Zannolli R, Panti C, et al. Quantitative Real-Time PCR detection of TRPV1-4 gene expression in human leukocytes from healthy and hyposensitive subjects. *Mol Pain.* 2008;4(1):51.
30. Beekman L, Tohver T, Dardari R, Léguillette R. Evaluation of suitable reference genes for gene expression studies in bronchoalveolar lavage cells from horses with inflammatory airway disease. *BMC Mol Biol.* 2011;12:5.

Hábitos alimentarios, actividad física y binomio ansiedad/depresión como factores de riesgo asociados con el desarrollo de obesidad en población militar

Vazquez Guzman MA.¹

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 6-12; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como uno de los retos de salud pública del mundo. El objetivo fue determinar si los hábitos alimentarios, actividad física, y ansiedad y depresión, son factores de riesgo asociados con el desarrollo de obesidad en población militar mexicana. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles, en el que se determinó la prevalencia de sobrepeso-obesidad, definida como sujetos con un IMC > 27, y la fuerza de asociación entre dieta hipercalórica, actividad física moderada, ansiedad y depresión con su desarrollo. Se incluyeron 50 casos y 50 controles pareados por jerarquía (1:1). El análisis estadístico se realizó mediante X^2 y Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas por jerarquía militar. **Resultados:** De la población de 3.000 militares masculinos en el activo, se obtuvo una muestra de 189, que tuvo una prevalencia de 26.5%. Se observó diferencia entre casos y controles para la edad ($z=3,69$), peso ($z=8,73$) e IMC ($z=8,72$). La actividad física moderada fue un factor protector para el desarrollo de obesidad ($X^2= 13,07$; $p<0,001$; OR = 0,19; IC95% de 0,07 a 0,48). La dieta hipercalórica fue un factor de riesgo para el desarrollo de la misma ($X^2= 25,49$; $p<0,001$; OR = 9,68; IC95% de 3,80 a 24,65). Para la tropa, la depresión fue un factor de riesgo ($X^2= 3,95$; $p<0,05$; OR = 2,52; IC95% de 1,00 a 6,33). La ansiedad y la asistencia al comedor no fueron factores de riesgo. Los menús del comedor de la brigada excedieron en 905 kcal. a las necesidades energéticas. **Conclusiones:** La depresión y la dieta hipercalórica fueron factores de riesgo para el desarrollo de sobrepeso-obesidad y la actividad física actuó como factor protector. La importancia de este estudio radica en que es el primero con éstas características que se realiza en población militar mexicana, por ello sienta las bases para no seguir dependiendo de la información de otras poblaciones, permitiéndonos hacer intervenciones más objetivas.

PALABRAS CLAVE: Obesidad, Casos y controles, Actividad física moderada, Dieta hipercalórica, Depresión.

Eating habits, physical activity and binomial anxiety / depression as risk factors associated with the development of obesity in soldiers.

SUMMARY: Background and objectives: Overweight and obesity are recognized as one of the public health challenges of the world. The objective was to determine whether dietary habits, physical activity, and anxiety and depression are risk factors associated with the development of obesity in Mexican's soldiers. **Material and methods:** We performed an observational, analytical, case-control, in which we determined the prevalence of obesity, defined as subjects with a BMI > 27, and the strength of association between calorie diet, moderate physical activity, anxiety and depression with development. There were 50 cases and 50 matched controls hierarchy (1:1). Statistical analysis was performed using X^2 and Odds Ratio (OR) and adjusted raw military ranks. **Results:** In 3000 the population of the active male soldiers, we obtained a sample of 189, with a prevalence of 26.5%. Difference was observed between cases and controls for age ($z = 3.69$), weight ($z = 8.73$) and BMI ($z = 8.72$). Moderate physical activity was a protective factor for the development of obesity ($X^2 = 13.07$, $p = <0.001$, OR = 0.19, 95% CI from 0.07 to 0.48). Hypercaloric diet was a risk factor for the development of the same ($X^2 = 25.49$, $p = <0.001$, OR = 9.68, 95% CI from 3.80 to 24.65). For privates, depression was a risk factor ($X^2 = 3.95$, $p = <0.05$, OR = 2.52, 95% CI from 1.00 to 6.33). Anxiety and dining assistance were not risk factors. Dining menus brigade exceeded 905 kcal. energy needs. **Conclusions:** Depression and hypercaloric diet were risk factors to the development of overweight and obesity and exercise was a protective factor. The importance of this study is that it is the first with these characteristics carried out in Mexican military population, so the basis for no longer rely on information from other populations, allowing us to make more objective interventions.

KEYWORDS: Obesity, Case-control, Moderate physical activity, Calorie diet, depression.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad de etiología multifactorial y curso crónico en la cual se involucran tanto aspectos

genéticos como ambientales y de estilo de vida que conducen a un trastorno metabólico, caracterizada por una acumulación excesiva de la grasa corporal, originada por un balance positivo de energía, el cual ocurre cuando la ingesta de calorías excede al gasto energético, lo cual origina ganancia de peso¹⁻⁴.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México del año 2006 (ENSANUT 2006) registró que al sumar las prevalencias de sobrepeso y obesidad, el 71,9% de las mujeres mayores de 20 años de edad y el 66,7% de los hombres presentaban exceso de peso⁵⁻⁹.

¹ Mayor Médico Cirujano. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. México.

Dirección para correspondencia: Dr. Miguel Antonio Vazquez Guzman. Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Calle Cerrada de palomas, S/N, Colonia Lomas de Sotelo, México, Distrito Federal, C.P. 11200. medivazquez@gmail.com

Recibido: 15 de enero de 2013

Aceptado: 14 de octubre de 2013

Actualmente se consideran factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad determinantes genéticos, de estilo de vida y socioeconómicos¹⁰⁻¹².

La depresión y la ansiedad también se han asociado con el desarrollo de obesidad, según estudios recientes realizados en Estados Unidos de América, en América Latina y en México¹³⁻¹⁵.

En relación al estilo de vida, la falta de actividad física regular también se ha definido como factor importante de riesgo para el desarrollo de las principales enfermedades crónicas no transmisibles, incluida la obesidad¹⁶⁻¹⁸.

Según la Norma Oficial Mexicana «Para el manejo integral de la Obesidad» (NOM-174-SSA1-1998) se diagnostica Obesidad cuando el IMC es mayor de 27 kg/m² en personas de talla normal y mayor de 25 kg/m² en personas de talla baja^{19,20}.

En México, el coste total del sobrepeso y la obesidad (suma del coste indirecto y directo) ha aumentado desde 35.429 millones de pesos en el año 2000 al estimado de 67.345 millones de pesos en 2008. La proyección para el 2017 asciende a 150.860 millones de pesos⁹.

En el Ejército mexicano, se han realizado varios estudios en relación a esta enfermedad²¹. Un estudio descriptivo realizado por Chávez en 1996, en mujeres cadetes de la Escuela Militar de Enfermeras, observó una prevalencia de 32,34% de obesidad, y concluyó que los menús del servicio de alimentación estaban mal calculados y proporcionaban una dieta hipercalórica a esta población²².

En 1998 un estudio analítico, realizado por López en militares en el activo de la Primera Brigada de Ingenieros, mostró una prevalencia de obesidad mayor que la prevalencia nacional (24% contra 21,5% respectivamente). En adición, este estudio, reportó no haber encontrado asociación de la obesidad y el sedentarismo ($X^2= 2,38$). Similar al estudio de Chávez, se puso de manifiesto que los menús eran hipercalóricos para esa población²³. Un estudio tipo casos y controles, realizado en militares atendidos en el Hospital Central Militar de México, por Lizárraga, en el año 2007, encontró que un IMC superior a 25kg/m² se asoció con el desarrollo de hipercolesterolemia, hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica²⁴. Por último, un estudio descriptivo, realizado en el año 2007, en pacientes con obesidad de la Unidad de Especialidades Médicas del ejército mexicano, por Reyes, reportó una prevalencia de ansiedad superior a la nacional (47.4 contra 16% respectivamente) y una prevalencia de depresión similar a la nacional (18% contra 20% respectivamente)²⁵.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles, en el que se determinó la prevalencia de obesidad, y

la fuerza de asociación entre dieta hipercalórica, actividad física moderada, ansiedad y depresión con el desarrollo de obesidad.

La población de estudio fue de 3.000 militares en servicio activo de la Segunda Brigada de Infantería del Campo Militar 1-A, Ciudad de México, cada participante firmó una carta de consentimiento informado.

La muestra se obtuvo mediante la fórmula $n = p \times q / (EP / Z)^2$. Sin embargo, para obtener porcentajes exactos se elevó «n» a más de 100 unidades estadísticas, elegidas mediante muestreo aleatorio simple por medio de la lista nominal de la Brigada, resultando una n=189, a la cual se le aplicó un cuestionario diseñado por el investigador, validado y ajustado (Alfa de Cronbach= 0.787 y Coeficiente de correlación intraclase= 78%)²⁶⁻³¹.

Se obtuvieron sus datos antropométricos (peso y talla) y se establecieron los grupos, considerando como casos (militares con obesidad) a los encuestados que tuvieron IMC ≥ 27 kg/m² ó ≥ 25 kg/m² con talla baja (estatura menor de 1.60m) y como controles a los militares en servicio activo sin obesidad (IMC < 27 kg/m² ó < 25 kg/m² con talla baja)^{5,19}. Se encontraron 50 casos y se compararon con el mismo número de controles, pareados por jerarquía (1:1).

Para la determinación de niveles de actividad física se consideró el tipo de ejercicio (realizados en 30 minutos y por lo menos 3 veces por semana) y se establecieron 3 categorías: 1) Ligera: caminar. 2) Moderada: carrera, natación, bicicleta a velocidad baja, baile, baloncesto, voley- ball, futbol. 3) Intensa: realización de ejercicio con objetos muy pesados, cavar, realizar aerobic, spinning, o bicicleta a velocidad elevada⁵.

Se consideró la dieta como hipercalórica si la cantidad de calorías consumida en promedio durante dos días (Laboral y Domingo) excedió a la cantidad de calorías calculadas por la fórmula de Harris-Benedict para varones^{23,35,36}, ajustada según el grado de actividad física: Sedentario (ninguna actividad (1'2), Ligera (1'5), Moderada (1'7) o Intensa (2'2) y sumado al efecto térmico de los alimentos (7,5% de la cantidad de calorías promedio de los 2 días)⁵.

Se consideró ansiedad como diagnóstico cuando el sujeto obtuvo puntuación mayor a 7 en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD), utilizando la subescala para ansiedad, y depresión como diagnóstico cuando el sujeto obtuvo puntuación mayor a 7 en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD), utilizando la subescala para depresión³².

La asociación entre exposición y enfermedad, se exploró con la prueba Chi-cuadrada (X^2), y la fuerza de asociación entre la exposición al factor sospechoso y el desarrollo de obesidad, mediante la Odds Ratio (OR), utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistical Product and Service Solutions) versión 17³³⁻³⁵.

Tabla 1. Características de los casos (obesidad) y controles en la 2ª Brigada de infantería, marzo-abril, 2010.

Variable	Casos			Controles			Diferencia (Z)
	Media	DE	EE	Media	DE	EE	
Edad (años)	29,08	7,72	0,77	24,6	3,74	0,37	3,69
Peso (kg)	79,59	8,26	0,82	66,62	6,49	0,65	8,73
Estatura (m)	1,66	0,05	0,01	1,66	0,05	0,01	0
IMC (kg/m ²)	28,78	-	-	24,2	-	-	8,72
Calorías necesarias (Kcal)	2,555,02	441,37	44,14	2515,63	306,8	30,68	0,51

Los menús del comedor se evaluaron mediante el programa informático NUTRIBER con el fin de valorar si eran adecuados para las necesidades energéticas de los militares de esta población³⁶.

RESULTADOS

La población total de la Segunda Brigada de Infantería estuvo formada por 3.000 militares masculinos en el activo; la muestra estudiada de 189, tuvo una prevalencia de 26'5 por cada 100 personas. Se observó que existió diferencia entre los casos y controles para la media de las variables de edad (29'08 contra 24'6 respectivamente, $z=3'69$), peso (79'9 contra 66'62 respectivamente, $z=8'73$) e índice de masa corporal (28'7 contra 24'2 respectivamente, $z=8'72$), no así en las variables de estatura y calorías necesarias (Tabla 1).

Por otro lado, se observó que existió diferencia entre los casos y controles para la prevalencia de las variables de dieta hipercalórica (68% contra 18% respectivamente, $z=5'85$) y actividad física moderada (50% contra 84% respectivamente, $z=3'87$), no así para las variables de depresión, ansiedad y asistencia al comedor institucional (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de las variables en los casos (obesidad) y controles en la 2ª Brigada de infantería, marzo-abril, 2010.

Variable	Prevalencia casos (%)	Prevalencia controles (%)	Diferencia (z)
Depresión	68%	54%	1,45
Ansiedad	36%	38%	0,20
Dieta hipercalórica	68%	18%	5,85
Actividad física moderada	50%	84%	3,87
Asistencia al comedor	64%	62%	0,20

La realización de actividad física moderada se mostró como un factor protector para el desarrollo de obesidad ($X^2= 13'07$; $p=<0'001$; Test exacto de Fisher: 0'0002; OR = 0'19; IC95% de 0'07 a 0'48). La dieta hipercalórica fue un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad ($X^2= 25'49$; $p= <0'001$; Test exacto de Fisher: 3'57-07; OR = 9'68; IC95% de 3,80 a 24,65). Para la tropa, la depresión fue un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad ($X^2= 3,95$; $p=<0,05$; Test exacto de Fisher: 0'03; OR = 2'52; IC95% de 1'00 a 6'33). La ansiedad y la asistencia al comedor no fueron factores de riesgo para el desarrollo de obesidad ($X^2= 0'04$; $p=0'83$; Test exacto de Fisher: 0'5; OR= 0'91; IC95% de 0'40 a 2'06; y $X^2= 0'04$; $p=>0'05$; Test exacto de Fisher: 0'05; OR= 1'08; IC95% de 0'48 a 2'45 respectivamente). (Tabla 3).

Se encontró que los menús del comedor de la Brigada proporcionaron en promedio 3.441 kcal. (DE= 251, EE= 62'8).

DISCUSIÓN

La prevalencia de obesidad encontrada en este estudio (26'5 por cada 100 personas) resultó ser similar a la de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) (24'2 por cada 100 personas), sin embargo los resultados no son comparables, ya que ésta define a la obesidad como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.⁶

Tabla 3. Análisis de los factores de riesgo para desarrollar obesidad en la 2ª Brigada de infantería, marzo- abril 2010.

Factor de riesgo	Caso	Control	X ²	P	Fisher	OR
Actividad física moderada	25	42	13.07	0.0003	0.0002	0.1900
Tropa	19	38	11.79	0.0005	0.0006	0.1900
Oficiales	6	4	1.20	0.2733	0.4242	0
Jefes	0	0	-	-	-	-
Dieta hipercalórica	34	9	25.4998	0.0000	0.0000	9.6806
Tropa	26	8	20.2865	0.0000	0.0000	8.8214
Oficiales	6	1	2.7429	0.0976	0.1515	9.0000
Jefes	2	0	-	-	-	-
Depresión	34	27	2.0597	0.1512	0.1092	1.8102
Tropa	30	25	3.9584	0.0466	0.0381	2.5200
Oficiales	3	2	0.1714	0.6788	0.5757	0.6000
Jefes	1	0	-	-	-	-
Ansiedad	18	19	0.0429	0.8359	0.5000	0.9178
Tropa	17	18	0.1007	0.7510	0.4609	1.1498
Oficiales	1	1	0.3000	0.5838	0.5757	0.4286
Jefes	2	0	-	-	-	-
Asistencia al comedor	32	31	0.0429	0.8359	0.5000	1.0896
Tropa	25	29	0.0027	0.9585	0.5675	0.9770
Oficiales	6	2	0.7500	0.3864	0.4060	3.0000
Jefes	1	0	-	-	-	-

La mayor edad encontrada en los casos podría explicar, en parte, que los mismos no realicen actividad física moderada en comparación con los controles, esto aunado a que las necesidades calóricas en ambos grupos son iguales, pero los casos consumen una dieta hipercalórica. Los militares que realizaron actividad física moderada tuvieron cinco veces menos riesgo de desarrollar obesidad que los que no la realizaron, por lo cual la actividad física moderada fue un factor protector. Resultados similares se encontraron en estudios en el estado de Morelos¹⁷, y en el Estado de México³⁷. Este resultado confirma nuestra hipótesis y refuerza la idea de que la actividad física moderada realizada, al menos 30 minutos en 3 ocasiones por semana es necesaria para evitar el desarrollo de obesidad; por tanto, no debe eliminarse de nuestras actividades diarias como miembros del Ejército mexicano, antes bien debe hacerse un esfuerzo por tener suficiente gente preparada en esta ámbito que guíe al resto de la población hacia la realización de ejercicios aeróbicos dirigidos.

Los militares que ingirieron una dieta hipercalórica tuvieron diez veces más riesgo de desarrollar obesidad que los que no la ingirieron, por lo que la dieta hipercalórica fue un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad. Resultados similares se encontraron en el Distrito Federal^{12,38}. Este resultado confirma nuestra hipótesis y refuerza la idea de que la dieta hipercalórica es un factor determinante para el desarrollo de obesidad y, por tanto, debe ponerse especial cuidado en el servicio de alimentación y las tiendas del interior de la institución, con la

finalidad de no contribuir al desarrollo de obesidad en nuestra población.

Los militares de tropa, que presentaron depresión, tuvieron dos veces más riesgo de desarrollar obesidad que los que no la presentaron, por lo que la depresión, en la tropa, fue un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad. Resultados similares se encontraron en un hospital del IMSS del Distrito Federal³⁸, Guadalajara³⁹ y en Coahuila⁴⁰. Este resultado confirma nuestra hipótesis y refuerza la idea de que, para la tropa, la depresión puede desencadenar obesidad, y por tanto debe ponerse especial cuidado en ésta y tratar de encontrar su causa para eliminarla.

La presencia de ansiedad no se asoció con el desarrollo de obesidad. Este resultado rechaza nuestra hipótesis y refuerza la idea de que, la ansiedad no desencadena obesidad en la población militar. Resultados similares se encontraron en un hospital del IMSS del Distrito Federal³⁸.

La asistencia al comedor no se asoció con el desarrollo de obesidad. Este resultado rechaza nuestra hipótesis y sugiere que la asistencia al comedor no es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en la población militar. No es posible comparar estos resultados, debido a que no se han hecho estudios similares en nuestra población.

Al comparar las calorías de los menús del servicio de alimentación (3.441 kcal.), encontramos que excedieron a las necesidades energéticas de esta población (2.536 kcal.), en 905 kilocalorías. Resultados similares se encontraron en la Escuela Militar de Enfermeras (menús de 3.750 kcal.)²² y en la Primera Brigada de Ingenieros Militares (necesidades de la población= 3.000 kcal., menús= 3.601¹² kcal.)²¹. Este resultado confirma nuestra hipótesis y refuerza la idea de que los menús de la Segunda Brigada de Infantería se encuentran mal calculados, por tanto debe ponerse especial cuidado en ello, ya que podrían contribuir al aumento de la prevalencia de obesidad en el Ejército mexicano.

Como puntos débiles del estudio podría mencionar que no nos apegamos a la Norma Oficial Mexicana para el «tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad», vigente a partir del 4 de Agosto del año 2010 (NOM-008-SSA3-2010), que define a la obesidad como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y al sobrepeso como $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$.⁴¹ Sin embargo, por un lado esta norma se publicó posterior a la realización del estudio, y por otro lado no estamos de acuerdo con su utilización, ya que existen estudios en los que se ha demostrado que en nuestra población mexicana con un IMC de 27 kg/m^2 ya tiene mayor prevalencia de hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, diabetes e hipertensión arterial, además presentan un porcentaje de grasa similar al de obesidad que pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ de otros países⁸. También como punto débil mencionaremos la imposibilidad de extrapolación de los resultados a la totalidad del Ejército mexicano, ya que este tipo de población militar (arma de infantería) está considerada como una de las que realizan mayor actividad física. Por último, otro punto débil es en relación a que comparamos con la población general las OR para los factores de riesgo, sin embargo no existen estudios de este tipo en población militar mexicana, por lo que es imperativo continuar con estudios como éste en la totalidad de la población militar a fin de poder contar con información más objetiva.

CONCLUSIONES

Aunque los resultados encontrados en este estudio podrían parecer predecibles ya que coinciden con otros artículos publicados, la importancia de los mismos radica en que en nuestro conocimiento, es el primer estudio con éstas características que se realiza en población militar mexicana, es por ello que sienta las bases para no seguir dependiendo de la información obtenida en otras poblaciones, lo cual nos permitirá hacer intervenciones más objetivas.

Por otro lado, sabemos que en ocasiones no existe la posibilidad de intervenir en todos los factores de riesgo, por diversos motivos como el económico, gracias a los resultados de este estudio podemos priorizar intervenciones en la población, atacando en primer lugar la ingesta hipercalórica, en segundo lugar promoviendo la actividad física, y en tercer lugar el origen de la depresión de la tropa.

Por último este estudio rompe el paradigma de que toda la población militar mexicana realiza actividad física moderada, justificando con esto el menú hipercalórico al que son expuestos. Sin embargo, gracias a este estudio, se demuestra que, aun tomando en cuenta su actividad física, los menús exceden en 905 kcal sus necesidades energéticas.

Estos resultados muestran un panorama alentador y gran campo de acción para la salud pública, ya que el Ejército Mexicano está a tiempo de revertir esta problemática si se llevan a cabo acciones adecuadas, puesto que la mayoría de los afectados no presentan un IMC de 30 kg/m^2 .

BIBLIOGRAFÍA

1. Barquera-F S, Barquera S, García E, González-Villalpando C, Hernández-A M, Lonngi G, et al. Práctica Médica Efectiva: Obesidad en el adulto (E66). Instituto Nacional de salud Pública. México, 2003; 5 (2).
2. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva No. 311. Organización Mundial de la Salud. 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/print.html> (Consultado: 07/06/09)
3. Morín R. Farmacoterapia de la Obesidad. 1ª edición. Editorial. 3-Litografía, Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad. México, 2005:17-24.
4. Browman B, Rusell R. Conocimientos actuales sobre nutrición. OPS. Publicación 592. 8ª ed. Washington, 2003:723-745.
5. Barquera S, Tolentino L, Dommarco R. Sobrepeso y obesidad: epidemiología, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Instituto Nacional de Salud Pública. México, 2006:31-163.
6. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT 2006). Instituto Nacional de Salud Pública. México, 2006.
7. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Archivos de cardiología de México. México, 2008:318-337.
8. Carrasco F, Reyes E, Rimler O, Rios F. Exactitud del índice de masa corporal en la predicción de la adiposidad medida por impedanciometría bioeléctrica. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Chile, 2004;54(3):280-286.
9. Córdova V. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria: Estrategia contra el Sobrepeso y la Obesidad. 1ª ed. México, 2009:7-18.
10. Tapia C. El Manual de Salud Pública. 2ª ed. Editores intersistemas. México, 2006:1-55.
11. Marcos-Daccarett N, Núñez-Rocha G, Salinas-Martínez A, Santos-Ayarzagotia M, Decanini-Arcaute H. Obesidad como factor de riesgo para trastornos metabólicos en adolescentes mexicanos. Revista de Salud Pública. México, 2007;9(2):180-193.

