



Investigació i salut

Nous reptes per a una nova societat

Vicente Pallarés Carratalá
Ferran Martínez-García
(eds.)

ISSN 1130-4235

Dades catalogàfiques

ANUARI de l'Agrupació Borrianea de Cultura: Revista de recerca humanística i científica. - 1 (1990).

- . - Borriana: Agrupació Borrianea de Cultura, 1990;

v. ; 23 cm

Descripció basada en: n. 27 (2016)

ISBN: 978-84-87776-24-3

I. Agrupació Borrianea de Cultura (Borriana).

10

Directora: Aina Monferrer Palmer (Universitat Jaume I)

Delegat editorial: Joan Garí

Consell de redacció

Ivan Cabrera (Universitat Politècnica de València)

V. García Edo (Universitat Jaume I)

Antoni Gil (Universitat Jaume I)

Amanda Meliá (Universitat de València)

Eugenia Moliner (Roosevelt University, Chicago)

Joan R. Monferrer (Universitat Jaume I)

Joan L. Monterde (Universitat de València)

Philippe Reynés (Université de Picardie-Jules Verne)

Carmen Ripollés (Metropolitan State University of Denver)

Antoni Roig (Universitat Jaume I)

Roser Sabater (Universitat Politècnica de València)

Joan Verdegal (Universitat Jaume I)

Consell assessor

Matilde Alonso (Université Lumière-Lyon 2)

Lola Badia (Universitat de Barcelona)

M. Carmen Irlés (Universitat d'Alacant)

Jacek Karwowski (Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Torun)

Louis Groarke (St. Francis Xavier University, Antigonish)

Josep Marco (Universitat Jaume I)

Tomàs Martínez (Institut d'Estudis Catalans, Universitat Jaume I)

Josep Planelles (Universitat Jaume I)

Vicent Salvador (Universitat Jaume I)

Edita: Agrupació Borrianea de Cultura <<http://www.borriana.com/>>

Encarnació, 45, entresòl - Apartat 155. 12530 Borriana (País Valencià)

Assessorament lingüístic: Servei de Llengües i Terminologia (Universitat Jaume I)

Coberta: Variació sobre un original d'Andreu Alfaro

Fotocomposició i impressió: Imprenta Sichert, S.L.

DL: CS-355-1993

ISSN paper: 1130-4235

ISSN electrònic: 2340-4787

PRINTED IN SPAIN

L'*Anuari* està indexat en: ISOC-CCHS, CBUC, MIAR, ULRICH'S, MLA, COPAC, SUDOC, CARHUS PLUS, DICE, CIRC, GOOGLESCHOLAR, LATINDEX, EZB.

La versió electrònica de l'*Anuari* es publica el 23 d'abril de l'any posterior a la impressa i pot consultar-se en:

<<http://www.raco.cat/index.php/AnuariABC>>

<<http://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/4033>>

<<http://www.borriana.com/>>

Cap part d'aquesta publicació (inclosos els elements gràfics) no pot ser reproduïda, emmagatzemada o transmesa en qualsevol forma o per qualsevol mitjà, ja siga electrònic, mecànic, per fotocòpia, per registre o per altres mètodes sense el permís previ i per escrit de la casa editora.

A N U A R I

DE L'AGRUPACIÓ BORRIANENCA DE CULTURA

REVISTA DE RECERCA HUMANÍSTICA I CIENTÍFICA
NÚM. 27 • ANY 2016

*Investigació i salut
Nous reptes per a una nova societat*

*Vicente Pallarés
Ferran Martínez-García
(eds.)*



Objectius

L'*Anuari* és una publicació creada per l'Agrupació Borriana de Cultura que compta amb la col·laboració de la Universitat Jaume I. Amb la vocació de servir de complement de formació o de manual universitari, i des d'una perspectiva divulgadora, pluralista i de rigor científic, l'*Anuari* pretén promoure el debat i oferir temes monogràfics als lectors de llengua catalana, però sempre des d'una orientació universalista.

Normes per a la redacció d'articles

Els articles que es proposen a l'*Anuari* seran originals, inèdits i s'ajustaran a les normes següents:

1. La llengua vehicular serà la catalana, en qualsevol de les seues variants diatòpiques.
2. Es presentaran en paper i en suport informàtic, amb el processador de textos Word o compatible.
3. Extensió màxima: 5.000 paraules o 10 pàgines, inclosa la Bibliografia.
4. Tipus de lletra: Times New Roman 12 pt. Interlineat senzill.
5. La primera pàgina inclourà, per aquest ordre i en línies successives: Títol del treball (centrat i en negreta), seguit de dues línies en blanc de separació. Nom i cognoms de l'autor o autors (versaletes i alineat a la dreta) i correu electrònic (entre parèntesis). Centre de procedència (alineat a la dreta). Dues línies en blanc. Resums de l'article en català, castellà, francès i anglès (màxim 100 paraules cadascú). Paraules clau (cinc màxim) en les llengües dels resums.
6. Els apartats de l'article es numeraran en negreta: 1., 1.1., 1.2., 2., 2.1., 3., etc.
7. Els paràgrafs començaran amb la primera línia a 1 cm.
8. Les notes aniran numerades amb xifres aràbigues consecutives i disposades a peu de pàgina. Cal reduir-les al màxim, ja que les referències bibliogràfiques han d'anar incorporades al text, segons el format (Autor, any: pàgines); exemple: Badia, 1999: 9.
9. Els títols dels llibres i els noms de revistes o altres publicacions periòdiques, així com les paraules estrangeres (a excepció de les llatines d'ús convencional) han d'anar en cursiva.
10. Els títols de capítols de llibres, de poemes o contes que formen part d'un volum superior, així com els d'articles inclosos en revistes o recopilacions, s'han de posar entre cometes angulars («»). Igualment han d'anar entre cometes angulars les citacions curtes (de menys de tres línies). Les citacions més llargues aniran en paràgraf a part i sagnades (en Times New Roman 10 pt.).
11. Els elements gràfics que, ocasionalment, puguin acompanyar els treballs han de ser enviats tal com han d'aparèixer publicats, sense requerir elaboracions ulteriors.
12. La Bibliografia (en Times New Roman 10 pt.) anirà al final i només inclourà les referències citades en l'article. S'ordenarà alfabèticament per cognom i any; segons es tracte de monografies, articles en revistes o pàgines web, la presentació seguirà els exemples següents:
GENETTE, G. (1972): *Figures III*, París, Seuil.
MIRÓ, A. (2004a): *La filla del Ganges*, Barcelona, La Magrana.
— (2004b): *Les dues cares de la lluna*, Barcelona, La Magrana.
RINCÓN, J.M. i altres (1994): «Reciclado de residuos industriales como ecoproductos vitrocerámicos: parte I», *Técnica cerámica*, abril, 222, 220-229.
STAPLETON, K. i J. WILSON (2004): «Gender, Nationality and Identity: a Discursive Study», *European Journal of Women's Studies*, 11, 45, <<http://ejw.sagepub.com/cgi/content/abstract/11/1/45>>.
13. Tots els articles han de fer constar, en full a part, el nom, adreça electrònica, currículum complet de l'autor i nota biogràfica (màxim 300 paraules).
14. El termini per a l'enviament d'originals serà el 30 de setembre, a l'adreça anuari@borriana.com.
15. La direcció de l'*Anuari*, segons els informes dels assessors i avaluadors, comunicarà als autors la decisió raonada sobre l'acceptació dels articles.
15. En enviar el seu treball a la redacció de l'*Anuari*, l'autor cedeix a l'editor els drets de reproducció, publicació i comunicació, tant per a l'edició impresa en paper com per a una versió electrònica accessible per mitjà de la xarxa Internet.

SUMARI

Pròleg.....	5
Secció I. Salut i infància	
1. <i>Càries precoç de la infància: de la prevalença a la prevenció</i> Anna Verdegall Burdeus	9
2. <i>La patologització de la conducta infantil i el seu tractament farmacològic: una visió crítica des de la neurociència</i> Ferran Martínez-Garcia	23
Secció II. Càncer: avaluació del risc i prevenció activa	
3. <i>La genètica de la pigmentació humana i de la predisposició al càncer de pell</i> Bárbara Hernando, Conrado Martínez-Cadenas	35
4. <i>Càncer ginecològic i exercici físic</i> Antoni Llueca	45
Secció III. Cap a la medicina del futur	
5. <i>Autocures en el pacient crònic, el paper de l'equip d'atenció primària: presa de decisions compartida</i> Concepción Carratalá, Domingo Orozco	57
6. <i>Estudis epidemiològics a la Comunitat Valenciana: el projecte ESCARVAL (2008-2019)</i> Domingo Orozco, Vicente Pallarés, Vicente Gil Guillén	67
7. <i>Els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives. Si se m'inflama el cervell, se m'oblida el teu nom?</i> Francisco Ros Bernal	77
8. <i>Explorant teràpies biotecnològiques contra les malalties neurodegeneratives</i> Carmen Agustín Pavón	89
9. <i>Noves dades sobre el mecanisme neural de la consolidació de la memòria: una oportunitat per a atenuar l'impacte emocional de les experiències traumàtiques</i> Enrique Lanuza.....	101
Resums.....	109

PRÒLEG

La societat valenciana, com la resta de les societats occidentals, ha patit canvis radicals en l'últim segle degut als importants avanços en les ciències de la salut. La mortalitat infantil s'ha reduït dràsticament gràcies a polítiques actives de salut pública que inclouen millores importants en la higiene i la nutrició, així com programes específics de vacunació, entre d'altres mesures. A més, el descobriment, a meitat del segle xx, de teràpies antibiòtiques efectives contra la major part de les infeccions bacterianes va suposar un increment notable de l'esperança de vida fins la huitantena, una cosa impensable fa només 50 anys. Així doncs, és clar que la investigació biomèdica es troba en la base dels profunds canvis que ha experimentat la nostra societat a les darreries del segle xx i l'inici del nou segle.

*Al mateix temps, els avanços de la medicina ens han permès deslligar sexe de reproducció. En una espècie com la nostra, hipersexual (Desmond Morris, 1967, *The Naked Ape*, McGraw-Hill) però amb una baixa taxa de reproducció fins i tot en condicions òptimes, això ha comportat una baixíssima natalitat que, sumada a la major esperança de vida, ha desencadenat un ràpid envelliment de la població. Ens enfrontem, doncs, a una situació nova i inquietant. De cop, els nens són una minoria exigua de la població (un 13% de la població era menor de 15 anys en el padró municipal de la ciutat de València de 2012), un bé preuadíssim, a la cura i l'educació dels quals mares i pares dediquem més esforços que mai, intentant compaginar aquesta exigent però encisadora tasca amb una feixuga activitat laboral i professional. Al mateix temps, la franja d'edat de més de 65 anys ja representa un 22% de la població (2012, ciutat de València). En aquestes condicions, no ens podem permetre tindre iaies i iaies amb mala qualitat de vida; hem d'envellir en bones condicions per no ser una càrrega per a les generacions futures i per a gaudir d'una vida plena i independent durant la tercera edat. Però aquesta vellesa sana es troba amenaçada per malalties no infeccioses tan prevalents a l'ancianitat, especialment les malalties degeneratives (com l'Alzheimer o el Parkinson), les malalties metabòliques cròniques, les malalties cardiovasculars i el càncer. Per tant, els canvis sociològics promoguts per la medicina contemporània ens plantegen nous reptes que també haurem d'afrontar amb l'ajut de la investigació biomèdica present i futura.*

Aquestes preocupacions queden perfectament paleses al recull d'articles que conformen aquesta edició de l'Anuari de l'Agrupació Borrianenca de Cultura dedicat a la Salut, que per aquest motiu hem decidit titular Investigació i salut: nous reptes per a una nova societat. Els articles foren encomanats a especialistes en la pràctica clínica i la investigació biomèdica bàsica o aplicada, tots ells i elles relacionats/des d'una forma o altra amb una fita històrica per a les nostres comarques: la implantació dels estudis del Grau en Medicina a la Universitat Jaume I de Castelló.

La primera secció d'aquesta edició de l'Anuari (capítols 1-2) està dedicada a Infància i salut. Així, es reflecteix la preocupació per la infància característica de la societat contemporània. En el primer capítol, Anna Verdegall revisa les patologies

estomatològiques típiques de la infància i el seu tractament, una qüestió fonamental per assegurar una vida adulta lliure de problemes bucodentals i una bona qualitat de vida en la tercera edat. Al següent capítol, Fernando Martínez-García planteja un debat relacionat amb la preocupació de la nostra societat pels nens i nenes i les dificultats per educar-los en les condicions actuals. En concret, discuteix el trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (TDA-H), el seu possible sobrediagnòstic i les possibles causes d'aquest. De més a més, a la llum de les investigacions de la neurociència experimental, l'autor valora els riscos que pot implicar l'ús de fàrmacs psicoactius per tractar aquests trastorns durant una edat, la infantesa, on el cervell és especialment plàstic i, per tant, vulnerable.

La segona secció d'aquesta edició de l'Anuari està relacionada amb una altra de les principals preocupacions sanitàries de la societat contemporània: el càncer i la seua prevenció. El pes de la predisposició genètica i els comportaments de risc (per tant la possible prevenció) en relació amb la incidència del càncer, són discutits per Bàrbara Hernando i Conrado Martínez-Cadenas. Els autors analitzen els factors genètics que determinen el grau de pigmentació de la pell, l'evolució de la pigmentació durant la història de l'espècie humana i el risc que aquest tret fenotípic implica en relació amb els càncers de pell, inclòs el més agressiu, el melanoma. Com a contrapès, Antoni Lluca ens proposa una reflexió sobre la importància de l'estil de vida en la prevenció de tumors, tot revisant l'evidència que indica com l'exercici físic, la dieta saludable i el conseqüent manteniment del pes corporal dins la normalitat, redueixen el risc de càncer ginecològic, especialment dels càncers de mama i endometri.

La tercera i última secció explora aproximacions innovadores per al tractament de malalties cròniques, neurodegeneratives i psiquiàtriques, noves tendències que ens condueixen cap a la medicina del futur. Al capítol 5, Concepción Carratalà i Domingo Orozco plantegen la necessitat d'un canvi de paradigma (potser ja incipient) en la relació del pacient amb el personal sanitari en atenció primària, especialment necessari per al tractament de les malalties cròniques tan freqüents en la tercera edat. Cal fer al pacient protagonista del seu propi tractament, la qual cosa requereix una presa de decisions conjunta entre el personal sanitari i el propi pacient. Com una continuació de l'anterior, al capítol 6, els doctors Orozco, Pallarés y Gil-Guillén analitzen la situació actual de les malalties cardiometabòliques (paradigmàtiques dins les malalties cròniques) i com s'està treballant a la nostra comunitat des del punt de vista epidemiològic amb aquest tipus de malalties des de l'atenció primària. Els autors presenten el projecte ESCARVAL (Estudi Cardiometabòlic Valencià) que, a hores d'ara, inclou més de 1.000 professionals de l'atenció primària de tots els departaments sanitaris del nostre territori.

Els capítols 7 i 8 estan dedicats a les investigacions recents en malalties neurodegeneratives i les noves teràpies que se'n deriven. D'una banda, Francisco Ros analitza la relació entre neurodegeneració i inflamació i els intents per combatre les devastadores malalties d'Alzheimer, Parkinson o Huntington mitjançant tractaments antiinflamatoris que retarden la seua evolució. Finalment, l'autor fa una proposta sobre un corrent terapèutic encara més prometedora, l'ús d'immunoteràpies per tractar aquestes terribles malalties. Al capítol 8, Carmen Agustín-Pavón és encara més ambiciosa, i ens mostra com l'ús de potents eines biotecnològiques que inclouen la teràpia gènica

intracerebral i la utilització de cèl·lules mare, permet fins i tot intentar revertir les malalties neurodegeneratives promovent la regeneració. Per últim, al capítol 9, Enrique Lanuza ens mostra com de la investigació bàsica en neurociències se'n deriven possibles teràpies revolucionàries fins i tot per alteracions psicològiques o psiquiàtriques (la frontera entre ambdues disciplines es difumina cada vegada més). Tot combinant teràpia cognitiva i farmacològica, és ara possible esborrar selectivament memòries traumàtiques per combatre alteracions psiquiàtriques greus i duradores com el trastorn d'estrès posttraumàtic.

Tot plegat, un interessant repàs pels aspectes més rellevants de la medicina del present i la del futur immediat. No podem acabar sense agrair als autors d'aquests excel·lents articles el seu treball, i a tot l'equip editorial de l'Anuari de l'Agrupació Borrianenca de Cultura i al Departament de Traducció i Comunicació de la Universitat Jaume I, el seu inestimable ajut.

Vicente Pallarés Carratalá (pallarev@uji.es)
Ferran Martínez-Garcia (femartin@uji.es)
Universitat Jaume I

Càries precoç de la infància: de la prevalença a la prevenció

ANNA VERDEGAL BURDEUS (annavb@hotmail.com)
Centre de Salut Integrat de Benicarló

1. Impacte de la càries en la societat actual

La malaltia de càries dental és considerada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) un problema de salut pública perquè es tracta d'una patologia amb gran prevalença. Les malalties orals amb major prevalença són la càries i les periodontopaties. Segons l'OMS, la incidència de la càries en la població infantil a escala mundial és d'entre el 60% i el 90%, una dada gens negligible (OMS, 2004).

Segons mostra l'estudi epidemiològic de la Comunitat Valenciana de 2010, la prevalença de la càries temporal als sis anys és d'un 34,2% en xiquets de baix nivell socioeconòmic i d'un 20% en el nivell més alt. A més, en la dentició permanent, als dotze anys hi ha una prevalença de càries del 40,4% en la classe baixa i d'un 28,0% en la classe alta. Això demostra que el baix nivell socioeconòmic és un factor de risc de patir la malaltia de càries.

La malaltia de càries té una gran importància en tant que afecta la masticació, la fonació, la deglució i la digestió. També té un component psicològic relacionat amb els canvis estètics com a conseqüència de les lesions de càries, la pèrdua de peces dentàries, la modificació del perfil facial i l'afonament de galtes, així com del procés dolorós associat. En la nostra societat, la cara és un determinant clau en el procés d'integració social i, amb el somriure, exerceix a més un paper fonamental en la parla i la comunicació. Aquest deteriorament, junt amb la resta de factors, implica una menor qualitat de vida.

A la Comunitat Valenciana, coincidint amb la implantació del Programa de Salut Bucodental, es va realitzar el primer estudi de salut bucodental infantil en 1986, el qual va establir la situació de partida de la salut bucodental infantil al nostre territori. Des d'aleshores, la salut oral infantil ha millorat, i ha disminuït notablement la càries en la dentició permanent en totes les edats en el període 1986-2010. Així, als dotze anys s'ha observat una disminució del 70,2% al 37,7%, i als quinze anys ha disminuït del 82% al 42,6%. No obstant això, en dentició temporal, la prevalença de càries roman estable al voltant del 30% des de l'any 1998. Aquests valors són molt semblants als de l'última enquesta de salut oral realitzada a escala nacional (33,3%), la qual cosa indica que és un dels factors de risc més importants per a patir càries en dentició permanent (Conselleria de Sanitat). Segons l'Enquesta de Salut Oral de Preescolars a Espanya, referida a l'any 2007, les càries no es distribueixen igual en tota la població infantil, de manera que el 2,7% dels xiquets de tres anys acumulen el 47,8% de les càries, i el 5,4% dels xiquets de quatre anys n'acumulen el 50,7% (Bravo i altres, 2007).

2. Relació de les càries amb malalties sistèmiques

Hi ha una clara relació de les malalties bucodentals amb altres malalties cròniques més freqüents, amb les quals comparteixen alguns factors de risc, com ara les malalties cardiovasculars, les malalties respiratòries greus, la diabetis *mellitus* i el baix pes en noutats (Peña, 2008: 1). Més concretament, la malaltia periodontal es presenta com un factor de risc important que cal considerar en l'aparició de certes alteracions sistèmiques, com per exemple: resultats adversos de l'embaràs (part preterme i baix pes en nàixer), malalties cardiovasculars (endocarditis bacteriana, infart de miocardi, cardiopatia isquèmica i aterosclerosi), respiratòries (pneumònia bacteriana, bronquitis i malaltia pulmonar obstructiva crònica) i diabetis *mellitus* (Pretel-Tinoco i Chávez, 2013: 223). Herzberg i el seu equip (1992) van determinar que la sistèmica exposició hematògena als *Streptococcus mutans* de la cavitat oral és un iniciador potencial d'una endocarditis bacteriana. Una complicació d'una lesió de càries que porte a una patologia pulpar i a un abscess periapical pot ser responsable de l'inici i progressió de diverses malalties inflamatòries com ara l'artritis, l'úlcer a pèptica i l'apendicitis (Moromi, 2004: 1). Matilla, per la seua banda (1989), va descriure la relació entre l'infart agut de miocardi i la infecció dental; processos infecciosos bucal s com ara la periodontitis, abscessos periapicals i càries dental, amb molta freqüència estan presents en els pacients amb quadres clínics d'infart agut de miocardi. Moltes malalties tenen manifestacions de nivell oral que poden ser el primer signe de la seua presència. En són exemples el sarcoma de Kaposi i el limfoma no Hodgking com a primeres manifestacions de la sida (García Rodríguez i altres, 2006). D'altra banda, Clarke i el seu grup suggereixen que la càries precoç de la infància pot ser un marcador de risc per a l'anèmia per dèficit de ferro i que cal valorar els nivells de ferro en els xiquets que la pateixen (Clarke i altres, 2006).

3. Càries i factors de risc

3.1. Definició de càries

El terme càries s'utilitza indistintament per a denominar dos conceptes de la mateixa malaltia. D'una banda, es denomina càries la lesió, seqüela o conseqüència de la història natural de la malaltia que afecta la dent i, d'una altra, la malaltia de càries pròpiament dita. La càries dental és una malaltia infecciosa, crònica, dinàmica i multifactorial que cursa amb la destrucció dels teixits durs de la dent com a conseqüència de la desmineralització, resultat de l'efecte dels àcids produïts pels bacteris cariogènics en metabolitzar els carbohidrats provinents de la dieta.

En la pràctica clínica se li ha donat fins ara molta més importància al resultat de la malaltia de la càries, és a dir, a la lesió de la càries. De fet, els pacients es preocupen per la lesió de la càries però desconeixen el que engloba la malaltia en si. Les últimes tendències apunten cap a una odontologia més preventiva, que insisteix a prevenir i controlar tots els conceptes de la malaltia i no sols la seqüela que produeix en la dentició. Segons aquesta tendència, no es tracta només d'eliminar la lesió de càries i substituir el teixit dentari per resines compostes, sinó que es tendeix a un diagnòstic de risc de càries que estudeie els

factors que la predisposen i que establisca unes pautes preventives. Per a establir el risc de càries s'han d'estudiar tots els indicadors de manera combinada, perquè estudiar només un indicador no és prou per a un diagnòstic complet.

3.2. Càries precoç de la infància

La càries precoç de la infància (CPI) és una forma particular de càries que afecta la dentició temporal dels lactants i dels xiquets en edat preescolar, de manera que compromet, generalment, diverses dents i provoca una destrucció ràpida del teixit dentari i la subsegüent infecció (Horowitz, 1998). En relació amb l'epidemiologia, la CPI es considera un problema de salut pública (Berkowitz, 2003), amb major prevalença als països en vies de desenvolupament i en estrats socials desfavorits dels països desenvolupats, com ara poblacions d'immigrants i minories ètniques (Milnes, 1996).

El terme càries precoç de la infància, que l'Associació Nord-americana d'Odontopediatria va adoptar l'any 2003 (AAPD, 2006), inclou la càries per biberó i la càries rampant. Es caracteritza per dents amb càries, perdudes o obturades en pacients menors de 71 mesos (García-Suárez i Teja-Ángeles, 2008: 1). La CPI, a més de provocar dolor dental i posterior infecció, repercuteix també en l'alimentació, el creixement i el desenvolupament del xiquet, i pot afectar fins i tot el seu progrés acadèmic (Gussy i altres, 2006). A més, com que és un procés dolorós, repercuteix en alteracions del son.

El primer signe de càries és l'anomenada lesió de taca blanca, la qual té una aparença semblant al clarió i, en realitat, és una descalcificació reversible si es donen les condicions adequades. Amb la progressió de la càries, la lesió de taca blanca es converteix en una cavitació, d'un color marró clar; a mesura que la lesió avança en el temps, esdevé de color marró fosc i negre. La CPI té un patró semblant a altres formes de càries dental, però es diferencia en què és de progressió ràpida i converteix les lesions de taca blanca o descalcificacions en vertaderes cavitacions. Generalment, les lesions de taca blanca s'aprecien en la superfície vestibular dels incisius superiors temporals, en menors de tres anys. La CPI afecta generalment les dents superiors temporals. És indicatiu de CPI severa qualsevol signe de càries en superfícies llises en menors de tres anys. El patró característic



Fotos 1 i 2. Càries precoç de la infància.

es relaciona amb la seqüència d'erupció de les dents, i per això afecta sobretot els incisius superiors temporals. A més, es relaciona amb la posició de la llengua durant l'alimentació, ja que aquesta protegeix els incisius inferiors, raó per la qual aquests no són afectats. Si no es prenen mesures per a frenar l'evolució de la malaltia, les següents dents afectades seran, per ordre, els primers molars, els segons molars i, finalment, els claus superiors. Només en casos molt severes seran afectades les dents del sector anteroinferior. La CPI afecta també l'estat general de la salut, de manera que els problemes bucodentals associats a la ingesta d'aliments i al dolor dental poden repercutir en la disminució del pes corporal.

3.3. Etiologia

Com s'ha dit més amunt, la malaltia de càries és multifactorial. Perquè es produïska la lesió hi han de coexistir diversos factors: l'hoste susceptible (en aquest cas el teixit dental mineralitzat); el sucre provinent de la dieta; l'agent etiològic, és a dir, els bacteris cariogènics (els més importants: *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp*, *Actinomyces spp*), i, finalment, el temps.

Els éssers humans estem colonitzats per bacteris potencialment cariògens. Els bacteris cariògens es transmeten, junt amb altres bacteris autòctons, de manera vertical de la mare al fill. Així, les mares amb càries actives i obertes, amb nivells alts de *Streptococcus mutans*, transmeten els agents patògens als seus fills per mitjà de la saliva, per la qual cosa aquests xiquets tenen major risc d'adquirir abans els microorganismes. La transmissió del *Streptococcus mutans* també pot ocórrer de manera horitzontal, entre membres de la família o per part dels cuidadors del xiquet, en compartir objectes o utensilis. Una manera bastant freqüent, i no per això menys desagradable, de transmissió és quan la persona encarregada de cuidar el nadó xupla el xumet per a netejar-lo abans de donar-li'l.

4. Factors que influeixen en l'aparició de càries

A banda de la higiene oral, hi ha dos factors primordials que influeixen en l'aparició de la lesió: la saliva i la dieta.

4.1. Saliva

Tant la quantitat com la qualitat de la saliva fan que aquesta hi tinga un paper fonamental. La quantitat de secreció diària oscil·la entre 500 ml i 1.000 ml, amb un volum mitjà en la boca d'1,1 ml. Durant la nit, la producció de saliva minva, de manera que en vuit hores de son es produeixen només uns 15 ml de saliva (Walsh, 2008: 2). El pH oscil·la entre 6,7 i 7,4. La saliva té diverses funcions: la lubricació, el manteniment de la integritat de la mucosa oral, la preparació dels aliments per a la deglució, la digestió oral i la fonació. A més, com a funcions relacionades amb l'aparició i protecció contra la càries, cal destacar la dilució i l'eliminació dels sucres, la capacitat tampó, la remineralització i l'acció antimicrobiana. La saliva, amb un pH 7, està sobresaturada de calci i de fosfat, la qual cosa afavoreix la remineralització de l'esmalt si el pH es manté alt suficient temps. En canvi, si el pH és àcid durant un temps considerable, es produirà la desmineralització i, amb això, la lesió de càries. En funció de la quantitat de saliva, el subjecte serà més o menys susceptible a la

malaltia. Si la quantitat i la viscositat són adequades, hi haurà una major protecció per l'efecte d'arrossegament de les restes d'aliments que puguen quedar-se en el medi oral. Per tant, com més quantitat de saliva en repòs, major dilució dels sucres i major protecció contra la càries.

La saliva és una via esperançadora per al diagnòstic d'algunes malalties, per a controlar-ne l'evolució i per a la dosificació de medicaments, a causa de la facilitat d'obtenció i la relació entre paràmetres de la saliva i el sèrum (Llena, 2006: 1). Un exemple prometedor és el diagnòstic de càncer de mama, amb la presència del marcador tumoral c-erbB-2 en la saliva i sèrum de dones que el pateixen, i l'absència en dones sanes (Llena, 2006: 6).