12. Ramos N. Obesidad en la población escolar y la relación con el consumo de comida rápida. *Index de enfermería*. México, 2006;5(55):1132-1296.
13. Tapia A, Masson L. Detección de síntomas depresivos en pacientes con sobrepeso y obesidad. *Revista Chilena de Nutrición*. Chile, 2006;2(33):162-169.
14. Reas D. Cognitive-Behavioral assessment of body image disturbances. *Journal of psychiatric practice* 2004;10:314-322.
15. Tapia A, Masson L. Detección de síntomas depresivos en pacientes con sobrepeso y obesidad. *Revista Chilena de Nutrición*. Chile, 2006;2(33):162-169.
16. Wilma B. Nutrición y vida activa: del conocimiento a la acción. OPS. Publicación 612. Washington, 2006:155-173.
17. Caballero C, Hernández B, Moreno H, Hernández-Girón C, Campero L, Cruz A, et al. Obesidad, actividad e inactividad física en adolescentes de Morelos, México: un estudio longitudinal. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. México, 2007;57(3):231-237.
18. Robles S. Prevención clínica, guía para médicos. Pub. Cient. 568, OPS, 1998:130-141.
19. NOM-174-SSA1-1998: Para el manejo integral de la obesidad. México, 1998.
20. NOM-043-SSA2-2005: Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. México, 2005.
21. Ley del Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas. Artículo 226. México, 2008:60-74. Disponible en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/84.pdf> (Consultado: 14/07/09)
22. Chávez B. Estado nutricional de las alumnas de la Escuela Militar de Enfermeras; EMGS. México, 1996. Texto completo.
23. López M. Prevalencia de la obesidad y sus factores de riesgo en el personal masculino de oficiales y tropa en la 1ª Brigada de ingenieros del Campo Militar 1-A. EMGS. México, 1998. Texto completo.
24. Lizárraga T. Asociación del índice de masa corporal con alteraciones metabólicas en personal militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos. Escuela Médico Militar. México, 2007. Texto completo.
25. Reyes J. Prevalencia del trastorno del espectro ansiedad y depresión en pacientes con obesidad. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos. Escuela Médico Militar. México, 2007. Texto completo.
26. Archivo de la Dirección General de Sanidad Militar. Sección de planes y programas. Fuente directa. No publicado.
27. Pineda E. Metodología de la Investigación. OPS. 3ª ed. Washington, 2008:119-141.
28. Carrera R. Nociones sobre diseño de investigaciones médicas. *Revista de Sanidad Militar*. México, 1961;10:62-76.
29. Moreno L. *Epidemiología clínica*. 2ª ed. Edit. Interamericana Mc.Graw-Hill. México, 1994:23-274.
30. Molinero L. Cuestionarios de Salud. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. España, 1998:1-5.
31. Arribas M. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas profesión*. España, 2004;5(17):23-29.
32. López-Alvarenga J, Vazquez-Velazquez V, Arcila-Martínez D, Sierra-Ovando A, Gonzalez-Baranco J, Sain-Pascual R. Exactitud y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. *Revista de investigación clínica*. México, 2002;54(5):403-409.
33. Castillo-Salgado C. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades. 2ª edición. OPS. Washington, 2002.3:52-62.
34. Castillo-Salgado C. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades; 2ª edición; OPS. Washington, 2002. 5:35-42.
35. Silva L. Muestreo para la investigación en ciencias de la salud. Edit. Diaz de Santos. Cuba, 1993:39-60.
36. Mataix J. Necesidades energéticas del organismo. FUNIBER. España, 2008. II:57-80.
37. Cerecero P, Hernandez B, Aguirre D, Valdes R, Huitron G. Estilos de vida asociados al riesgo cardiovascular global en trabajadores universitarios del Estado de México. *Salud Pública de México*. México, 2009; 51(6):465-473.
38. Montes de Oca E, Loria J, Chavarria R. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en personal médico de un servicio de urgencias de México. *Revista cubana de medicina interna y emergencias*. Mexico, 2008;7(3):1260-1272.
39. Colunga-Rodriguez C, Garcia de Alba J, Salazar-Estrada J, Angel-Gonzalez M. Diabetes tipo 2 y depresión en Guadalajara. *Revista de Salud Pública*. México 2008;10(1):137-149.
40. Martínez-Mendoza J, Martínez-Ordaz V, Esquivel-Molina C, Velasco-Rodriguez V. Prevalencia de depresión y factores de riesgo en el adulto mayor hospitalizado. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. México, 2007;45(1):21-28.
41. NOM-008-SSA3-2010, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad, México, 2010.

Síndrome de Percheron: Lesiones talámicas bilaterales

Salinas Vela FT.¹, Arcos Sánchez C.²

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 30-32; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

El síndrome de Percheron o infarto talámico bilateral sincrónico se considera infrecuente y de difícil diagnóstico clínico. Presentamos el caso de un paciente con lesiones isquémicas agudas en ambos tálamos y mesencéfalo anterior, compatibles con obstrucción de la arteria de Percheron. La compleja irrigación talámica y la variabilidad individual hacen que las lesiones isquémicas puedan presentarse en forma de lesiones bilaterales y confieren importancia a este cuadro. La Resonancia Magnética cerebral (RM) es fundamental en el correcto diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Infarto talámico bilateral. Arteria de Percheron. Síndrome de Percheron, Patología talámica.

Percheron Syndrome: Thalamic bilateral lesions

SUMMARY: Percheron Syndrome also known as bilateral synchronic thalamic infarction is considered as an infrequent of difficult diagnosis syndrome. We describe the case of a male patient presenting acute ischemic lesions in both thalamus and anterior mesencephalon caused by an obstruction of the Percheron artery. The complexity of thalamic vascularization and individual differences make ischemic lesions appear as bilateral, that's the importance of this syndrome. Brain MRI is proposed as fundamental for a correct diagnosis.

KEY WORDS: Bilateral thalamic infarction, Percheron artery, Percheron artery syndrome, Thalamic disease.

INTRODUCCIÓN

La vascularización del tálamo fue descrita de una forma más completa por Percheron en los años 60 del siglo XX, aunque otros muchos autores habían hecho ya aportaciones previas en este sentido. Como se verá en esta comunicación, la irrigación del tálamo proviene principalmente de las variadas conexiones que establecen la arteria carótida interna y la arteria basilar. Mencionaremos la importancia que tiene la conocida como arteria de Percheron y su contribución en un territorio de vascularización complicada y variable y que, ante cuadros de isquemia, la afectación en el tálamo puede presentarse en forma de lesiones bilaterales observadas en resonancia magnética (RM). Dichas lesiones son un hallazgo infrecuente y, a menudo, se manifiestan como afectación talámica bilateral, aún cuando la afectación arterial puede ser unilateral^{1,2}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 60 años que acude a Urgencias porque, según refiere la familia, al despertar, tras 15 horas de sueño, presenta un cuadro de desorientación, dificultad en la articulación del lenguaje, con emisión y comprensión conservadas, visión borrosa y visión doble vertical. No ha presentado pérdida de conciencia, palpitaciones, dolor torácico ni fiebre.

¹ Cte. Médico Servicio de Radiodiagnóstico.

² Cte. Médico Servicio de Neurología.

Hospital General de la Defensa «Orad y Gajías» de Zaragoza. España.

Dirección para correspondencia: fsalvel@fn.mde.es

Recibido: 19 de febrero de 2013

Aceptado: 5 de julio de 2013

Entre sus antecedentes destaca que se trata de un paciente exfumador desde hace 15 años, hipertenso en tratamiento con enalapril y dislipémico en tratamiento con simvastatina.

A la exploración se evidencia paresia del IV par craneal del ojo derecho, así como afectación incompleta del III par bilateral y VI par derecho de predominio inferior manifestada en forma de diplopía binocular vertical. El resto de los pares craneales son normales. Tampoco se evidencia déficit motor ni sensitivo asociados, Romberg negativo, no dismetrías y no signos meníngeos. Se evidencia alteración de la marcha con tendencia a la lateropulsión hacia la derecha.

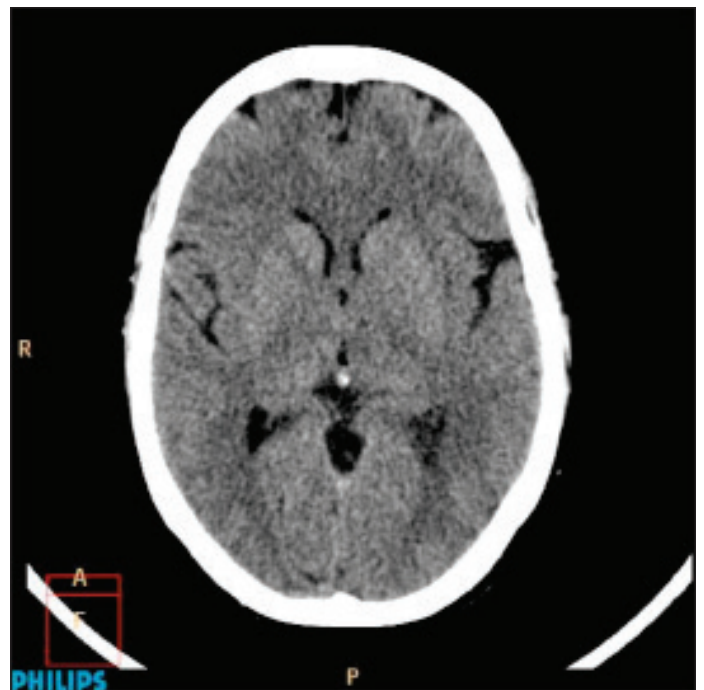


Figura 1. CT sin contraste. No se aprecian lesiones.

Síndrome de Percheron: Lesiones talámicas bilaterales

Además del protocolo básico de urgencias, hemograma, bioquímica, estudio de coagulación, radiografía simple de tórax y electrocardiograma que fueron normales, se le realiza tomografía computerizada (TC) craneal de 64 canales antes del ingreso en el Servicio de Neurología, que se informa como exploración sin aparentes hallazgos patológicos (figs. 1 y 2).

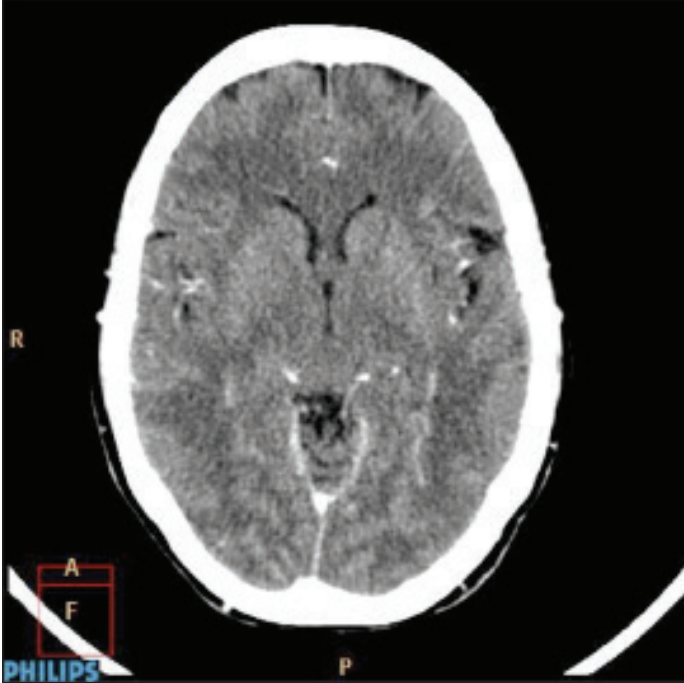


Figura 2. CT con contraste. No se aprecian lesiones.

Durante el ingreso persiste la diplopía que se corrige con oclusión monocular alternante, persistiendo la inestabilidad y el trastorno de la marcha.

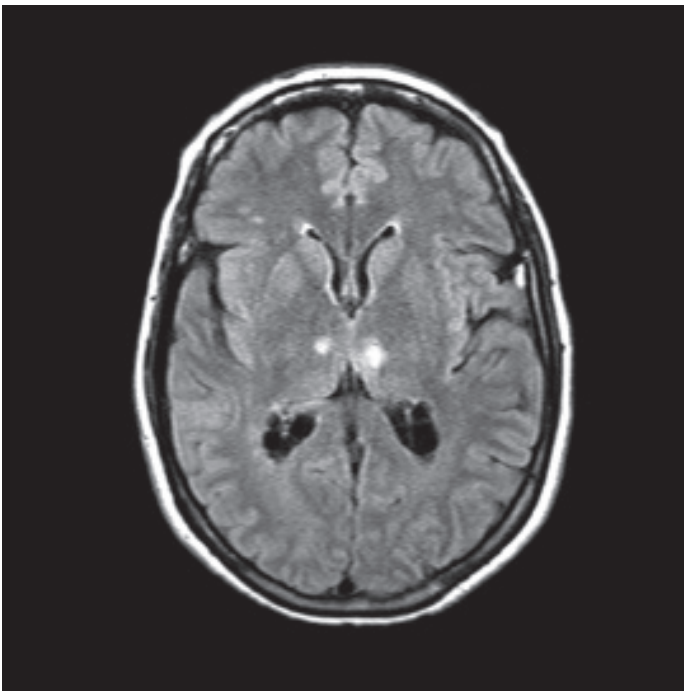


Figura 3. RM secuencia Flair. Lesiones talámicas bilaterales.

Al tercer día del ingreso se completa estudio con RM encefálica con resonancia Philips de 1,5 T, con el resultado de microinfartos solitarios en sustancia blanca profunda, así como lesiones isquémicas agudas de localización paramedial en ambos tálamos y mesencéfalo anterior, compatibles con obstrucción de la arteria de Percheron³ (figs. 3, 4 y 5). Resultan especialmente útiles para observar estas lesiones las secuencias Flair y el uso de la Difusión.

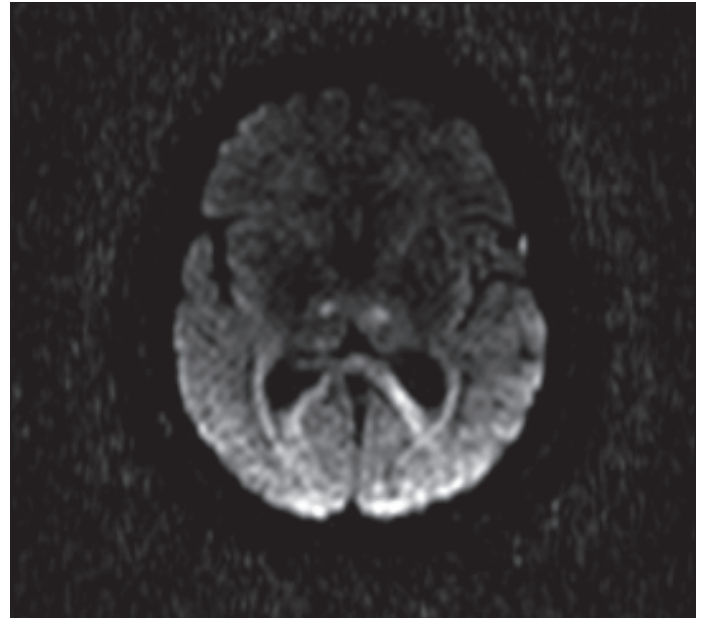


Figura 4. RM difusión. Lesiones talámicas bilaterales.

Consultado el caso con el Servicio de cardiología y, ante el origen embólico del cuadro, se decidió iniciar anticoagulación oral con Dabigatran por elevado riesgo de recurrencia. La evolución de la paciente fue favorable y, con el tratamiento rehabilitador se consiguió autonomía de la marcha, presentó mejoría progresiva de la diplopía.

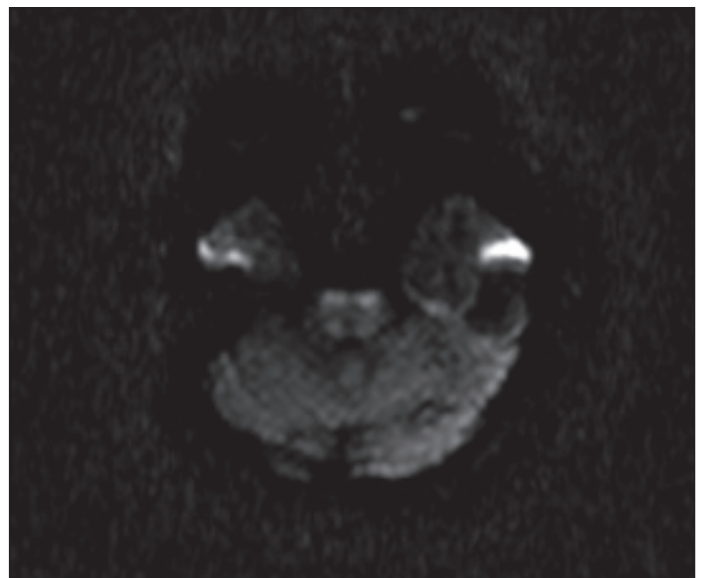


Figura 5. RM difusión. Lesiones mesencefálicas.

DISCUSIÓN

La irrigación talámica es realizada por numerosas arterias que se originan en la base del cráneo. Son la arteria comunicante posterior y la arteria cerebral posterior las que participan principalmente en esta vascularización. Así pues, la primera porción de la arteria cerebral posterior se extiende entre el extremo superior de la arteria basilar y la salida de la arteria comunicante posterior. Percheron y otros autores denominaron a esta arteria como arteria comunicante basilar (o arteria mesencefálica), quedando el nombre de arteria cerebral posterior para la parte distal a la salida de la arteria comunicante posterior⁴⁻⁶.

Las arterias talámicas se originan a partir de estas estructuras (arteria comunicante basilar y arteria comunicante posterior) y son: la arteria talámica polar, la arteria talámica paramediana (o de Percheron), el pedículo tálamo geniculado y la arteria corooidal posterior con sus dos ramas posteromedial y posterolateral.

La contribución de la arteria cerebral anterior a la irrigación del tálamo a través de la arteria coroidea posterior es controvertida y, de existir, pequeña. La arteria cerebral media no participa en la irrigación del tálamo.

Una vez revisada la irrigación talámica, hay que mencionar la importancia que tiene el hecho de que estas ramas sean terminales, sin anastomosis entre ellas, para la aparición de lesiones isquémicas.

Centrándonos en la arteria paramediana de Percheron (también llamada arteria óptica interna de Duret o arteria tálamo perforante de Foix y Hillerman) hay que señalar que se origina en la arteria comunicante basilar y que Percheron observó tres formas distintas en su origen (fig. 6):

- Tipo 1: origen simétrico, bilateral ipsilateral (50% de frecuencia).
- Tipo 2: origen asimétrico, las arterias para el tálamo derecho e izquierdo nacen de una misma arteria comunicante basilar sin preferencia de lado (45% de frecuencia), dividiéndose a su vez en:
 - Tipo 2 A: nacen independientemente en la misma comunicante basilar.
 - Tipo 2 B: nacen en un tronco común en la misma comunicante basilar.
- Tipo 3: disposición simétrica, en arcada, conectando ambas comunicantes basilares y originando dos arterias paramedianas ipsilaterales (frecuencia 5%).

Esta arteria paramediana de Percheron, independientemente de sus distintos orígenes, irriga territorio talámico y subtalámico, a nivel de mesencéfalo⁷.

El resto de las arterias que irrigan el tálamo son:

- La arteria polar, originada a nivel de la unión del tercio medio con el tercio distal de la arteria comunicante posterior, en un 30-40% de la población está ausente y es sustituida por la arteria paramediana.

- El pedículo tálamogeniculado se forma a partir de cinco o seis pequeñas arterias que se originan de la arteria cerebral posterior.
- La arteria corooidal posterior se origina de la arteria cerebral posterior y presenta una rama posteromedial y otra posterolateral.

Todo esto es importante ya que las lesiones isquémicas bilaterales del tálamo, observadas en estudios de resonancia magnética son un hallazgo infrecuente. La particularidad de la circulación talámica hace posible el compromiso de ambos tálamos. Reconocer esta afectación bilateral en los estudios de RM es fundamental para caracterizar el cuadro⁸.

CONCLUSIÓN

Cuando tiene lugar un cuadro isquémico dependiente de la arteria de Percheron las manifestaciones neurológicas que suelen aparecer son la afectación del nivel de conciencia con cambios fluctuantes en el mismo, incluyendo el coma, y además suele existir afectación del lenguaje, así como alteración del estado de ánimo en forma de apatía, y otras manifestaciones como afectación de pares craneales oculomotores, trastornos del movimiento (disquinesias), afectación de la memoria (amnesia) y del sueño (hipersomnia). Esta forma de presentación es muy aproximada a la del caso descrito y confirma la necesidad de conocer el territorio irrigado por una arteria como la de Percheron, puesto que las lesiones que desencadena suelen ser alteraciones talámicas bilaterales.

Reconocer esta afectación bilateral en los estudios de RM es fundamental para caracterizar el cuadro; además, cabe destacar que existen pocos casos descritos de hiperintensidad bilateral en tálamo y la escasa utilidad que han demostrado otras pruebas de neuroimagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bell AD, Davis WC, Osborn AG. Bithalamic hiperintensity on T2, weighted MR vascular causes and evaluation with MR Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:893-99.
2. Smith B, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Goldstein SJ. Bilateral thalamic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:53-62.
3. Matheus MG, Castillio M. Imaging of acute bilateral paramedian thalamic and mesencephalic infarcts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:2005-08.
4. Percheron G. Les artères du thalamus humain.1: artère et territoire thalamiques polaires de l'artère communicante postérieure. *Rev Neurol (Paris)*. 1976;132:297-307.
5. Percheron G. Les artères du thalamus humain.2: artères et territoires thalamiques paramédians de l'artère basilaire communicante. *Rev Neurol (Paris)* 1976;132:309-24.
6. Percheron G. Les artères du thalamus humain. Les artères choroïdiennes. 1: Étude macroscopique des variations individuelles. 2: Systématisation. *Rev Neurol (Paris)* 1977;133:533-45.
7. Carrera E, Michel P, Bogousslavsky J. Anteromedian, central and posterolateral infarcts of the thalamus, three variant types. *Stroke* 2004; 35:2826-31.
8. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CCT. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of basal ganglia and thalamus. *Radiographics* 2011; 31:5-30.

Evaluación positiva de medicamentos: septiembre/octubre/noviembre 2013

Tabakov A.¹, García Luque A.², Cabanes Mariscal MA.³, Sánchez López P.⁴

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 33-39; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en septiembre, octubre y noviembre de 2013, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

Positive assessment of drugs: September/October/November 2013

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in September, October and November of 2013, 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.

ÁCIDO CÓLICO (*ÁCIDO CÓLICO FGK®*)¹⁻³

El principio activo es el ácido cólico, que actúa reemplazando los ácidos biliares primarios endógenos tanto en sus funciones fisiológicas como en su regulación metabólica.

Está indicado para el tratamiento de los errores congénitos primarios de la síntesis de ácidos biliares, en lactantes a partir de un mes de edad para uso continuo durante toda la vida. Incluye el tratamiento de tres deficiencias enzimáticas: la de esteroil 27-hidroxilasa, la de α -metilacil-CoA racemasa y la de colesterol 7 α -hidroxilasa (CTX, AMACR y CYP7A1, respectivamente). En ausencia de tratamiento, los metabolitos colestáticos y hepatotóxicos no fisiológicos derivados de los ácidos biliares se acumulan en el hígado, el suero y la orina y se produce la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino.

Ácido cólico FGK® se presenta en cápsulas de 50 y 250 mg. La dosis se debe ajustar para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles de ácidos biliares en sangre y/u orina. El tratamiento tiene que ser iniciado y vigilado por un hepatólogo con experiencia.

Debido a la rareza de la enfermedad y la limitación en conocimientos científicos relacionados con la eficacia y la seguridad de ácido cólico, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMUH) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado una autorización bajo circunstancias excepcionales, con una revisión anual obligatoria.

Los datos clínicos provienen principalmente de un ensayo que incluyó 15 pacientes con defectos congénitos de la síntesis de

ácidos biliares tratados con ácido cólico vía oral. El seguimiento de los enfermos fue de 12, 4 años en promedio. Este estudio mostró que el ácido cólico es efectivo en el tratamiento de las deficiencias CTX, AMACR y CYP7A1 y que permite evitar el trasplante hepático a los afectados.

Las reacciones adversas (RAM) observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: diarrea, reflujo, náuseas, malestar general, ictericia y lesiones en la piel.

El ácido cólico fue designado como medicamento huérfano el 9 de diciembre de 2011.

ÁCIDO PARA-AMINOSALICILICO (PAS) (*ÁCIDO PARA-AMINOSALICILICO LUCANE®*)^{1,4}

Es un compuesto derivado de los ácidos benzoico y salicílico con actividad bacteriostática altamente específico frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Ejerce su actividad compitiendo con ácido para-aminobenzoico (PAB) por la dihidropterato-sintetasa, una enzima clave en la biosíntesis de los folatos.

Esta indicado para uso como parte de una combinación de fármacos en tuberculosis multirresistente en adultos y niños mayores de 28 días, cuando otros regímenes de tratamiento no se pueden administrar debido a razones de resistencia o tolerabilidad.

Se presenta en forma de gránulos gastro-resistentes, en sobres de 4 g. Diariamente se administra 150mg/kg/día divididas en 2 ó 3 dosis. Está contraindicado en insuficiencia renal moderada o grave.

El *Ácido para-aminosalicílico Lucane®* ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la tuberculosis activa cuando se utiliza en combinación con otros medicamentos antituberculosos (estrepomicina e isoniazida). También parece que reduce la incidencia de los microorganismos resistentes. Por tanto se considera que PAS puede contribuir como parte del régimen de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (incluyendo tuberculosis extremadamente resistente).

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: las relacionadas con el sistema gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, náuseas, distensión abdominal, dia-

¹ Médico Interno Residente (R3) de Farmacología clínica. Servicio de Farmacología clínica.

² Cte. Médico. Servicio de Farmacología clínica.

³ Tcol. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

⁴ Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

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

Dirección para correspondencia: Dra. Aleksandra Tabakov. Servicio de Farmacología clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. Email: atab000@oc.mde.es

Recibido: 27 de diciembre de 2013

Aceptado: 13 de enero de 2014

rea), reacciones de hipersensibilidad cutánea y reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso (vértigos y síndrome vestibular).

Fue designado como medicamento huérfano en 2010.

ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA®)⁵⁻⁸

Esta nueva forma del conocido aripiprazol se presenta como polvo para suspensión de liberación prolongada inyectable por vía intramuscular y permite la administración mensual en lugar de diaria. El principio activo aripiprazol es un antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores D2 de dopamina y de los receptores 5-HT1A de serotonina. Además, como otros antipsicóticos atípicos, es un antagonista de los receptores 5-HT2A de serotonina.

En formulaciones orales e intramusculares de acción rápida y administración diaria, aripiprazol está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. En septiembre de 2013, el CMUH de la EMA emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento *Abilify Maintena®* como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados previamente con aripiprazol oral.

Su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia se estableció en dos estudios doble ciegos aleatorizados. El primer estudio pivotal duró 38 semanas e incluyó 662 pacientes, mostró que 400 mg/300 mg de *Abilify Maintena®* no es inferior a la dosis de estabilización de aripiprazol oral 10-30 mg y que es superior a aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada. El segundo estudio, controlado con placebo, de 52 semanas de duración y 402 pacientes, mostró que los pacientes en el grupo placebo tenían un riesgo 5,03 veces mayor de experimentar una recaída inminente que los pacientes tratados con *Abilify Maintena®*. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de *Abilify Maintena®* en niños y adolescentes entre 0-17 años de edad y en población mayor de 65 años de edad.