4.2. Dieta o substrat cariogènic

És evident el paper de la dieta en l'aparició de la malaltia i el seu desenvolupament, tot i que la càries és, per definició, una malaltia infecciosa. Una dieta rica en hidrats de carboni augmenta la producció d'àcids i la desmineralització de l'esmalte i, per consegüent, la producció de lesions de càries. Segons l'OMS, les necessitats calòriques diàries han de cobrir-se amb una dieta rica en hidrats de carboni, entre 55% i 75%, dels quals el percentatge de sucres refinats no ha d'arribar al 10%. El percentatge de greixos és molt menor, 15-30%; en aquest cas, els greixos saturats no han d'abastar el 10%. La ingesta de proteïnes recomanada està entre 10% i 15%.

El consum de sucre ha augmentat en els últims temps. Mentre que al segle XVII la ingesta diària era de 12 grams i al segle XIX de 25 grams, en l'actualitat és de més de 100 grams de mitjana. Una llauna de refresc conté uns 35-40 grams de sucre, la qual cosa equival a unes 7-8 cullerades xicotetes de sucre. El nivell d'afectació de càries és més elevat en els grups de població que estan exposats a gran quantitat d'hidrats de carboni, com per exemple xiquets amb malalties que necessiten medicaments ensucrats durant llargs períodes de temps, o fins i tot els treballadors de pastisseries, els quals es mouen en un ambient ric en sucres.

Els hidrats de carboni són la principal font d'energia de les cèl·lules del nostre organisme i dels microorganismes orals responsables de la càries dental. A més d'intervenir en el procés de càries, també participen en la formació de la placa bacteriana dental, reservori de més bacteris causants de càries. Els hidrats de carboni cariogènics són, majoritàriament, monosacàrids (glucosa, fructosa i galactosa), disacàrids (sacarosa, maltosa i lactosa), oligosacàrids i polisacàrids o rents. La sacarosa és el sucre més comú en la nostra dieta i està present en diversos aliments com els caramels, fruites, begudes, cereals, productes lactis i en els preparats de tomata triturada. És el sucre que posseeix més capacitat de produir càries. La lactosa és un disacàrid resultant de la unió de glucosa i galactosa, i és el principal hidrat de carboni de la llet i derivats. Només es produeix de manera natural en la glàndula mamària. És una font d'energia fàcilment digerible pels nounats. L'enzim responsable de separar el disacàrid lactosa en els seus components és la lactasa, d'origen intestinal i també present en la placa dental bacteriana.

4.2.1. Cariogenicitat dels aliments

La terminologia més adequada per a qualificar el tipus d'aliment en funció de la capacitat de produir càries o no és la següent:

- Un aliment cariogènic és el que conté hidrats de carboni fermentables que els microorganismes de la cavitat oral són capaços de metabolitzar, tot produint àcids que redueixen el pH de la saliva per sota del 5,5, i capaços, per tant, de produir càries.
- Un aliment cariostàtic té la capacitat de frenar o reduir la progressió natural de la lesió de càries.
- Un aliment carioprotector o anticariogènic impedeix que hidrats de carboni de la dieta s'adherisquen a la placa bacteriana i, amb això, protegeix de la càries.
- La dieta cariogènica és de consistència molla, amb gran contingut en hidrats de carboni, sobretot fermentables, que es diposita fàcilment sobre la superfície dental.

4.2.2. Factors que estableixen la cariogenicitat dels aliments

La capacitat cariogènica d'un aliment pot variar segons els factors següents:

Propietats físiques

- *Consistència i adhesivitat*: com més adherent siga l'aliment, amb major probabilitat produirà càries. Així, un caramel moll serà més nociu que un suc ensucrat. Els aliments sòlids que queden adherits a les superfícies dentals durant períodes prolongats són susceptibles de ser metabolitzats i produir àcids, fins i tot després d'haver passat una hora des de la masticació. Diversos estudis han observat, quant a la consistència dels aliments, que alguns d'aquests, encara que tinguen un contingut elevat de sucre, presenten major solubilitat i són eliminats més ràpidament de la cavitat oral, mentre que aliments amb un contingut alt en midó (pa, cereals, creïlles) poden incrementar la producció d'àcids i requerir una eliminació més lenta de la cavitat oral.

- *Grandària de la partícula*: com menor siga la grandària de les partícules, major probabilitat de quedar retingudes en els solcs i fissures dentals.

Moment de la ingesta

Els aliments cariogènics són menys nocius si s'ingereixen durant les menjades, ja que la saliva i els mateixos mecanismes d'autoclisi o autoneteja (el flux salival, els moviments de llengua i galtes i els moviments masticatoris) tendeixen a diluir-los i eliminar-los. A més, els sistemes tampó de la saliva tendeixen a neutralitzar els àcids que s'hi formen. El pitjor moment del dia per a ingerir aliments cariogènics és abans d'anar a dormir, ja que durant el son la producció de saliva es redueix considerablement i disminueixen els mecanismes d'autoclisi (Delgado, 2012: 16).

Freqüència

Com més vegades al dia s'ingerisquen aliments rics en hidrats de carboni, més elevat serà el risc de càries, pel fet que el descens del pH de la saliva es produirà més vegades. Transcorregudes dues hores després de la ingesta d'hidrats de carboni, el pH de la boca es recupera per l'acció tampó de la saliva, i amb això es redueix l'agressió sobre les dents.

Aquest procés dinàmic es repeteix amb cada ingesta d'aliments. Si no es deixa temps suficient entre ingesta d'aliments, s'interromp aquest procés i s'afavoreix l'aparició de càries.

Composició

El potencial de cariogenicitat dels hidrats de carboni varia. Com s'ha llegit abans, el més cariogènic és la sacarosa. Recordem que el sucre comú és sacarosa pura. Amb menor potencial cariogènic hi ha la glucosa i la fructosa, presents en la mel i algunes fruites, i la lactosa, present en la llet i derivats. Finalment, els de menor capacitat cariogènica són els grans polisacàrids del tipus midó.

Quant al greix, se li atribueix un cert poder preventiu de la càries, ja que forma una pel·lícula sobre la superfície dental que impedeix la formació de placa bacteriana dental. Aquest fet es relaciona amb la baixa incidència de càries en població esquimal, que té una dieta molt rica en greixos i pobra en hidrats de carboni (Delgado, 2012).

4.2.3. Influència de la dieta en la salut general i en la salut bucodental

Qualsevol aliment que continga hidrats de carboni és un aliment potencialment cariogènic, la qual cosa no garanteix que el consumidor tindrà inevitablement la malaltia (Lipari, 2002: 13). Hi ha diversos factors que afavoriran o no l'aparició de la lesió de càries. La quantitat, la freqüència del consum i la consistència dels aliments estan íntimament relacionats amb l'aparició de la lesió. El risc de càries serà major quan s'ingerisquen grans quantitats d'aliments rics en sucres, com major siga la freqüència, quan s'ingerisquen en moments allunyats de les menjades principals i quan la consistència de l'aliment siga més apegalosa que líquida. Es pot observar la perillositat dels aliments segons la seua situació i propietats físiques (Baca i altres, 2006); es classifiquen així de major a menor perillositat:

- Aliments amb hidrats de carboni sòlids, adhesius i retentius que es consumeixen particularment entre menjades.
- Aliments amb hidrats de carboni sòlids, adhesius i retentius que es consumeixen durant les menjades.
- Aliments que contenen sucre, líquids i no retentius, consumits entre les menjades.
- Aliments que contenen sucre, líquids i no retentius, consumits durant les menjades.

La dieta és important, tant per a tenir una bona salut general com per a la salut oral. En qualsevol etapa de la vida hi ha possibilitat de patir patologia bucodental si no se segueix una dieta adequada. Açò és important en certs períodes de desenvolupament, i sembla que el període fetal és el més vulnerable (Krause i Mahan, 2013: 1157). Aquesta és la raó per la qual cal vigilar l'estat nutricional de l'embarassada, del lactant i del xiquet durant els primers anys de vida (Ferreira, 2001: 23-31). Establir unes atencions adequades durant l'embaràs i en edats infantils resulta la millor actuació preventiva contra la càries, ja que és en aquesta etapa quan s'estableixen els hàbits dietètics i higiènics que influirán al llarg de la vida.

Hi ha evidències científiques de la relació de risc entre la desnutrició infantil amb les càries i la cronologia de l'erupció dental. D'aquesta manera, la malnutrició influeix desfavorablement en el creixement i el desenvolupament craniofacial, i és un element advers que pot afectar la formació de les dents i provocar alteracions en la forma, color i qualitat de les dents i els seus teixits de sosteniment. En casos de malnutrició infantil s'aprecia més quantitat de lesions de càries, més freqüència de gingivitis i maloclusions dentals. Hi ha defectes de l'esmalt dental associats a hipocalcèmia, dèficits vitamínics (vitamina A i D) i de minerals, de la mateixa manera que poden aparèixer defectes en l'esmalt dental secundaris a un excés o intoxicació per vitamina D, fluor i altres minerals (González i altres, 2013: 1).

El dèficit de vitamina C en la dieta causa la reducció d'altura dels odontoblastos, les cèl·lules formadores de la dentina dental, i com a conseqüència es produeix una malformació de la dentina. De la mateixa manera, un dèficit de vitamina A durant el desenvolupament dental provoca atròfia dels ameloblastos, les cèl·lules que formen l'esmalt dental, i amb això l'aparició d'hipoplàsies de l'esmalt (Lawder i altres, 2011: 4). En els xiquets amb malnutrició proteicoal·lòrica de països en vies de desenvolupament s'ha evidenciat més susceptibilitat a la càries, la qual s'ha associat a una disminució d'immunoglobulina A en la saliva (González i altres, 2013: 2).

5. Relació de la càries amb la lactància materna i artificial

La relació entre l'aparició de càries, la llet humana i la lactància materna és altament discutida en els últims temps, de manera que són diversos els estudis que l'aborden. La càries precoç de la infància (CPI) es relaciona amb els hàbits alimentaris, a causa de l'ús prolongat del biberó o de l'alimentació materna (Vaisman i Martínez, 2004: 2). La CPI ha estat relacionada amb la lactància materna dilatada més enllà de l'any de vida (Horowitz, 1998), i la prolongada i excessiva lactància materna està associada amb càries rampant en els xiquets (Seow, 1998). Els estudis epidemiològics demostren que la llet humana i la lactància materna afavoreixen el desenvolupament físic i nutricional i impliquen avantatges psicològics, socials, econòmics i ambientals (González i altres, 2013: 3). Tanmateix, l'alimentació amb lactància materna a demanda durant la nit i continuar utilitzant el biberó després del primer any de vida es consideren factors de risc que afavoreixen la CPI (Noelle i altres, 2002).

Com ja s'ha dit, la malaltia de càries és multifactorial i és afectada per diverses circumstàncies. Es pot afirmar que menjar-se un caramel, per si sol, no produeix càries. Hi hauran de confluïr diversos factors, com ara la freqüència i el moment de la ingesta, la consistència i adhesivitat del producte, la correcta o no higiene bucodental immediata, etc. Per això, alguns autors s'atreveixen a afirmar que la lactància materna no produeix càries. El mateix ocorre en la lactància amb preparats alimentaris. No obstant això, s'ha demostrat per mitjà de diversos estudis que la lactància materna, en combinació o no amb altres carbohidrats, administrada a demanda del nadó o amb una alta freqüència, sobretot nocturna, s'associa a l'aparició de càries precoces (González i altres, 2013: 3). Aquestes càries s'inicien en els incisius centrals superiors temporals, concretament en la localització on menys sovint resulten afectades les càries amb una alimentació normal en pacients de major edat, és a dir, en superfícies llises de les dents. Aquestes càries afecten ràpidament l'esmalt immadur d'aquestes dents, fins i tot quan no estan del tot erupcionades, i provoquen

més endavant en la superfície línies horitzontals que marquen que la progressió de la càries ha transcorregut paral·lelament a l'erupció de la dent. En aquest quadre clínic característic s'aprecia, a més de l'afectació dels quatre incisius temporals maxil·lars, l'absència d'afectació dels incisius inferiors, ja que estan protegits per la llengua durant els moviments de succió.

En relació al seu possible potencial cariogènic, la llet humana com a solució ensucrada és capaç de promoure la desmineralització de l'esmalt sempre que es mantinga com a substrat disponible durant vuit hores seguides, tal com ho van demostrar Thomson i altres (1996). La composició de la llet humana varia segons el període de lactància, de manera que s'adapta a les necessitats del xiquet. La llet humana conté un 7% de lactosa, i la seua concentració augmenta a partir dels deu mesos. Durant els cinc primers mesos, la concentració de calci roman constant i disminueix a partir d'aqueix moment. Durant el primer any del període de lactància, la concentració de greix no varia. Quan la mare té dèficit d'un principi alimentari, la mamella redueix la producció de llet però no segrega llet més pobre en aqueix principi alimentari determinat. Un augment de consum d'hidrats de carboni per part de la mare no produirà canvis significatius en la concentració de lactosa i proteïnes, però sí que es produirà un augment en la concentració de greix de la llet. Resulta interessant el fet que la llet materna conté menys quantitat de greix al principi de la presa i més quantitat en la llet final. Per això és recomanable que la mare no deixi de donar d'un pit fins que note el buidament, de manera que es beneficï el xiquet amb el greix del final. Aquest greix té un efecte protector enfront de l'atac dels àcids produïts pels patògens cariogènics. Per això es desaconsella canviar de pit abans d'obtenir la llet final (Rodríguez i Pimentel, 1998: 5).

L'ús del biberó nocturn amb llet, suc o cereals, en el bressol abans de dormir, o durant la nit, és altament perjudicial per a la salut bucodental del nadó ja que, com s'ha explicat anteriorment, durant la nit la producció de saliva minva i el pH de la saliva s'acidifica després de la ingesta d'aliments, la qual cosa propicia un ambient oral perfecte perquè els bacteris patògens produïsquen la desmineralització de l'esmalt dental. Per aquest motiu s'ha d'evitar aquest hàbit nociu i, per a substituir-lo, es pot emprar un biberó amb aigua com a element relaxant del xiquet en compte d'element nutritiu, o bé un xumet per a dormir (Tinanoff i Palmer, 2003).

És molt freqüent veure CPI en les consultes d'odontopediatria, associades a l'alimentació del noutat a demanda. L'hàbit de donar lactància materna, o lactància artificial, de manera repetida i en funció de la demanda del xiquet, comporta el risc d'aparició de les càries en edats molt primerenques. Resulta sorprenent que, fins i tot dins de la mateixa consulta dental, davant del plor del bebè, la mare o el pare li done un biberó amb l'objectiu de fer callar els plors. Per això, resulta imprescindible que el personal mèdic que atén les consultes de pediatria, metges o infermeres, conega els riscos que comporta una lactància prolongada i a demanda sense seguir uns hàbits higiènics bucodentals adequats.

6. Prevenció de la càries precoç de la infància

La prevenció de la CPI es basa sobretot a evitar la dieta cariogènica. No obstant això, l'educació dels pares sobre la dieta cariogènica no està massa estesa i resulta ineficaç en certs sectors de la població que tendeixen a ignorar els consells, amb la idea que les dents

temporals es perdran i n'apareixeran altres de sanes. S'ha d'insistir en la funció primordial de les dents temporals i conscienciar els pares de la seua importància per a vèncer la manca de motivació i la resistència al canvi.

La prevenció de la CPI ha d'instaurar-se des de l'embaràs, amb revisions periòdiques al nouvat per l'odontòleg (García-Suárez i Teja-Ángeles, 2008). Les intervencions preventives sobre les embarassades resulten eficaces en la reducció de l'aparició de càries en els xiquets. L'Acadèmia Nord-americana d'Odontologia Pediàtrica i l'Acadèmia Nord-americana de Pediatria suggereixen fer revisar el xiquet des del primer any per un odontòleg, a fi de reforçar l'hàbit d'higiene bucodental i promoure una alimentació adequada (Monroy, 2007). El pediatre ha de recomanar els pares que el seu fill siga visitat per un odontòleg abans de l'any de vida, ja que en rares ocasions acudeixen per iniciativa pròpia. En el primer any de vida és quan l'esmalt madura, raó per la qual és important controlar l'alimentació del xiquet amb la finalitat d'impedir l'aparició de càries i evitar possibles hipoplàsies de l'esmalt.

La higiene bucodental ha d'instaurar-se des de l'emergència de les primeres dents temporals, al voltant dels sis mesos, amb l'erupció dels primers incisius inferiors temporals. Per mitjà d'una gasa s'ha de realitzar una neteja de les dents i de l'interior de les galtes, per a eliminar restes d'aliments que puguen resultar perjudicials. Un altre sistema molt còmode d'utilitzar consisteix en un didal de silicona amb unes cerres molt fines, per mitjà del qual es pot realitzar fàcilment la higiene bucodental de les primeres dents.

A partir dels dotze mesos s'ha de començar a utilitzar un raspall de dents suau apropiat per a l'edat del xiquet, tenint en compte que el raspallat només és efectiu si és realitzat per un adult, ja que l'habilitat motora no és l'adequada. No obstant això, els xiquets aprenen per imitació, de manera que és aconsellable deixar que juguen i imiten els pares mentre aquests es raspallen les dents; a continuació, l'adult ha de realitzar el raspallat de les dents del menor. A aquesta edat, la Societat Espanyola d'Odontopediatria recomana una pasta dentífrica amb 500 ppm de fluor, amb una molt petita quantitat sobre el raspall dental, però cal tenir en compte el control del reflex de la deglució. Entre els dos i sis anys, es recomana utilitzar una pasta de dents amb entre 1.000 i 1.450 ppm de fluor i amb una quantitat semblant a un pèsol. A partir dels sis anys es recomanen les pastes amb 1.450 ppm.

Els hàbits adquirits durant els primers anys de vida resulten difícils de modificar i estan consolidats. Els professionals sanitaris han d'ensenyar els pares a identificar els factors de risc per a la salut oral dels seus fills, transmetre'ls els coneixements necessaris per a reduir-los o eliminar-los i ajudar-los a promoure el canvi de pràctiques incorrectes. S'ha de promoure una cultura de salut bucodental en l'ambient familiar que proporcione les atencions necessàries, des dels primers anys de vida, encaminades a aconseguir una correcta nutrició i higiene bucodental dels xiquets. A més, cal intentar retardar el màxim temps possible la transmissió vertical de patògens potencialment cariògens de la mare al xiquet.



Foto 3. Didal de silicona per a higiene bucodental de bebès.

Per a assessorar els pares sobre com poden preservar la salut oral dels seus fills, s'han de considerar les recomanacions següents:

- Explicar-los com influeix la salut oral del cuidador en la del xiquet, recomanar-los d'evitar compartir objectes que han estat en la boca de l'adult o d'altres xiquets, no xuplar tetines o culleres, ni bufar sobre aliments per a refredar-los i no besar en la boca els xiquets. Una actitud que sembla necessari eliminar, per a evitar la transmissió de patògens cariògens, és l'hàbit de netejar el xumet amb la saliva de l'adult.
- Recomanar-los que proporcionen aigua al xiquet com a beguda habitual per a calmar la set, i que eviten sucres i begudes ensucrades.
- Eliminar les begudes ensucrades i la lactància com a hàbit per a adormir el xiquet o calmar el plor.
- Promoure l'alimentació amb un ritme adequat, amb descans de qualsevol ingesta entre les preses principals.
- Prescindir del mal costum de mullar el xumet en mel, sucre o altres substàncies ensucrades.
- Evitar l'alimentació nocturna, tant de lactància materna com artificial, des de l'erupció de la primera dent.
- Vigilar els medicaments que porten sucres afegits per a millorar l'acceptació dels xiquets i els aerosols que redueixen la secreció salivar, i realitzar una correcta higiene oral després de la seua administració, siguen xarops o aerosols.

A mesura que el xiquet va creixent, cal tenir en compte, a més, altres factors: evitar els aliments que contenen sucres ocults (com els iogurts líquids, el pa de motlle o les creïlles fregides), evitar picar entre les menjades principals i tenir en compte l'escala de perillositat dels aliments (sobretot els apegalosos entre les menjades).

7. Valoracions finals

El medi oral no pot considerar-se de manera aïllada, sinó com una part del conjunt del nostre organisme, amb interacció amb la resta de sistemes.

Dins de l'educació sanitària mereix una especial menció l'educació sanitària bucodental, ja que fa èmfasi en els aspectes nutricionals i higiènics, amb l'objectiu de prevenir l'aparició i desenvolupament de la càries. És fonamental l'educació sanitària tant de manera individual com familiar. L'atenció de la salut oral del xiquet des del naixement per mitjà d'hàbits saludables pels pares permet evitar riscos per a la salut general.

Per ser la càries una malaltia multifactorial, en la seua aparició i desenvolupament influeix un nombre complex de factors, a més del potencial cariogen de l'aliment subministrat. Resulta evident la relació entre la dieta i la salut oral. Per tant, per a aconseguir la salut oral, sembla necessari instruir els pares dels pacients de menor edat sobre la importància d'uns hàbits tant dietètics com higiènics bucodentals.

De la mateixa manera, el personal sanitari que atén les consultes de pediatria ha de conèixer els factors de risc de la càries precoç de la infància, ser conscient del seu paper en l'educació de la salut bucodental i ser capaç de conscienciar els pares sobre les mesures

higienicoalimentàries convenients per als seus fills, amb la finalitat de preservar la salut oral. El mateix personal sanitari pot contribuir a prevenir la càries precoç de la infància identificant els patrons alimentaris d'alt risc i explicant els pares les opcions de canvi de dieta a fi de reduir el risc d'aquesta malaltia prevalent.

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (2006): «Definition of early childhood caries (ECC)», *Pediatric Dentistry*, 27, 13.
- BACA GARCÍA, P. i altres (2006): *Cuaderno virtual de prácticas de odontología preventiva y comunitaria. Dieta y nutrición*, Granada, Universidad de Granada.
- BERKOWITZ, R.J. (2003): «Causes, treatment and prevention of early childhood caries; a microbiologic perspective», *Journal Canadian Dental Association*, 69, 304-307.
- BRAVO, M. i altres (2007): «Encuesta de Salud Oral de Preescolares en España 2007», *RCOE*, 12 (3), 143-168.
- CLARKE, M. i altres (2006): «Malnourishment in a population of young children with severe early childhood caries», *Pediatric Dentistry*, 28 (3), 254-259.
- CONSELLERÍA DE SANITAT (1986): *Estudio de Salud Bucodental Infantil en la Comunidad Valenciana*, València, Conselleria de Sanitat.
- (1998): *Estudio de Salud Bucodental Infantil en la Comunidad Valenciana*, València, Conselleria de Sanitat.
- (2004): *Estudio de Salud Bucodental Infantil en la Comunidad Valenciana*, València, Conselleria de Sanitat.
- (2010): *Estudio de Salud Bucodental Infantil en la Comunidad Valenciana*, València, Conselleria de Sanitat.
- DELGADO LOYOLA, S.S. (2012): *Alimentos cariogénicos, colación escolar y comida chatarra relacionada con la incidencia de caries dental y su prevención, en los niños/as de 6 a 10 años de edad de las escuelas fiscales mixtas: Ingeniero Velasco, Astudillo, Ordoñez, de la ciudad de Loja durante el periodo febrero-julio 2012*, tesi doctoral, Loja, Universidad Nacional de Loja (Ecuador).
- FERREIRA, F.P. i A.A. OSMO (2001): *Nutrição da criança. Odontopediatria na primeira infância*, Sao Paulo, Santos.
- GONZÁLEZ SANZ, A.M. i altres (2013): «Salud dental: relación entre la caries dental y el consumo de alimentos», *Nutrición hospitalaria*, 28, 64-71.
- GARCÍA RODRÍGUEZ, I. i altres (2006): «Manifestaciones bucales de la infección del VH/SIDA», *Revista Médica electrónica*, 28, <<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol6%202006/tema15.htm>>.
- GARCÍA-SUÁREZ, A. i E. DE LA TEJA-ÁNGELES (2008): «Caries temprana de la infancia. Prevención y tratamiento. Presentación de un caso», *Acta Pediátrica de México*, 29 (2), 69.
- GUSSY, M. i altres (2006): «Early childhood caries: current evidence for etiology and prevention», *Journal Paediatric and Child Health*, 42 (1-2), 37-43.
- HERZBERG, M.C. i altres (1992): «The platelet interactivit phenotype of Streptococcus sanguis influences the course of experimental endocarditis», *Infection and Immunity*, 60, 4809-4815.
- HOROWITZ, H.S. (1998): «Research issues in early childhood caries», *Community Dentistry Oral Epidemiology*, 26, 67-81.

- KRAUSE, M.V. i L.K. MAHAN, (2013): *Alimentos, nutrição e dietoterapia*, Sao Paulo, Roca.
- LAWDER, J. i altres (2011): «Análisis del impacto real de los hábitos alimenticios y nutricionales en el desarrollo de la caries dental», *Acta odontológica venezolana. Revista latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*, 49, 2.
- LLENA PUY, C. (2006): «La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías», *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 11, 449-455.
- MATILLA, K.J. (1989) «Association between dental health and acute myocardial infection», *British Medical Journal* 298, 779-781.
- MILNES, A.R. (1996): «Description and epidemiology of nursing caries», *Journal Public Health Dental*, 56, 38-50.
- MONROY P.G. (2007): «The age-1 dental visit and the dental home; a model of early childhood caries prevention», *Journal of the Michigan Dental Association*, 89 (1), 3234-3236.
- MOROMI NAKATA, H. (2004): «Bacterias orales y enfermedades sistémicas: una revisión», *Odontología sanmarquina*, 8, 1.
- NOELLE, L.H. i K. JOON (2002): «Caries-risk factors for hispanic children affected by early childhood caries», *Pediatric dentistry*, 24 (6), 536-542.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2007): «Salud Bucodental», 318.
- PEÑA SISTO, M. i altres (2008) «La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas», *Revista cubana de estomatología*, 45, 6.
- PRETEL-TINOCO, C. i B. CHÁVEZ REÁTEGUI (2013): «Periodontal Disease as a Risk Factor for systemic conditions», *Revista Estomatología Herediana*, 23 (4), 223-229.
- RODRÍGUEZ, M. i E. PIMENTEL (1998): «¿Puede la leche humana llegar a producir caries: por qué y cómo?», *Acta Odontológica venezolana. Revista latinoamericana de Odontología y Odontopediatría*, 36 (1), 39-45.
- SEOW, W.K. (1998): «Biological mechanisms of early childhood caries», *Community Dental Oral Epidemiology*, 26, 8-27.
- THOMSON M.E. i altres (1996): «In vitro and intra-oral investigations into the cariogenic potential of human milk», *Caries research*, 30, 434-438.
- TINANOFF, N. i C.A. PALMER (2003): «Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children», *Refuat hapels vehashinayim*, 20 (2), 8-23.
- VAISMAN, B. i M.G. MARTÍNEZ (2004): «Asesoramiento dietético para el control de caries en niños», *Revista latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*, <<http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2004/art10.asp>>.
- WALSH, L. (2008): «Aspectos clínicos de biología salival para el clínico dental», *Revista de Mínima Intervención en Odontología*, 1, 1.

BIONOTA

Anna Verdegà Burdeus

(Borriana, 1981) Llicenciada en Odontologia per la Universitat de València (2004). Postgrau en Ortodòncia. Postgrau en Cirurgia i Implantologia. Màster en Sostenibilitat Sanitària mitjançant la Gestió Innovadora dels Recursos. Màster en Diagnòstic per la Imatge. Màster de Medicina Regenerativa i Antienvelliment. Actualment treballa d'odontòloga al Centre de Salut Integrat de Benicarló, on és coordinadora de la Unitat d'Odontologia Preventiva. Compagina aquesta tasca amb la pràctica privada.

La patologització de la conducta infantil i el seu tractament farmacològic: una visió crítica des de la neurociència

FERRAN MARTÍNEZ-GARCIA (femartin@uji.es)
Universitat Jaume I

1. Introducció

En les darreres dècades, en la nostra societat s'ha incrementat el catàleg dels anomenats trastorns del comportament presents en les noves edicions dels manuals de diagnòstic (DSM i CIE). Al País Valencià, com a la resta del món, molts d'aquests trastorns es diagnostiquen durant la infància i comporten tractaments amb fàrmacs psicoactius (psicofàrmacs). Per a ser efectiu, un psicofàrmac ha de traspasar la barrera hematoencefàlica i actuar sobre el sistema nerviós central. Per això, sotmetem el cervell de xiquets i xiquetes, encara en procés de maduració plàstica, a l'acció de drogues que poden alterar-lo de manera imprevisible i no sabem fins a quin punt reversible. Com a neurocientífics, això ens sembla d'allò més preocupant perquè, com discutirem al llarg d'aquest article, manquen estudis sobre l'efecte a llarg termini (fins a l'edat adulta) d'aquestes drogues, i els estudis en animals experimentals donen resultants si més no inquietants.

Idealment, la investigació i el desenvolupament de teràpies farmacològiques per al tractament de les malalties mentals o dels trastorns del comportament implicaria entendre, en primer lloc, l'etiopatogènesi de la malaltia, és a dir, quins circuits i sistemes neurotransmissors es troben alterats en la malaltia en qüestió i per què. Això ens permetria identificar possibles blancs farmacològics que, mitjançant el disseny de drogues específiques, donarien com a resultat possibles medicaments que caldria provar en animals experimentals i, en assajos clínics posteriors, en malalts.

Per sort o per desgràcia, la recerca biomèdica real és diferent d'aquesta visió idealitzada. Per a ajudar el lector a entendre la realitat de la investigació sobre malalties mentals, en la primera part de l'article revisaré la història del descobriment dels primers psicofàrmacs, els neuroleptics o antipsicòtics, i discutiré com l'estudi dels seus efectes farmacològics va generar les primeres hipòtesis (errònies però parcialment vigents) sobre la naturalesa de les malalties mentals greus, com ara l'esquizofrènia o la depressió major. A la llum d'aquesta història, en la segona part de l'article analitzaré l'ús de fàrmacs amfetamínicos per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) durant l'edat infantil. Com veurem, novament s'empra un fàrmac del qual desconexem exactament els efectes centrals a llarg termini per a tractar un trastorn del qual ignorem la naturalesa i l'etiopatogènesi. Acabarem discutint les possibles raons de l'increment del diagnòstic i el possible sobrediagnòstic del TDAH i la responsabilitat que tots plegats tenim, pares i professionals dels sectors de l'educació i la salut, sobre l'impacte d'aquesta tendència sobre la salut mental present i futura dels nostres fills.

2. L'origen històric de la psicofarmacologia

2.1. El descobriment dels antipsicòtics

El químic Daniel Bovet (1907-1992) és conegut per haver sintetitzat els primers antibiòtics previs a la penicil·lina, les sulfamides, el descobriment de les quals (entre d'altres) li va valer el premi Nobel de Medicina en 1957. Però, a més, el 1937, Bovet va sintetitzar un antihistamínic per a combatre l'asma i altres reaccions al·lèrgiques, la fenotiazina, la qual en assajos amb animals va resultar massa tòxica per a ser emprada en medicina. Quasi quinze anys després, Paul Charpentier, químic de la companyia farmacèutica Rhône-Poulenc, va reprendre la investigació: va modificar la fenotiazina i, en afegir-li un residu clor, va obtenir la prometazina o clorpromazina (Ban, 2007). Per a comprovar els seus efectes i la seua toxicitat, Simone Courvoisier, aleshores la cap del laboratori de farmacologia experimental de Rhône-Poulenc (una dona, cap de laboratori d'una farmacèutica el 1950!), va administrar la clorpromazina a rates en dosis diverses. Com a bona observadora, a més de comprovar la baixa toxicitat de la clorpromazina (que permetia assajar-ne l'ús en pacients) Courvoisier va mesurar els possibles efectes d'aquesta substància sobre el comportament de les rates. En general, sota l'efecte de la clorpromazina les rates mostraven una manca de motivació, una espècie d'apatia. No sols disminuïa la seua activitat espontània sinó que, per exemple, les rates tractades tardaven més que les rates control a menjar si per aconseguir el pinso havien d'ascendir per una corda (exercici en què havien estat entrenades prèviament), però no si el podien aconseguir sense cap esforç. Igualment, aquesta substància eliminava les respostes d'aversió condicionada: les rates tractades responien menys que les rates control a un xiulet que predeïa una descàrrega elèctrica. Tanmateix, les respostes de por incondicionada no estaven afectades, és a dir, responien a un xoc elèctric administrat per sorpresa igual que ho feien les rates control. Tot i que els premis (menjar) o càstigs (xoc elèctric) provocaven respostes normals, sota l'efecte de la droga, l'animal no semblava motivat per aconseguir el premi o evitar el càstig. Aquesta mena d'assajos comportamentals són els que es fan servir ara com ara per a determinar les propietats neurolèptiques o antipsicòtiques d'un fàrmac en animals experimentals.

Però, en aquells temps, aquests resultats no se sabien interpretar. Senzillament, indicaven que la clorpromazina tenia efectes centrals (sobre el cervell), era un psicofàrmac. Conscient d'aquests efectes psicofarmacològics, Charpentier va enviar mostres de clorpromazina al cirurgià de la marina francesa Henri-Marie-Léon Laborit, qui va administrar el fàrmac (així, sense permisos ni consentiment informat) als seus pacients. L'objectiu de Laborit era aconseguir un estat d'hibernació o hipotèrmia que reduïra possibles complicacions postoperatòries. L'efecte esperat no va ocórrer, però els pacients mostraven una espècie d'apatia o desinterès que els tranquil·litzava sense donar-los massa somnolència, contràriament al que passava amb els barbitúrics (els tranquil·litzants de l'època) que donaven molta son. Laborit va convèncer els seus col·legues del servei de psiquiatria de l'hospital militar de Val-de-Grâce de Paris que tractaren amb clorpromazina un pacient de 24 anys (Jacques Lh.), psicòtic maníac molt agitat, incontrolable per les seues al·lucinacions i deliris. La injecció intravenosa de 50 mg del fàrmac va tenir un efecte tranquil·litzador

immediat, però transitori. Tot ajustant les dosis, els metges mantenien el pacient tranquil però despert, de manera que podia alimentar-se, netejar-se i vestir-se per si mateix. Per això, al llarg de les següents setmanes els metges li van administrar clorpromazina continuadament. Al cap de 20 dies, la millora era tal que van poder donar l'alta el pacient, aparentment curat de la seua psicosi. S'havia descobert el primer neurolèptic. Els assajos posteriors van demostrar que l'administració continuada de clorpromazina o haloperidol (un altre neurolèptic desenvolupat i comercialitzat anys després) eliminava les al·lucinacions i els deliris dels malalts amb psicosi.

Evidentment, aquests estudis no serien possibles avui en dia. Cap comitè d'ètica donaria permís per a un assaig clínic com aquest. No hi havia cap indicatiu que aquests fàrmacs tingueren efectes neurolèptics. Va ser mera casualitat. Es desconeixien els possibles efectes secundaris (per exemple, els problemes motors) els quals van sorgir immediatament. I, de fet, els resultats no eren explicables amb els coneixements de l'època.

2.2. Farmacologia dels fàrmacs antipsicòtics i la naturalesa de l'esquizofrènia

Van ser necessàries dècades de recerca per a elaborar una hipòtesi plausible sobre la base dels efectes antipsicòtics dels neurolèptics clàssics, com ara la clorpromazina i l'haloperidol. Mitjançant estudis experimentals bàsics *in vitro* i amb rosegadors, a finals dels anys 70, es va concloure que els antipsicòtics clàssics són antagonistes del neurotransmissor dopamina (inhibeixen o disminueixen el seu efecte) i que el seu efecte antipsicòtic està relacionat amb la seua afinitat pels receptors de la dopamina de tipus 2 o receptors D_2 . Com més alta és aquesta afinitat, menor és la dosi efectiva (Seeman i altres, 1976).

D'aquest fet es va deduir que l'esquizofrènia i les psicosis eren causades per un excés d'activitat dels sistemes dopaminèrgics que es compensava amb antagonistes de dopamina, fet que es coneix com la *hipòtesi de la dopamina* de l'esquizofrènia. No obstant això, hi ha dades que confirmen i dades que contradiuen aquesta hipòtesi: *a)* en condicions basals, el cervell de pacients esquizofrènics presenta un percentatge més elevat de receptors D_2 ocupats per dopamina que el cervell d'individus sans: sembla que l'activitat dopaminèrgica està incrementada en l'esquizofrènia; *b)* en el líquid cefaloraquídi dels malalts d'esquizofrènia hi ha menys dopamina i els seus metabòlits que en el d'individus sans: sembla que hi ha menys dopamina actuant en el cervell esquizofrènic que en el sa.

Les idees actuals de la malaltia suggereixen que l'esquizofrènia és una alteració del desenvolupament amb malformació cerebral apreciable amb estudis de neuroimatge. Comparant cervells de germans bessons, un dels quals és esquizofrènic i l'altre no, s'observa que en l'esquizofrènia hi ha dilatació dels ventricles cerebrals i disminució de la substància grisa del còrtex prefrontal, incloent-hi una reducció de l'arbre dendrític de les seues neurones i de la densitat d'espines d'aquestes. Això suggereix una atròfia general de parts del cervell esquizofrènic, una alteració del desenvolupament cerebral, tal vegada desencadenada per experiències o processos ocorreguts durant la infància tardana o adolescència (estrès, pubertat). Aquesta alteració morfològica ve acompanyada d'una funció disminuïda de l'escorça prefrontal dorsolateral durant l'execució de tasques cognitives (capítol 62 de Kandel i altres, 2013).

Aquesta malformació afecta diversos sistemes neuroquímics, no sols el dopaminèrgic. Així, drogues dissociatives com ara la fenciclidina (coneguda popularment com a «pols d'àngel»), que produeixen brots psicòtics, actuen antagonitzant els receptors del glutamat. Una alteració del desenvolupament del còrtex frontal provocaria una disfunció de les neurones glutamatèrgiques corticals que controlen els sistemes dopaminèrgics, alteraria la funció d'aquests, i causaria la psicosi (Javitt, 2007). Els antipsicòtics corregeixen les fabulacions i al·lucinacions derivades de la disfunció dopaminèrgica secundària, però no tracten la causa primària de la malaltia, probablement situada en zones del còrtex frontal dorsolateral que controlen els sistemes dopaminèrgics. I, segurament, l'efecte terapèutic no el produeix directament la seua acció antidopaminèrgica, sinó que la inhibició continuada dels sistemes dopaminèrgics provoca una sobreproducció compensatòria de receptors de dopamina, la qual cosa corregiria la simptomatologia. Això explica que l'efecte terapèutic dels neurolèptics no siga immediat, sinó que es requerisquen dues o tres setmanes de tractament perquè les al·lucinacions i deliris remeten.

2.3. Riscos i beneficis dels psicofàrmacs

La història del descobriment dels antipsicòtics clàssics il·lustra el paper que ha tingut l'atzar i la casualitat en la investigació clínica en psiquiatria. L'acció farmacològica antidopaminèrgica dels neurolèptics es va descobrir després de vint anys d'ús sistemàtic d'aquests per a tractar la psicosi. Això va permetre elaborar, a posteriori, una hipòtesi sobre la naturalesa de l'esquizofrènia com una alteració de l'equilibri químic dels sistemes dopaminèrgics cerebrals. Estudis posteriors han demostrat que aquesta hipòtesi no és completament correcta, però aquestes drogues es continuen utilitzant, tot i que, com veurem, tenen molts riscos i efectes secundaris, i la seua eficàcia és sols parcial.

Els pacients que segueixen el tractament sovint presenten problemes motors semblants a parkinsonismes, dificultats de moviment i manca d'expressivitat facial, atribuïts a la inhibició de la via dopaminèrgica nigroestriatal, la qual degenera en la malaltia de Parkinson. En alguns casos, els efectes són més seriosos, en desenvolupar-se discinèsia tardana, un trastorn neurològic amb expressió incontrolable de moviments, corees o tics complexos a la cara, les extremitats o el cos. La raó no es coneix, però és possible que la cause una adaptació de les cèl·lules a la neurotransmissió dopaminèrgica disminuïda, ja que els símptomes remeten transitòriament en augmentar la dosi, i empitjoren en suspendre el tractament. Afortunadament, no és molt freqüent, i des de fa dècades es poden fer servir fàrmacs alternatius no dopaminèrgics, els anomenats neurolèptics atípics, que donen bons resultats sense provocar símptomes motors.

A aquest llistat d'inconvenients dels antipsicòtics clàssics, cal afegir-hi que no tenen efectes immediats, que són mal acceptats pels malalts i que no alleugen tots els símptomes de l'esquizofrènia. Són efectius amb els anomenats símptomes positius (al·lucinacions i deliris) però no amb els negatius (manca de motivació, activitat i parla, anhedonia i falta de reactivitat emocional), ni amb les alteracions de la cognició associades amb la hipofunció del còrtex prefrontal. Aleshores, per què es continuen fent servir aquests fàrmacs? Per què no es retiren del mercat? La resposta és que l'esquizofrènia és terrible, i els beneficis dels antipsicòtics superen els perjudicis. Prèviament al descobriment dels antipsicòtics, els

malalts mentals romanien de per vida en manicomis, sovint deshumanitzats (qui no recorda les terribles escenes d'*Algú va volar sobre el niu del cucut?*) atès que la seua malaltia no sols destruïa la seua vida (un 5% dels esquizofrènics se suïciden) sinó també la del seu entorn familiar. Els malalts no tractats difícilment s'adapten a un entorn laboral i, com a conseqüència, en un alt percentatge es converteixen, encara avui en dia, en vagabunds. Les estadístiques indiquen que, als Estats Units d'Amèrica, el 30% dels ingressos hospitalaris estan encara relacionats amb l'esquizofrènia. Tot i els evidents riscos i problemes, els fàrmacs antipsicòtics són una taula de salvació per al malalt mental i la seua família.

3. L'ús de drogues excitants per al tractament del TDAH

Els psicofàrmacs excitants, l'amfetamina i la cocaïna entre aquests, es fan servir amb finalitat recreativa i terapèutica. Farmacològicament, aquestes drogues excitants es caracteritzen per inhibir la recaptació de la dopamina i, en menor mesura, d'altres monoamines (adrenalina i noradrenalina i/o serotonina). Això provoca una potenciació inespecífica de les sinapsis monoaminèrgiques. Els fàrmacs amfetamínicos són, per tant, agonistes dopaminèrgics inespecífics (potencien per igual l'activació de tots els receptors de la dopamina).

El fàrmac amfetamínic més utilitzat amb finalitats terapèutiques és el metilfenidat (MF). El MF és molt útil per al tractament de la narcolèpsia, una malaltia rara consistent en una son irreprimitible incompatible amb gran part de les activitats de la vida. Però, sens dubte, la principal aplicació terapèutica del MF és el tractament del TDAH. Aquesta darrera aplicació és la responsable de l'increment de prescripcions d'aquest fàrmac en un 65% en el trienni 2008-11, la qual cosa va provocar una despesa pública d'uns 70 milions d'euros en 2011 a tot l'Estat espanyol (Palomino i altres, 2015). Els (neuro)pediatres prescriuen amb freqüència creixent MF a infants en edat escolar (de vegades des dels cinc o sis anys).

L'acció farmacològica del MF fa preveure que, a més de l'efecte terapèutic sobre el TDAH (l'increment de la concentració), els amfetamínicos també produeixen supressió de la fam i del son (acció sobre circuits hipotalàmics i tegmentals pòntics específics), alteracions de la percepció olfactiva (efectes en els glomèruls dels bulbs olfactors), alteracions de la motivació, amb altes probabilitats de conductes addictives a dosis elevades (accions sobre les vies tegmentoestriatal i mesolímbica), i alteracions motrius com la hiperlocomoció, tics o estereotípies (moviments repetitius més o menys complexos) o conductes compulsives (accions sobre les vies nigroestriatal, tegmentoestriatal i mesolímbica). A causa de l'efecte antipsicòtic dels antagonistes de dopamina, és esperable que els agonistes puguen tindre un efecte propticòtic. Tot i que les dosis terapèutiques són baixes i l'ús de presentacions d'alliberament lent pot disminuir-los, els possibles efectes secundaris són suficientment perillosos i greus per a obligar-nos a tenir molta cura en l'administració de MF a nens (i adults).

Lògicament, aquests riscos han estat avaluats curosament. El treball més exhaustiu en aquesta línia és l'informe del NICE britànic (*National Institute for Health & Clinical Excellence*, 2007; revisat en 2013). El llistat d'efectes secundaris del MF enumerats en aquest informe inclou els indicats en el paràgraf anterior, així com l'augment de la pressió arterial i el risc d'aparició de crisis epilèptiques, la qual cosa recomana excloure els xiquets amb antecedents d'epilèpsia dels tractaments amb MF.

Ja hem vist, però, com alguns dels efectes dels psicofàrmacs no són immediats, sinó que, com en el cas de l'acció terapèutica dels antipsicòtics i antidepressius, apareixen després de setmanes de tractament, probablement a causa de la resposta plàstica del cervell a l'exposició continuada a la droga. Això implica riscos addicionals dels tractaments crònics, la possible existència d'efectes secundaris a llarg termini, difícils d'avaluar. L'informe del NICE explicita aquests riscos (pàg. 231): «Malgrat la gran quantitat de bibliografia que indica beneficis a curt termini de la medicació estimulants en infants amb TDAH..., encara és poc clar si l'equilibri risc-benefici recomana un tractament a llarg termini». Davant aquesta incertesa, ens proposem recórrer a dades experimentals en rosegadors per a explorar l'efecte del tractament crònic amb amfetamínics, incloent-hi el MF.

3.1. Efectes a llarg termini de drogues excitants en rosegadors: sensibilització

Des de fa vint anys, se sap que les amfetamines i la cocaïna, administrades crònicament, provoquen canvis a llarg termini de la resposta a aquests productes, fet que es coneix com a *sensibilització*. En concret, després de l'exposició continuada a aquestes drogues i d'un període d'abstinència, una única dosi de la droga provoca una resposta d'hiperlocomoció exagerada (l'animal es mou molt més que si prèviament no s'havia exposat continuadament a la droga; Figura 1):

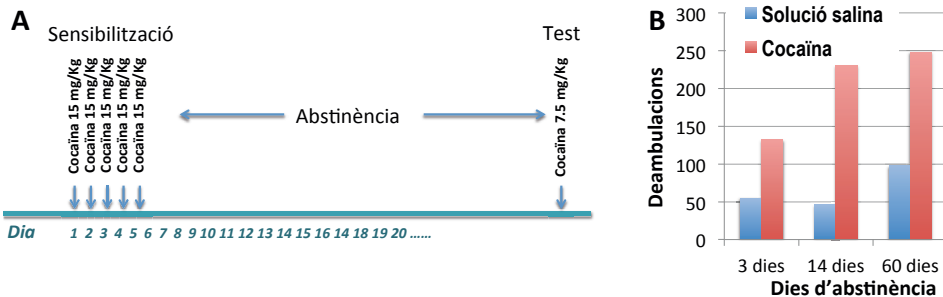


Figura 1. Resultats de l'assaig amb drogues excitants en rosegadors.

Com indica la figura 1, l'administració de cocaïna durant cinc dies provoca sensibilització fins i tot després de dos mesos d'abstinència, més d'una desena part de la vida de la rata. Altres estudis indiquen que l'amfetamina té efectes semblants (Nelson i Killcross, 2006). La pregunta és si el MF també desencadena canvis a llarg termini que donen lloc a una sensibilització comportamental.

3.1.1. Metilfenidat, còrtex prefrontal i predisposició a la depressió

Lee i altres (2008) administraren 2,5 mg/kg de MF durant sis dies a rates adultes (una dosi equivalent neuroquímicament a la utilitzada en teràpia infantil de TDAH; Volkow i altres, 2001) i observaren que el MF provoca sensibilització mitjançant alguna modificació

duradora de la funció de l'escorça prefrontal (les lesions del còrtex prefrontal impedeixen la sensibilització). La naturalesa d'aquest canvi es desconeix, i no està clar si és beneficiós (augment d'atenció) o responsable d'efectes secundaris indesitjables.

Estudis posteriors han aclarit en part aquest assumpte. Carlezon i altres (2003) administraren MF en dosis terapèutiques durant 15 dies a rates preadolescents (20-35 dies d'edat) i analitzaren el comportament dels animals un mes després, ja adultes. Els resultats indicaven un efecte beneficiós, una aparent disminució del valor reforçant de la cocaïna (que contradirem després), i un de perjudicial: les rates tractades mostraven símptomes de depressió en l'anomenat test de natació forçada. Aquest test consisteix a forçar les rates a nadar: se'ls col·loca en un tub amb aigua del qual no poden eixir. Les rates normals naden durant molt de temps i proven d'escalar les parets per a fugir. En canvi, les rates depressives es rendeixen aviat, deixen de nadar i escalar, i romanen immòbils flotant en l'aigua. Els antidepressius augmenten el temps de natació i els intents de fugida, per la qual cosa la natació forçada és el test estàndard de l'efecte antidepressiu de drogues. Els resultats de Carlezon i altres (2003) suggereixen que el tractament crònic amb MF durant l'edat prepuberal afavoreix la depressió en la vida adulta. Això pot quadrar amb una modificació a llarg termini de la funció prefrontal, ja que la hipoactivitat de l'escorça prefrontal és la base de la depressió i d'altres alteracions de l'estat d'ànim (capítol 63 de Kandel i altres, 2013).

3.1.2. Drogues amfetamíniques i l'establiment de conductes obsessives

Amb la utilització d'un protocol de sensibilització amb D-amfetamina durant set dies (2 mg/kg diaris), Nelson i Killcross (2006) van descobrir un altre efecte dels amfetamínics. Els animals, rates adultes, es van entrenar en una tasca instrumental: si abaixaven una palanca, obtenien de premi gotes de líquid endolcit i aromatitzat. Els animals sensibilitzats abaixaven la palanca com els animals control (els quals havien rebut injeccions diàries de solució salina durant set dies) per a obtenir el premi, la qual cosa demostra que la sensibilització no impedia l'aprenentatge ni les propietats de reforç del premi.

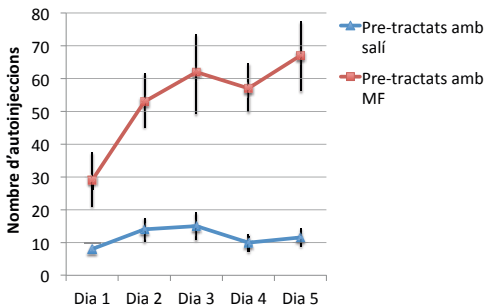
Aleshores, els autors sotmeteren els animals a dues maneres de devaluació del premi: *a)* abans del test instrumental els animals tenien accés a tot el líquid endolcit i aromatitzat que desitjaven fins que se saciaven (sadolament selectiu); *o b)* abans del test instrumental, els investigadors donaven el premi als animals, seguit de la injecció de LiCl, una substància que provoca nàusees, amb la qual cosa el premi s'associava al malestar, i es provocava un rebuig del premi (aversió condicionada a sabors). Els animals control no abaixaven la palanca per a obtenir el premi si havia estat devaluat. Però els animals sensibilitzats seguien abaixant la palanca fins i tot si el premi havia esdevingut aversiu per devaluació. Els autors interpreten aquests resultats com a indicadors que la sensibilització amb amfetamínics provoca la formació d'associacions estímulo-resposta inflexibles, respostes obsessivocompulsives (abaixar la palanca) que es produeixen fins i tot si les conseqüències són indesitjables (un premi que ha esdevingut aversiu).

Tot i que, fins on nosaltres sabem, no s'ha replicat aquest experiment amb MF, els resultats són una seriosa advertència que el tractament crònic amb estimulants amfetamínics pot facilitar l'aparició de respostes obsessivocompulsives.

3.1.3. Metilfenidat i vulnerabilitat a l'addicció

I acabem amb la discussió d'un altre efecte secundari preocupant del tractament amb MF. Els amfetamínics, com a inhibidors de la recaptació de dopamina, són drogues molt addictives. Ho són l'amfetamina, les metametamines (drogues de disseny) i la cocaïna. Ho és també el MF, tot i que les baixes dosis emprades i l'ús de presentacions d'alliberament lent disminueixen el risc d'addicció. L'estudi NICE (2013) suggereix una possible relació entre el TDAH i l'abús de substàncies addictives, tot i que no assenyalava cap relació amb l'ús terapèutic de MF. No obstant això, en les rates s'ha demostrat que la sensibilització de MF incrementa la vulnerabilitat a autoadministrar-se cocaïna.

Brandon i altres (2001) administraren MF en dosis terapèutiques (2 mg/kg/dia) durant set dies a rates adolescents (quatre setmanes d'edat). Dues setmanes després introduïen els animals en una caixa amb dues palanques: si abaixaven la palanca de control, rebien una injecció intravenosa de solució salina; si abaixaven l'altra, rebien una quantitat molt petita de cocaïna (75 µg).



En aquesta situació, els animals pretractats amb MF s'autoadministraven cocaïna moltes més vegades que els pretractats amb solució salina (Figura 2), i ho feien de manera mantinguda al llarg de dies successius. Els autors interpreten aquestes dades com a indicadors que el MF augmenta la vulnerabilitat dels animals a esdevenir addictes a la cocaïna.

Figura 2. Resultats de l'assaig amb metilfenidat sobre vulnerabilitat a l'addicció en rosegadors.

3.2. TDAH i metilfenidat: una visió crítica des de la neurociència

A la vista d'aquestes dades, cal repensar-se l'ús de MF per al tractament del TDAH. Com a mínim, és necessari avaluar l'efecte real del tractament crònic amb MF durant la infància, en un estudi longitudinal fins a l'edat adulta. Aquestes reflexions no són noves, però. En 1999 el grup cooperatiu MTA (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*) va dur a terme un estudi d'aquesta mena. En principi, l'MTA es va centrar en l'eficàcia del tractament analitzant una cohort inicial de 579 nens i nenes diagnosticats (de 7 a 9 anys), que es van distribuir en tres grups de tractament més un grup control:

- Tractament amb MF solament, amb dosis ajustades mitjançant avaluació a doble cec de l'efecte i avaluació d'efectes secundaris per part dels progenitors.
- Teràpia conductual intensiva (formació dels pares, intervenció amb els nens a l'escola i a un campus d'estiu especialitzat).
- Tractament combinat, MF més teràpia conductual intensiva.

- Tractament comunitari estàndard, com a grup control, el qual rebia un tractament no controlat per part del sistema de salut i/o de serveis socials.

Un primer article exposava els resultats de l'avaluació continuada dels nens per professionals durant els 14 mesos de l'assaig (MTA, 1999). En un segon article, Jensen i altres (2007) van fer un seguiment de la cohort de nens una vegada acabat l'assaig, fins als tres anys després de l'inici. Al cap de 14 mesos, la resposta als tractaments amb MF (medicament i combinada) era millor, tot i que els tractaments amb teràpia conductual (teràpia conductual i combinada) donaven més satisfacció parental. Al cap de 36 mesos, el resultat dels grups de tractament s'havia igualat. L'estudi longitudinal de la cohort de l'MTA després de vuit anys no dona resultats millors (Molina i altres, 2009): «El tipus o intensitat del tractament durant 14 mesos en la infància [...] no prediu el funcionament 6-8 anys després. Per contra, el pronòstic està relacionat amb l'evolució inicial dels símptomes del TDAH, independentment del tipus de tractament». És a dir, l'eficàcia real del tractament és dubtosa a llarg termini, la qual cosa ens hauria de fer encara més curiosos en l'avaluació de l'equilibri cost-benefici de l'ús de MF per tractar el TDAH.

Hem d'acabar, per força, amb una reflexió sobre l'abast real del TDAH. Segons l'OMS, la prevalença mundial és del 5,3%, i d'un 5-7% a Espanya (Ministeri de Sanitat). Al Regne Unit les dades són disperses per als xiquets (3,62%) i les xiquetes (0,85%); suggereixen diferències intersexuals. Als EUA hi ha diferències notables entre grups ètnics, 5,65% en afroamericans, 4,33% en blancs anglosaxons i 3,06% en hispans. Però hi ha països, com ara Mèxic i Colòmbia, on la prevalença assoleix el 15-19%. Fins i tot un 5% de prevalença és una xifra que ens fa pensar en una pandèmia de TDAH. Però el que aquestes dades indiquen és que, segurament, els criteris diagnòstics no són homogenis i que, almenys a determinats països (al nostre?) hi ha una tendència a sobrediagnosticar el trastorn. Això està relacionat, sens dubte, amb la subjectivitat dels criteris diagnòstics. Copie l'enunciat A-1 (desatenció) de la versió en castellà del DSM-IV: «Presenta seis o más de los siguientes síntomas de falta de atención durante al menos 6 meses con una intensidad superior a la que normalmente manifiestan las personas de su misma edad».