Igual que durante el tratamiento con formulaciones de acción rápida, los pacientes deben estar estrechamente controlados mientras se encuentran en tratamiento con *Abilify Maintena®*. Las RAM observadas con mayor frecuencia fueron aumento de peso (9,0 %), acatisia (7,9 %), insomnio (5,8 %) y dolor en el sitio de la inyección (5,1 %). Esta formulación debe ser empleada con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida, factores de riesgo adquiridos para el tromboembolismo venoso, en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones y en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. RAM graves relacionadas con su uso son tendencias suicidas, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, accidentes isquémicos cardiacos y cerebrovasculares, incluyendo muertes.

CANAGLIFLOZINA (INVOKANA®)^{5, 9-12}

El principio activo canagliflozina actúa por bloqueo de co-transportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), una proteína

expresada en los túbulos renales proximales que es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa (URG), con lo que aumenta la eliminación renal de glucosa y disminuye su concentración plasmática.

Invokana® está indicada como monoterapia en pacientes cuyas glucemias no se controlan de manera satisfactoria sólo por medio de la dieta y el ejercicio y en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. Además, está indicada como tratamiento complementario con otros antihiper glucemiantes cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado. Se presenta en comprimidos de 100 y 300 mg que se toman una vez al día.

Un total de 10.285 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en nueve estudios dobles ciegos y controlados para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de este principio activo. En los estudios controlados con placebo, canagliflozina consiguió una reducción estadísticamente significativa de HbA1c respecto a placebo. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo. En los estudios con el control activo, se demostró que canagliflozina es al menos tan eficaz como los antidiabéticos glibemipirida y sitagliptina después de 52 semanas de tratamiento.

Las RAM notificadas con más frecuencia durante estos estudios fueron hipoglucemia (estos pacientes estaban en tratamiento concomitante con insulina o sulfonilurea), candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, poliuria y polaquiuria.

CLORURO DE RADIO-223 (XOFIGO®)^{5, 13-15}

Xofigo® es un agente terapéutico farmacológico emisor de partículas alfa. Su fracción activa radio-223 (²²³Ra) actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, donde ejerce su efecto citotóxico produciendo las roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales.

Este radiofármaco está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Se presenta como solución inyectable que se administra en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones en dosis de 50 kBq por kg de peso corporal. *Xofigo®* debe ser administrado únicamente por personas autorizadas para manejar radiofármacos en entornos clínicos designados.

Los resultados de un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego mostraron que la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas era significativamente mayor en los pacientes tratados con *Xofigo®* que en los pacientes tratados con placebo.

Las RAM más frecuentemente observadas ($\geq 10\%$) en los pacientes tratados con *Xofigo®* fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia. Las RAM más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

DAPAGLIFLOZINA/ METFORMINA (XIGDUO®)^{1, 16}

Xigduo® combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción diferentes y complementarios. Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), predominante responsable de la reabsorción tubular renal de la glucosa tras la filtración glomerular. Metformina actúa a través de diversos mecanismos, incluyendo la disminución de la producción hepática de glucosa, disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa, y mejorando la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización de glucosa periférica.

Esta combinación está indicada para el tratamiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glucémico:

- en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos hipoglucémicos incluyendo insulina, cuando éstos, junto con metformina, no logren un control glucémico adecuado
- en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos individuales.

Se presenta en dos formulaciones: comprimidos de 5 mg/850 mg y de 5 mg/1.000 mg. La posología es de un comprimido cada 12h.

En un estudio en el que participaron 814 pacientes adultos con diabetes tipo 2 mostró que después de 52 semanas los pacientes que tomaban dapagliflozina más metformina en comparación con los que tomaban glipizida más metformina, alcanzaban la misma reducción en la concentración de hemoglobina HbA1c. También mostró que los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina reducían su peso corporal en promedio 3,2 kg en comparación con un aumento de 1,4 kg en los que tomaban glipizida más metformina. Además, el número de episodios de hipoglucemia en el grupo de dapagliflozina más metformina fue significativamente menor que en el grupo de glipizida más metformina.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, infección urinaria, disuria y poliuria.

DELAMANID (DELTYBA®)^{1, 17}

Es un antimicobacteriano que ejerce su actividad mediante la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular de las micobacterias (ácido metoxi-micólico y ceto-micólico).

Se trata de un medicamento huérfano indicado en la tuberculosis pulmonar multirresistente (MDR-TB) como parte de un tratamiento de combinación en pacientes adultos cuando no puede administrarse otro tratamiento combinado por razones de resis-

tencia o tolerabilidad. Se estiman 440.000 nuevos casos de MDR-TB cada año, causando alrededor de 150.000 muertes anuales.

Se presenta en forma de comprimidos de 50 mg. El CHMP ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización de *Deltyba*®, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales de eficacia y seguridad.

En ensayos clínicos de corta duración delamanid, en combinación con fármacos tuberculostáticos (estreptomina e isoniazida), ha mostrado que es superior (en cuanto a la conversión del cultivo de esputo) a placebo. Aunque no se dispone de datos de eficacia a largo plazo, los disponibles se consideraron suficientes para demostrar su actividad antituberculosa.

Las RAM más importantes fueron cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QTc) y alteración de la función hepática.

DOLUTEGRAVIR (TIVICAY®)^{1, 18-19}

El principio activo dolutegravir actúa inhibiendo la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), bloqueando así el proceso de transferencia de la cadena genética viral al genoma del huésped. Este proceso es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Esta indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH1 en adultos y adolescentes a partir de 12 años y al menos 40 kg de peso.

Se presenta en forma de comprimidos de 50 mg. La dosis recomendada es un comprimido al día. La administración conjunta de dolutegravir con dofetilida (antiarrítmico) está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento en las concentraciones de dofetilida en plasma y el riesgo de eventos graves o que pueden poner en peligro la vida.

En cuatro ensayos clínicos de fase III, base de la autorización del fármaco, se trató a 2.557 adultos y niños mayores de 12 años de edad con VIH, mostrando que dolutegravir es eficaz tanto en pacientes con resistencia a fármacos inhibidores de las integrasas como en pacientes sin ese tipo de resistencia.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: diarrea (16%), náuseas (15%) y cefalea (14%). Dolutegravir puede agravar el daño hepático en los pacientes con la hepatitis B y la hepatitis C. Se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

ELVITEGRAVIR (VITEKTA®)^{5, 20-21}

Este principio activo es un inhibidor de la transferencia de cadenas mediadas por la integrasa del VIH-1 que impide la integración de ADN del virus en el ADN genómico del huésped bloqueando la formación del provirus de VIH-1 y la propagación de la infección viral.

Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que

están infectados por el VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas a resistencia de elvitegravir. *Vitekta*® debe administrarse en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Se presenta en forma de comprimidos de 85 mg y 150 mg. La dosis diaria depende del inhibidor de la proteasa con el que *Vitekta*® se combina por lo que se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

La aprobación de este principio activo está respaldada por los datos de un estudio de fase III, de 96 semanas de duración, en el que se descubrió que *Vitekta*® administrado una vez al día no fue inferior al inhibidor de la integrasa raltegravir, administrado dos veces al día. Tanto *Vitekta*® como raltegravir fueron administrados según el mismo régimen, que incluía un inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir y un segundo agente antirretroviral.

Vitekta® fue bien tolerado en los estudios clínicos y la mayoría de las RAM fueron de leves a moderadas. Las RAM más comunes (de todos los tipos) fueron diarrea (7,1%) y náuseas (4%).

FUROATO DE FLUTICASONA / VILANTEROL (*RELVAR ELLIPTA*®)^{5, 22-23}

Se trata de una combinación a dosis fija de furoato de fluticasona, un corticoide sintético con potente actividad antiinflamatoria, y vilanterol, un agonista selectivo de acción prolongada de los receptores beta-2 que produce relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata, sobre todo de los mastocitos.

Esta combinación está indicada para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción corta. Además, está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de la terapia broncodilatadora.

Se presenta en forma de polvo para inhalación en un inhalador portátil; cada inhalación administra una dosis fija del medicamento. *Relvar Ellipta*® existe en dos formulaciones diferentes: la de 92/22 microgramos (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) que se puede utilizar para tratar tanto el asma como la EPOC, y la de 184/22 microgramos (184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) que se utiliza sólo para tratar el asma. La dosis recomendada es de una inhalación al día.

Para el tratamiento del asma, *Relvar Ellipta*® se investigó en tres estudios fase III aleatorizados, doble ciegos en los que participaron más de 3.200 adultos y adolescentes con asma persistente. La principal medida de valoración de la eficacia se basó en el cambio del Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo (FEV1). *Relvar Ellipta* ha mostrado que mejora la FEV1 comparado con placebo, fluticasona furoato 200 µg y propionato de fluticasona 1000 µg y que reduce el número de exacerbaciones graves comparado con fluticasona furoato 100 µg. Para el tratamiento de la EPOC, se realizaron 4 estudios aleatorizados y

controlados en los que participaron más de 5.500 adultos con EPOC. En el tratamiento sintomático de EPOC, *Relvar Ellipta*® ha mostrado que mejora la FEV1 en estudio frente a placebo, así como la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves en comparación con vilanterol 25 µg.

Las RAM más frecuentes de *Relvar Ellipta*® observadas durante los estudios son dolor de cabeza y nasofaringitis. Las RAM más graves incluyen neumonía y fracturas que se notificaron con mayor frecuencia en los enfermos de EPOC que en los enfermos de asma.

LIDOCAÍNA / PRILOCAÍNA (*LIDOCAÍNA/PRILOCAÍNA PLETHORA*®)^{5, 24-25}

Lidocaína/prilocaina une dos anestésicos locales que actúan bloqueando la transmisión de los impulsos nerviosos al glándulo que disminuye la estimulación y ayuda a retrasar la eyaculación. Está indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz primaria en hombres adultos.

Este fármaco se presenta en forma de solución para pulverización cutánea. La dosis recomendada es de tres pulverizaciones en el glándulo del pene antes de las relaciones sexuales.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento *Lidocaína/Prilocaina Plethora*® el 15 de noviembre de 2013.

La eficacia y seguridad de esta combinación se ha demostrado en dos estudios principales; en uno de ellos participaron en total 256 y en el otro 300 hombres adultos heterosexuales con eyaculación precoz. En ambos estudios se comparó el medicamento con un placebo (tratamiento simulado) pulverizado, durante un periodo de 12 semanas. Lidocaína/prilocaina ha mostrado que mejora el control de la eyaculación durante el acto sexual, mejora la satisfacción sexual y reduce la angustia relacionada con la eyaculación. También incrementa el tiempo hasta la eyaculación (tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal) de 0,58 a 3,17 minutos frente al tiempo del grupo placebo de 0,56 a 0,94 minutos.

Las RAM notificadas con mayor frecuencia durante los estudios en pacientes masculinos fueron efectos locales de hipoestesia genital (4,5%) y disfunción eréctil (4,4 %), mientras parejas femeninas con mayor frecuencia notificaron sensación de escorizador vulvovaginal (3,9 %), e hipoestesia genital (1,0 %).

MACITENTAN (*OPSUMIT*®)²⁶⁻²⁸

Se trata de un antagonista dual de los receptores de endotelina A y endotelina B (responsables de vasoconstricción, inflamación y fibrosis), activo por vía oral. En monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) con clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Macitentan se presenta en forma de comprimidos de 10 mg. La dosis recomendada es de un comprimido al día. Se recomienda iniciar la terapia por médicos con experiencia en tratamiento de HAP. Está contraindicado en las mujeres embarazadas, dado

que puede causar daño al feto en desarrollo. Por este motivo, las mujeres sólo pueden recibir el fármaco a través de la Evaluación de Riesgos y el Programa de Estrategia de Mitigación (REMS), que asegura la realización del test de embarazo antes de la iniciación del tratamiento con macitentan, varios test durante su uso y el uso de al menos dos métodos anticonceptivos.

En un ensayo clínico casi 750 pacientes fueron aleatorizados a macitentan o placebo durante un promedio de 2 años. El macitentan retrasó la progresión de la enfermedad, definida como una disminución de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de los síntomas o necesidad de más medicación. Macitentan ha mostrado su eficacia en HAP idiopática, en HAP hereditaria y en HAP asociada a enfermedades de tejido conectivo y a cardiopatías congénitas simples corregidas.

Los RAM más comunes observadas durante el desarrollo clínico incluyen anemia, nasofaringitis, dolor de garganta, bronquitis, dolor de cabeza, gripe e infección del tracto urinario. Macitentan fue designado como medicamento huérfano el 29 de septiembre de 2011.

SOFOSBUVIR (SOVALDI®)^{1, 29-31}

El metabolito activo de sofosbuvir es un inhibidor pangeno-típico de la ARN polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC). La terapia actual de la hepatitis C incluye el peginterferon y ribavirina, con o sin inhibidor de la proteasa NS3/4A viral. Las terapias que se basan en interferon se pueden asociar con efectos adversos graves y tienen importantes restricciones en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, con enfermedades autoinmunes o pacientes con patologías psiquiátricas.

Sovaldi® es el primer inhibidor de polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C y como tal, representa la primera terapia para la hepatitis C que no necesariamente incluye el interferon.

Se administra vía oral. Para los genotipos 1, 2 y 4 la terapia debe durar 12 semanas, mientras para el genotipo 3 se recomienda 24 semanas de tratamiento.

Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. En un ensayo clínico controlado con placebo, que incluyó 207 pacientes no respondedores a interferón alfa, sofosbuvir mostró ser eficaz en la inhibición de la replicación viral en células infectadas del huésped lo que puede conducir a la erradicación del virus. En pacientes en los que se necesite interferón para mejorar la eficacia, sofosbuvir permite una duración más corta del tratamiento que los regímenes actualmente disponibles. Además, cuando se utiliza antes de trasplante de hígado, mostró que puede prevenir la reinfección del órgano por VHC en un alto porcentaje de casos.

Es un fármaco bien tolerado que, cuando se utiliza en combinación con ribavirina o con rivabirina y peginterferón alfa, no muestra un incremento en la frecuencia o la gravedad de las RAM esperadas. Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico de sofosbuvir en combinación con ribavirina, o en combinación con ribavirina y peginterferón alfa fueron: fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio. El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse por médicos con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1) (KADCYLA®)^{5, 32-34}

Se trata de un antineoplásico compuesto por un anticuerpo monoclonal con actividad selectiva sobre las células tumorales HER2 positivo (Trastuzumab, Herceptin®) y un potente agente citotóxico (DM1). La combinación de estos dos principios activos permite un transporte selectivo del agente citotóxico (DM1) hacia las células tumorales HER2 positivas lo que limita el daño en el tejido sano y disminuye la toxicidad.

Este anticuerpo conjugado está indicado en monoterapia, en pacientes adultos con cáncer de mama no operable localmente avanzado o metastásico, con receptores HER2 positivos y que han recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano, separados o en combinación; deben haber recibido tratamiento previo para el cáncer localmente avanzado o metastásico o haber tenido una recidiva durante los seis meses siguientes a haber completado el tratamiento adyuvante. *Kadcyla®* es el primer anticuerpo conjugado aprobado por la EMA y por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo metastásico.

La decisión del CMUH se ha basado en los datos del estudio EMILIA, un fase III internacional, abierto y randomizado, que incluyó a 991 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, irreseccable o metastásico, tratados previamente con Trastuzumab (Herceptin®) y un taxano. Se comparó T-DM1 en monoterapia frente a Lapatinib más la quimioterapia Capecitabina (Xeloda®). Los resultados de esta investigación mostraron que aquellas pacientes que recibieron T-DM1 tenían supervivencia libre de progresión de 9,6 meses, una mediana de 3,2 meses más que el brazo con Lapatinib más Xeloda®. T-DM1 permitió también mejorar la supervivencia global por encima de los dos años y medio (30,9 meses frente a 25,1 meses). Además, esta nueva molécula fue mejor tolerada que el brazo comparador y su uso se asoció con menos efectos secundarios graves asociados a la quimioterapia, dada su selectividad para la célula tumoral.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: hemorragia (incluyendo epistaxis), aumento de las transaminasas, astenia, dolor musculoesquelético y cefalea.

T-DM1 se presenta en forma de polvo liofilizado para perfusión intravenosa y se administra cada 3 semanas. Se aconseja su administración bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos. Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

TUROCTOCOG ALFA (NOVOEIGHT®)^{5, 35}

Turoctocog alfa es el factor VIII de coagulación humano que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Actúa en el organismo de la misma manera que el factor VIII sintetizado en las células humanas, facilitando la coagulación de sangre.

Esta indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Se presenta en forma de polvo para solución inyectable por vía intravenosa en viales de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI. Se recomienda administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de hemofilia A.

Se realizaron tres ensayos multicéntricos, abiertos y no controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de *NovoEight*® para la prevención y el tratamiento de sangrado en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave (actividad de FVIII $\leq 1\%$). Los ensayos incluyeron a 213 pacientes expuestos. De los 1.377 sangrados observados en 177 de los 213 pacientes, 1.244 (90,3%) de los sangrados se resolvieron con 1 o 2 perfusiones de *NovoEight*®. La hemostasis fue correcta en todas las intervenciones quirúrgicas realizadas.

Durante los estudios se ha observado la aparición de anticuerpos inhibidores del factor VIII en algunos pacientes. La manifestación clínica de este fenómeno era una respuesta terapéutica insuficiente. Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: el aumento de las transaminasas y las reacciones en el sitio de inyección.

VACUNA ANTIGRIपाल (VIVA ATENUADA, NASAL) (*TETRA FLUENZ*®)^{5, 36-37}

Se trata de una vacuna tetravalente que contiene las cepas de virus de la gripe de los tipos A y B vivas atenuadas (tipo A-H1N1, tipo A-H3N2, tipo B linaje Victoria y tipo B linaje Yamagata) recomendadas oficialmente para la temporada anual de gripe. Tradicionalmente, las vacunas antigripales estacionales contenían tres cepas de la gripe: una del virus de la gripe A-H1N1, una del virus de la gripe A-H3N2 y una del virus de la gripe B. *Fluenz*®, una vacuna antigripal autorizada que contiene estas tres cepas de la gripe ha servido como la base para el desarrollo de esta nueva vacuna tetravalente.

En septiembre de 2013 el CHMP de la EMA consideró que el hecho de que la vacuna se administra mediante pulverización nasal y no mediante inyección y de que ambos virus de la gripe B estén incluidos en la vacuna supone ventajas importantes para los niños.

Esta vacuna está indicada para la profilaxis de la gripe en niños y adolescentes a partir de los 24 meses y menores de 18 años. Se presenta en forma de pulverizador nasal, siendo necesaria una administración a razón de 0,1 ml en cada fosa nasal para una inmunización completa. Los niños que no hayan sido vacunados anteriormente contra la gripe estacional deben recibir una segunda dosis 4 semanas después de la primera.

En estudios clínicos, el perfil de seguridad de *Fluenz Tetra*® fue similar al perfil de *Fluenz*®. Los efectos secundarios más frecuentes de *Fluenz Tetra*® (observados en más de un paciente de cada 10) son falta de apetito, cefalea, congestión nasal/rinorrea y malestar general. Entre las RAM graves, se han observado casos muy raros del síndrome de Guillain Barré y de exacerbación de los síntomas del síndrome de Leigh (encefalomiopatía mitocondrial). La vacunación con *Fluenz Tetra*® está contraindicada en niños y adolescentes menores

de 18 años que reciben tratamiento con salicilatos, debido a la asociación del síndrome de Reye con los salicilatos y la infección por cepas salvajes del virus influenza. Tampoco la vacuna debe administrarse a niños y adolescentes clínicamente inmunodeficientes y a niños y adolescentes con asma grave o sibilancias activas.

VORTIOXETINA (*BRINTELLIX*®)^{26, 38-39}

El mecanismo de acción de este nuevo antidepresivo es todavía poco conocido. Vortioxetina inhibe la recaptación presináptica de serotonina, pero al mismo tiempo es agonista de los receptores 5-HT1A, agonista parcial de los receptores 5-HT1B y antagonista de los receptores 5-HT3, 5-HT1D y 5-HT7. La inhibición de la recaptación de serotonina parece ser responsable del efecto antidepresivo, la contribución de otras propiedades de vortioxetina al efecto antidepresivo todavía no se ha establecido.

El 24 octubre 2013 el CMUH de la EMA emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento *Brintellix*®.

Esta indicado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos. Se presenta en comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg y en solución oral de 20 mg/ml. La dosis inicial recomendada es 10 mg una vez al día.

En seis ensayos clínicos de 6 a 8 semanas de duración, se estableció significativa mejora de los síntomas de depresión frente a placebo, medida con las escalas de Hamilton y de Montgomery-Asberg. Además, se ha realizado un estudio de mantenimiento de 24 - 64 semanas de duración, en el que *Brintellix*® resultó tener diferencias estadísticamente significativas en la variable «tiempo hasta la recidiva» frente a placebo.

Los estudios de seguridad han incluido más de 4.700 pacientes de 18 a 88 años de edad. Las RAM más frecuentes fueron: náuseas, cefalea, diarrea, mareo, estreñimiento, fatiga e infecciones de tracto respiratorio superior. Las RAM graves no difieren de las de otros fármacos del mismo grupo: síndrome neuroléptico maligno, ideas suicidas, manía, hiponatremia.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Noviembre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/noviembre/docs/boletin-mensual_noviembre-2013.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Cholic acid FGK. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002081/WC500155422.pdf
3. Gonzales E, Gerhardt MF et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009, 137(4):1310-1320.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Para-aminosalicylic acid Lucane. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002709/smops/Positive/human_smop_000618.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Septiembre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2013.pdf

6. Citrome L. Review: New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2013, 13(7):767-83
7. Abilify Maintena. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf
8. Abilify maintena. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002755/WC500156106.pdf
9. Wilding JP, Charpentier G et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013, 67(12):1267-82
10. Invokana. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf
11. Invokana. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
12. Canagliflozin. Invokana. Disponible en: <http://www.invokanahcp.com/#home>
13. Joung JY, Ha YS et al. Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Drugs Today* 2013, 49(8):483-90.
14. Xofigo. Radium Ra 223 dichloride. Disponible en: <http://www.xofigo-us.com/index.php>
15. Xofigo. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xigduo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002672/smops/Positive/human_smop_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Delytba. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/smops/Positive/human_smop_000572.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
18. Tivicay. Dolutegravir. Disponible en: http://www.viiivhealthcare.com/media/58599/us_tivicay.pdf
19. Raffi F, Jaeger H et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013, 13(11):927-35
20. Vitekta. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Vitekta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002577/smops/Positive/human_smop_000592.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Relvar Ellipta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002673/smops/Positive/human_smop_000591.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
23. Relvar Ellipta. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113127002/anx_127002_es.pdf
24. Lidocaína/Prilocaína Plethora. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002693/WC500155497.pdf
25. Lidocaína/Prilocaína Plethora. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002693/WC500155494.pdf
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Octubre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2013.pdf
27. Opsumit. Macitentan. Disponible en: <http://opsumit.com/>
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Opsumit. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/smops/Positive/human_smop_000608.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
29. Osinusi A, Meissner et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 310(8):804-11.
30. Sovaldi. Sofosbuvir. Disponible en: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Sovaldi. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/smops/Positive/human_smop_000612.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
32. Kadcyła. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127009/anx_127009_es.pdf
33. Kadcyła. Ado-trastuzumab emtansine. Disponible en: <http://www.kadcyła.com/>
34. Welslau M et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2013. Epub ahead of print-doi: 10.1002/cncr.28465.
35. Food and Drug Administration. Novoeight. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM371094.pdf>
36. Fluenz Tetra. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002617/WC500158415.pdf
37. Fluenz Tetra. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
38. Food and Drug Administration. Brintellix. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf
39. Alam MY, Jacobsen PL et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014, 29(1):36-44.

La polémica sobre el entrenamiento psicológico del Comprehensive soldier fitness

García Silgo, M.¹

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 40-48; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes: En enero de 2011, la revista de Psicología *American Psychologist*, publicación oficial de la Asociación Americana de Psicología, publicó un monográfico sobre el programa de entrenamiento *Comprehensive Soldier Fitness* desarrollado por el ejército de los Estados Unidos. Este programa contempla el entrenamiento de diversas variables, entre otras, psicosociales. Dicha publicación suscitó cinco réplicas de psicólogos civiles del ámbito académico norteamericano, comenzando así una polémica determinada por las acusaciones que se hicieron a dicho programa de entrenamiento, al equipo de psicólogos involucrados, a la Asociación Americana de Psicología y a la psicología militar. **Objetivos:** Presentar un resumen de las réplicas, la contrarréplica de Martin E.P. Seligman, un análisis crítico de la polémica y dar continuidad al debate planteado. **Método:** El análisis de las réplicas se realiza desde la ética profesional y la reflexión, teniendo en cuenta la psicología basada en la evidencia. **Conclusiones:** Mientras que algunas réplicas promueven un debate moralista y parten de determinadas ideologías políticas, otras suscitan un debate interesante. Sus autores dudan de la ética en la psicología militar y sugieren la no asociación de la psicología positiva en estos contextos. Sin embargo, hacer esto supondría una falta de ética y, por tanto, una paradoja. La polémica plantea una reflexión necesaria para la psicología.

PALABRAS CLAVE: *Comprehensive Soldier Fitness*, Psicología Militar, Ética profesional, Dilemas sociales, Conflicto de rol.

The controversial about the Comprehensive Soldier Fitness training program

SUMMARY: Background: In January 2012, the journal *American Psychologist* from the American Psychological Association published a report about the United States Army Comprehensive Soldier Fitness training program. This program has a section on psychosocial variables. The special elicited five replies from academic civilian American psychologists, which prompted controversial allegations of the Army psychological fitness program, the psychology team involved the American Psychologist Association and the military psychology. **Objectives:** The aim of this article is to raise an overview of the comments, to show the Seligman's response to the comments, to make a summary of the controversy and to give continuity to the debate. **Methods:** This analysis has been done by using the code of ethics and the reflection from the evidence based practice in psychology. **Conclusions:** While some of the criticisms show a partial view based on some political ideologies, promoting a moral debate instead of a scientific psychology one, others open an interesting debate. The authors of the reviews doubt the military psychology ethics and suggest the no association between positive psychology and the Army. However, doing this would be unethical and therefore a paradox. The controversy raises a necessary question for psychology.

KEYWORDS: Comprehensive Soldier Fitness, Military psychology, Professional ethics, Social dilemmas, Role conflict.

ANTECEDENTES

En enero de 2011, la revista de psicología *American Psychologist*, publicación oficial de la *American Psychological Association* (APA; Asociación Americana de Psicología), con un factor de impacto para el año 2011 de 3.12¹, publicó un monográfico sobre un programa de entrenamiento desarrollado por el ejército de los Estados Unidos. Dicho programa, originalmente denominado *Comprehensive Soldier Fitness* (CSF; entrenamiento integral del soldado) y posteriormente conocido como *Comprehensive Soldier and Family Fitness* (CSF2; entrenamiento integral del soldado y las familias)², se ha difundido en medios es-

pañoles en distintas ocasiones³⁻⁷ por lo que no se detallará aquí. Esta publicación de la APA suscitó cinco réplicas de psicólogos civiles del ámbito académico norteamericano (Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸; Phipps⁹; Krueger¹⁰; Dyckman¹¹; Campbell Quick¹²) y, lejos de estancarse en la propia publicación que los presentó, se vieron propagadas por distintos medios de comunicación y páginas web. Se puso así en entredicho la estrategia en la que el gobierno de los Estados Unidos había invertido, al menos, 125 millones de dólares¹³ para la preparación psicológica de los militares norteamericanos.

El alcance del asunto lo determinan las graves críticas que se hicieron al CSF, al equipo de psicólogos involucrados, a la APA y a la psicología militar en general. Polémicas como ésta trascienden cuando la opinión pública se apropia de los argumentos infundados y convierten una confrontación de opiniones entre colegas, en una crítica social.

Desde el punto de vista de la psicología militar operativa hay que reconocer que el CSF es el programa más significativo de promoción de salud mental y entrenamiento bio-psico-social basado en la evidencia jamás desarrollado e implantado

¹ Cap. Psicólogo. Unidad de Apoyo Psicológico. Inspección General de Sanidad de la Defensa. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Mónica García Silgo. Unidad de Apoyo Psicológico. Inspección General de Sanidad de la Defensa. Madrid. España. Telf.: 914222968. mgar-sil@et.mde.es

Recibido: 19 de diciembre de 2012
Aceptado: 17 de septiembre de 2013

en la historia de los ejércitos. Aunque no ha sido el primer programa, ni el único³, se encuentra entre los pioneros en destacar la importancia que tiene el estigma asociado a los problemas mentales en la prevención y promoción de la salud mental de los militares.

Antecedentes al *Comprehensive Soldier Fitness*

Desde que en el año 1998, la psicología positiva (en donde se enmarcan los estudios de resiliencia) fuera reconocida públicamente por Martin E.P. Seligman¹⁴, las investigaciones sobre resiliencia psicológica han ido cobrando relevancia, aunque el interés científico por este tema sea muy anterior a 1998⁴. Publicaciones divulgativas de distintos tipos han contribuido a popularizar el término «resiliencia». Sin embargo, hay que denunciar que, en ocasiones, el concepto se está divulgando en la sociedad por personal no experto en el área o no especializado en la profesión o a través de textos de «autoayuda», lo que puede estar dando lugar a una banalización del término y a una importante confusión de sus principios, objetivos y métodos. De hecho, gran parte de las críticas que se le pueden estar haciendo a la psicología positiva, están relacionadas con esta cuestión.

Desde hace décadas, la tendencia por parte de destacados autores así como distintos organismos internacionales y nacionales, ha sido trasladar la atención de la enfermedad y las características negativas de las personas desde un punto de vista biológico, a la salud y lo positivo desde un punto de vista bio-psico-social (p. ej. ver citas¹⁵⁻²²). En algunos países, como los Estados Unidos, incluso se han creado leyes para promover la resiliencia de la Nación²³. Además, desde el comienzo de los conflictos asimétricos, la resiliencia del personal militar es una prioridad para las estrategias de Defensa de distintos países (p. ej. *National Security Research Division*²⁴).

Ya años antes al inicio del CSF, la salud mental de los militares norteamericanos desplegados fue reconocida públicamente, desarrollándose importantes investigaciones²⁵ y equipos de trabajo multidisciplinarios, como el *Mental Health Advisory Team* (MHAT). De este modo, en la última década se ha avanzado considerablemente en la información disponible sobre salud mental y variables psicosociales en operaciones militares.

El Mando militar también ha manifestado interés por el tema. El trigésimo sexto General Jefe de Ejército (JEME) de los Estados Unidos, George W. Casey Jr., declaró que los esfuerzos por mejorar la salud mental del personal desplegado no estaban siendo suficientes y ordenó que se implementaran programas de entrenamiento de tipo integral (incluyendo variables psicosociales y dándoles la misma importancia que a las variables físicas). Otra acción destacable realizada por este JEME en materia de salud mental, fue reconocer oficialmente –y por primera vez en el entorno castrense– la existencia del estigma asociado a los problemas mentales y la necesidad de hacerle frente¹³.

Así, el intento de poner solución al problema psicosocial (suicidios, divorcios, ansiedad, depresión, Trastorno de Estrés Postraumático –TEPT–, abuso de sustancias, problemas de pareja, problemas con la ley, etc.) derivado de los despliegues en Irak y Afganistán, condujo a los líderes militares de los Estados Unidos a buscar ayuda en la psicología, encargan-

do a Seligman y su equipo de la Universidad de Pensilvania (UPENN) esta labor²⁶. La colaboración del mundo científico-académico y militar se materializó el 1 de octubre de 2008, en el programa CSF²⁷.

Origen del *Comprehensive Soldier Fitness*

El CSF surgió para abordar las alarmantes estadísticas de problemas psicosociales asociados a los despliegues en Irak y Afganistán, con el objetivo de promocionar la prevención primaria (desde el punto de vista de la salud pública²⁸) o secundaria (desde el punto de vista de la psicología de las organizaciones²⁹). Ambos tipos de prevención pretenden lo mismo, dirigir las intervenciones a fortalecer a la población y así protegerla ante posibles problemas mentales e interpersonales. Para ello, los programas deben fomentar el desarrollo de los factores de protección de la población. De este modo, el CSF es un programa continuado de entrenamiento de las variables moduladoras que tienen la capacidad de disminuir y/o anular los efectos de los estresores psicosociales asociados a la profesión militar. Dichas variables son los factores que componen la resiliencia de los militares en el plano psicológico, físico, social, espiritual y familiar.

Conviene aclarar que el módulo psicológico del CSF está basado en la evidencia de estudios validados desde el ámbito científico académico (UPENN) y científico militar (*Walter Reed Army Institute of Research*) previos al CSF (para una ampliación ver cita³).

DESCRIPCIÓN DE LA POLÉMICA EN TORNO AL *COMPREHENSIVE SOLDIER FITNESS*

Como se comentó en el apartado de antecedentes, en octubre de 2011, la revista *American Psychologist* publicó cinco replicas escritas por siete autores (Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸; Phipps⁹; Krueger¹⁰; Dyckman¹¹ y Campbell Quick¹²) en las que se criticaba el programa CSF -presentado en enero de 2011 por la misma revista-, a la APA, a los psicólogos que participaron en el CSF, a la psicología militar y a la política exterior de los Estados Unidos. En el mismo número de octubre de 2011, Seligman³⁰ respondió a las réplicas. A continuación se muestra un resumen, agrupado por temáticas, de lo que se dijo por parte de todos los autores involucrados en la polémica.

Interpretación del CSF como una violación al Código de Núremberg

Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ exponen que «la única preocupación que surgió, en todo el especial de la revista *American Psychologist*, fue que no era ético negar el CSF a los soldados». Estos autores consideran que el CSF «carece de ética por ser un programa masivo en el que no hay consentimiento informado» y recuerdan que «es una seria violación al Código de Núremberg establecido a finales de la II Guerra Mundial en respuesta a los experimentos nazis».

Críticas a la política exterior norteamericana, a la guerra, al ejército y a la psicología militar

Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ creen que «ser patriótico no es apropiado para psicólogos que se dedican a promover la salud y el bienestar universales»; que «los Estados Unidos no emplean su ejército en defensa propia, sino en ejercer un control imperial para sus intereses nacionales» y que «no se puede apoyar a una institución a estar del lado de la guerra sin cuestionarlo cuidadosamente».

En el especial de enero de 2011 de la revista de la APA, Seligman y Fowler²⁶ afirmaron que «la psicología no debería ayudar a la política exterior de los Estados Unidos». Ante esto, Phipps⁹ responde diciendo que: «sería maravilloso que la psicología ayudara a dar forma a la política exterior de los Estados Unidos» y critica que los autores del monográfico acepten ciegamente la premisa del ejército de que «esta guerra interminable es inevitable». Además, entiende que el CSF «es un experimento colosal diseñado para dar apoyo a los militares americanos en la lucha contra la ideología yihadista» y se plantea si «¿es esto psicología positiva?» y «¿por qué no una psicología positiva que cuestione a los líderes que nos dicen que el uso de la fuerza es inevitable y que busque soluciones pacíficas en lugar de ayudarles?».

Krueger¹⁰ propone que «traer la psicología al ejército es usar las herramientas de la psicología para una industria»; que «el cliente del CSF es el ejército, no los soldados individualmente» y que «lo que le interesa al ejército es estandarizar la conducta de sus miembros y, para ello, puede castigar». De lo que concluye que, «aunque desde una perspectiva grupal pueda ser necesario y legítimo», no cree que «sea legítimo que los psicólogos obstaculicen el conflicto de intereses entre el ejército y los soldados y luego actúen como si se preocuparan por el bienestar de éstos».

Dyckman¹¹ cuenta que se quedó «decepcionado al ver todo un especial de la *American Psychologist* dedicado a la psicología militar» y «especialmente preocupado por las justificaciones de una sola moral presentadas por Seligman y Fowler²⁶ en el artículo final de la revista». Para él, los autores del monográfico «infravaloraron las posibles críticas a su programa y descartaron los daños inherentes de la cooperación entre la psicología y el ejército» y cree que «hay que hacer una distinción moral muy compleja». Además, ante las pretensiones de Seligman y Fowler²⁶ de que «ayudar al ejército a hacer que los que se ganan la vida matando se sientan mejor y puedan dignificar su trabajo» él responde que «haciendo un repaso de los últimos 50 años, su ejército ha estado casi siempre ayudando a mantener brutales dictaduras en otros países» y se pregunta «¿en qué casos está justificado que se pueda ayudar a alguien a sentirse mejor por matar?». Al final de su exposición, señala que «está extremadamente preocupado por la unión entre la psicología y lo militar» porque, dice, «hay psicólogos ayudando a desarrollar técnicas de interrogatorio (p.ej. torturas)».

En el monográfico de la APA, Seligman y Fowler²⁶ comentaron que «tres ideologías (fascismo, comunismo e islamismo yihadista) nacidas en el pasado siglo, intentan derrocar la democracia por la fuerza» y añadieron que «sin un ejército fuerte, sin el empleo responsablemente de la fuerza y en defensa propia, sus victorias no habrían tenido lugar y la defensa contra las amenazas presentes y futuras sería imposible». Ante esto, Dickman¹¹ expone que hay dos hechos que no son evidentes: «el primero es

que la fuerza se haya usado siempre responsablemente y, el segundo, es que se esté actuando en defensa propia, ya que Irak no atacó a los Estados Unidos el 11-S». El autor también comenta que «Seligman y Fowler²⁶ ignoraron el hecho obvio de que la mejor manera de prevenir el TEPT es, en primer lugar, evitando que se produzca el trauma». Además, critica que «los psicólogos implicados en el CSF no consideren que se esté luchando en guerras innecesarias».

Críticas a la moral de la APA y a la metodología y principios del CSF

Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ expresan que «en la creación del CSF, no se ha partido de revisiones ni programas piloto». Además, extraen uno de los objetivos del CSF «aumentar el número de soldados que den significado y tengan un crecimiento tras su experiencia en combate» planteados por Cornum, Matthews y Seligman²⁷ para criticar que «el programa no aprecia el valor de las emociones negativas como la ira, el miedo, y la culpa» y que «el CSF desprecia las duras realidades sociales como la pobreza o la opresión». Basándose en la crítica a la psicología positiva de «por ejemplo Coyne y Tennen³¹» señalan que «se promocionan unos principios sin suficiente soporte científico» y concluyen que «la falta de crítica al CSF, por parte de la APA, revela mucho acerca de la moral a la que se enfrenta la profesión».

Para Phipps⁹ y Campbell Quick¹² «todo el monográfico fue sobre prevención secundaria, sin una sola palabra sobre prevención primaria, cuando la intervención preferente, desde el punto de vista de la salud pública, es el de la prevención primaria». Phipps⁹, por su parte, se plantea «si la psicología puede hacer mejores soldados y si se puede usar la resiliencia y la inoculación al estrés para inmunizar a los soldados contra el estrés de la guerra». El autor defiende que «la perspectiva de crear soldados psicológicamente invulnerables le parece aterradora».

Dyckman¹¹ cree que «el CSF se presentó como un programa para prevenir el sufrimiento pero no presentaron evidencias del programa» y opina que «no está claro que cualquier entrenamiento pueda preparar adecuadamente a los soldados para la realidad del sufrimiento que han presenciado y que ellos mismos han infligido en otros seres humanos».

Krueger¹⁰ señala que «los autores del monográfico de *American Psychologist* justifican su compromiso con el ejército argumentando que la psicología científica ha sido relevante sobre todo en las guerras mundiales» y añade que «el desarrollo de herramientas válidas lleva tiempo, hacer una lista de resultados deseables no es suficiente, la psicología aplicada debe tener objetivos y es criticable que todos los soldados tengan que pasar por el CSF».

En cuanto al módulo del CSF que interviene en la espiritualidad, Phipps⁹ apunta que «le parece obscuro manipular la espiritualidad humana para propósitos militares».

Respuesta de Seligman a las críticas

Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ afirman que «el CSF es una *investigación masiva*» y que «atenta contra el Código de Núrenberg, el

consentimiento informado y el código ético». Pero, según Seligman³⁰ «el CSF no se encuadra dentro de la definición de *investigación* según la regulación del Ejército 70-25 (Uso de voluntarios como sujetos de investigación, 1990, p. 17)». Este autor explica que «el CSF tiene estatus de programa de entrenamiento» y que «al igual que entrenan físicamente por las mañanas, todos los soldados asisten a clases donde se les enseña cómo reconocer los signos del posible suicidio y el abuso sexual, cómo resistir psicológicamente cuando se es capturado por el enemigo o por qué usar el cinturón de seguridad al conducir». El autor concluye que «estos programas no requieren consentimiento informado».

También le acusan de no hacer investigación piloto. Sin embargo, tal y como apunta el autor³⁰ «el ejército lo eligió basándose en un extensivo estudio piloto en civiles y, en concreto, 17 estudios controlados y replicados de prevención de ansiedad y depresión³² (mayores componentes del TEPT)». Además, añade que «era el único programa de resiliencia en el que el entrenamiento de los entrenadores se había validado en una muestra militar³³». Para Seligman³⁰ «hacer estudios piloto habría estado bien», sin embargo, comenta que «el ejército lo rechazó porque habría llevado años hacerlo, estaban en mitad de una guerra y el programa era el más replicado de la literatura científica».

Seligman³⁰ señala, también, que sus críticos dijeron que «el entrenamiento en resiliencia podría, por ejemplo, dañar a los soldados». Sin embargo, defiende que «en el Congreso de los Estados Unidos se declaró que 'tras analizar los datos del CSF se observa que no hay evidencias de que el CSF cause daño' (*Office of Comprehensive Soldier Fitness*, 2011)». Además, apunta que «para determinar la eficacia del programa CSF se está haciendo un robusto análisis de éste. Evaluación que está siendo mucho más detallada y rigurosa científicamente que otros programas de entrenamiento del ejército» y añade que «resultados preliminares del CSF indican que los soldados que participan en el CSF, en comparación con un grupo control: Están en mejor forma emocional; se adaptan mejor; tienen menos pensamientos catastrofistas cuando se enfrentan a la adversidad; emplean sus fortalezas del carácter o sus puntos fuertes más a menudo; muestran mejores habilidades de afrontamiento; son más optimistas; y tienden a percibir más el apoyo que el ejército presta a las necesidades de sus familias.»

Seligman³⁰ dice que Krueger¹⁰ le acusa de que las pruebas se hicieron rápidamente «pero el GAT...» (*Global Assessment Tool*; es el instrumento de evaluación del CSF) replica Seligman³⁰ «... no se desarrolló descuidadamente. Se consultaron expertos, se eligieron ítems de medidas ya probadas, se comprobó el nivel de lectura y se pasaron los ítems a muestras piloto muy grandes de soldados. Tras el análisis de ítems y el análisis de factores, se redujo el test a un número manejable de ítems. El resultado fueron sub-escalas con buena consistencia interna. El 89% de los ítems ya habían sido publicados en la literatura revisada». Además, explica Seligman³⁰, «hay dos informes técnicos que muestran que hay una relación significativa entre las puntuaciones del GAT y conducta negativa (suicidio, violencia criminal, uso de drogas ilícitas) y conducta positiva (carrera profesional)» y aclara que «pronto se presentaran más resultados».

Seligman³⁰ comenta, también, que «no acepta ciegamente la realidad y no está en la posición de evaluar si es probable que se siga en estado de guerra en el futuro cercano, pero existe

una posibilidad de que así sea.» Como posibilidad, cree que «el ejército debe estar preparado para ello y el CSF es un camino basado en la evidencia para preparar a los soldados a hacer frente a esa posibilidad»; que «todos los demás comentarios de desaprobación de la política exterior americana quieren renegar del conocimiento que la psicología tiene en este campo» y se pregunta si «¿renegarían también de sus habilidades como profesionales cuando los soldados vayan a sus consultas en busca de tratamiento?».

Los coautores del monográfico de la revista de la APA de enero de 2011 y Seligman «están orgullosos de poder ofrecer su conocimiento y sus habilidades a los soldados americanos, esperan cariñosamente que estas intervenciones funcionen y se benefician, están a favor de la paz y la solución de los conflictos»³⁰ y señalan que «esto es lo que está presente en el Congreso y la Casa Blanca»³⁰. Además, entienden que «su ejército lleva a cabo las órdenes de sus políticos, por lo que los militares se merecen lo mejor que la psicología puede ofrecer en prevención y tratamiento»³⁰.

Para acabar, Seligman³⁰ termina su réplica con dos asuntos. El primero es que «no le parece inocuo invocar el Código de Núremberg y la violación ética en este contexto». «Estas alegaciones» para él, «infundadas, tienen un efecto espeluznante para muchos miembros de su profesión, que quieren ayudar a sus soldados, así como para su gobierno» y se pregunta si «¿está siendo acusado de violaciones éticas?». Cuenta que una de las razones por las que sus colaboradores y él propusieron un número entero en la *American Psychologist* dedicado a este tema, fue para «alentar a los psicólogos a acudir en ayuda del gobierno» y cree que «es urgente que los psicólogos no se desanimen». El segundo asunto es que ante las acusaciones de «abrazar ciegamente nociones simples de patriotismo», alega que «su patriotismo, lejos de estar ciego, ve a los Estados Unidos como el país que dio a sus abuelos, perseguidos de muerte en Europa, un sitio seguro en el que ver crecer a sus hijos y nietos, y al Ejército de América como la fuerza que se interpuso entre las cámaras nazis de gas y él», por lo que «cuenta sus días con los Sargentos y Generales como los más completos de su vida».

ANÁLISIS DE LA POLÉMICA

Los autores de la polémica emplearon argumentos de diversa índole, abriendo un debate entre profesionales y suscitando ciertas dudas acerca de la credibilidad del programa de salud mental creado por el ejército de los Estados Unidos, el equipo de la UPENN y que, según Casey¹³ y Gottman, Gottman y Atkins³⁴, cuenta con el apoyo del Congreso de los Estados Unidos.

Parece que en las réplicas al monográfico de la revista de la APA de enero de 2011, se unen creencias políticas y morales para abatir un programa de promoción y prevención de salud mental y, de paso, una profesión, la psicología militar. Esta posible ausencia de imparcialidad puede haber partido del propio monográfico que dio origen a las réplicas, en cuyo fondo se observan matices propios de la cultura estadounidense (p.ej., exteriorización pública del patriotismo, apoyo incondicional a su ejército, etc.). En este punto hay que recordar que la imparcialidad es una obligación, para todos, en la profesión (ver artículo 15 del Códico

go Deontológico del Psicólogo establecido en el Estado Español; ver también criterio 1.02 «Conflictos entre la Ética y la Ley, las normativas y otras Autoridades Legales Gubernamentales» de los Principios Éticos y el Código de Conducta de los Psicólogos de la APA).

En las réplicas, abundan dos tipos de argumentos. En los primeros, se extraen algunos de los principios postulados por el CSF, se desvirtúan y después se justifica el rechazo al programa y al modelo teórico que hay tras él. Por ejemplo, decir que «el programa no aprecia el valor de las emociones negativas como la ira, el miedo y la culpa»⁸, que «el CSF desprecia las duras realidades sociales como la pobreza o la opresión»⁸, o que «se promocionan unos principios sin suficiente soporte científico»⁸, parecen comentarios desvirtuados para dirigir la crítica, inevitablemente, a una única conclusión posible. En los segundos, basándose en una moral determinada o en un hecho no citado (como es que se diga que «hay psicólogos ayudando a desarrollar técnicas de interrogatorio» en las torturas)¹¹, se concluye que la psicología en el ejército es una manipulación del bienestar y la salud a favor de las guerras. Ambos argumentos parecen estar sesgados, ya que tienden al catastrofismo, extraen conclusiones en ausencia de o con evidencias contrarias, y perciben la situación –el programa CSF y la psicología militar– en función de actitudes personales.

Para facilitar el análisis y la reflexión, las réplicas se han agrupado en dos bloques diferenciados. Uno trata sobre la psicología positiva y la psicología positiva en el ejército y otro sobre la ética en la psicología militar.

La psicología positiva en el ejército

El planteamiento de Phipps⁹ sobre si se está usando la psicología positiva para luchar contra la ideología yihadista carece de rigor científico y, por otra parte, cabe preguntarse si ¿Debería la psicología positiva asumir el cometido de cuestionar a los líderes políticos de que el uso de la fuerza es inevitable o de que lo correcto sea buscar soluciones pacíficas como pretende este autor? ¿No es esto desproporcionado y pretencioso para la profesión?

Cuando Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ dicen que «el CSF promociona unos principios sin suficiente soporte científico», se basan en la crítica de Coyne y Tennen³¹ a la psicología positiva para justificar su opinión. Sin embargo, Coyne y Tennen³¹ atacan este enfoque mediante una crítica restringida a algunos principios de la psicología positiva en pacientes de cáncer. Además, Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ omitieron que Aspinwall y Tedeschi³⁵ ya habían advertido de los riesgos que hay en asociar conceptos erróneos, pero populares, de la psicología positiva con el cáncer (21/01/2010) con anterioridad a la publicación de Coyne y Tennen³¹ (10/02/2010).

En la misma línea de Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸ sobre que «el CSF no valora las emociones negativas» otra autora³⁶ ha señalado que la promoción del optimismo y las emociones positivas en el CSF, podría suponer una fuente de presión perjudicial para los soldados que realmente presenten emociones negativas tras un largo periodo de despliegue, creando un efecto iatrogénico y provocando una no recuperación o una recuperación desadaptada. Sin embargo, algunos de los resultados del modelo positivo aplicado al personal militar ya se han publicado^{2,37-39} y no se

aprecian efectos negativos asociados al programa CSF. Además, el estudio del optimismo como recurso psicológico cuenta con una trayectoria y ha resultado ser un buen predictor de la salud y enfermedad⁴⁰. Por otra parte, ciertos problemas psicosociales y trastornos mentales, como por ejemplo el TEPT, son variables organizacionales asociadas al ejército y así quedó constatado por decisión judicial^{41,42}, por lo que buscar maneras de afrontar estos problemas debe ser un objetivo prioritario en las políticas de salud mental que se planeen para esta población.

Otra fuente de presión –señalada implícitamente por Eidelson, Pilisuk y Soldz⁸– podría ser el planteamiento que se hace del *crecimiento postraumático*⁴³ como un objetivo del CSF⁴⁴. Aunque Tedeschi y McNally⁴⁴ explican los fundamentos teóricos tras dicho planteamiento, no queda claro cómo se puede trasladar un objetivo privado o personal de estas características a uno público o impuesto desde fuera.