L'avaluació es basa en un llistat de símptomes amb una redacció deliberadament ambigua que dificulta l'avaluació objectiva: «*No suele prestar atención a los detalles*», «*Le cuesta mantener la atención en tareas o actividades de tipo lúdico*», «*Le resulta complicado organizar tareas y actividades*». El qüestionari és transparent: és clar que respondre «sí» comporta diagnòstic de TDAH. I, en la vida real, el qüestionari el responen els pares o els mestres (Cardo i altres, 2007). Dit d'una altra manera, normalment el diagnòstic es fa vicàriament, a través d'un avaluador adult interposat al qual se li pressuposa coneixement de la conducta del nen, així com del comportament «normal» dels nens de la seua edat, i imparcialitat. Aquest últim és un punt crític, perquè el diagnòstic positiu sol implicar beneficis per a l'avaluador, pares (que es veuen reforçats quan se'ls acredita que no hi ha responsabilitat parental educativa, que es tracta d'una malaltia del nen) i mestres (possibilitat d'obtenir reforç educatiu a l'aula). I, en la mesura en què es recepte mediació, farmàcies i companyies farmacèutiques també se'n beneficien. Hi ha beneficis per a tots, excepte, tal vegada, per als nens.

En neurociència de la conducta no s'acceptaria mai un estudi que no estiguera basat en l'avaluació directa del comportament, mitjançant la quantificació per un observador objectiu

i ignorant de les condicions de l'experiment. No és fàcil d'entendre que per a un diagnòstic que pot comportar un tractament crònic de nens amb psicofàrmacs amb possibles efectes secundaris a curt i possiblement a llarg termini, es facen servir criteris menys exigents que en neurociència experimental.

BIBLIOGRAFIA

- BAN, T.A. (2007): «Fifty years chlorpromazine: a historical perspective», *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), 495–500.
- BRANDON, C.L. i altres (2001): «Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats», *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 651-661.
- CARDO, E. i altres (2007): «Valor predictivo de los criterios del DSM-IV en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus diferencias culturales», *Revista de Neurologia*, 44 (Supl. 2), 19-22.
- CARLEZON, W.A. i altres (2003): «Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats», *Biological Psychiatry*, 54, 1330-1337.
- JAVITT, D.C. (2007): «Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, n-methyl-d-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions», *International Review of Neurobiology*, 78, 69-108.
- JENSEN, P.S. i ALTRES (2007): «3-year follow-up of the NIMH MTA study», *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 989-1002.
- KANDEL, E.R. i altres (2013): *Principles of Neural Science*, New York, McGraw-Hill Medical.
- LEE, M.J. i altres (2008): «Methylphenidate sensitization is prevented by prefrontal cortex lesion», *Brain Research Bulletin*, 76, 131-140.
- MOLINA, B.S.G. i altres (2009): «The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study», *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 484-500.
- MTA CO-OPERATIVE GROUP (1999): «A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder», *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (2007, 2013): «Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults», *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*, London, British Psychological Society.
- NELSON, A. i S. KILLCROSS (2006): «Amphetamine exposure enhances habit formation». *Journal of Neuroscience*, 26, 3805-3812.
- PALOMINO, M.D. i altres (2015): «Análisis del consumo de metilfenidato y atomoxetina en Andalucía desde 2008 a 2011 y comparativa con el consumo en España en el mismo periodo», *Farmacéuticos Comunitarios*, 6 (Supl. 1).
- SEEMAN, P. i altres (1976): «Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors», *Nature*, 261, 717-719.
- VOLKOW, N.D. i altres (2001): «Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increases extracellular dopamine in the human brain», *Journal of Neuroscience*, 21, 121.

BIONOTA**Ferran Martínez-Garcia**

Nascut a Borriana el 1961, és Catedràtic de Fisiologia a l'UJI on imparteix, entre d'altres, els continguts d'Histologia del Grau de Medicina. Doctor per la UVEG (1988), va fer estades postdoctorals a la Vrije Universiteit d'Amsterdam i al Departament de Neurociències de la Universitat del País Basc. En retornar, va fundar el Laboratori de Neuroanatomia Funcional Comparada de la UVEG. La investigació del seu grup intenta aclarir les bases cerebrals de la conducta i els seus trastorns, tot centrant-se en l'amígdala, el centre neural de les emocions i dels comportaments socials motivats. El resultat són uns 80 articles i capítols de llibre en editorials internacionals de prestigi, i la formació d'investigadors doctorals que ara treballen en diverses universitats i centres d'investigació a l'Estat i a l'estranger. Ha estat director i fundador del Màster Oficial en Neurociències Bàsiques i Aplicades i del Doctorat de Neurociències de la UVEG. Actualment continua les seues investigacions a la UJI, col·laborant amb investigadors de diverses universitats espanyoles i universitats i centres d'investigació del Regne Unit, Alemanya i França.

La genètica de la pigmentació humana i de la predisposició al càncer de pell

BÁRBARA HERNANDO (hernandb@uji.es)
CONRADO MARTÍNEZ-CADENAS (ccadenas@uji.es)
Universitat Jaume I

1. El càncer de pell

El càncer de pell és una de les neoplàsies més comunes a tot el món (Scherer i Kumar, 2010). La transformació de diverses cèl·lules epidèrmiques dóna lloc a diversos tipus de neoplàsies cutànies, les quals es classifiquen en dues categories principals: el melanoma cutani, el qual s'origina de la transformació dels melanòcits, i el càncer de pell no melanoma, que sorgeix d'altres cèl·lules epidèrmiques, principalment dels queratinòcits. Depenent de la capa epidèrmica d'origen, els càncers de pell de tipus no melanoma se subdivideixen en carcinomes de cèl·lules basals (BCC) i carcinomes de cèl·lules esquamoses (SCC). El càncer de pell no melanoma és el tipus de càncer notablement més comú en poblacions caucàsiques; encara que, atesa la seua benignitat, no sol presentar complicacions clíniques. No obstant això, el melanoma és un dels càncers que més malignitat presenta, sobretot en persones menors de 35 anys, en les quals ja és el segon càncer més comú després del càncer de mama.

Els principals factors etiològics associats amb la predisposició a qualsevol tipus de càncer de pell són de caràcter ambiental, com ara la ubicació geogràfica i l'exposició al sol, i de caràcter genètic, factors hereditaris que defineixen la variació en els trets de la pigmentació de la pell. La melanina de la pell, produïda com a resposta a l'exposició als raigs UV, protegeix el DNA del nucli de les cèl·lules i impedeix que aquesta radiació produísca dany cel·lular (Scherer i Kumar, 2010).

El risc ambiental més gran per al desenvolupament de càncer de pell és l'exposició solar. No obstant això, en el cas del melanoma, la contribució de l'exposició solar recurrent continua sense estar clara. En els carcinomes espinocel·lulars o basocel·lulars les lesions solen aparèixer en àrees del cos exposades de manera habitual a la llum solar, tals com la cara, o el dors de la mà i el braç, i són més habituals en persones que treballen al sol. Tanmateix, el melanoma sol aparèixer en zones del cos no fotoexposades, és a dir, que habitualment estan cobertes per la roba. En l'actualitat aquest fet aparentment paradoxal s'atribueix a lesions causades per una exposició solar intensa i aguda de manera intermitent, per exemple, en períodes de vacances.

Els efectes nocius de la radiació UV en la pell són danys cel·lulars directes i alteracions en la funció immunològica, els quals produeixen eritemes (lesió cutània inflamatòria per cremada solar), immunosupressió, mutacions genètiques i estrès oxidatiu, danys que tenen un paper important tant en el fotoenvelliment de la pell com en el desenvolupament del càncer de pell (Narayanan i altres, 2010).

El risc de patir càncer de pell a causa de l'exposició al sol és afavorit per certs trets de pigmentació, determinats genèticament, com ara tenir el color de pell clara, els ulls blaus o verds, el cabell ros o roig, així com tenir moltes pigues. A més, la mala resposta de la pell a l'exposició al sol, amb l'aparició de cremades i la impossibilitat de bronzejat, és també un indicador d'una major susceptibilitat al càncer de pell, sobretot al melanoma. En individus amb trets de pigmentació més foscos i amb millor tolerància al sol, la incidència de neoplàsies cutànies és menor a causa del nivell més elevat de melanina epidèrmica, la qual exerceix com a factor fotoprotector, capaç d'absorbir la radiació UV (Liu i altres, 2013; Rijken i altres, 2004; Scherer i Kumar, 2010).

A més, s'ha descrit un gen les mutacions del qual estan associades a melanoma familiar hereditari, el gen *CDKN2A*, un gen supressor tumoral que codifica la proteïna p16. En aproximadament el 35-40% dels casos de melanoma familiar, es troba una mutació en aquest gen (Goldstein i altres, 2005).

2. La pigmentació humana

Tant la variació en la pigmentació humana com la sensibilitat a la llum solar són atribuïbles a diferències que afecten el nombre, grandària i distribució dels melanosomes produïts, i al tipus de melanina sintetitzada; ja que el nombre de melanòcits no varia en humans (Liu i altres, 2013). En pell clara poc pigmentada, els melanosomes tendeixen a agrupar-se al voltant del nucli dels queratinòcits, mentre que en la pell fosca, altament pigmentada, els melanosomes es distribueixen uniformement dins de les cèl·lules. La pigmentació humana està determinada principalment per la quantitat i el tipus de melanina en l'epidermis, l'iris i el cabell. Les dues formes de melanina cutània són l'eumelanina, un polímer insoluble negre-marró, i la feomelanina, polímer roig-marró compost d'unitats de benzotiazina que, en gran manera, és responsable del cabell roig i les pigues (Scherer i Kumar, 2010).

2.1. La ruta de la pigmentació

La síntesi del tipus de melanina està influenciada per la radiació UV i controlada genèticament (Simon i altres, 2009). La radiació UV estimula l'expressió de la propiomelanocortina (POMC), polipèptid precursor de l'hormona estimulants dels melanòcits (α -MSH) i de l'hormona adrenocorticotròpica (ACTH). D'altra banda, la radiació solar també estimula la producció d'endotelina-1 i POMC en els queratinòcits, que poden actuar de manera paracrínia en l'estimulació dels melanòcits.

La unió d' α -MSH al receptor de melanocortina 1 (MC1R) influeix positivament en la ruta de la pigmentació. MC1R és una proteïna que s'expressa en la superfície dels melanòcits que, en ser estimulada per α -MSH, incrementa el nivell d'AMPc (monofosfat d'adenosina cíclic), molècula que s'uneix a la regió reguladora de la proteïna quinasa A (PKA) que es transloca al nucli del melanòcit i regula positivament la transcripció de MITF, un factor de transcripció. La inducció resultant de MITF condueix a l'expressió de les proteïnes relacionades amb la pigmentació: TYR (tirosinasa), TYRP1 (proteïna relacionada amb la tirosinasa 1) i DCT (dopacrom tautomerasa). TYR és l'enzim limitant

en la melanogènesi, i és crucial per a la síntesi de tots dos tipus de melanina (Figura 1). Mentre que l'activitat basal de TYR produeix feomelanina, la síntesi d'eumelanina requereix un augment de l'activitat de l'enzim. TYRP1 i DCT estan únicament implicades en l'eumelanogènesi.

Contràriament a α -MSH, el pèptid de senyalització agouti (ASIP) antagonitza la funció del receptor de membrana MC1R, en desplaçar l'equilibri cap a la síntesi de feomelanina a través de la reducció dels nivells de TYR (Figura 1) (Scherer i Kumar, 2010).

Encara que no estiguen involucrats directament en la síntesi de melanina, hi ha altres gens implicats en la pigmentació, els quals codifiquen proteïnes amb un paper crític en la gènesi i maduració del melanosoma, mitjançant la regulació del transport de petites molècules i ions a l'interior d'aquest (SLC45A2, SILV, OCA2, SLC24A4, SLC24A5). A més, hi ha altres gens que intervenen en el control del transport i la transferència dels melanosomes als queratinòcits circumdants, com per exemple MYO5A, MYO7A, RAB27A o HPS1 (Figura 1) (Yamaguchi i Hearing, 2009).

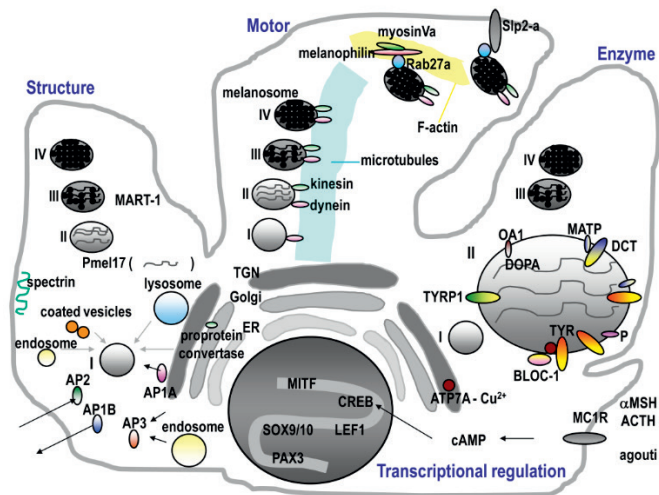


Figura 1. Factors que intervenen en la regulació de la pigmentació dins del melanòcit (Yamaguchi i Hearing, 2009).

2.2. Variants genètiques que influeixen en la pigmentació humana

Variacions genètiques en els gens que codifiquen proteïnes implicades en la via de pigmentació han estat associades a característiques fenotípiques com ara el color de pell, color del cabell, color dels ulls, pigues i sensibilitat a la radiació solar, però també amb el risc de diversos tipus de càncer de pell. Els trets de pigmentació són de caràcter poligènic, és a dir, estan influenciats per moltíssims gens amb efectes relativament reduïts. A més, al·lels associats a fenotips pigmentaris de risc (pell clara, cabell ros o roig, ulls blaus o verds, i pigues) i de sensibilitat al sol (cremades i lentígens solars), també s'han correlacionat amb el risc de càncer de pell.

2.2.1. MC1R

El gen MC1R, gen clau en la ruta de la pigmentació, ha estat objecte d'una intensa recerca a causa de l'evident i directa associació que té amb la pell clara i el cabell roig. Aquest receptor té com a principals lligands α -MSH i a ACTH, molècules que estimulen la proliferació i la melanogènesi en els melanòcits. Entre els seus lligands amb funció antagonista, cal destacar la ja esmentada proteïna agouti. També les hormones sexuals semblen tenir un paper modulador d'aquest receptor.

La seqüenciació del gen que codifica per a aquest receptor ha permès identificar l'existència de més de cent variants al·lèliques no conservatives, descrites en poblacions caucàsiques (Gerstenblith i altres, 2007). Algunes d'aquestes mutacions afecten el risc de càncer de pell, via alteracions en la pigmentació, i també per la seua influència en altres processos (Robinson i altres, 2010). Anàlisis funcionals mostren que variacions en MC1R limiten l'estimulació de la via de pigmentació a causa d'una incompleta unió entre el receptor i el seu lligand (α -MSH), d'això resulta un descens de l'activitat de l'enzim tirosinasa i en la síntesi de feomelanina, la qual és responsable del fenotip de pell clara i cabell roig (Beaumont i altres, 2005).

MC1R és un gen altament polimòrfic, i és de les poques regions genòmiques on hi ha molta més variació en poblacions europees i asiàtiques que a Àfrica. La majoria de les seues variants són relativament rares, però les seues freqüències varien entre les poblacions, i sembla que algunes es troben amb més freqüència en poblacions amb descendència del nord d'Europa. Sis variants del receptor han estat tradicionalment associades amb el fenotip de color de cabell roig, pell clara i pigues (variants RHC): D84I, R142H, R151C, R160W, I155T i D294H. Totes aquestes variants condueixen a la pèrdua parcial o completa de funció de MC1R, la qual cosa explica en gran part l'herència recessiva del cabell roig en els europeus. De la mateixa manera, altres tres variants més freqüents (V60L, V92M i R163Q) no han estat relacionades amb el fenotip associat a variants RHC, i han estat definides com a variants NRHC (variants no RHC).

Les variants de MC1R determinen el risc de càncer de pell, tant en melanoma com en càncer de tipus no melanoma (Ibarrola-Villava i altres, 2010; Matichard i altres, 2004; Scherer i Kumar, 2010). El risc de melanoma atribuïble al genotip de MC1R estaria determinat per la resposta de la pell a la radiació UV (cremades *versus* bronzejat). No obstant això, a més de la seua influència en la pigmentació humana i en l'alteració de la susceptibilitat a diferents tipus de càncer de pell, les variants en MC1R també semblen alterar la penetrància de mutacions en el gen CDKN2A en melanomes familiars (Goldstein i altres, 2005).

2.2.2. Altres determinants genètics

A més del gen MC1R hi ha altres gens claus en la síntesi de melanina que influeixen en la pigmentació humana. El gen ASIP codifica la proteïna agouti, un lligand de MC1R de 132 aminoàcids que antagonitza la funció del receptor transmembrana i inhibeix la síntesi d'eumelanina. Un polimorfisme localitzat en la regió 3'UTR del gen (A8818G) ha estat associat significativament al color de cabell fosc i ulls marrons (Kanetsky i altres, 2002). Estudis

funcionals han demostrat un descens en els nivells de la proteïna agouti en els melanòcits en portadors de la variant genètica derivada en comparació de la seqüència ancestral de consens. Com a conseqüència, l'efecte inhibitor d'ASIP es veu minvat, mentre que la síntesi d'eumelanina es veu incrementada, la qual cosa afavoreix la pigmentació fosca (Voisey i altres, 2006).

La tirosinasa és un enzim dependent de coure que catalitza els primers dos passos de la melanogènesi. L'activitat basal de l'enzim condueix a la síntesi de feomelanina, mentre que la generació d'eumelanina es produeix després d'un augment de l'activitat de la proteïna. S'ha vist que la quantitat d'enzim dins dels melanosomes sembla ser similar en els melanòcits d'individus de pell blanca i negra, no obstant això, l'activitat enzimàtica de TYR en individus de pell negra estaria multiplicada fins a deu vegades (Iozumi i altres, 1993). Mutacions en el gen TYR es relacionen tant amb variacions de pigmentació normal del color dels ulls, color del cabell i color de la pell, així com amb desordres de pigmentació com l'albinisme oculocutani tipus 1 (OCA1) (Oetting, 2000). Les variants R402Q, S192I i R402Q han estat associades amb pigmentació clara i una elevada sensibilitat de la pell a la radiació solar, a més de l'increment del risc al melanoma i al carcinoma basocel·lular. Aquestes variants polimòrfiques codifiquen una forma de tirosinasa que té la seua activitat catalítica reduïda (Sulem i altres, 2007).

El gen TYRP1 codifica una proteïna melanosomal que intervé en la síntesi d'eumelanina, però no de feomelanina. Mutacions en aquest gen causen una forma lleu d'albinisme oculocutani, OCA3, una malaltia que es caracteritza per tenir el cabell roig i la pell blanca. Polimorfismes en TYRP1 han estat consistentment associats amb la variació del color de l'iris, encara que també amb el color del cabell, com per exemple la variant de cabell ros a Melanèsia. A més, la variant polimòrfica rs1408799 ha estat associada positivament amb el risc a patir melanoma en diversos estudis independents, però no amb carcinoma basocel·lular i espinocel·lular (Nan i altres, 2009).

Un altre gen que modula la pigmentació humana és el gen OCA2. L'OCA2 codifica la proteïna P, una proteïna transmembrana implicada en la regulació del pH en el melanosoma, via el transport de molècules petites a l'interior d'aquest. Certes mutacions en OCA2 causen albinisme oculocutani tipus II, la forma més comuna d'albinisme. L'OCA2 és un gen altament polimòrfic que té influència en el color del cabell, de la pell i sobretot dels ulls, en les poblacions europees. L'OCA2 sembla ser el gen amb major influència en el color de l'iris humà, ja que s'ha vist que aquest gen determina fins al 75% de la variació en el color de l'iris en individus europeus (Zhu i altres, 2004). D'altra banda, diversos estudis, centrats a determinar la susceptibilitat al càncer cutani segons el genotip del gen OCA2, han demostrat que els portadors de certes variants, com per exemple R419Q, tenen significativament un risc més elevat de patir melanoma i carcinoma basocel·lular.

Els gens SLC45A2, SLC24A4 i SLC24A5 codifiquen per a proteïnes transportadores de soluts, associades a la membrana del melanosoma. Els tres transportadors estan involucrats en el procés de maduració del melanosoma. En els humans, les mutacions patogèniques en SLC45A2 causen albinisme oculocutani tipus IV (OCA4), les quals interrompen el processament de la tirosinasa i el tràfic de l'enzim a nivell post-Golgi. Altres variants, localitzades tant a la regió promotora com a la regió codificant del gen SLC45A2, han estat associades significativament amb la pigmentació fosca del cabell, epidermis i iris, i amb una protecció enfront del melanoma en poblacions del sud d'Europa (Ibarrola-Villava i altres, 2011).

Variacions en SLC24A4 i en SLC24A5 també han estat associades amb variació en trets de pigmentació humana i tolerància al sol. L'al·lel ancestral (A) del polimorfisme rs1426654 de SLC24A4 està en gran part fixat en poblacions d'origen africà, mentre que l'al·lel derivat (G) és comú en individus europeus de pell clara. Així doncs, portadors de genotips AG o GG tenen un color de pell molt clar, com a conseqüència d'un menor nivell de melanina, en comparació dels individus homozigots per a l'al·lel ancestral. A pesar que diversos polimorfismes en la seqüència de SLC24A4 han estat significativament relacionats amb variacions en la pigmentació humana, no sembla que modifiquen el risc a la predisposició a cap tipus de neoplàsia cutània. La variant Ala111Thr del gen SLC24A5 és un factor molt important en el to clar de la pell en europeus, i representa al voltant del 25-40% de la diferència del to de pell entre europeus i africans.

Finalment, el gen IRF4 codifica un factor que regula negativament la senyalització via receptors de tipus Toll, procés clau per a l'activació de la resposta innata i adaptativa del sistema immunològic. Encara que IRF4 s'expressa específicament en limfòcits, aquest factor ha estat detectat tant en melanoma maligne com en melanòcits normals. Un polimorfisme localitzat en la regió intrònica d'IRF4 (rs1220359) ha estat associat amb la presència de pigues, color de cabell, color de la pell, color d'ulls, nombre de nevus, i amb la resposta per bronzejat de la pell a la llum solar. Aquesta variant únicament és polimòrfica en els europeus, i mostra un gradient nord-sud en la distribució de la freqüència al·lèlica a tot Europa (Liu i altres, 2013).

3. Evolució dels trets de la pigmentació humana

La variació natural de la coloració de la pell depèn de la ubicació geogràfica pel que fa a la latitud i de l'origen ètnic. Suggereix que l'adaptació genètica a la intensitat i durada de la radiació solar té un paper molt important en l'evolució històrica de la variació en la pigmentació cutània (Jablonski i Chaplin, 2000). La hipòtesi evolutiva més estesa per a la variació del color de la pell humana suggereix que la pigmentació cutània està determinada per un balanç entre la quantitat i intensitat de la radiació UV, la qual cosa incrementa la síntesi de melanina com a mecanisme protector per a evitar la fotodegradació dels folats sanguinis; i entre la necessitat d'absorbir UV per a la síntesi de vitamina D. Així doncs, la radiació solar és més intensa en latituds pròximes a l'equador, on s'observa una coloració de pell fosca (Figura 2) (Rijken i altres, 2004). En conseqüència, en regions distants de l'equador on els nivells de radiació solar són menors, els individus amb pell clara tindrien un avantatge biològic sobre els individus de pell fosca.

Així, la història migratòria de les poblacions sembla proporcionar la base per a l'adaptació genètica humana segons la radiació solar a través de la pell. S'observa una disminució en els europeus i els asiàtics respecte a la pell fosca ancestral, observada en els africans ancestrals. Per tant, la pigmentació cutània basal i la resposta al sol per bronzejament són trets hereditaris que responen a una selecció natural via adaptació genètica a la radiació solar. Cal indicar que no es coneix un paper fisiològic per a la pigmentació del cabell i el color dels ulls.

Recentment s'ha vist que la introducció de l'agricultura a Europa (fa uns 8.500 anys) iniciava un nou capítol de l'evolució de l'espècie humana, determinat per la transició de

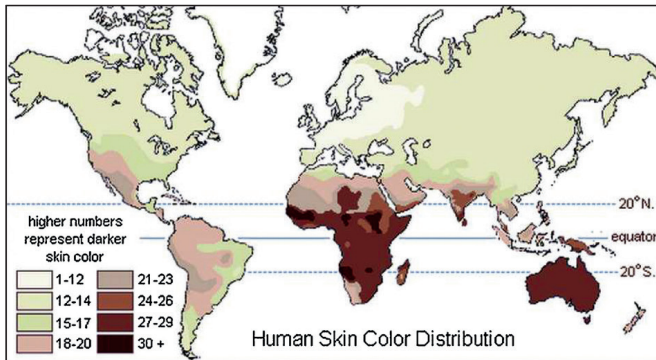


Figura 2. Mapa del món que mostra la distribució del color de la pell humana. Els colors de pell més fosca es troben majoritàriament entre 20° al nord i al sud de l'equador (Liu i altres, 2013).

estudi que va analitzar mostres de DNA antic, es van detectar canvis en la freqüència al·lèlica de variants associades a la pigmentació de la pell (en els gens *SLC45A2*, *SLC24A5* i *HERC2/OCA2*), i als nivells de vitamina D en sang (en el gen *DHCR7*), la qual cosa prova que la selecció natural va actuar per a adaptar les poblacions als canvis introduïts en l'estil de vida i dieta amb extremada celeritat. Segons els resultats, s'observa que els al·lèls que contribueixen a la pigmentació clara dels europeus provenen de grangers de l'antiga Anatòlia i de l'Orient Mitjà, primers a desenvolupar l'agricultura, i de la cultura iamna

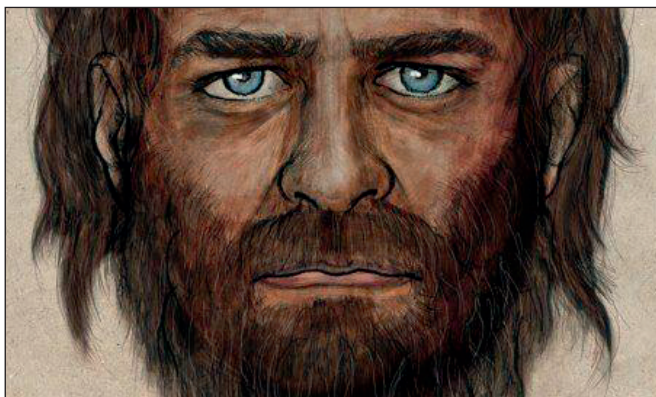


Figura 3. Reconstrucció del cap d'un home del mesolític trobat al jaciment de La Braña, Lleó, de fa uns 7.000 anys (Olalde i altres, *Nature* 2014: 225-228), com a representació dels trets pigmentaris típics d'un caçador-recol·lector del paleolític europeu.

Tanmateix, l'al·lel derivat de rs12913832 en *HERC2/OCA2*, principal determinant del color blau dels ulls, està fixat en els europeus caçadors-recol·lectors (Mathieson i altres, 2015). És a dir, els europeus originals del paleolític tenien la pell molt fosca i els ulls clars, com els de les restes de l'individu trobat al jaciment de La Braña, Lleó, que daten del mesolític (Figura 3).

les societats caçadores i recol·lectores cap a les centrades en l'agricultura i la ramaderia. Aquest canvi tan dràstic en la manera de vida va haver de veure's acompanyat de l'adaptació dels nostres ancestres a la nova dieta, les noves interaccions amb el medi o la diferent organització social (Mathieson i altres, 2015). En aquest recent

estudi que va analitzar mostres de DNA antic, es van detectar canvis en la freqüència al·lèlica de variants associades a la pigmentació de la pell (en els gens *SLC45A2*, *SLC24A5* i *HERC2/OCA2*), i als nivells de vitamina D en sang (en el gen *DHCR7*), la qual cosa prova que la selecció natural va actuar per a adaptar les poblacions als canvis introduïts en l'estil de vida i dieta amb extremada celeritat. Segons els resultats, s'observa que els al·lèls que contribueixen a la pigmentació clara dels europeus provenen de grangers de l'antiga Anatòlia i de l'Orient Mitjà, primers a desenvolupar l'agricultura, i de la cultura iamna de l'estepa ucraïnesa i russa. Aquestes dues poblacions entren a Europa fa vuit mil i cinc mil anys respectivament, i introdueixen, també respectivament, el neolític i les llengües indoeuropees. Amb anterioritat a l'aparició d'aquestes cultures, les poblacions europees paleolítiques tenien fixats al·lèls associats a pigmentació fosca de gens com *SLC45A2* i *SLC24A5*.