Dyckman¹¹ afirma que «no está claro que cualquier entrenamiento pueda preparar adecuadamente a los soldados para la realidad del sufrimiento...» manifestando así, cierto desconocimiento hacia el programa CSF, ya que éste no es «cualquier entrenamiento», sino uno consolidado y basado en la evidencia.

Phipps⁹ y Campbell Quick¹² critican que «el CSF es un programa de prevención secundaria», pero no argumentan cómo han llegado a dicha conclusión. De hecho, entre los mismos artículos de los que han extraído esa idea, se encuentran referencias que indican que la prevención del CSF es más primaria que secundaria^{26,27,45,46}. Otros autores⁴⁷⁻⁵⁰ han explicado como es el modelo de prevención que respalda el CSF.

En cuanto a «la manipulación obscura de la espiritualidad para propósitos militares» que plantea Phipps⁹, hay que recordar que las intervenciones en la espiritualidad desde un punto de vista religioso, existen en los ejércitos antes que la psicología o el CSF (lo cual no es una defensa, ya que esto no se hacía bajo el amparo de una ciencia, como si pretende hacer el CSF). Salvo excepciones (p. ej. críticas a monjes budistas en Japón por enseñar estrategias de meditación a militares tras la II Guerra Mundial^{51,52}) no se ha propuesto que las intervenciones espirituales en los ejércitos sean perversas. Por otra parte, el que se haya demostrado que la espiritualidad –no tanto desde un punto de vista religioso, aunque a veces pueda serlo– sea una variable moduladora de la salud y el bienestar de las personas⁵³⁻⁵⁷, dato confirmado también en personal militar^{46,58-61}, es una referencia objetiva que puede tenerse en cuenta en los programas de resiliencia. Quizás sea el hecho de que el programa CSF se imparta indiscriminadamente en la población militar, lo que podría resultar ser una intromisión en las creencias espirituales y convertirse, por tanto, en una estrategia poco ética. Dado que son los aspectos religiosos o espirituales los que han sido y son objeto de manipulación evidente en algunas regiones del mundo (p. ej., extremismo islámico) se debe ser especialmente prudente para no adoctrinar en estos aspectos íntimos. Como apuntan Pargament y Mahoney⁶² los psicólogos están obligados a atender esta dimensión y a reducir los posibles sesgos cuando tratan a clientes con distintos pasados religiosos. En cualquier caso, la dimensión espiritual del CSF que se presenta en el monográfico de enero de 2011 de la APA⁶³ no parece estar constreñida a ninguna ideología o religión, ni aparenta esconder matices manipulativos. Basta leer el artículo

de Pargament y Sweeney⁶³ para entender la concepción de la espiritualidad en el CSF.

Para acabar, ante las objeciones sobre la psicología positiva en los programas de salud mental en los ejércitos, cabe decir que, antes del *Battlemind Training* (programa de entrenamiento de la resiliencia en el que se basa el CSF; para una ampliación ver cita³) nunca se había creado un programa de entrenamiento -basado en la evidencia- que preparara psicológicamente para el combate⁶⁴. Antes de éste, había experiencias preventivas, pero éstas no habían tenido un impacto significativo en la resiliencia de los militares, como por ejemplo los programas de mantenimiento de la adaptación y el reconocimiento del desajuste emocional⁴⁸ o las sesiones psicoeducativas de una hora en fases pre-despliegue^{48,65}.

La ética de la psicología en el ejército

Krueger, autor de numerosas publicaciones sobre cómo los intereses colectivos entran en conflicto con los privados (*dilemas sociales*), cree que «existe un conflicto de intereses entre el ejército y los soldados» tipo *dilema del prisionero* (El dilema del prisionero es un ejemplo clásico que se emplea para explicar la Teoría de los juegos. Para una ampliación ver p.ej. citas⁶⁶⁻⁶⁸). Pero esta es una interpretación teórica de una realidad que bien podría no representar la población total que compone los ejércitos. El mismo autor va más allá de esta opinión y añade que «no es cierto que los psicólogos en el ejército se preocupen por el bienestar de los soldados» ya que lo que realmente hacen es «obstaculizar el conflicto de intereses entre éstos y el ejército». Un comentario como éste, conduce a recordar que teorizar sobre la realidad de un contexto organizacional requiere basarse en la evidencia. La argumentación del autor de que la psicología de la salud en el ejército (o el CSF) puede interferir en los intereses de los soldados no es clara y tampoco aporta ninguna razón de cómo puede suceder lo que plantea. Por otra parte, hay que recordar que el debate se ha planteado en un país en el que la milicia no es obligatoria sino una profesión voluntaria, amparada por un sistema de bienestar sujeto a medidas de tipo administrativo, médico o forense (ver citas⁶⁹⁻⁷¹). Por lo tanto, apelar a teorías de la psicología social (*dilema del prisionero*, *dilemas sociales*) para afirmar que la psicología de la salud en el ejército impide los intereses de los soldados, es discutible y no está demostrado. En todo caso, el argumento de Krueger se podría entender como un estresor laboral del psicólogo militar y asociado al conflicto de rol al que este profesional se puede llegar a enfrentar en casos puntuales cuando le hacen demandas incompatibles entre sí, como por ejemplo: Aplicar tratamientos psicoterapéuticos a un soldado que, en realidad, quiere dejar de serlo; informar que un soldado presenta psicopatología real mientras la cadena de mando opina que dicho soldado es un simulador, o que un soldado disimula psicopatología cuando los jefes creen que es apto; demandarle que haga programas de prevención de salud mental pero no proporcionarles los medios, el tiempo o el espacio necesarios para hacerlo; solicitarle tareas que, desde su rol de psicólogo, considera irrelevantes y que, además, le impiden realizar otras fundamentales de psicología; o -aunque esto ya no sucede- exigirles que asuman el rol de mando a la vez que asumen el rol de psicó-

logo con los subordinados. En los casos en los que el soldado se plantee dejar el ejército, el psicólogo podrá ayudarle a canalizar sus intereses, bien adaptándose, bien tomando la decisión de solicitar la baja, en lugar de obstaculizarlos como apunta Krueger. En definitiva, por un lado, los psicólogos militares pueden fomentar la resolución de los dilemas sociales de los soldados así como reducir las consecuencias negativas de los conflictos de roles de éstos y, por otro, el conflicto de rol del psicólogo militar podrá afectar a su salud, bienestar y satisfacción, lo cual no tiene porqué dañar su ética profesional.

El mismo autor, Krueger¹⁰, plantea que en el monográfico «se justificaba el compromiso con el ejército argumentando que la psicología científica ha sido relevante sobre todo en las guerras mundiales²⁶». Sin embargo, deducir que lo que pretendían los autores cuando relataban el pasado de la psicología en las grandes guerras era justificarse, es una interpretación que va más allá del propio texto. Describir el pasado histórico del tema que se trataba en el monográfico, no sólo parece ilustrativo sino que puede ser habitual y apropiado para un artículo de un especial dedicado a un único asunto.

Krueger¹⁰ también afirma que «traer la psicología al ejército es usar las herramientas de la psicología para una industria». Sin embargo, no presenta ninguna razón objetiva por la que a los militares se les tenga que negar lo que la psicología puede ofrecer. No explica, desde la ética profesional, por qué la psicología se puede practicar en otras industrias (como la salud, la educación, el deporte, el trabajo y las organizaciones, etc.) pero no en la militar. Surge la duda de si este mismo argumento lo extrapolaría a otras profesiones -como la medicina, enfermería, veterinaria, farmacia, odontología, etc.- que también se ejercen en los ejércitos, o si, para Krueger, sólo es la psicología la que no debe asociarse con lo castrense.

Phipps⁹ emplea un lenguaje muy sutil cuando se pregunta «si la psicología puede hacer mejores soldados», «si se puede usar la resiliencia y la inoculación al estrés para inmunizar a los soldados contra el estrés de la guerra» y cuando afirma que «la pretensión del CSF es crear soldados psicológicamente invulnerables». Los programas de promoción de la salud mental, cabe decir, pretenden fomentar los factores de protección y enseñar estrategias de afrontamiento al estrés, no hacer mejores personas. Lo que es de aplicación a contextos militares. Se ha demostrado que la capacidad de hacer frente al estrés -o la resiliencia- mejora con programas psicológicos⁷², así como que los programas específicos de resiliencia muestran efectos positivos a largo plazo⁷³. Lo que no significa que la psicología haga personas invulnerables e inmunes a la guerra. De hecho, estos programas, desarrollados en los ejércitos, brindan la ocasión a los militares de hablar de experiencias dolorosas en un contexto humanizado, en donde también se explica la importancia, para la salud mental, de reconocer los problemas psicosociales cuando aparecen, de compartirlos y de buscar ayuda⁴². Esta metodología empleada, en parte, para hacer frente al estigma, se aleja de presentar a los militares como guerreros invulnerables.

Dyckman¹¹ interpreta con catastrofismo el CSF usando argumentos de política exterior y luego se pregunta «¿en qué casos está justificado que se pueda ayudar a alguien a sentirse mejor por matar?» mientras omite que los soldados americanos desplegados (y sus familias) se exponen con frecuencia a la muerte

en los despliegues y a otros importantes estresores psicosociales (ver informes de los MHAT, 2003- 2011⁷⁴ y cita⁷⁵) y que todo ello son riesgos laborales asociados a un trabajo desarrollado para el Gobierno y la Nación.

Además, los interrogatorios y la alusión a las torturas que este mismo autor incluyó en las críticas hacia la unión entre la psicología y lo militar merecen una réplica exclusiva. Primero, la decisión de torturar o no en un interrogatorio está muy lejos de depender de los psicólogos en general y los psicólogos militares en particular. Segundo, las torturas en los interrogatorios son mucho más antiguas que la psicología. Tercero, los interrogatorios no representan, en absoluto, la agenda de la psicología militar y, por último, ni las torturas ni los interrogatorios tienen nada que ver con los programas de entrenamiento de la salud mental en los ejércitos. Cabe añadir que Dyckman¹¹ no cita de qué fuente extrae esta información, cuestión relevante teniendo en cuenta la trascendencia del comentario y que el papel de la psicología o los psicólogos en los interrogatorios ha sido analizado por la APA concluyendo que, en ningún caso, este organismo de representación de la psicología haya apoyado o apoye las torturas⁷⁶.

Ante la comparación del programa con investigaciones nazis, la acusación de que el CSF carece de ética y el comentario de que «la única preocupación, en el especial de la APA, fue que no era ético negar el CSF a los soldados»⁸, habría que destacar (además de la contrarréplica de Seligman³⁰) que, cuando se conocen programas de entrenamiento psicosocial y promoción de la salud mental eficaces y no se aplican a una población de riesgo, podrían surgir acusaciones deontológicas a la profesión y judiciales a la organización y a la cadena de mando (p. ej. ver caso de demanda colectiva interpuesta al Ministerio de Defensa del Reino Unido descrito por Greenberg y Jones⁴²).

Por otra parte, evitar que se produzca el trauma para impedir que aparezcan casos de TEPT, como plantea Dickman¹¹, es una estrategia preventiva necesaria y, seguramente, tenida en cuenta en las decisiones del Mando. Sin embargo, no se pueden evitar todos los riesgos en las profesiones que, por definición, están asociadas con altos niveles de riesgo físico y psicológico porque, entonces, perderían su razón de ser. Dado que la eliminación o la reducción de algunos estresores asociados a la profesión militar es imposible, la única alternativa de cara a fomentar la salud y el bienestar de este personal, consiste en aumentar la capacidad de afrontamiento a dichos estresores. Esto es, en definitiva, el objetivo del CSF.

CONCLUSIONES

Tal y como plantean las réplicas al monográfico de enero de 2011 de la revista de la APA, la confianza depositada por líderes políticos y militares de los Estados Unidos en la psicología, lejos de agradar a todos, han provocado un debate entre profesionales. La polémica suscitada es interesante y necesaria, llevando a la reflexión y el diálogo. Con ella se demuestra que la psicología es una ciencia dinámica y está abierta a discusiones éticas sobre decisiones importantes que afectan a la salud y bienestar de las personas.

Las réplicas a Seligman y sus colaboradores están relacionadas, principalmente, con tres asuntos. El primero guarda relación con ideologías políticas, el segundo con la unión entre psicología y ejército y, el tercero, con la psicología positiva aplicada al personal militar. Pero estos tres asuntos se mezclan, desviándose del objetivo que persiguen las réplicas y creando, por tanto, cierta confusión. En ocasiones, parece que el fondo del asunto no es tanto la psicología de Seligman y sus colaboradores, como la defensa de una determinada posición política.

Al margen de las ideologías personales, los críticos al CSF plantean un debate moral sobre si la psicología debe aplicarse al personal militar, siendo el cliente una «industria» bélica y no los soldados individualmente. Sin embargo, ante el rechazo a la unión entre psicología y ejército, no aportan ninguna solución. Ante esto, surge la duda de si su propuesta es que los psicólogos no deberían trabajar en contextos militares, creando así una paradoja. Si se eliminara la psicología de la organización militar, supondría una dejación de las funciones de ésta y, por tanto, una falta de ética institucional, pudiendo surgir acusaciones deontológicas a la profesión y judiciales a la organización y a la cadena de mando (como ya ha ocurrido en algunos países). Por otra parte, la psicología militar tiene sus funciones y principios bien establecidos (ver citas⁷⁷⁻⁷⁹), tanto como la psicología en otras organizaciones o tanto como otras profesiones en los ejércitos. Además, hay miles de psicólogos militares en el mundo comprometidos con la ética de su profesión. En todo caso, más que un problema de ética profesional se puede entender como un riesgo laboral de origen psicosocial, originado por exponer a psicólogos militares ante demandas incompatibles entre sí o, lo que es lo mismo, posicionarlos en un conflicto de rol.

La psicología positiva es, todavía, una rama joven de la psicología y puede que, en ocasiones, no comprendida o mal empleada. No obstante, algunas cuestiones del módulo psicológico del CSF se construyeron basándose en la evidencia de aspectos positivos, la mayoría ya planteados por la psicología, antes de que éstos se incluyeran en el área de la psicología positiva (para una recopilación de la literatura sobre psicología positiva ver citas^{64,80-85}).

Independientemente de los conflictos bélicos a los que se enfrenta un país y al margen de las ideologías políticas de los psicólogos militares -que pueden ser variadas- el trabajo de éstos debe basarse, siempre, en el código deontológico. Tanto si las guerras son entendidas y apoyadas por la sociedad, los medios de comunicación y el propio psicólogo, como si no lo son, los soldados y sus familias merecen lo mejor de la psicología. Negar que la psicología pueda tener las mismas funciones, relacionadas con la salud y el bienestar, en la organización militar que en otras organizaciones, es negar la realidad. Otra cuestión es la de emplear la psicología con fines manipulativos o a favor, sólo, de los gobiernos y no de los usuarios. Cuestiones, estas últimas, que deben perseguirse y denunciarse cuando haya pruebas objetivas que lo demuestren.

BIBLIOGRAFIA

1. SCImago (2007). SJR — SCImago Journal & Country Rank. Retrieved December 18, 2012, from <http://www.scimagojr.com>

La polémica sobre el entrenamiento psicológico del Comprehensive soldier fitness

2. Harms PD, Herian MN, Krasikova DV, Vanhove A y Lester PB. The comprehensive soldier and family fitness program evaluation report # 4: Evaluation of resilience training and mental and behavioral health outcomes. Monterrey, CA: Office of the Deputy Under Secretary of the Army, 2013.
3. Silgo MG. Revisión de programas de resiliencia basados en la evidencia en los ejércitos. *Sanidad Militar* 2013;69(3):182-194.
4. Silgo, M.G. El papel de la resiliencia en las Fuerzas Armadas. En D. Donoso Rodríguez (Coord.): *Psicología en las Fuerzas Armadas*. Ministerio de Defensa, Secretaría General Técnica, 2012a. <http://publicacionesoficiales.boe.es/>
5. Silgo MG. Intervenciones de resiliencia en contextos militares. En MP Bardera (Coord.): *Riesgos Psicosociales y Resiliencia en Cuerpos y Fuerzas de Seguridad*. Jornadas celebradas el 12/12/12. Madrid: UNED, 2012b.
6. Silgo MG y Castellanos Díaz JL. Preparación psicológica a través de programas ad oc. *Revista Ejército* 2013;863:63-68.
7. Silgo MG y Bardera P. Resiliencia: La defensa psicológica. *Revista Española de Defensa*, 2010;266:55-56.
8. Eidelson R, Piliusik M y Soldz S. The dark side of Comprehensive Soldier Fitness. *American Psychologist* 2011;66(7):643-644.
9. Phipps S. Positive psychology and war: An oxymoron. *American Psychologist* 2011;66(7):641-642.
10. Krueger JI. Shock without awe. *American Psychologist* 2011;66(7):642-643.
11. Dyckman J. Exposing the glosses in Seligman and Fowler's (2011) straw-man arguments. *American Psychologist* 2011;66(7):644-645.
12. Campbell Quick J. Missing: critical and skeptical perspectives on Comprehensive Soldier Fitness. *American Psychologist* 2011;66(7):645.
13. Casey GW. Comprehensive Soldier Fitness: A vision for psychological resilience in the U.S. Army. *American Psychologist* 2011;66(1):1-3.
14. Seligman MEP. The President's address. APA 1998 Annual Report. *American Psychologist* 1999;54:559-562.
15. Organización Mundial de la Salud (1948). Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, Nueva York, 19 de junio- 22 de julio de 1946, firmada el 22 de julio de 1946. Entró en vigor el 7 de abril de 1948.
16. Organización Mundial de la Salud (1986). International Conference on Health Promotion. Ottawa Charter for Health Promotion, 17-21, nov-1986. Ottawa, Ontario, Canada.
17. Organización Mundial de la Salud (1997). IV International Conference on Health Promotion. New Players for a New Era: Leading health promotion into the 21st century. *The Jakarta Declaration on Health Promotion in the 21st Century*, July 1997. Jakarta, Indonesia.
18. Declaración Europea de Salud Mental. (2005). Declaración de los Ministros de Sanidad de los Estados Miembros en la Región Europea de la OMS, reunidos en Conferencia Ministerial celebrada en Helsinki del 12 al 15 de enero de 2005. <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/saludMental.htm>
19. Libro Verde (2005). Mejorar la salud mental de la población: Hacia una estrategia de la Unión Europea en materia de salud mental. Comisión de las Comunidades Europeas, Bruselas. http://europa.eu/documentation/official-docs/green-papers/index_es.htm
20. Organización Internacional del Trabajo. (2010). Riesgos emergentes y nuevos modelos de prevención en un mundo de trabajo en transformación. Ginebra.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo (2007). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud (2006).
22. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2011). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud (2009-2013).
23. Barnett MD. Congress Must Recognize the Need for Psychological Resilience in an Age of Terrorism. *Families, Systems, & Health* 2004;22(1):64-66.
24. National Security Research Division. (2012). Annual Report 2011-2012. Santa Monica, CA: RAND Corporation, National Defense Research Institution.
25. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI y Koffman RL. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *New England Journal of Medicine* 2004;351:13-22.
26. Seligman MEP y Fowler RD. Comprehensive Soldier Fitness and the future of psychology. *American Psychologist* 2011;66(1):82-86.
27. Cornum RL, Matthews MD y Seligman MEP. Comprehensive Soldier Fitness: Building resilience in a challenging institutional context. *American Psychologist* 2011;66(1): 4-9.
28. Ritter LA y Lampkin SM. Prevention and mental health promotion in community mental health. En L.A. Ritter y S.M. Lampkin (Eds.), *Community Mental Health*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Learning. 2012.
29. González-Camino G y Osca Segovia A. Estrés y salud laboral. En A. Osca Segovia (Ed.), *Psicología de las Organizaciones*. Madrid: Sanz y Torres. 2004:301-344.
30. Seligman MEP. Helping American soldiers in time of war: Reply to comments on the Comprehensive Soldier Fitness special issue. *American Psychologist* 2011;66(7):646-647.
31. Coyne JC y Tennen H. Positive psychology in cancer care: Bad science, exaggerated claims, and unproven medicine. *Annals of Behavioral Medicine* 2010;39:16-26.
32. Brunwasser SM, Gillham JE y Kim ES. A meta-analytic review of the Penn Resiliency Program's effect on Depressive Symptoms. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2009;77(6):1042-1054.
33. Williams A, Hagerty BM, Yousha SM, Horrocks J, Hoyle KS y Liu D. Psychosocial effects of the boot strap intervention in Navy recruits. *Military Medicine* 2004; 169(10):814-822.
34. Gottman JM, Gottman JS y Atkins C. The Comprehensive Soldier Fitness program: Family skills component. *American Psychologist* 2011;66(7):52-57.
35. Aspinwall LG y Tedeschi RG. The Value of Positive Psychology for Health Psychology: Progress and Pitfalls in Examining the Relation of Positive Phenomena to Health. *Annals of Behavioral Medicine* 2010;39:4-15.
36. Smith SL. Could Comprehensive Soldier Fitness have iatrogenic consequences? A commentary. *The Journal of Behavioral Health Services & Research* 2013;40(2):242-246.
37. Lester PB, Harms PD, Bulling DJ, Herian MN y Spain SM. Evaluation of relationships between reported resilience and soldier outcomes: Report #1: Negative outcomes (suicide, drug use, and violent crime) (Tech. Rep. 1). (2011a, February).
38. Lester PB, Harms PD, Bulling DJ, Herian MN y Spain SM. Evaluation of relationships between reported resilience and soldier outcomes: Report #2: Positive performance outcomes in officers (promotions, selections, and professions). (Tech. Rep. 2). (2011b, April).
39. Lester PB, Harms PD, Herian MN, Krasikova DV y Beal SJ. The Comprehensive Soldier Fitness program evaluation: Report #3: Longitudinal Analysis of the impact of Master Resilience Training on self-reported resilience and psychological health data. (Tech. Rep. 3). (2011, Diciembre).
40. Remor E. Contribuciones de la psicología positiva al ámbito de la psicología de la salud y medicina conductual. En C. Vázquez y G. Hervás (Eds.): *Psicología Positiva Aplicada*. Bilbao: Desclée de Brouwer. 2008.
41. McGeorge T, Hughes JH y Wessely S. The MOD PTSD decision: A psychiatric perspective. *Occupational Health Review* 2006;122:21-28.
42. Greenberg N y Jones N. Optimizing mental health support in the military: The role of peers and leaders. En A.B. Adler, P.D. Bliese y C.A. Castro (Eds.), *Deployment Psychology*. Washington DC: American Psychological Association. 2011: 69-101.
43. Tedeschi RG y Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *Journal of Traumatic Stress* 1996;9:455-472.
44. Tedeschi RG y McNally RJ. Can we facilitate posttraumatic growth in combat veterans? *American Psychologist* 2011;66(1):19-24.
45. Park N. Military children and families: Strengths and challenges during peace and war. *American Psychologist* 2011;66(1):65-72.
46. Meredith LS, Sherbourne CD, Gaillot S, Hansell L, Ritschard HV, Parker AM y Wrenn G. Promoting psychological resilience in the U.S. military. Santa Monica, CA: RAND Corporation. 2011.
47. Castro CA y Adler AB. Military mental health training: building resilience. En S.M. Southwick, B.T. Litz, D. Charney y M.J. Friedman (Eds.), *Resilience and Mental Health: Challenges Across the Lifespan*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2011:323-339.
48. Bliese PD, Adler AB y Castro CA. Research-Based preventive mental health care strategies in the military. En A.B. Adler, P.D. Bliese y C.A. Castro (Eds.), *Deployment Psychology*. American Psychological Association: Washington DC. 2011:103-124.
49. Warner CH, Appenzeller GN, Breitbart JE, Mobbs A y Lange JT. The care framework: the broadening of mental health services in a deployed environment. En A.B. Adler, P.D. Bliese y C.A. Castro (Eds.), *Deployment Psychology*. Washington DC: American Psychological Association. 2011:35-68.
50. Nash WP, Krantz L, Stein N, Westphal RJ y Litz B. Comprehensive soldier fitness, battlemind, and the stress continuum model: Military organizational approaches to prevention. En J.I. Ruzek, P.P. Schnurr, J.J. Vasterling y M.J.