Aquest tipus d'estudis amb DNA antic demostren que el color de la pell humana, a més d'estar molt finament regulat a escala evolutiva, també està subjecte a processos evolutius canviants extremadament ràpids. L'exemple europeu és molt aclaridor. Solament en uns vuit mil anys, el color de la pell en europeus ha canviat radicalment i s'ha fet moltíssim més clar. La hipòtesi més acceptada és que el canvi de dieta del neolític va tenir com a conseqüència una menor ingesta de vitamina D i, per tant, la pell es va aclarir per a poder sintetitzar-la via rajos UV. La dieta dels caçadors-recol·lectors és més rica en carn i peix, amb alt contingut de vitamina D i, per tant, no els cal tenir la pell tan clara, ja que les seues necessitats de vitamina D estan millor cobertes. Tanmateix, la dieta neolítica està basada en els cereals i les hortalisses, molt pobres en vitamina D. Com a conseqüència, la selecció natural va actuar sobre aquestes poblacions d'agricultors del neolític i va aclarir la seua pell per a poder sintetitzar la vitamina D necessària, ja que a Europa els nivells de radiació solar no són tan alts com a Àfrica.

Per a proporcionar una pell més clara, en els europeus van augmentar una sèrie de variants genètiques que, a més d'aclarir la pell, alhora incrementaven el risc de patir càncer de pell. Tanmateix, el càncer de pell es presenta en l'època adulta de la vida, en la qual l'individu ja s'ha reproduït, i per tant no és susceptible de ser seleccionat negativament. En aquest sentit, amb vista a l'evolució s'ha afavorit la despigmentació per a garantir una millor absorció de la vitamina D a costa d'un major risc de patir càncer de pell en l'etapa adulta postreproductiva. El càncer de pell ha estat llavors una malaltia invisible a la selecció natural; és el preu que calia pagar per a la millor supervivència de l'espècie en zones del planeta amb baixa radiació solar.

4. Conclusions

La pigmentació és el tret més visible i diferenciable entre els éssers humans. Depèn de la interacció entre diversos gens, que codifiquen una varietat de proteïnes diferents que actuen en la ruta de la síntesi de la melanina, en la maduració dels melanosomes, i en la seua transferència als queratinòcits. La variació de la pigmentació s'associa amb variants genètiques de gens com MC1R, TYR, ASIP, SLC45A2, SLC24A2, OCA2 o IRF4. Polimorfismes en la seqüència d'aquests gens determinen trets com el color del cabell, color dels ulls, la pell, les pigues, la sensibilitat a la radiació solar, i la capacitat de bronzejat.

L'estudi de la genètica de la pigmentació humana és important per a comprendre la biologia i l'evolució humana, així com la biologia del càncer de pell. La identificació de variants associades amb trets fenotípics que predisposen a patir càncer de pell ofereix l'oportunitat d'estudiar la seua associació amb el risc de càncer cutani, ja que la forma esporàdica de càncer de pell es desenvolupa a través de la interacció amb el medi ambient i amb factors de predisposició genètica.

BIBLIOGRAFIA

BEAUMONT, K.A. i altres (2005): «Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk», *Human Molecular Genetics*, 14, 2145-2154.

- GERSTENBLITH, M.R. i altres (2007): «Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations», *Human Mutation*, 28, 495-505.
- GOLDSTEIN, A.M. i altres (2005): «Association of MC1R variants and risk of melanoma in melanoma-prone families with CDKN2A mutations», *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 14, 2208-2212.
- IBARROLA-VILLAVA, M. i altres (2010): «Genetic analysis of three important genes in pigmentation and melanoma susceptibility: CDKN2A, MC1R and HERC2/OCA2», *Experimental Dermatology*, 19, 836-844.
- IBARROLA-VILLAVA, M. i altres (2011): «A Customized Pigmentation SNP Array Identifies a Novel SNP Associated with Melanoma Predisposition in the SLC45A2 Gene», *PLOS ONE*, 6, e19271.
- IOZUMI, K. i altres (1993): «Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes», *Journal of Investigative Dermatology* 100, 806-811.
- JABLONSKI, N.G. i G. CHAPLIN (2000): «The evolution of human skin coloration», *Journal of Human Evolution*, 39, 57-106.
- KANETSKY, P.A. i altres (2002): «A Polymorphism in the Agouti Signaling Protein Gene Is Associated with Human Pigmentation», *American Journal of Human Genetics*, 70, 770-775.
- LIU, F. i altres (2013): «Colorful DNA polymorphisms in humans», *Cell Development Biology*, 24, 562-575.
- MATHIESON, I. i altres (2015): «Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians», *Nature*, 528, 499-503.
- MATICHARD, E. i altres (2004): «Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure», *Journal of Medical Genetics*, 41, e13.
- NAN, H. i altres (2009): «Genetic variants in pigmentation genes, pigimentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians», *International Journal of Cancer*, 125, 909-917.
- NARAYANAN, D.L. i altres (2010): «Review: Ultraviolet radiation and skin cancer», *International Journal Dermatology*, 49, 978-986.
- OETTING, W.S. (2000): «The Tyrosinase Gene and Oculocutaneous Albinism Type 1 (OCA1): A Model for Understanding the Molecular Biology of Melanin Formation», *Pigment Cell Research*, 13, 320-325.
- RIJKEN, F. i altres (2004): «Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils, proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression», *Journal of Investigative Dermatology*, 122, 1448-1455.
- ROBINSON, S. i altres (2010): «Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigimentary mechanisms in vivo», *Journal of Investigative Dermatology*, 130, 1904-1913.
- ROH, M.R. i altres (2015): «Cutaneous melanoma in women», *International Journal of Womens Dermatology*, 1, 21-25.
- SCHERER, D. i R. KUMAR (2010): «Genetics of pigmentation in skin cancer, a review», *Mutation Research*, 705, 141-153.
- SIMON, J.D. i altres (2009): «Current challenges in understanding melanogenesis: bridging chemistry, biological control, morphology, and function», *Pigment Cell Melanoma Research*, 22, 563-579.
- SULEM, P. i altres (2007): «Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans», *Nature Genetics*, 39, 1443-1452.
- VOISEY, J. i altres (2006): «A polymorphism in the agouti signalling protein (ASIP) is associated with decreased levels of mRNA», *Pigment Cell Research*, 19, 226-231.
- YAMAGUCHI, Y. i V.J. HEARING (2009): «Physiological factors that regulate skin pigmentation», *BioFactors*, 35, 193-199.
- ZHU, G. i altres (2004): «A genome scan for eye color in 502 twin families: most variation is due to a QTL on chromosome 15q», *Twin Research*, 7, 197-210.

BIONOTA**Bàrbara Hernando**

Llicenciada en Biotecnologia per la Universitat Politècnica de València (2010). Màster en Ciències Biomèdiques per la London Metropolitan University (2012). Actualment contractada com a personal investigador en la Unitat Predepartamental de Medicina de la Universitat Jaume I de Castelló, exercint la seua activitat investigadora en el grup de recerca Genètica del càncer de pell i de la pigmentació humana. Estudiant del programa de doctorat de Ciències de la Salut de la Universitat Jaume I.

Conrado Martínez Cadenas

MD, PhD. Professor de Genètica i Antropologia de la Unitat Predepartamental de Medicina de la UJI. Vicedegà de Medicina. Doctor per la Universitat d'Oxford (Regne Unit), va treballar a la Clínica Quirón de València i a l'empresa *Sistemas Genómicos* on era l'especialista en anàlisi genòmic, consell genètic i genètica forense. Investiga la identificació de factors genètics de risc de diverses malalties en col·laboració amb diversos laboratoris nacionals i internacionals.

Càncer ginecològic i exercici físic

ANTONI LLUECA (llueca@uji.es)
Universitat Jaume I

1. Introducció

El càncer constitueix la primera causa de mort en els països industrialitzats. Es calcula que una de cada quatre morts als EUA són a causa del càncer. L'Agència Internacional per a la Investigació del Càncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), estima que en el món es diagnostiquen 14,1 milions de nous casos de càncer a l'any. Segons la mateixa agència, es van produir gairebé 8,2 milions de morts per culpa d'aquesta malaltia en 2012 i, aproximadament 32,6 milions de persones vivien amb càncer en tot el món l'esmentat any (Ferlay i altres, 2014).

La incidència de càncer a Espanya l'any 2012 va ser de 215.534 casos, amb una taxa estandarditzada per edat de 215 casos anuals de càncer per cada 100.000 habitants. Es van produir 102.762 morts causades pel càncer i 581.688 persones visqueren amb la malaltia a Espanya aquell any. El risc de desenvolupar un càncer abans dels 75 anys per a un espanyol és del 25%, és a dir, un de cada quatre espanyols desenvoluparà un càncer al llarg de la seua vida (Ferlay i altres, 2014). Les localitzacions de càncer més freqüents a Espanya es reflecteixen en la figura 1.

	Home	Dona	Ambdós sexes
1r	Pròstata	Mama	Colorectal
2n	Pulmó	Colorectal	Pròstata
3r	Colorectal	Cos de l'úter	Pulmó
4rt	Bufeta	Pulmó	Mama
5é	Estómac	Ovari	Bufeta

Figura 1. Localitzacions de càncer més freqüents a Espanya. Font: Ferlay i altres (2014).

Com s'ha vist al llarg dels anys, la incidència del càncer en tot el món creix, tot i que també augmenta al mateix ritme el nombre de supervivents a causa de les millores en el diagnòstic, en forma de diagnòstics cada vegada més precoços i a les noves teràpies que inclouen la cirurgia, la quimioteràpia i la radioteràpia (Pollock i altres, 2003).

Com que el càncer s'associa amb l'edat, la major part dels supervivents són majors de 65 anys. A més, quasi la meitat són supervivents de càncer de mama i de pròstata. Així mateix, el 10% són supervivents de càncers hematològics, d'endometri i de còlon (Hewitt i altres, 2006).

A pesar de l'èxit en les tècniques de diagnòstic i tractament del càncer, la prevenció primària del càncer constitueix una àrea de gran interès, tant per a la ciència com per a la política sanitària i l'economia d'una població. Sense menystenir la càrrega genètica, la influència que pugui tenir l'estil de vida i el medi ambient en el desenvolupament del càncer sembla que és molt important (Daley i altres, 2007).

La identificació dels factors de risc i de l'estil de vida associats al desenvolupament del càncer, l'educació de la població sobre aquests factors de risc i l'actuació sobre els considerats factors de risc, faran que en un futur es pugi reduir la xifra total de casos de càncer. Fins ara, s'han identificat nombrosos factors de risc associats amb el desenvolupament del càncer (Figura 2) i sobre els quals podem actuar. Entre aquests s'inclouen la conducta sexual, l'addicció a drogues, el tabac, l'obesitat, la baixa ingesta de verdures i fruites i la inactivitat física (Schmitz i altres, 2010).

Al mateix temps, també hi ha evidència científica que l'exercici físic pot millorar el control i la supervivència global almenys d'alguns tipus de càncer, com succeeix amb el càncer de còlon i el de mama (Holmes i altres, 2005).

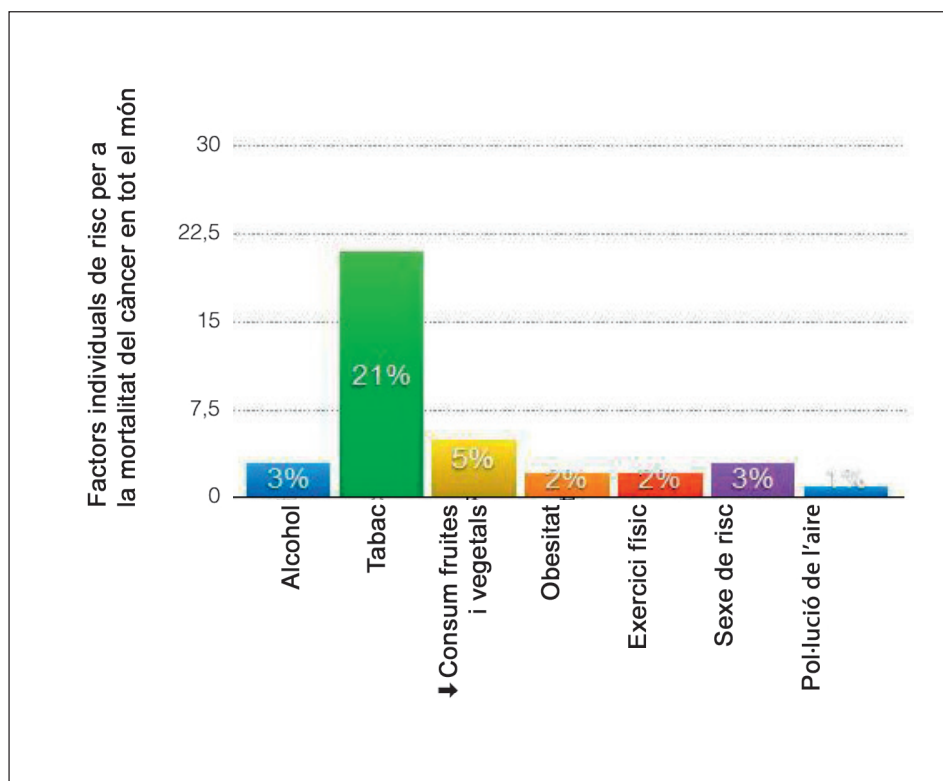


Figura 2. Taula de riscos individuals de mortalitat de tots els càncers en el món. Font: Weiderpass (2010).

De la mateixa manera, l'exercici físic pot millorar la qualitat de vida dels supervivents del càncer tot ajudant a mitigar els efectes secundaris, físics i psicològics, produïts pels agressius tractaments.

L'objectiu d'aquest treball és aprofundir en l'efecte de l'activitat física tant en la prevenció del càncer com en la qualitat de vida dels pacients que estan en ple tractament contra el càncer, així com dels que hi han sobreviscut.

2. Activitat física

L'activitat física es defineix com qualsevol moviment corporal produït en contraure's els músculs esquelètics (Caspersen i altres, 1985). Així mateix, es defineixen quatre tipus d'activitat física: *a) l'ocupacional*, definida com l'activitat física realitzada durant el treball durant un període de temps d'unes vuit hores i que pot incloure múltiples activitats com ara caminar, alçar-se, empenyar, etc.; *b) la domèstica*, definida com l'activitat física realitzada a casa i que inclou les obligacions típiques de la llar i l'atenció als xiquets; *c) la del transport*, que és l'activitat física realitzada en desplaçar-se per diferents motius com ara caminar o anar en bicicleta; i *d) la recreativa*, que fa referència a l'activitat física realitzada per plaer i que pot incloure una infinitat d'activitats com ara córrer, escalar, nadar, etc (Caspersen i altres, 1985).

Al mateix temps, l'activitat física pot ser de diferent intensitat, i llavors trobem activitat física suau, moderada o intensa.

Per a categoritzar objectivament l'activitat física es necessiten definir quatre variables: la freqüència, la intensitat, el temps dedicat i el tipus d'activitat física. La *freqüència* es refereix al nombre de dies a la setmana en què es practica activitat física. La *intensitat* mesura com és d'extenuant l'activitat física que realitzem. Per a mesurar la intensitat es va introduir el concepte de MET (equivalent metabòlic de despesa d'energia) de manera que 1-MET equival a l'esforç d'estar assegut, i 18-MET equivalen a córrer a un ritme de menys de cinc minuts el quilòmetre. El *temps* es mesura d'acord amb el nombre d'hores que dediquem cada dia a l'activitat física. El *tipus* es defineix per la classe d'activitat física que realitzem i que sovint inclou exercicis aeròbics, de flexibilitat, etc. Tota aquesta categorització objectiva de l'activitat física és el que constitueix el principi FITT (*Frequency, Intensity, Time and Type*, Thompson i altres, 2010) i que servirà per a la definició, quantificació i prescripció de l'exercici físic, tant per al clínic com per a entrenadors. Tanmateix, des del punt de vista epidemiològic, continuarem categoritzant l'activitat física en ocupacional, domèstica, de transport i recreativa.

3. Mecanismes biològics que relacionen l'activitat física i el càncer

Són moltes les hipòtesis que relacionen la carcinogènesi amb l'activitat física, però la majoria d'aquestes no aconsegueixen separar l'activitat física del sobrepès i de l'obesitat. En una persona amb sobrepès, els nivells d'hormones sexuals, principalment estrògens i andrògens, apareixen elevats per damunt de la normalitat, així com apareix una disminució de les proteïnes transportadores per aquestes. També es produeix en aquestes persones un augment de la resistència a la insulina, de factors de creixement relacionats amb la insulina (*insulin growth factor-1*) i de productes de degradació de la inflamació (interleukina-6, proteïna C Reactiva o factor de necrosi tumoral alfa). Tots aquests factors estan relacionats amb la carcinogènesi de determinats càncers. Així, l'augment dels nivells d'andrògens i estrògens es relaciona amb l'aparició de càncers de mama i d'endometri.

L'augment de la resistència a la insulina pot estar relacionat amb l'aparició de càncers d'endometri, mama, còlon i, possiblement, ovari (Key i altres, 2013, Il'yasova i altres, 2005). Com que l'exercici físic disminueix l'obesitat i abaixa el percentatge de greix corporal, farà que disminueixi la quantitat d'hormones sexuals circulants i la quantitat de productes

inflamatoris, així com la resistència a la insulina. D'aquesta manera, actuarà com a prevenció primària per a l'aparició dels càncers que s'hi relacionen. Segurament, hi ha mecanismes pels quals l'exercici físic per ell mateix produeix un efecte directe beneficiós sobre l'aparició de nous càncers, tot i que això està encara per provar científicament (Gatti i altres, 2012).

Un altre mecanisme que possiblement relaciona l'aparició de càncer amb l'exercici físic seria l'efecte de l'exercici sobre el sistema immunològic, l'estrès oxidatiu i la capacitat de reparació de l'ADN. S'ha vist que, durant l'exercici físic moderat, es produeix un augment dels limfòcits T, de neutròfils i d'altres components del sistema immune, i que aquest efecte és acumulatiu amb els següents entrenaments. Encara que la relació de l'exercici amb el sistema immunològic és complexa i hi ha poques evidències d'aquesta, es creu que l'activitat física faria augmentar les defenses de l'organisme i, per tant, disminuiria el risc de càncer.

És ben sabut que l'exercici físic produeix una gran quantitat de productes derivats de l'oxidació de processos metabòlics i que aquests poden causar danys en l'ADN que alhora es relacionarien amb l'aparició de càncers en produir-se mutacions de l'ADN. No obstant això, també és veritat que les lesions en l'ADN causades per l'exercici físic s'acompanyen de processos de reparació de l'ADN estimulats per l'augment de l'activitat física. De la relació entre el dany en l'ADN produït per l'exercici i l'estimulació dels mecanismes de reparació de l'ADN, en dependrà l'efecte que pugui produir l'activitat física sobre l'aparició de nous càncers (Sato i altres, 2003; Cash i altres, 2013).

4. Història natural del càncer i l'activitat física

Hi ha un model predefinit del paper de l'activitat física en la història natural del càncer que el divideix en dues etapes principals: l'etapa de prediagnòstic i l'etapa de postdiagnòstic. Al seu torn, ambdues etapes es divideixen en diverses subetapes segons la fase de la malaltia en què ens trobem i sobre les quals podem actuar mitjançant l'aplicació de l'activitat física que corresponga a cada període (Courneya i altres, 2001).

Anteriorment, hem parlat de la importància de l'activitat física en la prevenció primària del càncer, però l'activitat física és igual o més important en la segona etapa de la història natural del càncer, en l'etapa postdiagnòstic. En els últims anys, l'activitat física ha demostrat una capacitat molt important com a mètode de rehabilitació entre els supervivents de càncer. Els beneficis que aporta l'activitat física per a aquesta població són molt importants. Es tracta de beneficis com ara l'augment de l'interval lliure de malaltia, l'augment de la força muscular, l'augment de la capacitat aeròbica i, per descomptat, l'augment de la qualitat de vida (Courneya i altres, 2003).

4.1. Activitat física i prevenció primària del càncer

En aquest apartat aprofundirem en l'evidència científica/epidemiològica de la prevenció primària d'alguns tipus de càncers, tal com s'ha introduït en l'apartat 3. S'ha dit que el 35% de totes les morts mundials per càncer (és a dir, quasi 2,5 milions dels set que moren cada any) es podrien prevenir modificant els factors de risc relacionats amb l'estil de vida. De fet, un 2% de totes les morts per càncer estan relacionades amb la inactivitat física i un altre 2% es troba relacionat amb l'obesitat (Weiss i altres, 2007).

4.1.1. Càncer de mama

Al món es diagnostiquen aproximadament 1,4 milions de dones amb càncer de mama cada any (Jemal i altres, 2011). A Espanya, tenim una incidència de 29 casos anuals per cada 100.000 dones, que equival a una xifra total de més de 25.000 nous casos de càncer de mama cada any (Ferlay i altres, 2014). Afortunadament, les modernes tècniques de diagnòstic precoç, així com la implantació d'equips multidisciplinaris encarregats d'aplicar un tractament individualitzat a cada cas, han aconseguit supervivències globals a Europa properes al 90% per al càncer de mama (Gondos i altres, 2008).

Són múltiples els estudis que relacionen l'activitat física amb una reducció del risc de patir un càncer de mama, i globalment atribueixen a aquesta relació una reducció del risc de patir-lo d'entre el 20% i el 40% (Frank i altres, 2005; Friedenreich, 2011).

Així mateix, s'han investigat nombroses variables que relacionen l'exercici físic amb el càncer de mama. S'ha vist que aquesta reducció del risc és més accentuada quan practiquem activitat física recreativa d'intensitat moderada-alta, i sorprenentment es produeix una disminució del risc més elevada en pacients amb un índex de massa corporal més baix (Friedenreich, 2011).

4.1.2. Càncer endometrial

El càncer endometrial, sobretot la variant d'adenocarcinoma, constitueix el tercer càncer en ordre de freqüència en la dona. Al món es diagnostiquen 275.000 nous casos a l'any i la supervivència en els estadis inicials és del 68% en països occidentals. A Espanya, es diagnostiquen més de 5.000 casos nous a l'any, amb una incidència anual de 5,8 casos per cada 100.000 dones (Ferlay i altres, 2014). Són molts els factors de risc que contribueixen a aquest càncer, com ara l'obesitat, la teràpia hormonal, la nul·liparitat i la diabetis, entre d'altres (MacMahon, 1974).

Des del punt de vista de l'activitat física, hi ha moderada evidència científica del fet que l'activitat física recreativa produeix una reducció del risc de patir un càncer d'endometri d'entre el 23% i el 29%. Aquesta disminució sembla independent de l'índex de massa corporal (Voskuil, 2007).

4.1.3. Càncer d'ovari

Mundialment, apareixen més de 200.000 nous casos de càncer d'ovari a l'any, amb una mortalitat associada anual de 125.000 dones. La supervivència als Estats Units global per a tots els estadis és del 47% (>90% per a estadis inicials i <20% per a estadis avançats). A Espanya, constitueix la cinquena neoplàsia maligna de la dona en ordre de freqüència. S'hi diagnostiquen 3.236 nous casos i moren 1.878 dones cada any (Ferlay i altres, 2014; Olsen i altres, 2007).

No hi ha molts estudis que relacionen l'activitat física amb el risc de patir un càncer d'ovari, però la poca evidència científica trobada atribueix a aquesta una disminució del risc de patir un càncer d'ovari del 19%. Sembla que aquesta disminució del risc és independent de l'índex de massa corporal i de la presa d'anticonceptius orals (Olsen i altres, 2007).

4.2. Activitat física i efectes secundaris dels tractaments del càncer

Els objectius que pretén aconseguir el tractament del càncer són principalment la curació, la millora dels símptomes i, òbviament, la prevenció de les recaigudes. Per a aconseguir tot això, en la majoria dels casos és necessari combinar dos o més tractaments al mateix temps. Per tant, el tractament del càncer és de tipus multimodal. Desgraciadament, els tractaments emprats per separat o de forma combinada produeixen un efecte beneficiós sobre el tumor en la majoria d'ocasions, però al mateix temps causen un efecte deleteri sobre la resta de l'organisme. Així, podem trobar els següents efectes secundaris sobre l'organisme segons el mètode de tractament emprat:

4.2.1. Seqüeles de la cirurgia oncològica

Actualment, la cirurgia oncològica constitueix la pedra angular sobre la qual se sosté el tractament dels tumors sòlids. Es requereixen unitats quirúrgiques multidisciplinàries per a aconseguir els resultats esperats en termes d'efectivitat i de seguretat per al pacient (Llueca i altres, 2015).

Són múltiples les seqüeles dels tractaments quirúrgics segons el tipus de tumor, de la localització i de l'estadi. Potser entre les seqüeles quirúrgiques més freqüents i més estudiades es troben els limfedemes, tant de membres superiors com d'inferiors, secundaris al tractament dels tumors de pit i dels tumors ginecològics respectivament. Respecte a l'edema de membres superiors, cal afirmar que, com més agressiva és l'acció quirúrgica, més seqüeles trobarem en forma d'edema de membre superior i alteracions de la cintura escapular (dolor en la mobilització del múscle, limitació de la rotació del múscle, rigidesa pectoral, etc.). Aquests efectes secundaris podran aparèixer immediatament després de la cirurgia o en el transcurs dels anys posteriors al tractament quirúrgic (Yang i altres, 2015).

De la mateixa manera, com a seqüela del tractament dels tumors ginecològics, apareix amb molta freqüència l'edema de membres inferiors, sobretot si hi ha hagut dissecció de les cadenes limfàtiques pelviana i aòrtiques.

El tractament actual dels limfedemes i de la incapacitat motora, sobretot del membre superior després del tractament quirúrgic del càncer de mama, es basa en els exercicis de rehabilitació.

Amb la incorporació de les tècniques de detecció del gangli sentinella, que fan innecessària la limfadenectomia completa tant en tumors de mamella com en els ginecològics, s'han minimitzat en gran part els limfedemes produïts pel tractament quirúrgic d'aquests tumors.

4.2.2. Seqüeles de la quimioteràpia

Els quimioteràpics són compostos que actuen sobre les cèl·lules cancerígenes, que no són més que la malignització de cèl·lules sanes. Per la qual cosa, si el quimioteràpic actua sobre determinats processos fisiològics de les cèl·lules cancerígenes per a destruir-les, també actuarà en major o en menor grau sobre les cèl·lules sanes perquè aquestes comparteixen

processos metabòlics amb les cèl·lules del tumor. Per això, els tractaments quimioteràpics s'associen a una sèrie d'efectes sobre la resta de l'organisme que es denominen efectes tòxics o secundaris. Segons el fàrmac emprat, els efectes secundaris més freqüents són els següents:

- Antraciclins. Els compostos derivats de les antraciclins (doxorubicina) que s'empren per al tractament dels càncers de mama, mielomes, sarcomes, limfomes i ovari, posseeixen un elevat índex de cardiotoxicitat. Poden produir cardiotoxicitat aguda en forma de taquicàrdies o, fins i tot, isquèmies miocàrdiques per dany sobre el teixit muscular del cor, o produir insuficiències cardíaques a llarg termini (Swain i altres, 2003).

Per tant, és aconsellable que, quan es vulga practicar qualsevol activitat física durant o després del tractament amb antraciclins, siga recomanada una prova d'esforç, així com una ecocardiografia per a valorar l'estat del cor.

- Taxans i compostos derivats del platí. Aquests compostos s'empren molt sovint per al tractament de qualsevol tipus de tumors des de la seua introducció en els anys vuitanta i noranta, on van demostrar que podien provocar l'augment de la supervivència de càncers com ara el d'ovari (Llueca, 2012).

Els efectes secundaris d'aquests compostos són múltiples, però els principals són la neutropènia, trombocitopènia, nàusees i vòmits i, sobretot, les neuropaties perifèriques.

4.2.3. Seqüeles de la radioteràpia

Actualment, quasi la meitat dels tumors necessiten tractament radioterapèutic. La radioteràpia en forma de radiació ionitzant produeix dany tissular perquè es danya l'estructura de l'ADN cel·lular i s'impedeix la replicació cel·lular. Amb el transcurs dels anys, els efectes secundaris de la radioteràpia han anat disminuint amb l'evolució de la tecnologia. Potser un dels efectes secundaris més importants i que ha descendit en l'actualitat l'ha constituït la cardiotoxicitat que es donava en les pacients a les quals s'irradiava el tòrax després d'un càncer de mama. Afortunadament, amb l'evolució de la tecnologia i amb la disminució de les taxes de radiació, aquests efectes cardiotòxics han anat desapareixent, tot i que encara persisteixen altres efectes de la radioteràpia sobre el teixit muscular perifèric en forma de fibrosi i de dolor muscular. Aquests efectes requereixen una rehabilitació específica i gradual per a poder-los vèncer (Carver i altres, 2007; Stubblefield, 2011).

4.2.4. Seqüeles dels tractaments endocrins

Els tractaments endocrins s'han emprat per al tractament de tumors amb receptors hormonals d'estrògens i progestàgens. Entre aquests, els inhibidors de l'aromatasa i el tamoxifén són els més utilitzats. Com a efectes secundaris d'aquests tractaments, podem trobar el dolor musculoesquelètic, sobretot amb els inhibidors de l'aromatasa, els problemes cardíacs i la predisposició al càncer d'endometri secundari amb el tamoxifén. Amb tot, aquests tractaments àmpliament emprats en tumors com el de pit, han augmentat la supervivència a aquests càncers des de la seua introducció i el risc-benefici del seu ús està àmpliament justificat (Amir i altres, 2011).

4.2.5. Seqüeles dels tractaments biològics diana-específics o *target*

El concepte *agent biològic diana-específic* o *target* fa referència a fàrmacs que actuen directament sobre proteïnes o mecanismes implicats en la proliferació i creixement de les cèl·lules tumorals. De tots aquests, els més comunament utilitzats són el Bevacizumab i el Trastuzumab.

El Trastuzumab és un anticòs monoclonal inhibidor de l'HER-2. Aquest receptor HER-2, que facilita el creixement del tumor, és positiu en el 30% dels càncers de mama. El Trastuzumab ha mostrat un augment de la supervivència quan s'empra en aquests tumors però a costa d'uns efectes secundaris a vegades importants, sobretot en forma de cardiotoxicitat.

El Bevacizumab, cada vegada més emprat en diferents tumors ginecològics com ara el d'ovari o de cèrvix, i també en els de pulmó, ronyó i còlon, és un inhibidor de l'angiogènesi tumoral, és a dir, inhibeix el creixement dels vasos amb els quals es nodreix el tumor, provocant per tant la necrosi o mort d'aquest. Com a efectes secundaris més importants del tractament, apareixen la hipertensió i la perforació intestinal espontània (Carver i altres, 2007).

Com ja hem dit anteriorment, la supervivència dels malalts de càncer ha augmentat molt en les últimes dècades gràcies a un diagnòstic precoç, que es duu a terme cada vegada més prompte, i a la introducció de tractaments agressius que han modificat el pronòstic d'aquesta malaltia. També hem vist que les seqüeles d'aquests tractaments poden arribar a ser molt greus, però són necessàries per al control de la malaltia. Com a efectes secundaris més freqüents d'aquests tractaments, trobem la fatiga, el dolor musculoesquelètic, complicacions cardiovasculars i pulmonars, alteracions immunitàries, gastrointestinals i cutànies.

Sistema	Efectes del càncer/Efectes secundaris del tractament	Efectes de l'exercici
Cardiovascular	↓VO2 max, ↓resistència acrobàtica, cardiopatia, HTA	↑VO2 max, ↑resistència aeròbica
Muscular	miàlgia, artralgia, caqueixa, oporosi, ↓massa magra	↑ massa muscular, ↑ força i resistència, ↓ dolor, ↑recanvi ossi
Respiratori	disnea, ↓capacitat pulmonar, total	↑ capacitat pulmonar, ↓ disnea
Neurològic	neuropatia, pèrdua de coordinació	millora de la coordinació
Immunològic	↑ productes inflamatoris (IL-6)	efecte antiinflamatori
Endocrí	↑ resistència insulina, ↑ pes	control pes, ↑ sensibilitat insulina

Figura 3. Efectes del càncer/efectes secundaris del tractament i efectes de l'exercici físic sobre els diferents sistemes fisiològics.

La introducció de l'exercici físic durant el tractament del càncer s'ha de dur a terme amb precaució i possiblement no puga introduir-se en tots els malalts de càncer. No obstant això, en l'actualitat hi ha una evidència creixent del fet que la realització d'exercicis aeròbics moderats com ara caminar o anar amb bicicleta pot tenir efectes beneficiosos durant el tractament, tant en l'aspecte fisiològic, en fer disminuir els efectes secundaris o minimitzar-los, com en l'aspecte psicològic, ja que ens fa sentir millor (Schmitz i altres, 2010, 2012).

4.3. Activitat física després del tractament

L'exercici pot beneficiar els supervivents del càncer en recondicionar i revertir els efectes produïts per la malaltia i els seus tractaments. Així, l'exercici després del tractament pot recuperar tot allò que s'ha perdut durant el procés que comença en el diagnòstic i finalitza en acabar l'últim cicle de tractament, ajudant tant en l'aspecte fisiològic com en el psicològic. Els efectes beneficiosos de l'exercici es mostren en la figura 3 de la pàgina anterior.

5. Conclusió

En l'actualitat hi ha una gran evidència científica del fet que l'exercici físic, per si sol o en combinació amb la dieta i el normopès, són capaços de disminuir el risc de patir algun determinat tipus de càncer com el de mama i el d'endometri, i també el d'ovari, encara que aquest últim amb menor evidència científica. Els mecanismes etiològics últims que relacionen l'exercici físic amb la reducció del risc de patir determinats càncers encara romanen ocults, però s'han vist implicades diverses rutes biològiques com són la resistència a la insulina, els factors inflamatoris dels adipòcits, els factors hormonals i les alteracions immunològiques.

En els supervivents al càncer, l'exercici físic aporta efectes beneficiosos com ara la millora de la composició corporal, de l'estat físic, de l'ansietat, de la qualitat de vida i de l'autoestima. També s'ha relacionat l'exercici físic amb un augment de la supervivència en determinats tipus de càncers com el de mama, malgrat que açò últim resta encara per confirmar.

Finament, podem dir que l'exercici físic, supervisat per un professional de l'educació física i adaptat a cada una de les etapes naturals de la malaltia, és capaç de millorar i revertir els efectes perniciosos tant del càncer com dels tractaments administrats.

BIBLIOGRAFIA

- AMIR, E. i altres (2011): «Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis», *Journal of the National Cancer Institute*, 103(17), 1299-1309.
- CARVER, J.R. i altres (2007): «ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects», *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3991-4008.
- CASH, S.W. i altres (2013): «Recent physical activity in relation to DNA damage and repair using the comet assay», *Journal of Physical Activity & Health*, 11(4), 770-6.

- CASPERSEN, C.J. i altres (1985): «Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research», *Public Health Reports*, 100(2), 126-131.
- COURNEYA K.S. (2003): «Exercise in cancer survivors: an overview of research», *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(11), 1846-1852.
- COURNEYA, K.S. i C.M. FRIEDENREICH (2001): «Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience», *Annals of Behavioral Medicine*, 23(4), 263-272.
- DALEY A.J. i altres (2007): «Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer», *Journal of Clinical Oncology*, 25, 1713-21.
- FRANK, L. i altres (2005): «Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial», *Obesity Research*, 13(3), 615-625.
- FRIEDENREICH, C.M. (2010): «The role of physical activity in breast cancer etiology», *Seminars in Oncology*, 37(3), 297-302.
- (2011): «Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Recent Results», *Cancer Research*, 188, 125-139.
- GATTI, R. i altres (2012): «IGF-I/IGFBP system: metabolism outline and physical exercise», *Journal Endocrinological Investigation*, 35(7), 699-707.
- GONDOS, A. i altres (2008): «EUNICE Survival Working Group. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries», *European Journal of Cancer*, 44(10), 1463-1475.
- HEWITT, M. i altres (eds.) (2006): *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*, Washington, National Academies Press.
- HOLMES, M. i altres (2005): «Physical activity and survival after breast cancer diagnosis», *The Journal of the American Medical Association*, 293, 2479-86.
- IL'YASOVA, D. i altres (2005): «Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort», *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(10), 2413-8.
- FERLAY, J.I. i altres (2014): «Cáncer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012», *International Journal of Cancer*, 1, 136(5), E359-86.
- JEMAL, A. i altres (2011): «Global cancer statistics», *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61, 69-90.
- KEY, T.J. i altres (2013): «Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies», *The Lancet Oncology*, 14(10), 1009-19.
- LLUECA, J.A. (2012): *Epidemiologia de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona, 1980-2005*, tesi doctoral, Tarragona, Universitat Rovira i Virgili.
- LLUECA, J.A. i altres (2015): «MUAPOS Working Group Effectiveness and Safety of Cytoreduction Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Initial Experience at a University General Hospital», *Journal of Clinical Gynecology & Obstetrics*, 4(3), 251-257.
- MACMAHON, B. (1974) «Risk factors for endometrial cancer», *Gynecologic Oncology*, 2(2-3), 122-129.
- OLSEN, C.M. i altres (2007): «Australian Ovarian Cancer Study Group. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis», *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(11), 2321-2330.
- POLLOCK, R.E. i altres (eds.) (2003): *UICC Manual of Clinical Oncology*, Hoboken, Wiley-Liss, 917.
- SATO, Y. i altres (2003): «Increase of human MTH1 and decrease of 8-hydroxydeoxyguanosine in leukocyte DNA by acute and chronic exercise in healthy male subjects», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 305(2), 333-8.

- SCHMITZ, K.H. i altres (2010): «American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors», *Medicine & Science in Sports Exercise*, 42, juliol, 1409-26.
- SCHMITZ, K.H. i altres (2012): «Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors», *Cancer*, 118(S8), 2270-2276.
- STUBBLEFIELD, M.D. (2011): «Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors», *PM & R: The journal of injury, funtion and rehabilitation*, 3(11), 1041-1054.
- SWAIN, S.M. i altres (2003): «Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials», *Cancer*, 97(11), 2869-2879.
- THOMPSON, W.R. i altres (eds.) (2010): *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins.
- VOSKUIL, D.W. i altres (2007): «Task Force Physical Activity and Cancer. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence», *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(4), 639-648.
- WEIDERPASS, E. (2010): «Lifestyle and cancer risk», *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, 43, 459-471.
- WEISS, E.P. i J.O. HOLLOSZY (2007): «Improvements in body composition, glucose tolerance, and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake», *The Journal of nutrition*, 137(4), 1087-1090.
- YANG, E.J. i altres (2010): «Longitudinal change of treatmentrelated upper limb dysfunction and its impact on late dysfunction in breast cancer survivors: a prospective cohort study», *Journal of Surgical Oncology*, 101(1), 84-91.

BIONOTA

Josep Antoni Lluca Abella

MD PhD. És Coordinador de la UMCOAP (Unidad Multidisciplinar de Cirurgia Oncològica Abdomino-Pèlvica) en el Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital General Universitari de Castelló i Professor Associat de l'UJI. Doctor per la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona, ha especialitzat la seua recerca en l'epidemiologia del càncer ginecològic.

Autocures en el pacient crònic, el paper de l'equip d'atenció primària: presa de decisions compartida

CONCEPCIÓN CARRATALÁ (maria.carratala@umh.es)

DOMINGO OROZCO (dorozco@umh.es)

Universitat Miguel Hernández

1. Introducció

1.1. Aspectes demogràfics de la cronicitat a Espanya

Segons les dades de la projecció de població a llarg termini elaborada per l'Institut Nacional d'Estadística (INE) (Ferrer i altres, 2012), les tendències demogràfiques actuals portarien a una reducció progressiva del creixement poblacional en les properes dècades: el creixement natural de la població es faria negatiu des de 2020 i la població major de 64 anys es duplicaria en 40 anys, i passaria a constituir el 31,9% de la població total de l'any 2049. És previsible que el nivell d'envelliment siga màxim en 2050.

En les consultes d'atenció primària de la salut, fins al 40% dels pacients multimòrbids presenten tres o més malalties cròniques (Gràfica 1), el 94% està polimedicat (pren més de dos o tres medicaments), i el 37% manifesta deteriorament cognitiu. La prevalença de multimorbiditat es pot estimar en un 1,38% de la població general o un 5% en majors de 65 anys d'edat.

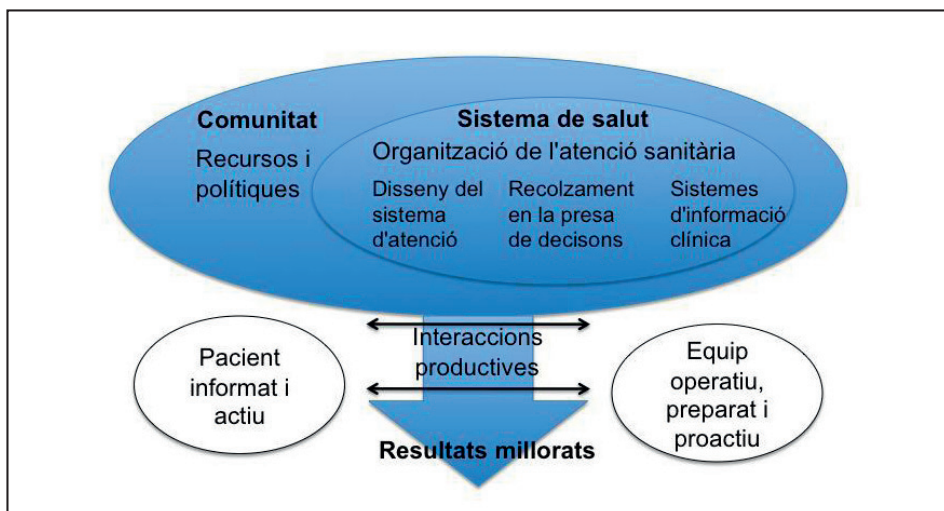
A Espanya, les dones representen el 76,3% de les persones identificades com a cuidadores principals de persones dependents. El perfil de persona cuidadora principal és una dona entre 45 i 64 anys, que resideix en la mateixa llar que la persona a qui presta cures. La persona que fonamentalment cuida dels hòmens majors amb dependència és la seua cònjuge seguida de la seua filla. En el cas de les dones majors que necessiten ajuda, són les filles les que fonamentalment es fan càrrec de les cures, seguides d'altres familiars i amics. Les persones que presten cures manifesten que tenen dificultats per a exercir les seues tasques i es veuen afectades en la seua salut i en la seua vida personal (Ferrer i altres, 2012).

1.2. El paper dels professionals d'atenció primària en el model de cronicitat

Es fa necessari potenciar el paper dels professionals de medicina i infermeria d'atenció primària (AP) com a referents dels pacients amb problemes crònics de salut per al seguiment dels seus processos i l'activació de recursos. Per això és important enfortir els equips d'atenció primària (EAP) i reorganitzar l'atenció. La implicació dels pacients en l'atenció de la salut d'ells mateixos hauria de ser un aspecte rellevant i comú de tot tipus d'intervencions (Ferrer i altres, 2012).

En relació a aquesta reorganització de les cures, és bàsic establir una estratificació de la població que permeta identificar les persones amb risc d'emmalaltir i predir les necessitats de les persones que ja presenten malaltia crònica per tal d'optimitzar els programes de prevenció i d'atenció (González i altres, 2002).

Un dels aspectes rellevants en el model de cronicitat és millorar la comunicació amb les persones, personalitzar el tracte i humanitzar les cures, aspectes que han de ser el fil conductor en totes les intervencions destinades a millorar l'abordatge de la cronicitat. Per això s'han posat en marxa diferents models d'organització (Orem, 2015, Bengoa i altres, 2009) i de treball en equip on participen tots els integrants del procés, com es pot veure en l'esquema següent:



Esquema 1. Model de cronicitat basat en el Chronic Care Model del Programa ICIC (Improving Chronic Illness Care), de l'Institut MacColl de Seattle (EUA), modificat de: <www.improvingchroniccare.org>.

2. Model de cronicitat

L'augment de les malalties cròniques, motivat per l'envelliment progressiu de la població, ha conduït a la cerca de noves fórmules en la gestió del sistema de salut en diferents països, entre els quals es troba el nostre, i ha donat lloc a un nou enfocament en l'exercici de l'activitat diària dels professionals sanitaris des de l'àmbit hospitalari i en atenció primària. Actualment, ens trobem en un context social en què els pacients cada dia tenen un major accés a la informació i una major capacitat de decidir per ells mateixos. Aquesta realitat està canviant la relació professional-pacient. L'actitud passiva del rol del *pacient* (vocable que procedeix del llatí *patients, -entis*, que significa com a verb *patir, doldre*, i com a qualificatiu *que té paciència o persona pacient*) s'està modificant per a passar a ser copartícip en la presa de decisions sobre la seua salut i la seua malaltia. Fins i tot l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (Ferrer i altres, 2012) recomana l'educació en l'autocura per a prevenir i tractar les malalties cròniques.

A la Comunitat Valenciana, i dins del 3r Pla de Salut (2010-2013), figura específicament l'abordatge de les patologies cròniques i es remarca el paper del pacient i l'ús de noves tecnologies per al seu maneig. En concret, el Pla d'atenció a pacients amb malalties cròniques de la Comunitat Valenciana¹ de 2012 té com a objectiu principal «proporcionar una atenció integral de qualitat, eficient i eficaç, a fi de reduir les conseqüències de la malaltia i la dependència en els pacients amb problemes de salut crònics, mitjançant la prestació de serveis adequats en cada moment, i aconseguir resultats millors en salut, més satisfacció davant de l'atenció socioassistencial i una qualitat de vida millor».

Dins del mateix Pla de Salut, el que acabem d'esmentar ha generat el desenvolupament del Projecte Valcrònic, l'objectiu del qual és gestionar adequadament l'atenció dels pacients amb malalties cròniques mitjançant una solució de telemedicina que permet el seguiment i l'atenció continuada d'aquests pacients. Aquest programa, en els seus inicis, s'ha centrat en quatre patologies cròniques: diabetis *mellitus* tipus 2, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (EPOC), la insuficiència cardíaca i la hipertensió arterial, així com la combinació d'aquestes malalties en el pacient pluripatològic.

2.1. El pacient ha canviat

El pacient actual amb malaltia crònica respon a un perfil diferent del d'èpoques anteriors pels motius següents (Bengoia i altres, 2009):

- És habitual un perfil de pacient crònic amb dues o tres malalties alhora (per exemple, diabetis *mellitus*, hipertensió i obesitat).
- És més actiu i espera participar en les decisions sobre el tractament amb el seu equip de professionals de salut.
- Espera cures i una bona gestió de la seua malaltia.
- Acudeix a les consultes de medicina i infermeria amb moltes preguntes i més coneixement sobre la seua malaltia.
- Utilitza les noves tecnologies (Internet, telèfon mòbil) activament per a completar les consultes amb l'equip sanitari.
- Espera continuïtat i seguretat en l'atenció en tot el sistema sociosanitari.

És evident que aquest és el repte del segle XXI en el sector sanitari. És un repte considerable, però hi ha bones perspectives si s'inicien els canvis necessaris en tot l'àmbit sociosanitari.

A Espanya, en pràcticament totes les autonomies, s'estan aplicant els nous enfocaments o models en gestió de la malaltia crònica que es caracteritzen per un «nou model de cures cròniques» (Ferrer i altres, 2012) que promou el suport en l'autoatenció, perquè fa que el pacient:

- Se senta el principal responsable de la seua salut.
- Aprenga a suportar millor la seua malaltia.
- Vulga i sàpiga adquirir i mantenir hàbits saludables.
- Confie a trobar-se millor siga quina siga la gravetat de la seua malaltia.

¹ <<http://iv.congresocronicos.org/documentos/plan-de-atencion-pacientes-cronicos-valencia.pdf>>.

L'educació en autocura es diferencia de l'educació sanitària tradicional, la qual es limita a facilitar informació sanitària de forma oral o escrita. Per tant, ens trobem davant d'un enfocament diferent.

2.2. Concepte de cura i autocura

L'atenció personal o autocura juga un paper essencial en la gestió de les malalties cròniques. Per aquesta raó, és crucial reforçar l'autonomia del pacient i el suport a la formació, perquè els malalts puguin assumir un major control i responsabilitat de la seua malaltia. El pacient expert és aquella persona afectada per una malaltia crònica que és capaç de responsabilitzar-se de la seua pròpia malaltia i autocuidar-se sabent identificar els símptomes, mitjançant l'adquisició de la capacitat per a evitar-los i el desenvolupament d'habilitats per a gestionar l'impacte físic, emocional i social de la patologia, tot millorant així la seua qualitat de vida.

2.2.1. Les autocures

La paraula autocura està formada per dos vocables: *auto* (del grec *ávto*) que significa *propí* o *per un mateix* i per *cura* (del llatí *pensara, cogitātus*) que significa *pensar, pensament*, «sol·licitud i atenció per a fer bé alguna cosa». Per tant, l'*autocura* seria «l'atenció d'un i per un mateix».

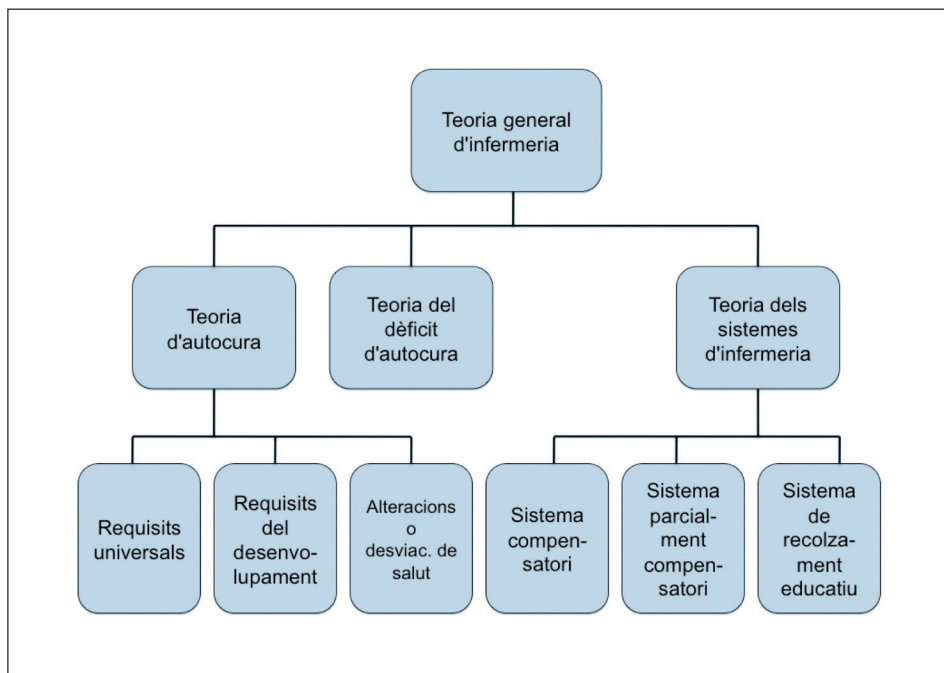
Aquest concepte és una expressió molt utilitzada en infermeria. Des de 1860, amb Florence Nightingale, fins a 1986, amb Margaret Newman (Bengoa i altres, 2009), nombroses infermeres i teòriques de la infermeria han descrit com es pot millorar la salut en els pacients i han exposat diverses teories i models d'atenció sobre les cures en infermeria. Ens centrarem en la infermera i teòrica Dorotea Orem (2015), que va proposar la teoria general de la infermeria, constituïda per les tres teories següents (Esquema 2): *a*) Teoria de l'autocura; *b*) Teoria del dèficit d'autocura; i *c*) Teoria dels sistemes d'infermeria.

2.2.2. L'autocura

L'autocura és una activitat que l'individu aprèn i que està orientada cap a un objectiu. És una conducta que apareix en situacions concretes de la vida i que l'individu dirigeix cap a si mateix o cap a l'entorn per a regular els factors que afecten el seu propi desenvolupament i la seua activitat en benefici de la vida, la salut i el benestar (Orem, 1971).

El nou model de cures a pacients crònics a través de les autocures es planteja els objectius següents:

- Proposar un pla de cures pactat amb el pacient.
- Que el pacient assumisca la coresponsabilitat de definir els objectius que vol aconseguir juntament amb el seu equip de professionals metge-infermer (presa de decisions compartida).
- Adequar els serveis a l'evolució de les necessitats i demandes del ciutadà.



Esquema 2. Teoria de l'autocura segons Dorotea Orem (modificat d'Orem, 1971).

- Proposar estratègies per a potenciar l'autocura.
- Aconseguir que els ciutadans siguin proactius i ensenyar-los a identificar l'educació com una eina terapèutica.

2.3. Educació terapèutica en el model de cronicitat

L'educació terapèutica segons l'Organització Mundial de la Salut es defineix com el conjunt d'activitats educacionals essencials per a la gestió de les malalties cròniques, dutes a terme pels professionals de la salut formats en el camp de l'educació, creades per a ajudar el pacient o grups de pacients i/o familiars a realitzar el seu tractament i prevenir les complicacions evitables, alhora que es manté o millora la qualitat de vida (OMS, 1998 dins Ferrer i altres, 2012).

L'objectiu de l'educació terapèutica és ajudar el pacient a adquirir els recursos necessaris per a gestionar òptimament la seua vida amb una malaltia crònica. L'educació terapèutica del pacient ha demostrat la seua eficàcia en diverses malalties cròniques (asma, diabetis mellitus, malalties cardiovasculars, etc.).

L'educació terapèutica és part integrant del tractament. Què significa això? Vol dir que totes les parts del tractament, com ara fàrmacs, pla d'alimentació, exercici físic, prevenció i tractament de complicacions, requereixen un coneixement i, sobretot, un saber fer del pacient.

2.3.1. Objectius de l'educació terapèutica

Els objectius de l'educació terapèutica són:

- Capacitar les persones amb malaltia crònica per a prendre decisions sobre la seua malaltia.
- Mantenir un control acceptable de tots els paràmetres clínics (tensió arterial, glucosa, pes, colesterol, etc.), així com d'altres en funció de la malaltia crònica.
- Augmentar l'adherència al tractament farmacològic i no farmacològic.
- Disminuir les complicacions.
- Augmentar la qualitat de vida.

Tot l'anterior implica que el pacient se senta responsable de la seua salut, aprenga a suportar la malaltia, adquireisca i mantinga hàbits saludables i reforce la seua autoestima.

2.3.2. Components de l'educació terapèutica

L'educació terapèutica es caracteritza per ser estructurada,² comptar amb tres o més sessions educatives, tenir un seguiment mínim de sis mesos, incloure, com a mínim, un d'aquests factors: alimentació, exercici físic, tabac i alcohol, i comptar amb intervencions d'educació individual o grupal. Aquest tipus de tractament pedagògic del pacient per part del professional sanitari es pot aconseguir amb un canvi en l'educació sanitària tradicional (passiva/vertical) per una educació en autocures (proactiva/horitzontal).

3. Pacient expert o actiu

El Programa Pacient Expert (*Patient Education Research Center*) actualment ubicat a la Facultat de Medicina de Stanford, dins del Departament de Medicina, va començar l'any 1979 a la Universitat de Stanford, Palo Alto, Califòrnia (EUA). La seua directora és la infermera i professora Kate Loring, que desenvolupa i avalua conjuntament amb el seu equip programes d'autocura tant en anglès com en espanyol (Smith i altres, 2015, Bruce i altres, 2007).³

3.1. Recomanacions per a posar en marxa un curs de pacient actiu/expert

Els diferents cursos dins del Programa Pacient Actiu/Expert són cursos d'autocura que ensenyen a autogestionar la malaltia, és a dir, ensenyen a pacients crònics a ser capaços d'entendre la seua malaltia, responsabilitzar-se de la seua salut i tenir control adequat de les distintes opcions de tractament.

² S'entén per educació estructurada per a pacients aquella que es proporciona mitjançant un programa planificat i progressiu, que és coherent amb els objectius planificats i pactats amb el pacient, que és flexible en el contingut, que cobreix les necessitats clíniques individuals i psicològiques i que és adaptable al nivell i context cultural.

³ Es pot consultar el web a través de l'enllaç següent: <<http://patienteducation.stanford.edu/staff.html>> (consultat el 2 de gener de 2015).

Quan reben el curs, una vegada formats i assessorats, seran capaços de liderar grups de pacients de forma eficaç, ja que han viscut les mateixes experiències i dificultats que la resta dels pacients del grup respecte a la malaltia crònica des del punt de vista físic, psicològic i social. A més, utilitzen el mateix llenguatge, fet que facilita la comprensió i l'empatia.

L'objectiu del programa és complementar la tasca dels professionals sanitaris (no substituir-la), ja que posa en mans dels pacients el coneixement suficient per a controlar millor la seua condició crònica i l'impacte que aquesta té en les seues vides i en la relació amb el seu entorn. Un exemple en la nostra comunitat de Programa Pacient Expert és el Programa de Rehabilitació Cardíaca Fase III que du a terme l'Institut Valencià del Cor (INSVACOR: <<http://insvacor.es/rehab/>>).