- Friedman (Eds.), *Caring for veterans with deployment-related stress disorders: Irak, Afganistan, and beyond*. Washington DC: American Psychological Association. 2011:193-214.
51. Victoria DA. *Zen at war*. New York: Weatherhill. 1997.
 52. Victoria DA. *Zen war stories*. London: Routledge. 2003.
 53. Donahue MJ. Intrinsic and extrinsic religiousness: Review and meta-analysis. *Journal of Personality and Social Psychology* 1985;48:400-419.
 54. Emmons RA, Cheung C y Tehrani K. Assessing spirituality through personal goals: Implications for research on religion and subjective well-being. *Social Indicators Research* 1998;45:391-422.
 55. Ano GG y Vasconcelles EB. Religious coping and psychological adjustment to stress: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychology* 2005;61:461-480.
 56. Mahoney A, Pargament KI, Cole B, Jewell T, Magyar GM, Tarakeshwar N, Phillips R. A higher purpose: The sanctification of strivings in a community sample. *International Journal for the Psychology of Religion* 2005;15:239-262.
 57. Harris JI, Erbes CR, Engdahl BE, et al. Christian religious functioning and trauma outcomes. *Journal of Clinical Psychology* 2008;64:17-29.
 58. Stouffer SA, Lumsdaine AA, Lumsdaine MH, Williams RW Jr., Smith MB, Janis IL, ... Cotrell LS Jr. *The American soldier: Combat and its aftermath* (Vol. 2). New York: Wiley. 1949.
 59. Witvliet CVO, Phillips KA, Feldman ME y Beckham JC. Posttraumatic mental and physical health correlates of forgiveness and religious coping in military veterans. *Journal of Traumatic Stress* 2004;17:269-273.
 60. Fontana A y Rosenheck R. Trauma, change in strength of religious faith, and mental health service use among veterans treated for PTSD. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2004;192:579-584.
 61. Benda BB, DiBlasio FA y Pope SK. Spiritual well-being, relationships, and work satisfaction in the treatment of homeless veterans with alcohol and other drug problems. *Alcoholism Treatment Quarterly* 2006;24:109-124.
 62. Pargament KI y Mahoney A. Spirituality: The search for the sacred. En S.J. Lopez y C.R. Snyder (Eds.), *Oxford Handbook of Positive Psychology*. New York: Oxford University Press. 2009:611-619.
 63. Pargament KI y Sweeney PJ. Buiding spiritual fitness in the Army. *American Psychologist* 2011;66(1):58-64.
 64. Adler AB, Bliese PD y Castro CA. An introduction to deployment psychology. En A.B. Adler, P.D. Bliese y C.A. Castro (Eds.), *Deployment Psychology*. American Psychological Association: Washington DC. 2011:3-13.
 65. Sharpley JG, Fear NT, Greenberg N, Jones M y Wessely S. Predeployment stress briefing: does it have an effect? *Occupational Medicine* 2007;58:30-34.
 66. Poundstone W. *El dilema del prisionero*. Madrid: Alianza. 2009.
 67. Pruitt DG y Kimmel MJ. Twenty years of experimental gaming: critique, thesis, and suggestions for the future. *Annual Review of Psychology* 1977;28:641-651.
 68. Dawes RM. Social dilemas. *Annual Review of Psychology* 1980;31:169-193.
 69. Silgo MG. La simulación de psicopatología en los ejércitos desde la revisión de investigaciones empíricamente validadas. En D. Donoso Rodríguez (Coord.): *Psicología en las Fuerzas Armadas*. Ministerio de Defensa, Secretaria General Técnica. (2012c). Retrieved from <http://publicacionesoficiales.boe.es/>
 70. Silgo MG y Robles Sánchez JI. Estudio de las bajas temporales para el servicio por motivos psicológicos: mejoras en la detección de psicopatología y simulación de trastorno mental en las Fuerzas Armadas. *Sanidad Militar* 2010;66(3):154-162.
 71. Silgo MG, Bardera Mora MP, Sánchez Sánchez JM y Robles Sánchez JI. Simulación de psicopatología en contextos militares. En H. González Ordi, P. Santamaría Fernández y P. Capilla Ramírez (Coord.), *Estrategias de Detección de la Simulación: Un Manual Clínico Multidisciplinar*. Madrid: TEA Ediciones. 2012:703-728.
 72. Seligman MEP, Steen TA, Park N y Peterson Ch. Positive psychology progress: Empirical validation of interventions. *American Psychologist* 2005;60(5):410-421.
 73. Duckworth AL, Steen TA y Seligman MEP. Positive Psychology in Clinical Practice. *Annual Review of Clinical Psychology* 2005;1:629-651.
 74. Retrieved from <http://www.behavioralhealth.army.mil/research/index.html>
 75. Castro CA, Hoge CW y Cox AL. Battlemind training: Building Soldier resiliency. En *Human Dimensions in Military Operations- Military Leaders' Strategies for Addressing Stress and Psychological Support*. Meeting Proceedings RTO-MP-HFM-134, Parer 42. Neuilly-sur-seine, France: RTO. 2006:42-1 - 42-6.
 76. Behnke SH y Moorehead-Slaughter O. Ethics, human rights and interrogations. En J.H. Laurence y M.D. Matthews (Eds.), *The Oxford Handbook of Military Psychology*. New York: Oxford University Press. 2012:50-62.
 77. Laurence JH y Matthews MD. The handbook of military psychology: An introduction. En J.H. Laurence y M.D. Matthews (Eds.), *The Oxford Handbook of Military Psychology*. New York: Oxford University Press. 2012:1-3.
 78. Matthews MD y Laurence JH. Military psychology: closing observations and a look forward. En J.H. Laurence y M.D. Matthews (Eds.), *The Oxford Handbook of Military Psychology*. New York: Oxford University Press. 2012:400-404.
 79. Orden Ministerial 141/2001, de 21 de junio, por la que se establecen las Funciones y Estructura de la Psicología Militar.
 80. Fernández-Abascal EG (Coor.). *Emociones positivas*. Madrid: Pirámide. 2009.
 81. Aspinwall LG y Staudinger UM (Eds.) *Psicología del potencial humano*. Barcelona: Gedisa. 2007.
 82. Vázquez C y Hervás G. *Psicología Positiva Aplicada*. Bilbao: Desclée de Brouwer. 2008.
 83. Vázquez C y Hervás G. *La ciencia del bienestar: Fundamentos de una psicología positiva*. Madrid: Alianza. 2009.
 84. Reich JW, Zautra AJ y Hall JS (Eds.). *Handbook of adult Resilience*. New York: Guilford Press. 2010.
 85. Southwick SM, Litz BT, Charney D y Friedman MJ (Eds.). *Resilience and mental health: Challenges across the lifespan*. Cambridge: Cambridge University Press. 2011.

Varón de 57 años con episodios recurrentes de rinorrea acuosa desencadenados por cambios bruscos de posición

Herrero Sanz M^aJ.¹, Hernández Sánchez G.²

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 49-50; ISSN: 1887-8571

Varón de 57 años que acude al servicio de ORL por presentar desde hace un año episodios de rinorrea acuosa con descarga brusca de líquido ambarino y claro desencadenados por cambios de posición cefálicos. Antecedentes personales: HTA mal controlada. Exploración ORL: rinoscopia y resto de la exploración aparentemente normal. Exploraciones complementarias: ante la sospecha de fístula de LCR se realizó una Tomografía Computerizada (TC) de senos paranasales en la que se apreció la ocupación del seno esfenoidal derecho por un nivel hidroaéreo (fig.1) y una imagen sugerente de solución de continuidad en la pared externa del mismo; se recomendó la valoración por otros medios diagnósticos. El estudio se completó con una cisternografía mediante Tomografía Computerizada Multicorte (TCMC).

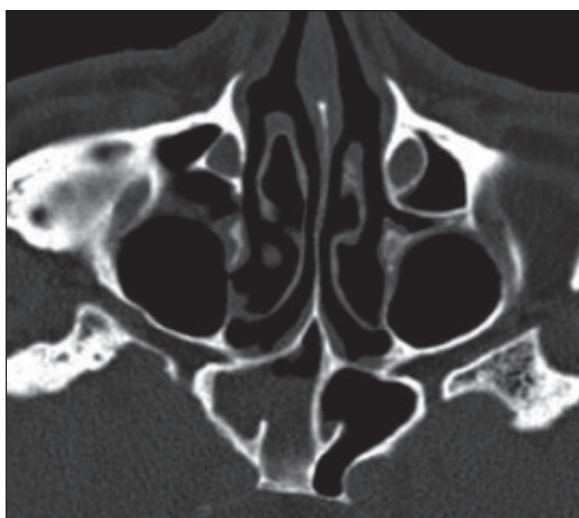


Figura1.

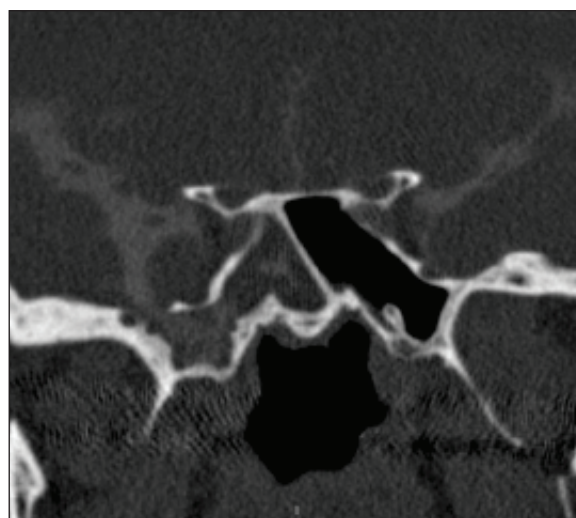


Figura 2.

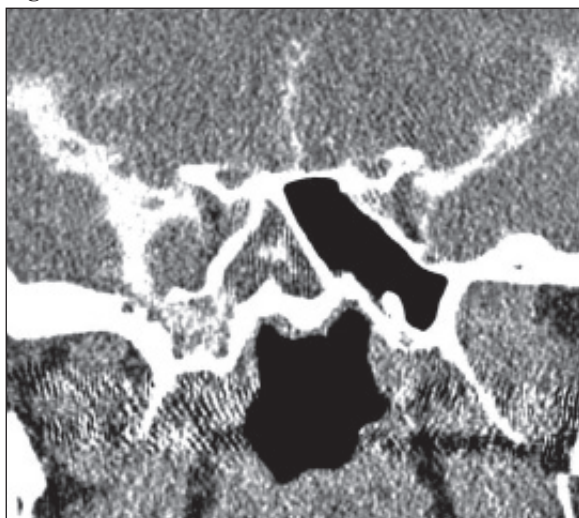


Figura3



Figura 4.

¹ Médico adjunto.

² Cor. Médico.

Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla. Servicio de Radiodiagnóstico. Madrid. España.

Recibido: 24 de abril de 2012

Aceptado: 17 de julio de 2013

Diagnóstico: Fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un defecto óseo en la pared lateral derecha del seno esfenoidal

En la cisternografía-TCMC se observa un gran desarrollo del seno esfenoidal que se extiende a la raíz de las alas mayores del esfenoides y de las apófisis pterigoides y una solución de continuidad de la pared lateral derecha del mismo (fig.2), a través de la cual se demuestra paso del medio de contraste hasta el seno esfenoidal (fig.3) y desde éste a las fosas nasales (fig.4). Estos hallazgos confirman la existencia de un defecto de la pared del mismo, con fuga de LCR.

Los defectos óseos se deben con mayor frecuencia a traumatismos de la base del cráneo; las fracturas del complejo frontoetmoidal y de la fosa craneal media son las que con más frecuencia se asocian a fugas de LCR¹. También pueden ser debidas a procedimientos neuroquirúrgicos u otológicos como cirugía endoscópica de los senos paranasales o la resección transnasal de tumores hipofisarios². Entre las causas no traumáticas figuran los tumores que erosionan la base del cráneo, destacando los tumores hipofisarios como causa más frecuente de fuga no traumática¹; otras posibles causas son la osteorradionecrosis inducida por radioterapia, procesos inflamatorios/infecciosos o lesiones congénitas que desarrollan hidrocefalia con fugas de LCR a través de zonas de debilidad de las estructuras óseas craneales.

Recientemente se describen las fugas espontáneas, sin factores de riesgo conocidos, que parecen ser más frecuentes en mujeres obesas de mediana edad y es frecuente que asocien Síndrome de la Silla Turca vacía². En el caso presentado, el paciente no refiere antecedentes traumáticos y en el TC que se realizó inicialmente no se detectaron otras posibles causas, concluyendo que se trata de una fuga de LCR espontánea.

Las fugas espontáneas de LCR se producen en cualquier lugar de la base del cráneo, más frecuentemente en el techo del etmoides-lámina cribosa y en el seno esfenoidal² con herniación de la dura madre y fuga de LCR a través de las zonas de debilidad anatómica. El diagnóstico preciso de la localización de una fuga de LCR es indispensable antes de planificar un tratamiento correcto¹⁻³. Además, las fugas de LCR a través del seno esfenoidal pueden ser difíciles de visualizar por endoscopia si se localizan en el receso lateral extremo que puede requerir un abordaje transcraneal⁴.

La TCMC es la prueba de imagen inicial^{1,3,5,6} para localizar los defectos óseos más pequeños permitiendo, tras una adquisición volumétrica, reconstrucciones multiplanares submilimétricas de la región de interés maxilofacial o temporal.

La cisternografía-TC se realiza actualmente con TCMC antes y después de inyectar contraste intratecal mediante punción lumbar. El paciente es colocado en Trendelenburg durante 90 minutos y se comprueba el paso del contraste intratecal a las cisternas basales por TC. En caso de fístula inactiva en el momento de la

exploración, se puede evidenciar la fuga de LCR mediante maniobras de provocación (estornudo, posicionar la cabeza en prono inclinada) previos a la cisternografía-TCMC³. El resultado es positivo si se identifica el defecto óseo en la base del cráneo y la acumulación del contraste dentro del seno/fosa nasal u oído medio.

La RM cerebral no permite ver con seguridad los defectos óseos pequeños y suele reservarse para evaluar la posible existencia de un meningocele y/o meningoencefalocele a través del defecto óseo, difíciles de diferenciar de las secreciones intrasinales en el estudio TCMC³.

CONCLUSION

Ante la sospecha clínica de fuga de LCR, las pruebas de imagen son esenciales para confirmar el diagnóstico de fuga, localizar con precisión el defecto óseo, estudiar sus posibles causas y planificar el tratamiento. La TCMC que incluya la base del cráneo y mastoides permite localizar el defecto óseo, confirmar el diagnóstico y suele ser suficiente cuando el defecto óseo es único. La Cisternografía-TC, con maniobras de provocación, si es necesario, está indicada actualmente en pacientes con múltiples defectos/fracturas base del cráneo, con sospecha clínica de fuga de LCR, pero con TCMC inicial negativo y en pacientes con diagnóstico de fístula de LCR dudoso.

La RM cerebral debería realizarse en pacientes en los que la TCMC demostró un defecto óseo con posible meningocele o meningoencefalocele y es prioritaria en las fugas de LCR no traumáticas para su estudio etiológico (origen tumoral, infeccioso, etc).

BIBLIOGRAFÍA

1. Laine FJ, Nadel L, Braun IF. CT and MR Imaging of the central skull base. Part 2: Pathologic Spectrum. *Radiographics*. 1990 Sep;10(5):797-821.
2. Lloyd KM, DelGaudio JM, Hudgins PA. Imaging of Skull Base Cerebrospinal Fluid Leaks in Adults. *Radiology*. 2008 Sep;248(3):725-36.
3. Shetty PG, Shroff MM, Fatterpekar GM, Sahani DV, Kirtane MV. Retrospective Analysis of Spontaneous Sphenoid Sinus Fistula: MR and CT Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Feb;21(2):337-42.
4. Anónimo. Fístula de líquido cefalorraquídeo. *Revista de Neurocirugía Contemporánea*. Disponible en: http://www.wikineurocirugia.com/doku.php?id=fistula_de_liquido_cefalorraquideo.
5. Stone JA, Castillo M, Neelon B, Mukherji SK. Evaluation of CSF Leaks: High-Resolution CT compared with Contrast-Enhanced CT and Radionuclide Cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Apr;20(4):706-12.
6. Zayas JO, Feliciano YZ, Hadley CR, Gomez AA, Vidal JA. Temporal bone trauma and the role of multidetector CT in the emergency department. *Radiographics*. 2011 Oct;31(6):1741-55.

Una «hazaña prácticamente desconocida»: la participación de médicos militares españoles en la Primera Guerra Mundial

Navarro Suay R.¹, Plaza Torres JF.²

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 51-57; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La Primera Guerra Mundial fue un conflicto que tuvo lugar entre 1914 y 1918. Debido a la situación interna y en el exterior de España, el rey Alfonso XIII y el presidente Eduardo Dato decidieron mantener a nuestro país neutral. Sin embargo, se consiguió realizar una conducta «humanitariamente activa». Se creó la oficina pro cautivos, se colaboró con el comité internacional de la cruz roja, se enviaron observadores militares (entre ellos oficiales médicos) al frente europeo y se autorizó la asistencia a refugiados alemanes en la Guinea Ecuatorial Española. El objetivo de este artículo es describir la labor realizada por los oficiales médicos españoles desplegados en calidad de observadores en el frente europeo durante la primera guerra mundial, destacando como ejemplo de ellos a los capitanes médicos Mariano Gómez Ulla, Fidel Pagés Miravé y Antonio Vallejo Nágera. Así mismo, se analiza la asistencia sanitaria prestada a refugiados alemanes en la por entonces colonia española de Guinea durante ese mismo periodo.

PALABRAS CLAVE: Medicina militar, primera guerra mundial, observador, Guinea.

An unknown history: The spanish military doctors participation in the first world war.

SUMMARY: First world war was a conflict that took place between 1914 and 1918. Due to internal and external situation, king Alfonso XIII and the spanish president Eduardo Dato decided keep Spain like a neutral country. However, the spanish position was active from the humanitarian point of view. It was created a pro captives office, Spain collaborated with the international red cross, some military observer were sent to the european frontline and german refugees were attended in Guinea. The aim of the study is to describe the work of the spanish medical officers deployed like observers in the european frontline during first world war (i.e Captains Mariano Gómez Ulla, Fidel Pagés Miravé and Antonio Vallejo Nágera). We have analyzed too, the health care provided to german refugees in Guinea (in those days Spanish colonie) during the same period.

KEY WORDS: Military medicine, First World War, Observer, Guinea.

INTRODUCCIÓN

La primera guerra mundial fue un conflicto que tuvo lugar entre 1914 y 1918. La guerra comenzó como un enfrentamiento entre el imperio Austrohúngaro y Serbia. Las hostilidades involucraron a dos coaliciones de países, los denominados «aliados»: Francia, Reino Unido, Rusia, Serbia, Bélgica, Canadá, Portugal, Japón, Estados Unidos (desde 1917) e Italia, que se enfrentaron a la coalición de las «potencias centrales», integrada por Bulgaria y los imperios austrohúngaro, alemán y otomano. Debido a las diferentes alianzas entre gobiernos, el conflicto comenzó en Europa y se extendió por las respectivas colonias de África y de Asia. Tras cuatro años de guerra, los países «aliados» salieron victoriosos firmándose finalmente la paz en el tratado de Versalles de 1919^{1,2}.

La neutralidad española durante la primera guerra mundial fue iniciativa del rey Alfonso XIII (Figura 1) y del presidente

de gobierno Eduardo Dato. La debilidad militar tras el desastre de 1898, las tensiones políticas en el interior del país, la guerra colonial en el norte de Marruecos y las buenas relaciones personales entre el rey Alfonso XIII y las diferentes monarquías de los países beligerantes originaron que nuestro país se mantuviera oficialmente neutral. Sin embargo, esta política no fue una postura de indiferencia frente a la guerra. Nuestro monarca visitó el frente, creó la oficina pro cautivos en las dependencias del palacio real, colaboró estrechamente con el comité internacional de la cruz roja, permitió la presencia de observadores militares en los campos de prisioneros de ambos bandos³ y autorizó la asistencia humanitaria de refugiados en nuestro territorio⁴.

El objetivo de este artículo es describir la labor realizada por los oficiales médicos españoles desplegados en calidad de observadores en el frente europeo durante la primera guerra mundial y analizar la asistencia sanitaria prestada a refugiados alemanes en la por entonces colonia española de Guinea durante ese mismo periodo.

MÉDICOS MILITARES ESPAÑOLES EN EL FRENTE EUROPEO

Muchos militares participaron en las tareas encomendadas por el Rey Alfonso XIII para la inspección de campamentos de

¹ Cte. Médico. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», Servicio de Anestesiología y Reanimación, Madrid. España.

² Cte. Médico. Escuela de Suboficiales de la Armada, Servicio de Sanidad, San Fernando. Cádiz. España.

Dirección para correspondencia: Ricardo Navarro Suay. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid (España). E-mail: r_navarro_suay@yahoo.es

Recibido: 6 de mayo de 2012

Aceptado: 9 de septiembre de 2013



Figura 1. Fotografía de Su Majestad el Rey Alfonso XIII dedicada a Mariano Gómez Ulla. Imagen tomada de Gómez Ulla M. Mariano Gómez Ulla: un hombre, un cirujano, un militar. Madrid: 1981.

prisioneros en Europa durante el conflicto bélico. La mayoría pertenecían a las distintas Armas del Ejército y a la Armada. Sin embargo, también se comisionaron a oficiales médicos⁵. La condición de militar, su imprescindible formación facultativa y el conocimiento de idiomas fueron determinantes en esta decisión humanitaria.

La participación de oficiales médicos españoles se puede desglosar dependiendo del lugar del frente en el que desarrollaron su inestimable labor:

- Inspección de campos de prisioneros en Alemania: Esta comisión estuvo formada por un número de 31 oficiales de distintas Armas (Infantería, Caballería e Ingenieros). Los médicos militares que participaron fueron Julio del Castillo y Domper, Servando Barbero Saldaña, José Barreiro de la Iglesia, Antonio Ferratges Tarrida (Figura 2), José Romero Aguilar, Fernando Pérez García, Enrique Ostalé González y Antonio Vallejo Nágera.



Figura 2. Un prisionero belga junto al capitán médico Antonio Ferratges, comisionado a Alemania durante la primera guerra mundial. Imagen modificada por los autores tomada del documental de canal historia: “Alfonso XIII redentor de cautivos”.

- Inspección de campos de prisioneros en Austria y Hungría: Esta comisión estuvo presidida entre marzo de 1917 y enero de 1918 por el comandante de Ingenieros Ricardo Álvarez-Espejo y Castejón. A ella pertenecieron entre otros, los capitanes médicos Alberto Blanco Rodríguez, Antonio Jiménez Arrieta y Fidel Pagés Miravé.
- Misión permanente en París: Francia y los frentes inglés y francés fueron posiblemente los más visitados por los observadores españoles. A esta comisión permanente pertenecieron un número variable de oficiales venidos desde España por un tiempo más o menos prolongado. Entre ellos se encontraba el farmacéutico 1º Antonio Moyano Cordón y el capitán médico Mariano Gómez Ulla⁵.
- Inspección de campos de prisioneros en otros países: También se efectuaron visitas ocasionales a campos situados en Bulgaria y Turquía⁴.

A modo de ejemplo, describiremos la actuación de tres de estos médicos militares españoles que fueron desplegados en distintos puntos del frente europeo durante la primera guerra mundial (Figura 3):

Capitán médico Mariano Gómez Ulla

La experiencia europea de Mariano Gómez Ulla había comenzado unos años antes del inicio de la primera guerra mundial. En febrero de 1912 el general Orozco le concedió una comisión indemnizable de tres meses para París, Berlín y

Roma, con el fin de estudiar las organizaciones del servicio de sanidad militar en las tres naciones. «*Vio todo, estudió con detalle toda la organización sanitaria extranjera, discutiendo sus ventajas e inconvenientes, hablando de nuestros servicios y material, hasta el extremo de que los italianos desconocían nuestra artola sencilla y les hubo de mandar un diseño de ella. En las tres naciones dejó muy alto el nombre de la Sanidad Militar española, haciendo grandes amistades con compañeros de los servicios sanitarios extranjeros.*»

En septiembre de 1915, se le destina en comisión a las órdenes del embajador de España en Berlín, para inspeccionar los campos de prisioneros en Alemania. Durante su estancia aprovecha para estudiar los servicios sanitarios desplegados en el conflicto. En junio de 1916, tras la petición del káiser al rey de España, es destinado a inspeccionar los campos de oficiales alemanes prisioneros en Francia. Una vez terminado este cometido, queda agregado a una comisión de nuestro estado mayor para estudiar la campaña en los frentes de Francia y Bélgica.

En agosto de 1917 asciende al empleo de comandante médico, siguiendo en la comisión y continúa con el estudio de los servicios sanitarios de ambos bandos beligerantes. Se dedica especialmente a analizar las organizaciones quirúrgicas y sobre todo, las evacuaciones desde la primera línea hasta la retaguardia a través de los diferentes escalones sanitarios. Compara las ventajas e inconvenientes de los diferentes modelos. «*Salvo en el alemán, en que el espíritu organizador alcanzó a todos los estratos de sus elementos, todos los servicios sanitarios de los ejércitos beligerantes fracasaron de la manera más rotunda y lamentable en sus actuaciones, siendo necesario rehacerlos de nuevo y sobre la marcha, creando organizaciones y trazados de servicios y sobre todo, aportando un caudal de elementos de curación, de instrumental, transporte y personal adiestrado en proporciones gigantescas por lo insospechado*»

En el teatro de operaciones francés visita los campamentos de prisioneros y es allí, donde formando parte de las ambulancias quirúrgicas ligeras, observa y actúa al lado de grandes maestros de la cirugía francesa⁶.

Capitán médico Fidel Pagés Miravé

Otro médico militar español que también fue desplegado durante la primera guerra mundial fue Fidel Pagés Miravé. Este médico ha pasado a la historia de la medicina mundial por ser el primero en describir la técnica de la anestesia epidural en 1921. En febrero de 1916, según R.O. del día 24, se le concede una comisión de servicio para trasladarse a Austria-Hungría, por tiempo indefinido. Salió desde Madrid el día 11 de abril de ese año. Su prestigio como cirujano y sus conocimientos de francés y alemán, le permitieron realizar este cometido. Su misión en el imperio austro-húngaro sería la de cooperar como delegado del embajador de España en Viena, en la inspección de los campos de prisioneros de guerra internados en aquella nación. Durante su comisión realizó inspecciones en todos los campos situados en Hungría en colaboración con el profesor Werner, hasta que en agosto de 1916 pasó a la ciudad de Viena adscrito como cirujano a la sección de prisioneros del Hospital Militar nº2 de esta ciudad. En ese centro llevó a cabo diferentes operaciones quirúrgicas, según consta por los certificados expedidos por el jefe de la clínica quirúrgica, visados por el director del hospital. También formó parte en misiones de traslados de heridos de guerra valorando los medios de evacuación de la época. La falta de alimentos, cuidados elementales e higiene posiblemente fueron los causantes de que enfermase gravemente, teniendo que ser repatriado a España⁷⁻⁹.