S'ofereixen cursos dirigits a qualsevol persona que patisca alguna malaltia crònica o a familiars o cuidadors d'aquestes persones. El curs es pot estructurar en sessions d'un dia a la setmana amb una durada d'una hora i mitja durant sis setmanes consecutives, tot i que la durada de les sessions pot variar. S'aconsella que no siguin més llargues d'una hora i mitja, ja que és un fet acceptat que a partir d'hora i mitja disminueix l'interès segons les tècniques de comunicació (Orem, 2015).

4. Adequar els serveis a l'evolució de les necessitats i demandes del ciutadà

Davant la nova situació plantejada, s'ha de caminar cap a un escenari d'atenció integrada per a persones amb processos crònics. Cal desenvolupar serveis sociosanitaris que oferesquen respostes a les necessitats i expectatives de la ciutadania, tot configurant un escenari en el qual s'oferesquen paral·lelament serveis per a persones que per les seues condicions sociosanitàries (malaltia crònica i ancians que viuen sols) requeresquen prestacions de manera integrada, tant des del punt de vista sanitari com social. Aquests elements són, sens dubte, factors importants que determinaran un augment de la demanda d'aquests serveis.

L'evolució de la dependència juntament amb altres factors econòmics, socials i familiars del nostre país constitueixen factors de gran interès que han de ser analitzats. L'extensió i cobertura de serveis per a persones majors amb problemes de cronicitat, tant en l'àmbit sanitari com social, encara és baixa comparada amb altres països, i el nostre model d'atenció domiciliària, centrat bàsicament en la família, difícilment és sostenible en el temps.

En aquesta última dècada, en la literatura científica s'estan publicant treballs que presenten models on l'eix central ha estat la configuració d'escenaris de serveis integrats de salut. També la ciutadania demana participar més activament en la presa de decisions relacionades amb el seu procés de salut-malaltia.

Sense cap dubte, en tot aquest procés de desenvolupament de models orientats a l'atenció integrada del pacient crònic, les infermeres de família i els metges de família d'atenció primària han d'aportar un lideratge de primer ordre, especialment els professionals d'infermeria, ja que molts d'aquests pacients requereixen cures de qualitat i educació terapèutica per saber eixir-se'n de forma autònoma i adaptar-se a la seua condició de pacient crònic.

5. Conclusions

Les persones amb malaltia crònica han d'estar capacitades en el procés d'autocures estructurades per a obtenir un millor control i més autonomia (Burgos-Martínez, 2014, Bruce i altres, 2007). Potenciar l'autocura ha de ser una iniciativa multidisciplinària basada en la col·laboració pacient-professional a través del treball en equip. L'autocura condueix a la coresponsabilització del pacient per a establir objectius consensuats i un pla de cures per aconseguir un millor control de la malaltia i una qualitat de vida millor. La participació en tallers per a pacients, familiars i cuidadors, presencials o en línia (fòrums estructurats i avaluats per professionals), pot facilitar aquest procés (Johnson i altres, 2011, Lorig i altres, 2008).

Finalment, per a realitzar una bona planificació sanitària, cal conèixer les expectatives de la ciutadania. Aquesta transformació del sistema cap a una gestió millorada de la cronicitat és alhora una oportunitat per a obrir un debat organitzat sobre la necessitat de prioritzar les prestacions i explicar millor a la ciutadania els límits d'aquestes i del sistema sanitari. Les expectatives dels ciutadans continuen creixent i per això és necessari potenciar les associacions de pacients i associacions ciutadanes en la comunitat per a facilitar la integració de les cures als pacients crònics en la comunitat on viuen.

BIBLIOGRAFIA

- BENGOA, R. i R. NUÑO (2009): *Curar y cuidar. Innovación en la gestión de enfermedades crónicas: una guía práctica para avanzar*, Barcelona, Elsevier-Masson.
- BRUCE, B. i altres (2007): «Participation in patient self-management programs», *Arthritis Rheum*, 57, 851-854.
- FERRER, C. i altres (2012): *Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud*, Madrid, Ministerio de Sanidad, <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf> (Consulta: 2-2-2015).
- GONZÁLEZ, V. i altres (2002): *Tomando control de su salud*, Boulder, Bull Publishing, <<http://www.bullpub.com/salud.html>> (Consulta: 2-2-2015).
- JOHNSON, V.B. i K. LORIG (2011): «The internet diabetes self-management workshop for American Indians and Alaska Natives», *Health Promotion Practice*, 12, 261-270.
- LORIG, K. i altres (2008a): «Spanish diabetes self-management with and without automated telephone reinforcement: two randomized trials», *Diabetes Care*, 31, 408-414.
- LORIG, K. i altres (2008b): «The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia», *Arthritis Rheumatology*, 59, 1009-1017.
- LORIG, K. i altres (2010): «Online diabetes self-management program: a randomized study», *Diabetes Care*, 33, 1275-1281.
- OREM, D. (2015 [1971]): *Teoría del autocuidado*, <<http://es.wikiversity.org/wiki/Autocuidado>> (Consulta: 2-2-2015).
- RICHARDSON, J. i altres (2014): «Self-management interventions for chronic disease: a systematic scoping review», *Clinical Rehabilitation*, novembre, 28 (11), 1067-1077.
- SMITH, M.L. i altres (2015a): «Workshop characteristics related to chronic disease self-management education program attendance», *Frontiers in Public Health*, 3, 19.
- SMITH, M.L. i altres (2015b): «Chronic disease self-management program in the workplace: opportunities for health improvement», *Frontiers in Public Health*, 2, 179.

BIONOTES**Concepción Carratalá**

BN, MsC, PhD. Infermera. Presidenta de la Societat Científica Espanyola d'Infermeria. Màster en Salut Pública i Doctora per la Universitat Miguel Hernández. Experta en cronicitat. Professora associada del Departament de Medicina Clínica de la Universitat Miguel Hernández.

Domingo Orozco

MD, PhD. Especialista en Medicina de família. President de la Comissió Nacional de l'especialitat de Medicina de Família. Co-coordinador de l'estratègia d'abordatge de la Cronicitat del Ministeri de Sanitat, Política Social i Igualtat. Professor associat del Departament de Medicina Clínica de la Universitat Miguel Hernández.

Estudis epidemiològics a la Comunitat Valenciana: el projecte ESCARVAL (2008-2019)

DOMINGO OROZCO (dorozco@umh.es)

Universitat Miguel Hernández

VICENTE PALLARÉS (pallarev@uji.es)

Universitat Jaume I

VICENTE GIL GUILLÉN (vgil@umh.es)

Universitat Miguel Hernández

1. Introducció

1.1. Malaltia cardiovascular

Les malalties del sistema circulatori constitueixen la primera causa de mort per al conjunt de la població espanyola. Segons dades de l'Institut Nacional d'Estadística, l'any 2012 el grup de les malalties del sistema circulatori es va mantenir com la primera causa de mort (responsables de 30,3 de cada 100 defuncions; INE 2012, SEH 2005). Per sexe, les malalties del sistema circulatori van ser la primera causa de mortalitat femenina (282,2 morts per cada 100.000) i la segona entre els homes (239,4 morts per cada 100.000). Si es comparen les taxes de mortalitat d'Espanya ajustades per edat amb les d'altres països occidentals, s'observa que pel que fa al total de les malalties de l'aparell circulatori i a la malaltia isquèmica del cor, Espanya té unes taxes relativament més baixes. Quant a la mortalitat per malaltia cerebrovascular, hi ocupa una posició intermèdia-baixa (Menotti i altres, 2000).

Es preveu un augment en el nombre d'hospitalitzacions per aquestes malalties en els pròxims anys com a conseqüència: del desenvolupament tecnològic que permetrà oferir als pacients nous instruments diagnòstics i terapèutics, de la major supervivència dels pacients amb aquests problemes de salut i, en menor grau, de l'envelliment de la població espanyola. Per tant, el nombre de malalts i de recursos sanitaris utilitzats actualment s'incrementarà en els pròxims anys a causa del creixement de la població envellida.

1.2. Factors de risc clàssics i nous

L'article publicat per Banegas i altres (2003) va analitzar la càrrega actual de la mortalitat atribuïble a alguns dels principals factors de risc cardiovascular (FRCV) en adults a Espanya. A prop de 14.000 morts totals (25% de totes les morts) van ser atribuïbles a la hipertensió arterial (HTA) en la població de mitjana edat d'Espanya.

Una quarta part de les quals van ser morts cardiovasculars; vora 56.000 morts eren atribuïbles al consum de tabac en adults (≥ 35 anys) (16% de totes les morts); per cardiopatia

isquèmica el 12,8% i per accident cerebrovascular el 9,2%. Gairebé 28.000 morts (8,5% de totes les morts) es van produir per l'excés de pes en adults, dos terços dels quals eren morts cardiovasculars. Sobre 2.800 morts cardiovasculars en adults (≥ 35 anys) eren atribuïbles a la diabetis (6% de totes les morts cardiovasculars). En un altre estudi publicat per Medrano i altres (2007) ens parlen sobre la incidència ajustada de malaltia coronària atribuïble al sobrepès, el 42,5% (6,8-59,6); al consum de tabac, el 33,9% (22,6-41,0); a la hipercolesterolèmia el 19,4% (8,2-26,5); i el 15,5% (1,6-24,6) a la HTA. Entre les dones, el 36,5% (8,0-56,3) dels casos de cardiopatia isquèmica es van atribuir al sobrepès, el 24,8% (12,0-31,9) a la diabetis, i el 20,1% (6,1-28,6) a la hipercolesterolèmia.

El descobriment i modificació d'aquests factors de risc clàssics (HTA, dislipèmia, tabaquisme, diabetis, inactivitat física i dieta occidental) ha permès reduir la mortalitat cardiovascular en els països desenvolupats (Folsom, 2013). Recentment, Lloy-Jones i altres (2010) conclouen que entre el 75% i el 85% de les malalties isquèmiques del cor als Estats Units es pot prevenir evitant aquests factors de risc clàssics. Respecte als nous factors de risc, s'han publicat múltiples estudis en què s'han identificat nous marcadors o factors, però en una recent revisió de Folsom (2013) es conclou que, a pesar de l'entusiasme per identificar nous factors, molt pocs s'han acceptat per al seu ús en la pràctica clínica. L'American College of Cardiology (ACC) i l'American Heart Association (AHA), en un grup conjunt de treball (Greenland i altres, 2010), recomanen l'ús dels antecedents familiars, l'hemoglobina glicosilada A1c, i la microalbuminúria (en pacients amb HTA o diabetis).

Pel que fa a altres factors, la proteïna C reactiva, la lipoproteïna associada fosfolipasa A₂, el calci coronari, el gruix de la capa íntima-mitjana de la caròtida i l'índex turmell braç podrien ser utilitzats raonablement com a complement dels FRCV clàssics en individus classificats de risc intermedi i que poden reclassificar aquests pacients en un risc superior. No recomanen, de moment, l'ús de pèptids natriurètics, apolipoproteïnes o marcadors genètics. No obstant això, l'enorme coneixement existent dels FRCV clàssics no ha possibilitat el seu control en uns nivells acceptables. A Espanya, la importància epidemiològica i clínica dels FRCV clàssics com ara la HTA, la dislipèmia i la diabetis es descriu en l'estudi ENRICA (Banegas i altres, 2011).

El 33% de la població espanyola presenta HTA, el 50,3% presenta dislipèmia i el 6,9% diabetis *mellitus*. Menys del 50% de les persones amb HTA que reben tractament presenten bon control. Si es té en compte que al voltant del 40% no estan diagnosticats i que, dels diagnosticats, un 20% no rep tractament, la proporció de pacients controlats és del 21,6%, és a dir, només un de cada cinc. La hipercolesterolèmia és el factor de risc amb més prevalença i afecta el 50% de la població espanyola; no obstant això, és el menys conegut (53%) i el menys tractat (44,1%).

A més a més, dels tractats, només presenta bon control el 55,7% (Guallar-Castillón i altres, 2012). Tenint en compte aquestes dades, la proporció de pacients controlats sobre el total de pacients amb dislipèmia és del 13,2%, és a dir, només un de cada deu. El cas de la diabetis és el més favorable, perquè és el més conegut (79%), el més tractat (88%) i, dels tractats, el que presenta el millor control (69%). Tanmateix, un altre estudi recent (Soriguer, 2012), que empra sobrecàrrega oral de glucosa com a mètode de diagnòstic, descriu una prevalença de 13,8%, amb un 6% de diabetis no coneguda prèviament, i un 66% de pacients tractats farmacològicament (Rojo-Martínez, 2013).

1.3. Escales de risc

La malaltia cardiovascular (MCV) es caracteritza, per tant, per tenir una etiologia multifactorial, atès que els FRCV associats es potencien entre si. Per això, l'abordatge correcte de la prevenció cardiovascular requereix una valoració conjunta d'aquests FRCV (Rose, 1985). Així, l'AHA recomana que, per a la prevenció de les MCV, s'han de mesurar els factors de risc i s'ha de calcular el risc global de malaltia coronària en tots els pacients adults (Greenland, 2010). Però es recomana no sols la prevenció primària sinó també la prevenció primordial. El risc cardiovascular (probabilitat de patir una malaltia coronària i cerebrovascular, a diferència del risc coronari de patir només una malaltia coronària), estableix la probabilitat de patir una MCV en un determinat període de temps, generalment deu anys.

L'estratificació del risc cardiovascular mitjançant escales és un pilar central per a prendre decisions terapèutiques en prevenció cardiovascular. Les escales derivades de l'estudi Framingham (als EUA), que calculen la morbimortalitat coronària (Wilson, 1998), i les del projecte Score (a Europa), que calculen la mortalitat cardiovascular (Conroy, 2003), en ambdós casos a deu anys, són les de més difusió en pràctica clínica. Distints anàlisis conclouen, no obstant això, que Framingham-Wilson sobreestima el risc coronari en països del sud d'Europa, on la incidència d'infart agut de miocardi és menor (Menotti i altres, 2000, Masià i altres, 1998). Per això, distintes societats científiques suggereixen realitzar estudis de cohorts poblacionals en àrees concretes, per a obtenir escales pròpies o adaptar les existents (Menotti i altres, 2000, D'Agostino i altres, 2001, Hense i altres, 2003).

1.4. Calibratge d'escales

A Espanya, s'ha calibrat l'equació de Framingham-Wilson (Wilson i altres, 1998) en la població de Girona amb una metodologia validada (D'Agostino i altres, 2001), i s'ha obtingut l'escala de Regicor (Marrugat i altres, 2003). Mitjançant dissenys transversals, s'han obtingut també les taules DORICA (dislipèmia, obesitat i risc cardiovascular, Aranceta i altres, 2004). D'altra banda, després de la publicació dels resultats del projecte Score, on Espanya va participar amb tres cohorts (Conroy i altres, 2003), diverses societats (informe de les societats europees d'arteriosclerosi, Comitè Espanyol Interdisciplinari per a la Prevenció Cardiovascular, CEIPC, i Programa d'Activitats Preventives i Promoció de la Salut de la Societat Espanyola de Medicina Familiar i Comunitària, PAPPS, De Backer i altres, 2003, Brotons i altres, 2004), recomanen utilitzar l'escala Score en la seua versió per a països de baix risc per al càlcul de la mortalitat cardiovascular al nostre país.

Totes les societats científiques espanyoles han protocol·litzat aquesta escala per a població general i és la que s'utilitza per al seguiment de pacients hipertensos, dislipèmics i diabètics, però presenta un gran inconvenient en predir només mortalitat cardiovascular i no morbiditat (possibilitat d'emmalaltir), amb la qual cosa l'edat del pacient té un pes específic molt important i possiblement se subestima el risc en població més jove i amb FRCV. A més, aquestes escales de risc s'han construït en població natural i no són el resultat de seguiment de pacients amb una patologia determinada, com ara hipertensos, dislipèmics o diabètics. Els clínics coneixedors d'aquesta altra limitació la qüestionen i en condicionen l'ús en la pràctica mèdica.

Hi ha gran variabilitat en la pràctica clínica, generada per la valoració del pronòstic d'aquests pacients, a causa de les diferents recomanacions en l'ús d'escales de risc cardiovascular, segons s'utilitzen unes guies clíniques o altres.

1.5. La importància de la història clínica electrònica

Els registres electrònics longitudinals de salut presenten noves possibilitats per a la millor comprensió de la prestació de l'atenció sanitària i l'avaluació dels seus resultats (Maiques, 2014). Aquests registres poden permetre respondre a moltes preguntes ara sense resposta que han d'abordar-se en relació amb les mesures de prevenció, proves de diagnòstic i tractaments. Ofereixen noves oportunitats per als investigadors cardiovasculars que busquen frenar aquesta principal causa de mort i discapacitat.

La història clínica electrònica (HCE) és una nova oportunitat en investigació cardiovascular per diversos motius: *a)* el personal mèdic i altres professionals clínics han d'entendre que l'HCE no sols permet una major comunicació amb els pacients i altres professionals de la salut, sinó que també facilita l'anàlisi conjunta per a avaluar millor l'atenció prestada; *b)* estratificar el nivell de risc dels pacients podria alleujar les càrregues administratives i els retards i centrar els esforços en protocols on la supervisió intensiva és més beneficiosa; i *c)* per a les malalties a llarg termini, com ara la insuficiència cardíaca, la fibril·lació auricular, la hipertensió i la hiperlipidèmia, és important integrar les dades de registre amb les dades de l'HCE i la creixent varietat de mesuraments de resultat informats pels pacients.

Experiències inicials a Suècia (TASTE) (Califf, 2013) i als Estats Units (SAFE-PCI, Hess, 2013) demostren que fins i tot els assajos aleatoris es poden realitzar a través de l'HCE usual amb un cost molt menor al dels assajos tradicionals. Els pacients amb malalties cròniques o FRCV com ara HTA, DM o DLP, sovint treballen amb molts professionals de la salut (metges, infermeres i altres especialistes). Per assegurar una transició adequada d'un lloc a un altre, els professionals de salut han de compartir informació i coordinar l'atenció amb eficàcia (Maiques i altres, 2014).

Els registres mèdics electrònics (*eTools*) s'estan utilitzant cada vegada més per a coordinar l'atenció al pacient. Hi ha proves recents (HQO, 2013) que determinen que les eines electròniques de registre adequades, en l'entorn i context adequats, poden millorar significativament la utilització dels serveis de salut. Al Regne Unit, s'ha realitzat recentment una validació de l'escala de risc QRISK2-2011 amb la utilització d'una cohort prospectiva de dades poblacionals a través de la base de dades The Health Improvement Network (THET) (Collins i Altman, 2012).

L'existència d'una HCE ambulatoria única integrada a la Comunitat Valenciana garanteix la viabilitat d'aquest tipus d'investigació analítica poblacional i permetrà donar resposta a moltes preguntes clíniques que romanen sense resoldre, ja que facilitarà i farà efectiva la presa de decisions mèdiques. L'HCE valenciana es va gestar el 2001 i té com a objectiu generar una història clínica única d'accés per a tot el sistema públic sanitari valencià. Actualment cobreix més del 95% de la població total de la Comunitat Valenciana (5,2 milions d'habitants).

A hores d'ara, integra tota l'assistència ambulatoria (primària i especialitzada), i ofereix accés a l'episodi d'ingrés hospitalari, encara que durant aquest s'empra un altre

sistema informàtic variable entre hospitals. En qualsevol cas, s'hi pot accedir al full d'alta amb els diagnòstics i els tractaments a través del sistema CMBD. Engloba un mòdul administratiu per a gestionar, per exemple, la citació del pacient i un mòdul assistencial que ens permet conèixer la informació sanitària en temps real. Per evitar el biaix d'infraregistre, és fonamental una formació continuada sobre el funcionament i emplenament de l'HCE destinada als professionals, com ja s'ha realitzat en el projecte Escarval.

2. Hipòtesi i objectius del projecte Escarval

2.1. Hipòtesi

L'elaboració d'escala pròpies de risc cardiovascular poblacional permet millorar la predicció del risc ajustat per a població amb HTA, diabetis i/o dislipèmia de la Comunitat Valenciana. De la mateixa manera, l'estudi de factors no tradicionals pot oferir una precisió més elevada en la determinació del risc per a millorar en el nivell d'intervenció i en la protecció del risc cardiovascular i renal.

2.2. Objectius

L'objectiu de l'estudi Escarval Risc és generar i validar una escala predictiva de risc cardiovascular en pacients majors de 40 anys, diagnosticats d'HTA, dislipèmia o diabetis *mellitus*.

Fins a l'actualitat s'ha finalitzat un seguiment inicial de cinc anys (2008-2012) sobre 50.000 pacients basat en el registre electrònic de la història de salut. La informació es registra i es recull a través de l'HCE. Es tracta d'un disseny observacional, longitudinal, de cohorts i prospectiu en l'àmbit de la Comunitat Valenciana.

3. Situació del projecte en el moment actual

El projecte Escarval és un programa que inclou no sols una línia d'investigació sinó també una línia de formació continuada i una altra de millora de la pràctica clínica.

S'han realitzat tres cursos de formació continuada en línia en patologia cardiovascular a través de l'Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES) amb la participació de més de mil professionals en cada curs. S'han publicat diverses monografies clíniques sobre la situació de la patologia cardiovascular a la Comunitat Valenciana.

El projecte ha servit també per a millorar el full de seguiment cardiovascular de l'HCE Abucasis, així com per a promoure la implantació del laboratori en línia que permet rebre els valors de les analítiques directament del laboratori, amb la supervisió i l'aprovació de l'analista, sense necessitat de transcripció manual a l'HCE amb la font d'error que això pot suposar tant des del punt de vista qualitatiu (no es transcriuen tots els valors) com quantitatiu (en el valor de les xifres).

El projecte Escarval s'estructura en tres grans projectes d'investigació amb una duració d'onze anys (2008-2019):

- Escarval Transversal. El seu objectiu és descriure, des de 2008, la situació del mapa cardiovascular de la Comunitat Valenciana i la seua evolució al llarg dels anys a través de la realització de talls transversals de la informació registrada sobre patologia cardiovascular en l'HCE Abucasis de la població de la Comunitat Valenciana i la seua evolució anual. Inclou tant els esdeveniments cardiovasculars com la situació dels FRCV quant a prevalença i control.

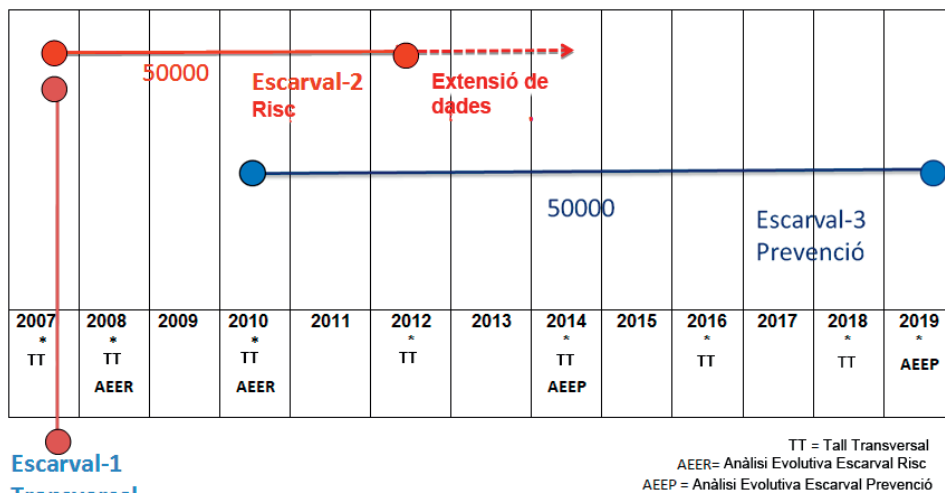
De l'anàlisi de la situació transversal cardiovascular, es pot concloure un augment important després de la formació en línia de la prevalença dels FRCV a la Comunitat Valenciana amb un millor control d'aquests i una reducció del seu desconeixement. Això ha sigut a causa del millor registre dels FRCV en l'HCE, més integració de l'activitat preventiva en la pràctica clínica, millor compliment per part dels pacients dels seus tractaments i reducció de la inèrcia clínica.

- Escarval Risc. El seu objectiu és conèixer la incidència dels esdeveniments CV i els FRCV associats mitjançant anàlisi de la informació registrada sobre patologia cardiovascular en l'HCE Abucasis de la població amb HTA, diabetis i/o dislipèmia de la Comunitat Valenciana. Fou inicialment previst per a cinc anys (2008-2012) i posteriorment ampliat fins a l'any 2019. Inclou la construcció d'una escala de risc CV per a la població de risc (HTA, diabetis i/o dislipèmia) de la Comunitat Valenciana. Aquest és el projecte que es presenta en aquest capítol.

En el moment actual s'han generat nomogrames per al càlcul del risc cardiovascular amb dades pròpies. Es coneixen tant els riscos relatius com els riscos absoluts dels FRCV en la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i han sigut cridaners els resultats que s'han trobat respecte al colesterol anomenat bo (c-HDL), l'hemoglobina glicosilada i els paràmetres de funció renal.

- Escarval Prevenció. El seu objectiu és conèixer la incidència d'esdeveniments CV i FRCV associats mitjançant anàlisi de la informació registrada sobre patologia cardiovascular en l'HCE Abucasis de la població de la Comunitat Valenciana. Inclou la construcció d'una escala de risc CV per a la població general de la Comunitat Valenciana. En el moment actual s'està finalitzant la inclusió de pacients.

En l'esquema següent, s'integren els tres projectes d'investigació prèviament comentats. Per a l'any 2020, els investigadors de l'estudi esperem obtenir una escala de risc amb dades pròpies per a ser aplicable a la Comunitat Valenciana que ens ajudarà a reduir la mortalitat cardiovascular, ja que a través d'aquesta funció de risc podem identificar individus amb risc cardiovascular alt i, a través de mesures higienicodietètiques i/o farmacològiques, podem reduir la probabilitat que aquests individus patisquen l'esdeveniment cardiovascular. Igual que els nomogrames obtinguts l'any 2015, totes aquestes escales seran de fàcil implementació en la pràctica clínica de l'atenció primària.



Esquema 1. Plasmació cronològica del desenvolupament dels tres projectes d'investigació ESCARVAL.

BIBLIOGRAFIA

- ARANCETA, J. i altres (2004): «Grupo colaborativo para el estudio Dorica fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA», *Medicina Clínica*, 123, 686-691.
- BANEGAS, J.R. i altres (2003): «Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain», *European Journal of Clinical Nutrition*, 57, 18-21.
- BANEGAS, J.R. i altres (2011): *Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA)*, Madrid, Universidad Autónoma de Madrid.
- BROTONS, C. i altres (2004): «Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)», *Atención Primaria*, 34, 427-432.
- CALIFF, R.M. i R. PLATT (2013): «Embedding Cardiovascular Research Into Practice», *The Journal of the American Medical Association*, 310 (19), 2037-2038.
- COLLINS, G.S. i D.G. ALTMAN (2012): «Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2», *BMJ*, 344, e4181.
- CONROY, R.M. i altres (2003): «Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project», *European Heart Journal*, 24, 987-1003.
- D'AGOSTINO, R.B. i altres (2001): «Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: results of a multiple ethnic groups investigation», *The Journal of the American Medical Association*, 286, 180-187.
- DE BACKER, G. i altres (2003): «Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice», *European Heart Journal*, 24, 1601-1610.
- FOLSOM, A.R. (2013): «Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States», *Journal of Epidemiology*, abril, 23, 158-162.
- GREENLAND, P. i altres (2010): «ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines», *Circulation*, 122, 2748-2764.