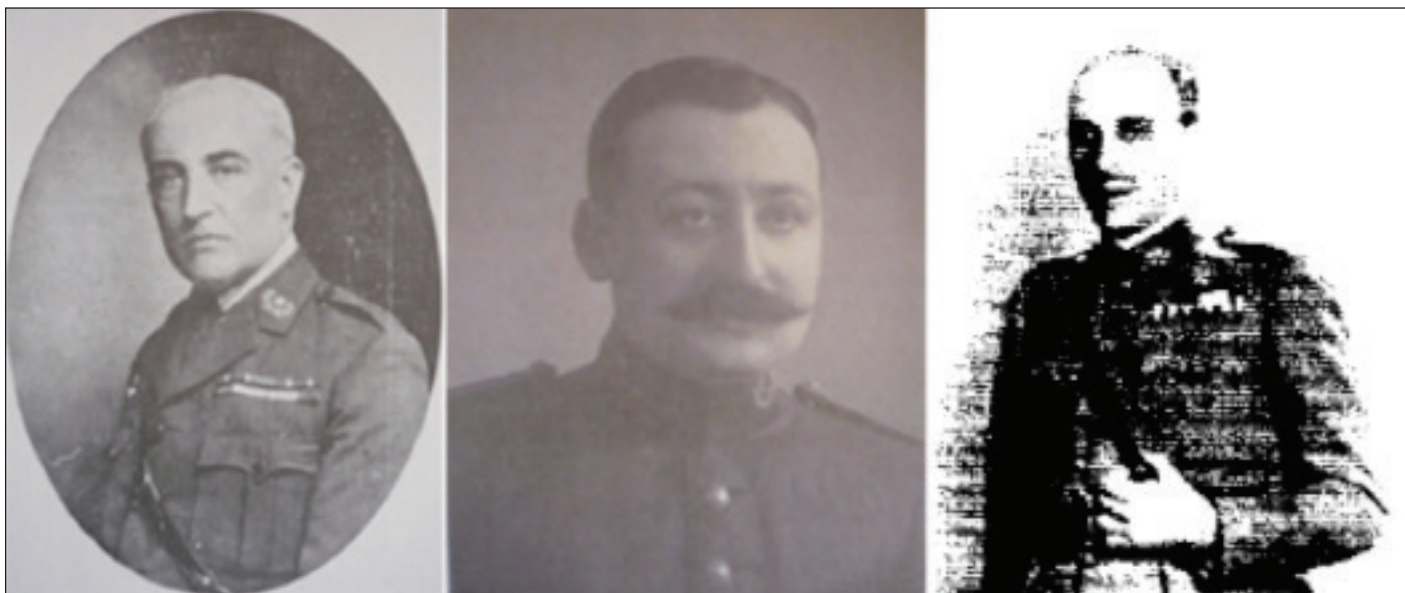


Figura 3. Tres de los oficiales médicos españoles comisionados al frente europeo durante la primera guerra mundial. D. Mariano Gómez Ulla (Gómez Ulla M. Mariano Gómez Ulla: un hombre, un cirujano, un militar. Madrid: 1981, p 2), D. Fidel Pagés Miravé (imagen tomada de Fidel Pagés Miravé y otros sanitarios militares ejemplares. Ministerio de Defensa; 2008. p 17) y D. Antonio Vallejo Nágera (imagen tomada de Abejaro de Castro LF. Historia de la psiquiatría militar española 1800-1970. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 1993).

Capitán médico Antonio Vallejo Nájera

Este eminente psiquiatra fue designado para formar parte de la comisión militar agregada a la embajada de España en Berlín debido fundamentalmente a su conocimiento del idioma alemán.

Durante 1917-1919, este capitán médico pudo observar en los centros asistenciales de Alemania y Austria, los adelantos psiquiátricos tanto científicos como asistenciales de la época. Aprovechó su estancia en estos países para visitar clínicas psiquiátricas, destacando las pertenecientes a las universidades de Munich, Heidelberg y Viena. En ellas tuvo la oportunidad de asistir a las lecciones de E. Kraepelin, W. Gruhle (cuya obra tradujo posteriormente al castellano) y W. von Jauregg (poco después premio Nóbel).

Su personalidad científica adquirió a partir de este momento una formación psiquiátrica profundamente germánica. Asimiló su mentalidad nosológica, etiopatogénica, terapéutica y en suma médica y organicista de la especialidad, que marcaría en el futuro toda su obra escrita, producción investigadora y actividad docente¹⁰.

MÉDICOS MILITARES ESPAÑOLES EN GUINEA ECUATORIAL

El territorio continental de Guinea limita al norte con Camerún, que por entonces pertenecía al imperio alemán. Durante el conflicto de la primera guerra mundial los combates se extendieron a las colonias en África y Asia. Las tropas alemanas perdieron frente al ejército francés su dominio sobre el territorio camerunés y se vieron forzadas a atravesar la frontera sur, internándose en Guinea, que en aquella época pertenecía al reino de España.

La situación era crítica pues fueron más de 17.000 personas (civiles y militares alemanes junto con las tropas africanas y sus familias) las que se refugiaron en la colonia española (Figura 4). Las autoridades ordenaron el envío de fuerzas de Infantería de



Figura 4. Tropas alemanas (occidentales e indígenas) procedentes de Camerún en Guinea. Imagen tomada de Martínez M. El servicio sanitario en los campamentos de internamiento de alemanes en Fernando Poo durante la primera guerra mundial, meritoria intervención de la sanidad naval (1916-1918). *Revista General de Marina* 1995; (228): 176-97.

Marina¹¹, junto con tres oficiales médicos y siete practicantes de sanidad de la Armada que colaboraron con los tres médicos ya destinados en la colonia (Figura 5). Los oficiales médicos eran Antonio González Romero, Rodrigo Suárez Zamora, Horacio Olivares Bell, Luis Figueras Ballester, Luis Mena Burgos y Plácido Huertas Naves¹² (Figura 6). Estos médicos contaron con la colaboración del Dr. Hilfrich (médico alemán) y con los practicantes alemanes e indígenas. Por motivos de seguridad y sanitarios, se decidió traslado de los refugiados hasta la isla de Fernando Poo. La población europea pronto fue evacuada hacia España, sin embargo la mayoría de los africanos permaneció en la colonia española.



Figura 5. Casa del médico militar destinado en Guinea. Imagen tomada de Martínez M. El servicio sanitario en los campamentos de internamiento de alemanes en Fernando Poo durante la primera guerra mundial, meritoria intervención de la sanidad naval (1916-1918). *Revista General de Marina* 1995; (228): 176-97.

El campamento de los refugiados se fue edificando progresivamente. Se construyeron enfermerías dotadas con una sala general, sala de operaciones, farmacia, laboratorio, despensa y cocina. También se disponía de una policlínica y de una enfermería de infecciosos. Se realizan importantes medidas de salud pública como son: dotar el campo de agua potable, construir letrinas que son sometidas constantemente a la acción del fuego para desinfectar la excreta y que aprovecha el humo para impedir que los insectos sirvan como vectores de infecciones, trazar desagües que limitan el encharcamiento de las aguas, desbrozar el boque, sembrar huertas que permiten que el indígena aumente su dieta en contenido y variabilidad. Destacamos las medidas de prevención de la malaria utilizada en este campo: la quinina tomada a dosis preventiva por el personal europeo a dosis de 1 gramo cada 4 días, el constante uso de mosquiteros y el uso de agua filtrada junto con una buena alimentación. Por último mencionar que se llevó a cabo una campaña de vacunación en masa de todos los internados con dosis de vacuna antivariólica facilitada por el Instituto de Higiene «Alfonso XIII»¹³.

A pesar de los riesgos originados por el hacinamiento de los refugiados, la morbilidad no superó los 100 enfermos/día, siendo los procesos más frecuentes en un primer momento las afecciones respiratorias y la gripe, y posteriormente los procesos gastrointestinales. Entre los europeos hubo 3 casos de fallecimiento, mientras que entre los africanos la cifra alcanzó un 320 por mil el primer mes, descendiendo luego a 25 por 1000 y posteriormen-



Figura 6. Tres de los médicos españoles pertenecientes al cuerpo de sanidad de la armada. D. Rodrigo Suárez Zamora, D. Luis Figueras Ballester y D. Luis Mena Burgos. Imagen tomada de Martínez M. *El servicio sanitario en los campamentos de internamiento de alemanes en Fernando Poo durante la primera guerra mundial, meritoria intervención de la sanidad naval (1916-1918)*. *Revista General de Marina* 1995; (228): 176-97.

te se estabilizó en 7 por mil; cifras que los médicos de la época consideraban mejores que las que habitualmente se presentaban en el continente africano. Entre las causas de esta mortalidad destaca la disentería, las infecciones broncopulmonares y la inanición. Gracias a las memorias del Dr. Figueras podemos conocer las principales enfermedades observadas en los refugiados: viruela, gripe, tuberculosis, lepra, sarna, caries, enfermedades venéreas, paludismo y disentería. En total se estima que el personal médico atendió a cerca de 12.000 refugiados^{13,14}.

Mientras que las tropas de Infantería de Marina que habían reforzado el dispositivo de seguridad fueron repatriadas en marzo de 1917, los oficiales médicos permanecieron en la colonia desarrollando su misión hasta el término del conflicto. Incluso un coronel médico, D. Estanislao Lluesma llegó a ser gobernador general de Guinea entre 1934 y 1935¹².

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista de sanidad militar, la primera guerra mundial supuso un punto de inflexión. La globalización del conflicto, la aparición de nuevos tipos de armamento que ocasionaron un gran número de bajas en combate, el empleo de armas químicas por ambos bandos, las condiciones de vida de los

militares en una guerra predominantemente de trincheras y un despliegue sanitario frecuentemente ineficaz son algunos de los factores que motivaron el cambio de la doctrina sanitaria. De los 60 millones de efectivos movilizados por los países en conflicto, 7 millones murieron y aproximadamente 19 millones fueron heridos (medio millón amputados) en combate¹⁵.

La Artillería ocupa un papel predominante en los conflictos desde la primera guerra mundial. Este hecho provocó que aumentaran las bajas con heridas de metralla frente a las que presentaban lesiones por arma de fuego¹⁶. El Dr. Cooper y su equipo¹⁷ contabilizaron que el 61% de las bajas fueron por artillería respecto al 39% por arma de fuego. En el estudio de Barnett¹⁸ se detalla el agente lesional que ocasionó las bajas desglosadas por algunos de los ejércitos que participaron en este conflicto. (Tabla 1). Su estadística describe importantes diferencias entre bandos. Esto puede ser debido a una recogida incompleta de los datos (los obtenidos del ejército alemán están basados en un análisis de 14.486 bajas, que suponen menos del 1% de todas las bajas alemanas durante el conflicto) y al empleo de distintas tácticas (los alemanes pudieron emplear artillería tanto en operaciones de defensa como de ataque, mientras que las tropas estadounidenses emplearon en mayor medida armas propias de infantería)¹⁶. Al igual que en conflictos posteriores, la región más afectada por lesiones penetrantes fue los miembros¹⁹ (70%), seguida de la cabeza y el cuello (17%), el tórax

Tabla 1. *Heridos y muertos clasificados por ejército de pertenencia y agente lesional.*

	Alemanes 1914-17		Británicos	Estadounidenses 1918		Franceses 1918
	Heridos	Muertos	Heridos	Heridos	Muertos	Heridos
Balas	51%	39%	39%	14%	8%	30%
Fragmentos*	46%	56%	61%	85%	92%	58%

*Incluye metralla, granadas y bombas. Se desconocen los datos de fallecidos británicos y franceses en esta serie. Tomado de: Barnett G. *Caring for the casualties*. WWII History 2008; 4:40-7.

(4%), abdomen (2%), el 7% restante incluye heridas en glúteos y dorso²⁰. Es en esta contienda donde aparecen por primera vez las heridas anfractuosas y los grandes destrozos que produce la metralla de artillería y de aviación, lesiones nada comparables a las producidas por una bala de fusil⁵.

Se puede afirmar que la guerra química comenzó durante esta contienda. Ambos bandos emplearon más de 30 sustancias químicas como armas. Se calcula que estos agentes causaron aproximadamente 1.300.000 bajas durante el conflicto, de las cuales 91.000 fueron mortales. Una de las lecciones identificadas es que la eficacia de las armas químicas no se puede medir únicamente por el número de bajas que ocasiona, sino por el importante efecto psicológico sobre el combatiente²¹.

La primera guerra mundial está considerada como una contienda de trincheras. Esta situación provocó con frecuencia hacinamiento y desastrosas medidas higiénicas entre los combatientes de uno y otro bando. A modo de ejemplo, Alsina²² describe el apoyo sanitario durante la batalla de Verdún de 1916. En su artículo destaca la presencia incontrolable de ratas que transmitieron hantavirus, la infestación por piojos que fueron el principal vector de la rickettsia y la aparición del «pie de trinchera» favorecida por la exposición prolongada a la humedad, al frío, junto con las malas condiciones higiénicas y el mal estado del vestuario y calzado de los militares allí desplegados.

Desde un punto de vista logístico sanitario, este conflicto modificó en gran medida el despliegue sanitario y los medios de evacuación. Campillo^{23, 24} analiza esta circunstancia destacando que las unidades sanitarias tuvieron que desplegar más retaguardia para evitar el alcance de la artillería enemiga, se demostró que el resultado del tratamiento era mejor cuanto menor era el tiempo transcurrido entre la producción de la lesión y el tratamiento quirúrgico y se constató la necesidad de contar con un servicio de sanidad único, indivisible y coordinado con la misión de recoger al herido del campo de batalla, prestarle los cuidados más urgentes, prepararlo para el transporte a un lugar fuera del alcance del fuego enemigo y conseguir que llegase en las mejores condiciones a la primera formación de tratamiento, donde se le pudiera realizar la intervención quirúrgica pertinente o someterle a una nueva evacuación hacia un escalón sanitario superior. Además, aparece la necesidad de regular la acumulación de bajas en retaguardia, siendo necesaria una rigurosa clasificación de los heridos y enfermos en cada escalón.

La Medicina Militar consiguió grandes avances durante la primera guerra mundial. Se despliegan laboratorios móviles de campaña, los aparatos de radiografía se hacen más ligeros y portátiles, se emplea suero salino intravenoso de forma protocolizada, en quirófano se comienza a utilizar pinzas hemostáticas, jeringas subdérmicas, termómetros y luz eléctrica en las lámparas quirúrgicas. Se irrigan suero salino y antisépticos directamente sobre la herida, se procede a desbridamientos amplios en las lesiones. Se diseña la férula de tracción de Thomas para fracturas femorales, disminuyendo notablemente la tasa de amputación precoz. Comienza el diseño de prótesis y la creación de centros de rehabilitación especializado en el tratamiento del militar herido. El amplio número de lesiones en cara provoca el desarrollo de la cirugía maxilofacial y plástica^{15, 25-28}. La transfusión de sangre completa gracias al descubrimiento del citrato como anticoagulante se empleó de forma habitual en la primera guerra

mundial, siendo considerado por algunos autores^{25, 26} como el mayor avance médico de este conflicto^{29, 30}. La medicina preventiva también tuvo una importancia sobresaliente. Se introducen la vacuna antitetánica, antitifoidea y se mejoró el tratamiento frente a la disentería y malaria. Sin embargo, la epidemia de gripe fue devastadora en ambos bandos¹⁵.

El tema de los observadores militares españoles en la primera guerra mundial ha recibido poca atención por parte de los investigadores. Se realizaron 2.538 visitas a 1.456 instalaciones distintas tales como hospitales y campos de prisioneros⁴. Sus apreciaciones provocaron un importante efecto sobre la Doctrina del Ejército y la Armada Española. Muchos de estos oficiales participaron especialmente durante el período 1924-1930 en la redacción de los reglamentos que renovaron los textos oficiales de instrucción y campaña⁵. Por otra parte, la personalidad de gran parte de estos oficiales (por su prestigio profesional o por su papel en la historia de España) ofrece un gran interés. Este es el caso de los oficiales médicos desplegados en los diferentes frentes, cuyas lecciones logísticas y asistenciales aprendidas en la primera guerra mundial, se pusieron más tarde en práctica durante los conflictos en el norte de África^{31, 32}, en la guerra civil española³³ o durante la segunda guerra mundial³⁴ y sirvieron como doctrina para los alféreces alumnos médicos destinados en la Academia de Sanidad⁶. Se diseña un Puesto Quirúrgico Avanzado Móvil (PQA) y desplegable en el frente³⁵, se comienzan a emplear aviones sanitarios para el transporte de heridos a los hospitales de retaguardia, se crean aeródromos cercanos a la línea de contacto con el enemigo³⁶ e incluso se comienza a habilitar un buque como hospital (varios barcos alemanes internados en puertos españoles durante el conflicto, fueron transferidos a nuestra Armada como compensación por las pérdidas españolas sufridas tras los ataques de submarinos alemanes. El «Crefeld», uno de dichos buques alemanes fue transformado en hospital. Se comenzó a recibir cientos de colchonetas, unos cuadros de hamacas y aparatos de suspensión de Linsweyler. Se planeó dotarlo de 253 camas, junto con un reglamento de organización interior e incluso se liberó una cantidad de 1.200.000 pesetas (a pesar del esfuerzo realizado este proyecto finalmente no se llevó a cabo)¹².

La oficina de procautivos creada por el rey Alfonso XIII en el Palacio Real de Madrid destinada a una labor humanitaria merece un reconocimiento especial. Apenas 54 funcionarios atendieron 157.851 casos (141.291 de información a familias y 16.560 de repatriación de militares) y se obtuvieron 102 indultos³.

Desgraciadamente durante la realización de la misión encomendada en este conflicto, dos oficiales médicos españoles fallecieron en acto de servicio presumiblemente a consecuencia de las enfermedades contraídas en los campos de prisioneros inspeccionados. Concretamente fueron el teniente coronel médico Julio del Castillo y Domper y el capitán médico Fernando Pérez García⁴.

Por esta brillante actuación durante la primera guerra mundial, muchos de los oficiales médicos españoles fueron condecorados por el ministerio de guerra, por el comité internacional de la cruz roja y por varios gobiernos extranjeros. Como ejemplo, a Mariano Gómez Ulla se le concedió la medalla del reconocimiento francés, la Orden de la Estrella Negra y la Cruz Militar de primera clase de Bélgica⁶. A Fidel Pagés Miravé, se le autoriza para usar sobre el uniforme la Medalla de Segunda Clase de cruz roja española debido a su comportamiento en los campos de pri-

sioneros del imperio austro-húngaro⁸. Por su parte, a Antonio Vallejo Nágera, se le concedió la Cruz de Primera Clase al Mérito Militar con Distintivo Blanco, la Cruz de Isabel La Católica y varias condecoraciones de los gobiernos francés y belga¹⁰. Así mismo, para recompensar la excepcional labor de los médicos de la Armada durante su acción humanitaria en un ambiente sanitario clásicamente tan complicado como era Guinea Ecuatorial¹⁷, se les concedió la Cruz Blanca del Mérito Naval¹⁴.

CONCLUSIÓN

Hablar hoy en día en España de misión humanitaria no nos sorprende, sin embargo a principios del siglo XX era una práctica inusual. Podemos considerar que la participación durante la primera guerra mundial de médicos militares españoles en el frente europeo y la asistencia de refugiados en Guinea Ecuatorial, es una heroicidad que se debe divulgar y admirar. Las experiencias sanitarias y logísticas aprendidas durante el conflicto supusieron una experiencia de enorme importancia que tuvo gran repercusión en nuestra sanidad militar. El artículo pretende valorar el trabajo desempeñado por aquellos oficiales médicos. Una «hazaña prácticamente desconocida» que no debe ser olvidada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano A. Breve historia de la primera guerra mundial. Madrid: Ediciones Nowtilus; 2011.
2. Gilbert M. La primera guerra mundial. Barcelona: Historia del siglo XX Ediciones; 2004.
3. Pando J. Un rey para la esperanza, la España humanitaria de Alfonso XIII en la gran guerra. Madrid: Ediciones Temas de hoy; 2002.
4. Marín FA. Martínez se va a la guerra, intervenciones militares españolas en el extranjero. Barcelona: Inédita Editores; 2005.
5. Redondo F. Los observadores militares españoles en la Primera Guerra Mundial. Revista de historia militar 1985; 59:197-208.
6. Gómez Ulla M. Mariano Gómez Ulla: un hombre, un cirujano, un militar. Madrid: 1981.
7. Velázquez Rivera I. Aproximación a la obra científica del Comandante médico Fidel Pagés Miravé. Sanid mil 2011; 67(S): 193-238.
8. Velázquez Rivera I, Diz Rodríguez R, Robledo Aguilar A. Fidel Pagés Miravé, cirujano militar. Med mil 2003; 59(3): 51-5.
9. Belaústegui A. Fidel Pagés Miravé y otros sanitarios militares ejemplares. Ministerio de Defensa; 2008.
10. Abejaro de Castro LF. Historia de la psiquiatría militar española 1800-1970. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 1993.
11. Cervera J. Presencia y esfuerzo: la Infantería de Marina en Guinea Ecuatorial. Revista General de Marina 2012; 11-30.
12. Gracia Rivas M. La Sanidad Naval española, Barcelona: Bazan; 1995.
13. Plaza JF, Arcéiz JL. La Sanidad de la Armada durante la internación alemana en Fernando Poo en la Primera Guerra Mundial. En: Bicentenario del Hospital de San Carlos. Madrid: Ministerio de Defensa; 2009. p. 125-51.
14. Martínez M. El servicio sanitario en los campamentos de internamiento de alemanes en Fernando Poo durante la primera guerra mundial, meritoria intervención de la sanidad naval (1916-1918). Revista General de Marina 1995; (228): 176-97.
15. Gabriel RA, Metz KS. A history of military medicine, Connecticut: Greenwood Press; 1992.
16. Navarro Suay R, Hernández-Abadía de Barbará A, Gutiérrez Ortega C, Tamburri Barriain R, Bartolomé Cela E, Gilsanz Rodríguez F. Análisis del agente lesivo en la baja de combate. Sanid mil 2011; 67(1):18-24.
17. Cooper G, Gots P. Ballistic protection. En Mahoney P, Ryan J, Brooks A, Schwab C, editors. Ballistic trauma. 2º ed. Springer; 2004. 67-89.
18. Barnett G. Caring for the casualties. WWII History 2008; 4:40-7.
19. Navarro Suay R, Hernández-Abadía de Barbará A, Gutiérrez Ortega C, Bartolomé Cela E, Tamburri Barriain R, Gilsanz Rodríguez F. Análisis de la topografía lesional en la baja de combate. Sanid Mil 2011; 67(2): 78-83.
20. Cutting P. Surgery in the camp. En Mahoney P, Ryan J, Brooks A, Schwab C, editors. Ballistic trauma. 2º ed. Springer; 2004. 585-91.
21. Pita R. Armas químicas, la ciencia en manos del mal, Madrid: Plaza-Valdés; 2008.
22. Alsina Álvarez J. Verdún, un siglo después. Med Mil 2005; 61(1): 43-9.
23. Campillo JR. Bases históricas del escalonamiento del Servicio de Sanidad en operaciones. Sanid. Mil. 2008; 64 (1):43-51.
24. Campillo Laguna JR. Norma de Evacuación, clave en el despliegue sanitario. Med Mil 2004; 60(3): 185-190.
25. Wright J. A history of war surgery, Gloucestershire: Amberley Publishing; 2011.
26. Scotland TR, Heys SD. War surgery 1914-18, Berkshire: Helion&Company; 2012.
27. Pöhl JS. The anaesthetist 1890-1960, a historical comparative study between Britain and Germany, Breda: Erasmus Publishing; 2011.
28. Condon-Rall. A brief history of military anesthesia. En: Zajtchuk R, Bellamy R, editors. Anesthesia and perioperative care of the combat casualty. Washington: Textbook of Military Medicine; 1995.p. 855-96.
29. Hess JR, Thomas MJG. Blood use in war and disaster: lessons from the past century. Transfusion 2003; 11(43): 1622-33.
30. Starr D. Historia de la sangre, Barcelona: Sine Qua Non; 2000.
31. Martínez FJ. Entre la diplomacia médica y la política sanitaria: médicos militares en el protectorado español en Marruecos (1906-1927). Revista de historia militar 2012; 203-42.
32. Navarro R, Plaza JF. 1925: Cuando volvimos a ser grandes...el apoyo sanitario en el desembarco de Alhucemas. Sanid mil 2012; 68(4): 247-56.
33. Masson P. Historia de Sanidad Militar española, Barcelona: Ediciones Pomares-Corredor; 1994.
34. Bescos J. Misiones de la Sanidad Militar española en el extranjero: la Sanidad Militar en la División Azul. Med Mil. 1995; 51(2): 184-93.
35. Martín Sierra F. Hospital quirúrgico de montaña «Gómez Ulla». Medicina Militar 2000 (56) Num 2, 117-21.
36. Diz Rodríguez MR, Virseda Chamorro M, Diz Rodríguez L, Cancho Gil MJ, Sáez de Benito D, Paños Lozano P. El transporte de heridos vía aérea durante la campaña del norte de África 1921-1927. Med mil 2006; 62(1): 41-7.
37. De Granda Orive J. Sanidad Militar y aspectos sanitarios en Fernando Poo durante el gobierno de los brigadieres (1859-1869). Sanid mil 2011; 67(1):53-62.

Ejército profesional, misiones y suicidio

Sr. Director:

Desde el comienzo de las operaciones de combate en Iraq y Afganistán el número de suicidios entre el personal militar americano se ha incrementado (20 por 100.000 personas año), cuando hasta esta fecha la tasa de suicidio era menor que la de población civil americana¹.

El personal sanitario, máxime el militar, debiera estar en alerta sobre factores de riesgo de suicidio, conociendo, si es que existen, las características comunes de estos individuos y las herramientas disponibles para prevenirlo.

A este respecto, recientemente han sido publicados tres artículos en la revista «Medical Surveillance Monthly Report» del centro «Armed Forces Health Surveillance» con sus correspondientes comentarios editoriales sobre *suicidio en las Fuerzas Armadas* americanas.

Consideramos que merece mención en la revista de Sanidad Militar, pues a pesar de la limitación derivada de que los estudios proceden de una población distinta a la nuestra, el hecho de la inexistencia de estudios publicados de esta índole entre nuestras tropas, hace que las conclusiones a las que llegan deban ser analizadas.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, con los términos MeSH «Suicide AND military personnel»; en la web de ScienceDirect con los términos «Suicide AND military» y en SciELO España «Suicidio AND militar» desde 01/01/2009 al 10/07/2013, con el propósito de identificar estudios sobre este tema entre el profesional militar español, encontrando tan sólo un trabajo, publicado en 2009, sobre suicidios en la década 1991-2001 entre soldados españoles cuando el servicio militar era obligatorio, por lo que no se han analizado los resultados².

Uno de los estudios referidos anteriormente, muestra el nº de suicidios de militares americanos entre 1998-2011, la tasa de suicidios fue 13'7/100.000 personas-año. Aunque el número de suicidios aumentó desde el inicio de los conflictos de Iraq y Afganistán, la mayoría de los militares que se suicidaron nunca habían sido desplegados. El suicidio fue más frecuente entre hombres, en la veintena de edad, raza blanca y entre divorciados/separados, siendo el arma de fuego el medio utilizado con mayor frecuencia en ambos sexos³.

Otro estudio muestra la proporción de pacientes que consultaron a una institución sanitaria (atención primaria o especializada; 2001-2010) en un periodo de tiempo relativamente cercano a la fecha del evento, comparándola con los datos existentes al respecto entre la población civil. Estudiaron 3 cohortes de pacientes: I) aquellos que se suicidaron (n=1.939), II) aquellos que fueron diagnosticados de «autolesión o envenenamiento» (n=19.955) y III) aquellos que ingresaron con diagnóstico «lesión o envenenamiento y enfermedad mental» (n=3.463). Durante los 30 días previos a la muerte la proporción de pacientes de la cohorte I que consultaron fue mayor respecto al mismo grupo en la población civil (77% vs 45%), siendo Atención Primaria la institución

sanitaria que se consultó con mayor frecuencia, y el diagnóstico «desórdenes musculoesqueléticos» el más referenciado. La cohorte I consultó más veces en el mes previo al evento que las cohortes II y III⁴.

El último estudio está diseñado como un caso-control retrospectivo, los casos (n=1.764) son los militares americanos que murieron por suicidio entre 01/01/2001 al 31/12/2009, ajustándose los controles al servicio, sexo, raza y edad. Entre los resultados destaca las siguientes odds ratios (OR) para los casos versus controles: OR de 1'6 (IC 95%: 1'37-1'80) en la variable «trastornos de ánimo»; OR de 2'0 (1'51-2'63) en la variable «problemas relacionados con los compañeros» y una OR de 2'0 (1'25-3'04) en la variable «problemas familiares». Además, la OR de suicidio aumento con el nº de comorbilidades psiquiátricas que presentaban los sujetos: 1 vs 0 (OR: 1'5; IC 95%: 1'3-1'7); 2 vs 0 (OR: 1'9; IC 95%: 1'4-2'6); 3 vs 0 (OR: 6'4; IC 95%: 2'7-15'0)⁵.

En los comentarios editoriales sobre estos artículos se señala que la relación entre servicio militar y suicidio es compleja, por un lado está el combate, el despliegue y sus implicaciones (por ejemplo citar que como media el militar americano permanece un año en zona de operaciones y dos en territorio nacional); por otro lado la cohesión de una unidad militar, la identificación como parte de ella que puede proteger frente al suicidio; la separación de ésta (veteranos/reserva) puede incrementar el sentimiento de aislamiento y el riesgo de suicidio. Se citan también, la importancia de la existencia de distintas comorbilidades psiquiátricas y el riesgo de suicidio. Respecto a la consulta frecuente de los pacientes a Atención Primaria se barajan las siguientes hipótesis: a) la esperanza de que el clínico aminore la «angustia» del paciente, b) la búsqueda de soluciones a problemas psicosociales, c) en Atención Primaria existe menos estigmatización de determinadas patologías que en otros niveles asistenciales, d) el paciente acude a consulta con el propósito de conseguir medicamentos para autolisis, e) el exceso de consultas por la cohorte I pudiera representar una petición de ayuda, la somatización de la angustia y problemas relacionados con el insomnio³⁻⁵.

Desde el punto de vista farmacológico señalar que más de un centenar de fármacos se han relacionado con ideación o comportamiento suicida (antiasmáticos, fármacos utilizados para el dolor neuropático o para abandonar el hábito tabáquico, antidepresivos, ansiolíticos, entre otros). A este respecto, cabe citar un artículo que analiza la exposición a este grupo de fármacos entre los n=100 suicidios que ocurrieron entre el personal militar de la Fuerza Aérea americana (2006-2009). En los resultados destaca que en un 61% de los casos el medio utilizado para el suicidio fue el arma de fuego. Sólo dos personas murieron por sobredosis (n=1 aspirina, n=1, sustancia no identificada); 35% había tenido prescrito al menos un fármaco de una lista de 130 medicamentos relacionados con ideación/tentativa de suicidio durante el 2006-2009, tan sólo 16% lo tenían prescrito en el momento del suicidio (la mayoría un solo fármaco, generalmente un antidepresivo). Los resulta-

dos de este estudio, al igual que otros ya publicados, muestran escasa asociación entre suicidio y exposición a fármacos. En realidad, muchos autores, a los que también nosotros nos sumamos, consideran que tienen un efecto protector (al aumentar las ventas per cápita de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, disminuyó la mortalidad por suicidio alrededor de un 5%). En este artículo se sugiere la posibilidad de que el hallazgo de una baja prescripción de fármacos entre los pacientes que se suicidaron reflejara un infra diagnóstico de depresión u otras enfermedades asociadas con suicidio como ansiedad o trastorno bipolar⁶.

Respecto a medidas a tener en cuenta para disminuir la incidencia de suicidio se debe señalar una revisión llevada a cabo por Lineberry y O'Connor⁷, según la cual el personal sanitario debe estar en alerta ante pacientes con trastornos del sueño (se ha relacionado con ideación suicida, depresión, angustia, diagnóstico de trastorno postraumático, ansiedad y consumo de alcohol), pacientes en tratamiento con analgésicos opioides (parece ser más frecuente la patología psiquiátrica entre pacientes en tratamiento con opioides), en el estrés postraumático y ante la existencia de comorbilidades de índole psiquiátrico, siendo fundamental la restricción al acceso de armas de fuego a personas con sospecha de riesgo de suicidio. También, insiste en la necesidad de reconocer y tratar la depresión en Atención Primaria, restringiendo fármacos potencialmente letales al personal que se considere pudiera estar en riesgo de suicidio⁷. Sudak et al sugiere que la existencia de un formulario diseñado por expertos en este tema podría proporcionar ayuda al profesional sanitario y reducir morbilidad y mortalidad⁸. También podemos señalar que existen programas de prevención de suicidio, cuyo éxito depende de su implementación y monitorización continua adecuada⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin A. Dramatic increase found in soldier suicides. *Psychiatric News* 2007; 42:9
2. Miralles F, Cano A. Suicidios en soldados de las Fuerzas Armadas de España en la última década del Servicio Militar Obligatorio (1991-2001). *Clinica y Salud* 2009; 20: 189-96
3. Anon. Deaths by suicide while on active duty, active and reserve components, U.S. Armed Forces, 1998-2011. *MSMR* 2012; 19: 7-16
4. Trofimovich L, Skopp N, Luxton D, Reger M. Health Care experiences prior to suicide and self-inflicted injury, active component, U.S. Armed Forces, 2001-2010. *MSMR* 2012; 19: 2-6
5. Skopp N, Trofimovich L, Grimes J, Oetjen-Gerdes L, Gahm G. Relations between suicide and traumatic brain injury, psychiatric diagnoses, and relationship problems, active component, U.S. Armed Forces, 2001-2009. *MSRM* 2012; 19: 7-11
6. Lavigne J, McCarthy M, Chapman R, Petrilla A, Know K. Exposure to prescription drugs labeled for risk of adverse effects of suicidal behavior or ideation among 100 Air Force Personnel who died by suicide, 2006-2009. *Suicide Life-Threat* 2012; 42: 561-5
7. Lineberry T, O'Connor S. Suicide in the US Army. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 871-8
8. Sudak S, Roy A, Sudak H, et al. Deficiencies in suicide training in primary care specialities: a survey of training directors. *Acad Psychiatry* 2007; 31: 345-49
9. Know K, Pflanz S, Talcott G, et al. The US Air Forces suicide prevention program: implications for public health policy. *Am J Public Health* 2010; 100: 2457-63

Amelia García Luque

Cte. médico.

Miguel Puerro Vicente

Tcol. médico.

Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

Sobre: La Sanidad Militar en la Guerra de África (1859-1860)

Sr. Director:

He leído con atención y con no poco interés el artículo “La Sanidad Militar en la Guerra de África (1859-1860)” escrito por el Coronel Farmacéutico (R) D. L. Gómez Rodríguez publicado en *Sanidad Militar* 2013; 69 (2) pp. 127-133. La Guerra o la Campaña de 1859-1860 fue un punto de inflexión para la consolidación de la Sanidad Militar como cuerpo militar, tanto por el estado de la sanidad previo al conflicto, como por la demostración que hicieron los sanitarios militares de la necesidad de una sanidad con doctrina y tropas propias, como por el uso de nuevas técnicas como la anestesia en campaña o los escalones de evacuación o el uso de los barco-hospital.

La Sanidad Militar que se enfrenta a la guerra de 1859 es una sanidad sin doctrina, sin apenas organización, sin material adecuado y, sobre todo, cruel e innecesariamente agravada y desprestigiada por el ejército al que servía. A pesar de ello, se organiza de manera increíblemente eficaz para dar apoyo sanitario a cerca de 50.000 hombres y logra unos objetivos insospechados.

En una época en la que los combates terminan al ponerse el sol, los oficiales médicos españoles, están orgullosos de su trabajo y presumen de que poco después del ocaso, las bajas están todos atendidas, con sus heridas tratadas y operadas, sus fracturas reducidas e inmovilizadas y sus padecimientos atendidos. En estos momentos comienzan a evacuarlas a los hospitales de Ceuta o a los de reunión en las playas, de manera que, en no pocas ocasiones, a las 24 horas, salvo imposibilidad por la meteorología (¡el dichoso levante!), estaban gran cantidad de heridos y enfermos evacuados a los hospitales del Sur peninsular. ¡En 1859!

No pocas veces, los oficiales médicos y sus practicantes y enfermeros tuvieron que tomar las armas para defender su vida y la de los heridos de sus puestos de socorro de batallón. De los cerca de doscientos oficiales médicos que tomaron parte en la campaña tres fallecieron por el cólera y trece fueron bajas, nueve por cólera y cuatro por bala.

El autor contabiliza entre médicos y farmacéuticos un total de 125; nosotros hemos contabilizado, solamente entre los médicos, 194, prácticamente de todos ellos tenemos la filiación, graduación y destino durante la campaña¹.

Hay tres autores “de cabecera” para estudiar el papel de la sanidad militar durante esta campaña:

- Antonio Población Fernández con su *Historia Médica de la Guerra de África* (Impr. de M. Álvarez, Madrid, 1860) e *Historia orgánica de los hospitales y ambulancias militares* (Impr. A. Cuadrado. Ciudad Rodrigo, 1880).
- Nicasio Landa con *Campaña de Marruecos. Memorias de un Médico Militar* (Impr. de M. Álvarez, Madrid, 1860).
- Ramón Hernández Poggio con *Práctica quirúrgica de los médicos militares españoles en la última guerra*

de Marruecos. (Rev. de San. Mil. Esp. y Extranjera; serie de artículos desde el nº 11 del 15.06.1864 al nº 48 del 25.12.1865), *Tratamiento de las heridas por armas de fuego según la práctica de los médicos militares españoles* (Madrid, 1872) y *Medicina y Cirugía de los campos de batalla*. T I (Impr. A. M. Fuentenebro, Madrid. 1853).

El autor, solo utiliza las obras de Población y Landa ignorando las de Poggio en las que se hace importantes referencias al uso de anestésicos.

Gómez Rodríguez afirma que desde que se descubrió el uso del cloroformo como anestésico en 1847 hasta 1859 en que comenzó la guerra, no se difundió su uso en España ya que *parece poco el tiempo transcurrido para que la técnica llegara a España y estuviera generalizada*”.

La cronología histórica se encarga de desmentir documentalmente esta disparatada, equivocada e injusta suposición:

- En 1846, un año antes del descubrimiento del cloroformo, Morton había demostrado las mismas propiedades en el éter. Ese mismo año, Anastasio Chinchilla Piqueiras, médico militar, ya menciona conocer las propiedades de los gases narcóticos².
- Al año siguiente, el 27 de mayo de 1847 Rafael Gorria Azaldegui, Médico Mayor del Hospital Militar de la Victoria de Málaga ensayó la anestesia por éter en un soldado con una mano catastrófica a consecuencia de un disparo de fusil³.
- James Young Simpson publicó los resultados de su uso del cloroformo el 15 de octubre de 1847⁴ y en diciembre, Casares en Santiago de Compostela y el Catedrático de Clínica Quirúrgica, Vicente Guarnerio, en la misma ciudad, lo utilizaron por primera vez en España, el primero experimentalmente en animales y el segundo en una amputación de pene por un carcinoma. Solamente fueron necesarios dos meses escasos para aplicar semejante adelanto científico.
- En 1850, en el Hospital Militar de Mahón, León Anel, Jefe de Sanidad del Archipiélago relata⁵ dos operaciones quirúrgicas en las que emplea éter como anestésico y lo aplica con el aparato de eterización de Charriere enviado el año anterior por la Dirección General de Sanidad Militar⁶.
- En 1851 el Farmacéutico Militar del Hospital Militar de Sevilla, en un trabajo que hoy llamaríamos “de revisión” sobre el cloroformo, escribe: “... .. su aplicación ha producido constantemente el más feliz éxito en cuantas operaciones se ha hecho uso del mismo en este hospital (por el gefe (sic) local D. Jaime Camprecios).”⁷
- En 1852 el Jefe de Sanidad Militar de la Capitanía General de Andalucía, en su memoria anual⁸, relata una

amputación de un miembro inferior por osteosarcoma dejando caer, como anecdótico, el haberla realizado

... .. *sumergido el enfermo en una completa insensibilidad... ..*⁹

- Durante la Guerra de Marruecos, la anestesia con cloroformo debió de ser la regla. Esta aseveración se desprende de lo publicado por Hernández Poggio^{10,11}. Poggio escribió a lo largo de 21 números (del nº 11 del 15 de junio de 1864 al nº 48 del 25 de diciembre de 1865 con un total de 173 páginas) de la Revista de Sanidad Militar Española y Extranjera, un completo trabajo sobre “Práctica quirúrgica de los médicos militares españoles durante la última guerra de Marruecos”. Siete años más tarde, en 1872, publica un compendio y ampliación de los artículos mencionados en su obra “Tratamiento de las heridas por armas de fuego según la práctica de los médicos militares españoles seguido de ligeras nociones de higiene militar en campaña” (Impr. A. G. Fuentenebro. Madrid, 1872).

Hernández Poggio (Op. cit.) relata como anestesia a tres soldados con cloroformo en el Hospital Militar del Revellín de Ceuta a los que iban a someter a amputaciones; incluso relata como uno de ellos (un prisionero marroquí), en el que la amputación se complica y se alarga en el tiempo, despierta y, sin quejarse, observa como se termina la amputación. Este autor asegura:

... .. *haberse sometido a la acción del cloroformo la mayor parte de nuestros heridos operados... ..*

Como puede comprobarse, antes de la Guerra de África ya se utilizaba la anestesia por parte de los médicos militares, quienes hicieron de su práctica un proceder casi sistemático durante la contienda. No excluimos, sin embargo, casos puntuales de amputaciones en vivo sobre todo casos de urgencia vital en primera línea como el referido por Población y citado por el autor en su nota 12 de pie de página.

Sin desmentir la aseveración de Gómez Rodríguez sobre los usos farmacológicos del éter y del cloroformo (antiespasmódico y antiemético respectivamente) podemos afirmar que, al menos el cloroformo, se utilizó con asiduidad como anestésico.

Por último comentar lo que probablemente es un *lapsus calami*: la anestesia con cloroformo que se aplicó a la reina Victoria en el parto de su octavo hijo, el príncipe Leopoldo de Sajonia-Coburgo-Gotha fue en 1853 y no en 1857.

Francisco Martín Sierra

Coronel Médico (Reserva destinado)

Inspección General de Sanidad de la Defensa

RÉPLICA DEL AUTOR

Sr. Director:

Sobre la carta al director de la revista del Coronel Martín Sierra deseo hacer las siguientes consideraciones:

Primera consideración.

“El autor -dice Martín Sierra, refiriéndose a mi trabajo- contabiliza entre médicos y farmacéuticos un total de 125”. Está equivocado. Yo no contabilizo; quien lo hace es el doctor Población que indica que esa cifra se refiere a la “asistencia sanitaria inmediata y directa de un ejército de 50.000 hombres” Y añade: “Por otra parte, además del personal destinado en la unidades combatientes antes indicado, había que cubrir las necesidades de personal sanitario en los hospitales...” Ambas circunstancias constan literalmente en mi trabajo y, en mi referencia número 13, indico de donde se han sacado esos datos. (Población y Fernández, págs, 20-24) Ese “además” explicaría las diferencias entre los datos que da Población (no yo) y las que contabiliza el autor de la carta. Aprovechando el rifirrafe de esas cifras, el coronel Martín Sierra dice en su referencia nº 1 “Estamos elaborando un trabajo sobre el mismo tema que, con tanto tino, aborda Gómez Rodríguez” Un irónico comentario con el que, sin duda, y por lo que dice después, pretende dar a entender lo contrario de lo que dice; esto es: “que con tanto desatino...”

Segunda consideración

Yo también deseo aportar a la cronología histórica algunos datos:

Tanto el doctor Población como el doctor Nicasio Landa, en sus respectivas obras sobre la guerra de Marruecos 1859-1860, se ocupan con gran detalle del material de campaña, camillas, vendajes, hilas, mochilas, botiquines, tiendas de campaña, furgones, medios de evacuación y transporte, alimentos, y medicación; pero no hablan de la anestesia ni de los anestésicos. Parece incomprendible que ambos autores no hagan referencia explícita, esto es, clara y determinante, a una práctica revolucionaria que venía a transformar profundamente la terapéutica quirúrgica.

En su obra “Historia de la anestesia en España 1847- 1940” (Arán Ediciones, Madrid 2005) sus autores, Avelino Franco Conde, Julián Álvarez Escudero y Joaquín Cortés Laíño, dicen: “La medicina española - más concretamente nuestra cirugía - había sufrido un colapso total durante la primera mitad del siglo XIX (Pag. 106) y que “la culminación del proceso de asimilación de los anestésicos por nuestros cirujanos, su incorporación definitiva a las técnicas quirúrgicas”, tuvo lugar a comienzos del último cuarto del siglo XIX. (Pag. 110)

Anastasio Chinchilla, Vicedirector del Cuerpo de Sanidad Militar decía en 1851 : “Al magnetismo sucedió el éter. En un principio se llegó a creer que era un medio seguro para adormecer la sensibilidad de los operados....Al éter sucedió el cloroformo. ¿Cuántos elogios se le han tributado al principio? Sin embargo ha perdido ya muchísimo. Sus ventajas corren a la par que sus inconvenientes” (Gazeta Médica de Madrid de 30 de julio).

En “La cirugía en España” de Francisco Vázquez Quevedo (Iatros ediciones Barcelona 1994) puede leerse: “Sea como fue, la divulgación, aprendizaje y uso generalizado de la anestesia tardaría largos años en establecerse”. (Pag. 77)

José M^a Massóns, autor de la obra “Historia de la Sanidad Militar Española” (Ed. Pomares Corredor. Barcelona 1994) tra-

ta de “Las campañas de Marruecos del siglo XIX” (Tomo II, pags. 217-228) y se extiende en numerosos detalles; pero nada dice del empleo de la anestesia en los hospitales militares en aquella campaña.

En resumen: Dos médicos protagonistas de la campaña ignoran en sus obras la existencia de la anestesia; unos historiadores de la anestesia en España dicen que la incorporación definitiva de la anestesia a la técnica quirúrgica tuvo lugar a comienzos del último cuarto del siglo XIX; un vicedirector del Cuerpo de Sanidad Militar duda en 1851 de la eficacia del éter y del cloroformo; un historiador moderno ignora la existencia de la anestesia en la campaña a que nos venimos refiriendo y otro dice que su uso generalizado tardaría largos años en establecerse. De estos datos deduzco que desde que se descubrió el uso del cloroformo como anestésico en 1847 hasta 1859 en que comenzó la guerra, no se difundió su uso en España ya que *parece poco el tiempo transcurrido para que la técnica llegara a España y estuviera generalizada*”.

Esta suposición mía puede considerarse errónea o equivocada; pero Martín Sierra la tacha, además, de disparatada e injusta.

El Coronel Martín Sierra dice que “Hernández Poggio relata cómo anestesia a tres soldados con cloroformo en el Hospital Militar de Revellín de Ceuta...” es uno de sus argumentos para deducir que “Durante la guerra de Marruecos la anestesia con cloroformo ‘debió de ser’ la regla”. (Por cierto, lo que quizá quiere decir es que ‘debió’ ser la regla, porque el verbo deber acompañado de la partícula ‘de’ tiene, como se sabe, el significado de suposición o duda. *Un lapsus calami*, disculpable, sin duda).

Tercera y última consideración

Considero desacertadas y fuera de lugar las expresiones “disparatada”, “injusta” y “con tanto tino”; carecen, a mi juicio, de valor argumental y tienen más de argumento *ad hominem* que de serena reflexión. “Suaviter in modo, fortiter in re”,

recomendaba Marco Fabio Quintiliano (S. I a.C.) Yo en esta contestación he procurado seguir la recomendación del pedagogo calagurritano.

Animo al coronel Martín Sierra a que culmine su trabajo. Cuanto más sepamos de aquella guerra más aumentará nuestra admiración hacia “Los hijos de Asclepio” (Título de mi segunda tesis doctoral) los beneméritos y sacrificados sanitarios militares. Le auguro y deseo un brillante éxito. Se lo merece por la pasión que ha puesto en el empeño.

Luis Gómez Rodríguez

Coronel farmacéutico retirado.

De la Real Academia de doctores de España.

NOTAS

1. Estamos elaborando un trabajo sobre el mismo tema que, con tanto tino, aborda Gómez Rodríguez.
2. CHINCHILLA PIQUERAS, A. *Compendio de Cirugía*. Ed. I. Boix. Madrid, 1846.
3. FRANCO, A., ÁLVAREZ, J. y CORTÉS, J. *Historia de la anestesia en España (1847-1940)*. Ed. Arán, Madrid, 2005. Pp. 43.
4. SIMPSON, J. Y. *Account of a new anesthetic agent as substitute for sulphuric ether in surgery and midwifery*. Comunicación a la Sociedad Médico-quirúrgica de Edimburgo. 15 de octubre de 1847.
5. ANEL, L. Memoria. Biblioteca Médico-Castrense Española, pp. 33-36. T III. Madrid, 1851.
6. Suponemos que si la Dirección General de Sanidad Militar surtía a los Hospitales Militares con instrumental para aplicar anestesia, es que ésta, era una práctica habitual.
7. TORREJIMENO, J. Cloroformo y colodión. Biblioteca Médico-Castrense española. T III. Madrid, 1851. Pp. 274.
8. DÍAZ DEL CASTILLO, G. Memoria correspondiente al año 1852. Biblioteca Médico-Castrense. T VII. Madrid, 1852.
9. *Ibidem*. pp. 157.
10. HERNANDEZ POGGIO, R. *Práctica quirúrgica de los médicos militares españoles en la última guerra de Marruecos*. Rev. de San. Mil. Esp. y Extranjera. 24, 1864. Pp. 579-581.
11. HERNANDEZ POGGIO, R. *Tratamiento de las heridas por armas de fuego según la práctica de los médicos militares españoles*. Madrid, 1872.

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 precisan 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, anatomopatológica, 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 subven-

ciones, 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 (negritas, 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. Cerciórese 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).

Quando 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/>