- GRUNDY, S.M. i altres (2014): «Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia», *Journal of Clinical Lipidology*, 8, 29-60.
- GUALLAR-CASTILLÓN, P. i altres (2012): «Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study», *Revista Española de Cardiología*, juny, 65(6), 551-558.
- HEALTH QUALITY ONTARIO (2013): «Electronic tools for health information exchange: an evidence-based analysis», *Ontario Health Technology Assessment Series*, setembre, 13 (11), 1-76.
- HENSE, H.W. i altres (2003): «Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results of the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts», *European Heart Journal*, 24, 937-945.
- HESS, C.N. i altres (2013): «Embedding a randomized clinical trial into an ongoing registry infrastructure: unique opportunities for efficiency in design of the Study of Access site For Enhancement of Percutaneous Coronary Intervention for Women (SAFE-PCI for Women)», *American Heart Journal*, 166, 421-428.
- INSTITUT NACIONAL D'ESTADÍSTICA (2012): *Mortalidad cardiovascular en España*, Madrid, Gobierno de España, <<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe306&file=inebas e&L=0>>.
- KUULASMAA, K. i altres (2000): «Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations», *Lancet*, 355, 675-687.
- LLOYD-JONES, D.M. i altres (2010): «American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond», *Circulation*, 121, 586-613.
- MAIQUES, A. i altres (2014) «Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. Actualización 2012 del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)», *Atención Primaria*, juny, 46 (4), 3-15.
- MARRUGAT, J. i altres (2003a): «An adaptation of the Framingham risk function to southern Europe Mediterranean areas», *Journal of Epidemiology & Community Health*, 57, 634-638.
- MARRUGAT, J. i altres (2003b): «Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada», *Revista Española de Cardiología*, 56, 253-261.
- MASIÁ, R. i altres (1998): «High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence», *Journal of Epidemiology & Community Health*, 52, 707-715.
- MEDRANO, M.J. i altres (2007): «Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population», *Revista Española de Cardiología*, desembre, 60, 1250-1956.
- MENOTTI, A. i altres (2000a): «Heart disease incidence in Northern and Southern Europeans populations: a reanalysis of the seven countries study for an European coronary risk chart», *Heart*, 84, 238-44.
- MENOTTI, A. i altres (2000b): «Coronary Heart disease incidence in Northern and Southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for an European coronary risk chart», *Heart*, 84, 238-44.
- MENOTTI, A. i altres (2000c): «Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart risk function from an Italian population study», *European Heart Journal*, 21, 365-370.
- PÉREZ, G. i altres (1998): «Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992», *International Journal of Epidemiology*, 27, 599-604.
- ROJO-MARTÍNEZ, G. i altres (2013): «Use of Drugs Related to the Treatment of Diabetes Mellitus and Other Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Population. The Di@bet.es Study», *Revista Española de Cardiología*, 66, 854-863.
- ROSE, G. (1985): «Sick individuals and sick populations», *International Journal of Epidemiology*, 14, 32-38.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN (2005): *Guía Española de Hipertensión*, Madrid, SEH-LELHA, <<http://www.seh-lelha.org/guiaghta05.htm>>.

- SORIGUER, F. i altres (2012): «Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study», *Diabetologia*, 55, 88-93.
- TOMÁS, L. i altres (2001): «Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio Manresa», *Revista Española de Cardiología*, 54, 1146-1154.
- WILSON, P.W. i altres (1998): «Prediction of coronary heart disease using risk factor categories», *Circulation*, 97, 1837-1847.

BIONOTES

Domingo Orozco

MD, PhD. Especialista en Medicina de família. President de la Comissió Nacional de l'especialitat de Medicina de Família Co-coordinador de l'estratègia d'abordatge de la Cronicitat del Ministeri de Sanitat, Política Social i Igualtat. Professor associat del Departament de Medicina Clínica de la Universitat Miguel Hernández.

Vicente Pallarés

MD PHD. Especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Especialista Universitari en Gestió de la Cronicitat. Clinical Hypertension Specialists per l'European Society of Hypertension. Responsable del Sistema de Gestió de Seguretat del Pacient, Unidad de Vigilancia de la Salud. Unión de Mutuas, Castelló. Professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Jaume I. Professor col·laborador en el Màster d'Atenció Primària del Departament de Medicina de la Universitat Miguel Hernández i professor col·laborador honorífic de la mateixa universitat. Membre del cos docent de la Càtedra de Cronicidad SEMERGEN-Universidad Europea de Madrid i València. President de la Societat Valenciana d'Hipertensió i Risc Vascular.

Vicente Gil Guillén

MD, PhD. Especialista en Medicina de Família. Director de la Càtedra de Medicina Clínica, Facultat de Medicina, Universitat Miguel Hernández. Director del Màster d'Atenció Primària de la Universitat Miguel Hernández. Membre del Comitè Científic del Projecte Escarval.

Els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives. Si se m'inflama el cervell, se m'oblida el teu nom?

FRANCISCO ROS BERNAL (fros@uji.es)
Universitat Jaume I

1. Introducció

Els éssers vius són exploradors innats de l'univers, i cerquen sempre aquells nínxols o sistemes ecològics en els quals la seua espècie es pugua perpetuar durant el màxim temps possible. Aquest afany explorador es basa en la utilització del seu moviment corporal com una eina diferenciadora per a adaptar-se a l'entorn. Associada íntimament amb aquest comportament motor, sorgeix l'aparició del sistema nerviós com un conjunt d'elements cel·lulars encarregat del maneig de la informació sensoriomotora, això és, de la capacitat de canviar de posició en l'espai i de visitar contínuament el món en el qual es desenvolupa cada espècie.

Si hi ha cap espècie que no ha posat límit a aquesta capacitat exploratòria ha estat l'espècie humana i, curiosament, és precisament aquesta la que, a les acaballes del segle xx, ha començat a qüestionar-se que els límits no es troben a l'exterior, sinó que l'última frontera es troba precisament al seu interior, en el seu propi cervell. De la mateixa manera que s'accepta com a principi bàsic que el nostre comportament i la nostra activitat mental és el resultat de l'activitat cerebral, hem de reconèixer que, si a hores d'ara d'alguna cosa en sabem poc és de com funciona, envelleix i degenera el sistema nerviós. Ja en la filosofia presocràtica el «coneix-te tu mateix» era una de les grans màximes. Posats a conèixer-nos, potser hi ha alguna manera millor de fer-ho que intentar desentranyar el que ens fa ser com som, el nostre sistema nerviós?

En aquest sistema nerviós la neurona és l'element cel·lular bàsic, tant en vertebrats com en invertebrats. Una dada que dóna una idea de l'extraordinària complexitat del nostre sistema nerviós és l'elevat nombre dels seus components. El cervell humà conté de l'ordre de 10^{12} neurones. Els nombres de vegades no donen idea de les magnituds fins que no són desgranats, així que suposem que cada neurona té una grandària d'un gra d'arena (aproximadament un mil·límetre de llarg, ample i alt). Si fem els càlculs corresponents, en un metre cúbic (una tona) ens caben $10^3 \times 10^3 \times 10^3 = 10^9$ grans d'arena. Per a arribar a 10^{12} elements necessitaríem 10^3 metres cúbics de grans d'arena, això és, mil tones. Mil tones serien l'equivalent a necessitar un tren amb 50 vagons per a transportar aqueixa càrrega. Però aquesta càrrega no és estàtica, per al processament de la informació sensorial que realitza el sistema nerviós i l'elaboració d'ordres motores requereix, a més, la comunicació entre les neurones.

Si volguérem establir la connexió dels grans d'arena mitjançant cables de 0,1 mil·límetres de diàmetre, les connexions farien la volta a la Terra! Òbviament, les neurones

són extraordinàriament més petites que el símil que hem utilitzat, de fet, quasi un milió (10⁶) de neurones del cerebel caben en un gra d'arena. Més enllà de les diferències morfològiques, les neurones es caracteritzen per la seua diferent capacitat funcional, per aquest motiu els mateixos processos neuroinflamatoris no desencadenen els idèntics trastorns neurodegeneratius.

2. El sistema nerviós, quelcom més que neurones

Durant la història de la neurociència, en el circ que seria el sistema nerviós central (SNC), les neurones sempre han estat considerades les estrelles. No obstant això, al seu costat, quasi de manera imperceptible, altres actors i actrius exercien un paper clau, recentment descrit, perquè «el xou continuara». Aquestes figures clau són les cèl·lules glials. El terme «glia» (del grec antic «pega»), encunyat per Rudolf Virchow en la segona meitat del segle XIX, posseïa tant connotacions literals com figurades. Virchow va pensar inicialment en la glia com a cèl·lules de suport, una espècie d'argamassa de les neurones. No obstant això, en l'època de Virchow la pega era una substància bastant innoble obtinguda dels cascos de cavalls inservibles. Aquesta visió distorsionada ha canviat notablement en els últims vint anys i la funció nerviosa, dominada pel punt de vista neuronal, s'ha ampliat a un altre en el qual, tant el desenvolupament neural com l'activitat nerviosa, el seu manteniment i les seues manifestacions patològiques, s'examinen des de la perspectiva conjunta de la unitat funcional neurona-glia. Hi ha avui consens en el fet que la funció normal del teixit nerviós només pot comprendre's tenint en compte les altres cèl·lules presents en aquest teixit, les cèl·lules glials. Els tipus fonamentals de glies en el SNC són els astròcits, l'oligodendròglia i la micròglia. D'ells, els astròcits i la micròglia són probablement les classes de glia més directament relacionades amb la resposta a les lesions neurodegeneratives i les que s'activen en la resposta neuroinflamatòria (Jha, 2015), i per tant són les que discutirem a continuació.

Les cèl·lules micròglies es reconeixen com els components principals del sistema immune a escala cerebral i, com a tals, s'han convertit en una de les principals dianes dels estudis en neuroimmunologia cel·lular i, per tant, en les alteracions del sistema nerviós. En els cervells sans, les cèl·lules micròglies es caracteritzen per posseir un cos petit i una sèrie de processos ramificats. Quan es troben en l'estat vigilant de «patrullar», contribueixen a l'homeòstasi cerebral, mitjançant la fagocitosi i la secreció de factors homeostàtics per a afavorir l'equilibri cerebral. Quan es produeix una infecció o davant la presència de zones danyades del teixit, la micròglia altera ràpidament la seua morfologia cap a una aparença «ameboide», per a augmentar la seua activitat fagocítica i iniciar una resposta immune innata, mitjançant la secreció de diverses molècules inflamatores.

Els astròcits són cèl·lules associades, d'una banda, a les neurones i d'una altra a la resta de l'organisme. A més d'envoltar les sinapsis centrals, els cossos astrocítics i, més freqüentment, la terminació de les seues prolongacions (els anomenats 'peus astrocitaris') recobreixen la superfície del cervell, la medul·la i els vasos sanguinis que irriguen el SNC. La principal funció dels astròcits és limitar el lliure accés al SNC de les cèl·lules i molècules provinents de la resta de l'organisme, per tant, formen part de la barrera hematoencefàlica, la frontera entre el SNC i la resta de l'organisme. La comunicació

astrocitària es basa en la producció d'“ones” de Ca^{2+} que afecten la concentració de Ca^{2+} intracel·lular de les neurones que estan en contacte amb elles. D'igual manera, són capaces de modular l'activitat neuronal mitjançant la generació d'un neurotransmissor excitador, tal com el glutamat, per alliberament no vesicular i un neuromodulador altament difusible, l'òxid nítric. Totes aquestes propietats confereixen als astròcits la capacitat de monitorar (detectar, rebre i interpretar) contínuament l'activitat de les neurones, la qual cosa els permet modificar-la de forma directa i indirecta.

Tots aquests avanços en la caracterització de la resposta glial han permès determinar que, davant els danys en el teixit nerviós, la glia presenta una complexa varietat de citocines i accions inflamatòries que influenciaran el decurs de les diferents malalties neurodegeneratives.

3. Neuroinflamació i cervell inflammat

La *neuroinflamació* és un terme relativament nou, com ho demostra el que una cerca d'articles científics usant aquest terme no mostre cap resultat previ a 1995.

El concepte de neuroinflamació es va utilitzar originalment per a descriure la configuració inflamatòria del SNC, caracteritzat per la infiltració de cèl·lules immunitàries perifèriques, tals com la infecció viral i bacteriana, l'accident cerebrovascular isquèmic, l'encefalopatia pel virus de la immunodeficiència humana i l'esclerosi múltiple. En l'actualitat, el mateix terme s'ha ampliat per a incloure-hi malalties neurodegeneratives que no atrauen cèl·lules inflamatòries de la sang. Aquestes malalties es caracteritzen per compartir respostes cel·lulars i característiques semblants a les de la inflamació sistèmica, com l'expressió de citocines, però manquen dels signes de neuroinflamació clàssica, tals com la infiltració de cèl·lules immunes des del torrent sanguini (Graeber, 2011). Nogensmenys, l'absència de cèl·lules immunes infiltrades des de la perifèria no descarta la possibilitat que aquestes cèl·lules puguin contribuir al procés neuroinflamatori a través de l'increment crònic de la producció sistèmica de citocines. D'altra banda, si la inflamació és la resposta de les cèl·lules que envolten aquelles neurones que degeneren o si és deguda a una activació immunològica que inicia la degeneració, és un paradigma que genera gran controvèrsia.

Com hem dit, la neuroinflamació representa la resposta cel·lular coordinada al dany tissular i es caracteritza per l'alliberament de factors microglials proinflamatoris tals com les citocines, proteases i radicals lliures tòxics (O'Callaghan, 2008). El procés associat a la neuroinflamació pot ser agut o crònic, mentre que la regulació adequada d'aquest procés, en general, facilitaria la recuperació; la neuroinflamació incontrolada pot induir una lesió secundària. El propòsit principal d'una neuroinflamació aguda és eliminar la font de dany amb la finalitat de restaurar el cervell, tot retornant-lo a un estat saludable. Tanmateix, una neuroinflamació crònica, entesa com una condició perllongada oportuna, pot induir una disfunció neuronal i la mort (McGeer i altres, 2003). S'ha demostrat que tal neuroinflamació està estretament relacionada amb la patogènesi de diverses malalties neurodegeneratives, com ara la malaltia de Parkinson, la d'Alzheimer o Huntington, i malalties psiquiàtriques, com són el trastorn bipolar o l'esquizofrènia. La rellevància de la neuroinflamació en trastorns neurodegeneratius es deriva de l'evidència que el dany és detectable fins i tot abans que es produísca una pèrdua significativa de neurones, per la qual

cosa el tractament a llarg termini amb antiinflamatoris podria tenir un efecte preventiu en malalties neurodegeneratives com les anteriorment esmentades.

La mort cel·lular induïda per la neuroinflamació es deriva de l'impacte a llarg termini causat per l'increment d'espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen, que exerceixen una funció fonamental en desencadenar la mort cel·lular apoptòtica a través dels elements oxidatius que indueixen el dany irreversible neuronal. El cervell és altament susceptible a l'estrès oxidatiu a causa del desequilibri entre un sistema antioxidant eficient i la seua capacitat per a generar espècies oxidatives. Igualment, hi ha una íntima relació entre l'activació glial i la neuroinflamació en el cervell humà. La presència de micròglia activada va ser considerada inicialment com un marcador sensible per a identificar llocs potencials de destrucció o dany tissular. Més encara, la implicació dels astròcits, l'observada activació microglial i la seua implicació en els processos neuroinflamatoris ha estat àmpliament estudiada i relacionada amb l'afectació de la viabilitat neuronal derivada de la generació persistent d'espècies oxidatives. Entre totes les molècules que intervenen en els processos neuroinflamatoris, s'ha demostrat el paper fonamental de l'òxid nítric

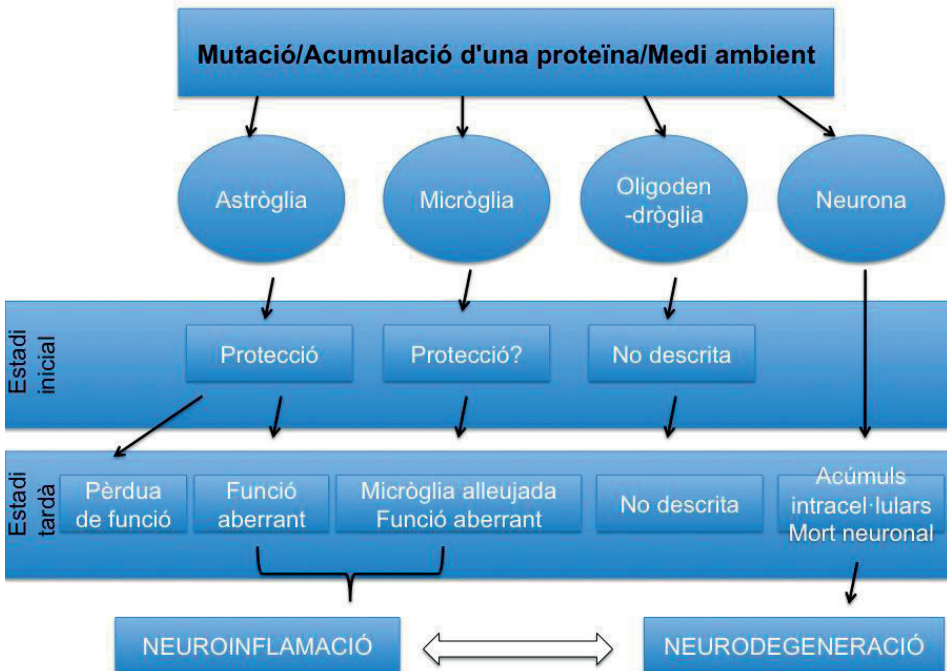


Figura 1. Els astròcits responen ràpidament al dany neuronal, eviten que degeneren les neurones, les protegeixen i eviten un procés neurodegeneratiu global. En un estadi més avançat, aquests astròcits activats poden perdre les seues propietats protectores o poden ser aberrantment activats, la qual cosa comporta l'inici d'un procés neuroinflamatori. Per contrast, la micròglia pot ser protectora durant l'etapa inicial de la neurodegeneració i, en els estadis finals, desenvolupar-hi una funció aberrant que desencadenarà el procés neuroinflamatori. Ambdós tipus cel·lulars —l'oligodendròglia no ha presentat cap contribució descrita— determinaran en l'estadi final una neuroinflamació que serà la causa o la conseqüència del procés neurodegeneratiu.

en models animals associat amb l'excitotoxicitat induïda per l'acumulació de glutamat i l'activació microglial. L'alliberament d'òxid nítric des de la microglia activada actua sobre la fenedura presinàptica, bloqueja la recaptació de glutamat i indueix la mort neuronal.

No obstant això, no solament són les cèl·lules micròglies les que estan implicades en els processos neuroinflamatoris. Històricament, la funció dels astròcits en els danys del SNC es va reduir a mantenir l'homeòstasi i participar en la formació de les cicatrius glijals, limitant la neuroinflamació i promovent la reparació tissular en secretar factors de creixement. No obstant això, ja que tant l'òxid nítric com altres substàncies proinflamàtores les secreten els astròcits, estudis recents afirmen que els astròcits duen a terme un paper actiu en els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives (Ben Haim, 2015) (Figural, pàgina anterior).

4. Les malalties neurodegeneratives i la neuroinflamació

Les malalties neurodegeneratives són condicions familiars i esporàdiques caracteritzades per la disfunció progressiva del sistema nerviós. En alguns casos, els orígens d'aquestes malalties poden estar relacionats amb mutacions desestabilitzants en les proteïnes, les quals esdevenen menys estables i més propenses a l'agregació o a interactuar amb lligands no adequats. La principal característica en el cas de malalties neurodegeneratives amb un component genètic heretable és que els pacients la desenvolupen en una edat més primerenca. Un dels casos més estudiats és la malaltia d'Alzheimer (MA), en què les mutacions en la proteïna precursora amiloide poden conduir a l'agregació del pèptid beta-amiloide i la generació de plaques característiques al cervell. A més, en l'esclerosi lateral amiotròfia i en la malaltia de Parkinson (MP), les mutacions en la superòxid-dismutasa i una sinucleïna respectivament, poden causar l'agregació d'aquestes proteïnes i afectar la funció de neurones motores, així com originar tremolors i paràlisi muscular.

Tanmateix, la majoria dels pacients de malalties neurodegeneratives manquen d'una predisposició genètica predefinida de fons i presenten un inici tardà d'aquesta. De fet, es reconeix àmpliament que aquests trastorns sense una preponderància genètica són multifactorials i associats tant amb el seu genoma com amb les condicions ambientals. Encara que les molècules i les vies de senyalització involucrades en la resposta inflamatòria han estat àmpliament caracteritzades, encara no està clar com influeixen en el desenvolupament de malalties neurodegeneratives i la vinculació que tenen amb les condicions mediambientals (Bernhardi, 2015). Aquesta reacció neuroinflamatòria no només englobaria l'activació de cèl·lules glijals, sinó també la infiltració de cèl·lules perifèriques del sistema immune (Schwartz, 2013).

4.1. La neuroinflamació en la malaltia de Parkinson

La malaltia de Parkinson (MP), anomenada així en honor a la primera persona que la va descriure, el metge anglès James Parkinson l'any 1817, és un trastorn neurodegeneratiu associat a l'edat i caracteritzat clínicament per la presència d'una tètada de símptomes, un tremolor en repòs, lentitud de moviments, rigidesa i inestabilitat postural. Sota el microscopi s'observa la pèrdua progressiva de les neurones dopaminèrgiques en una

àrea molt específica del cervell (la substància negra pars compacta, SNpc) i una sèrie d'acumulacions d'una proteïna, l'alfa-sinucleïna, denominades cossos de Lewy, evidents en múltiples regions del cervell de pacients en els últims estadis de la MP (Przedborski, 2010).

La causa principal de la MP és un enigma a hores d'ara per a la comunitat científica, encara que se n'han proposat diversos possibles mecanismes al llarg dels anys, com ara l'acumulació de radicals lliures, el deteriorament mitocondrial, l'alteració en les concentracions de calci i l'aparició de processos neuroinflamatoris. Encara que les últimes evidències indiquen que són les respostes inflamatòries sostingudes, la infiltració de cèl·lules T i l'activació de cèl·lules glials, característiques comunes tant de pacients amb MP com de models de parkinsonisme, les quals exerceixen un paper fonamental en l'específica degeneració neuronal dopaminèrgica, fins avui no s'ha dilucidat el paper precís de la inflamació en la MP (Hirsch i altres, 2012).

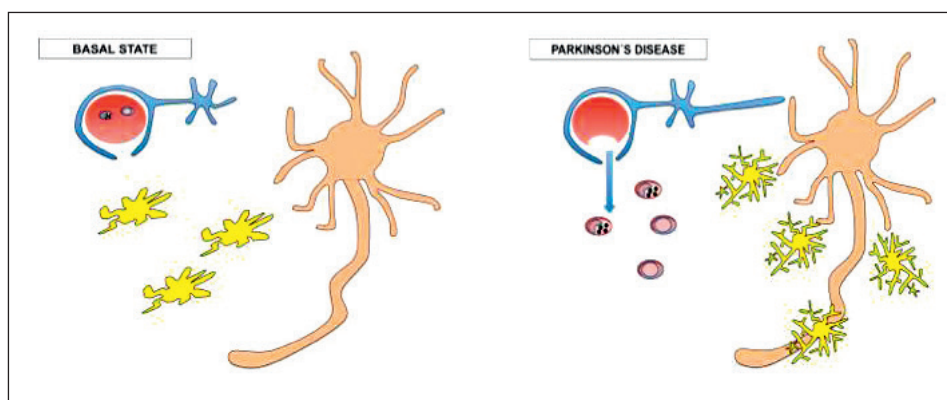


Figura 2. Estat basal de vigilància microglial i neuroinflamació en la MP, caracteritzada per l'activació microglial i infiltració de limfòcits.

D'altra banda, se sap que les respostes inflamatòries en la MP abasten tant l'activació glial com la infiltració específica de cèl·lules immunes perifèriques, com les cèl·lules T (Figura 2); no obstant això, no s'ha descobert fins avui la manera en què interrelacionen ambdues vies inflamatòries, la qual cosa obstaculitza significativament el desenvolupament de teràpies d'abordatge de les vies inflamatòries en la MP. De la mateixa manera, les diverses maneres d'activació de les principals cèl·lules que es mobilitzen en la resposta neuroinflamatòria, les cèl·lules micròglies, augmenten exponencialment la dificultat i la complexitat per a trobar dianes prometedores en aquesta malaltia. Un estudi més sistemàtic de com els fenotips activadors de micròglia contribueixen a la progressió de la MP pot proporcionar una bona base per al desenvolupament de nous fàrmacs. Si bé és cert que han estat molts els fàrmacs triats i testats com a possibles candidats per a intervenir en la cascada inflamatòria descrita en la MP, aquests només mostren efectes moderats.

En un gran estudi prospectiu sobre els consumidors a llarg termini de medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), es va demostrar que l'ús regular d'alguns d'aquests medicaments podria prevenir o retardar l'aparició de la MP. Dins d'aquest grup no es considerava a l'aspirina, la qual va mostrar resultats poc esperançadors. Estudis posteriors

han mostrat efectes poc concrets d'aquests AINE com a agents modificadors de la MP. Tant en relació amb la neuroprotecció primària (és a dir, si a llarg termini podrien prevenir l'aparició de la MP) com amb la neuroprotecció secundària (és a dir, si els AINE podrien reduir la progressió de la MP), es va concloure que actualment no hi ha suficient informació sobre la dosi, la durada i la població objectiu per a recomanar l'ús d'AINE com a mesura neuroprotectora de prevenció primària i tampoc hi ha evidències que suporten la seua utilització com a neuroprotecció secundària.

Els estudis futurs haurien de focalitzar-se en la identificació de dianes més específiques per als fàrmacs desenvolupats i això només s'aconsegueix mitjançant una millor comprensió dels processos fonamentals de la inflamació en les diferents etapes de progressió de la malaltia.

4.2. La neuroinflamació en la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA), la causa més comuna de demència en la població anciana, és una malaltia neurodegenerativa irreversible i progressiva que mina gradualment les funcions cognitives, la memòria i la capacitat de dur a terme la major part de les tasques diàries més simples. Amb l'exponencial augment de l'edat poblacional als països desenvolupats i en vies de desenvolupament, la MA s'ha convertit en una possible epidèmia mundial. Les dues principals característiques anatomopatològiques són la presència d'acumulacions fora (plaques de beta-amiloide) i dins de la cèl·lula (cabdells neurofibril·lars). La hipòtesi de la cascada del beta-amiloide ha dominat la major part dels estudis sobre la MA. Aquesta hipòtesi es basa en el fet que els pèptids beta-amiloides, generats a partir de la proteïna precursora de l'amiloide, són la causa principal d'aquesta malaltia. Basats en aquesta hipòtesi, s'han proposat diversos mecanismes i vies de la generació i deposició de beta-amiloide, entre els quals cal destacar la producció de radicals lliures, l'estrès oxidatiu, la disfunció mitocondrial, els processos inflamatoris, factors genètics, l'apoptosi i l'envelliment.

La neuroinflamació és una característica majoritària en la patologia de la MA i una diana potencial per a la teràpia i prevenció d'aquesta malaltia (Stearo, 2015). Nombrosos estudis han establert que la neuroinflamació lliga la deposició de beta-amiloide amb el dany neuronal i les manifestacions clíniques. La neuroinflamació a escala microglial estaria implicada a escala molecular en la cascada amiloide, de manera que la micròglia activada desencadenaria la producció anormal de citocines proinflamàtores, les proteïnes del complement i les espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen. Especialment les cèl·lules micròglies tenen una funció principal en els esdeveniments inflamatoris en la MA (Mosher, 2015). Se sap que la micròglia activada induïx la pèrdua de l'homeòstasi cerebral, i inicia el dany i la mort neuronal en la MA a través de l'alliberament de factors citotòxics, incloent-hi citocines inflamàtores alliberades per les cèl·lules micròglies. Encara que tots els mediadors inflamatoris poden actuar com la causa de la patogènesi de la MA, la producció de beta-amiloide i la fallada en la seua eliminació són els factors claus en el desenvolupament de la MA. S'ha comprovat que hi ha un bloqueig total en l'eliminació del beta-amiloide en el cervell del pacient amb MA. Encara que el reclutament primerenc de la micròglia pot promoure l'eliminació del beta-amiloide i limitar la progressió patològica de la MA, una

acumulació persistent de cèl·lules microglies pot igualment alliberar molècules citotòxiques, les quals poden augmentar la producció del beta-amiloide i disminuir la seua eliminació a través dels mecanismes funcionals anormals tant de la microglia com dels astròcits, la ruptura de la barrera hematoencefàlica i la baixa expressió d'enzims degradadors del beta-amiloide.

D'altra banda, nombrosos estudis evidencien la implicació dels processos neuroinflamatoris en la MA, de manera que s'ha confirmat que l'acumulació de pèptid beta-amiloide incrementaria l'activació microglial i, per tant, desencadenaria un procés neuroinflamatori (Heneka, 2015). És per això pel que els fàrmacs usats per a inhibir la inflamació, tals com l'ibuprofèn, podrien ser útils per a frenar la MA per l'acumulació de beta-amiloide en el cervell. No obstant això, els dos principals assajos clínics en els quals s'ha intentat estudiar un efecte protector de fàrmacs antiinflamatoris en aquesta malaltia han tingut resultats negatius, sense que s'hi haja trobat cap explicació a aquells. A més, es desconeix si la inhibició de l'activació microglial pot ser emprada com una estratègia per al tractament de la MA. En qualsevol cas, fins avui no se n'ha dissenyat o trobat cap agent específic per a dur a terme aquesta inhibició. En definitiva, es requereix una major recerca sobre el tractament antiinflamatori per a la MA, la qual cosa aportaria una visió més àmplia sobre els processos neuroinflamatoris com a diana per a vèncer la MA.

4.3. La neuroinflamació en la malaltia de Huntington

A diferència del que ocorre en la MP i MA, les quals són patologies multifactorials complexes, relacionades amb un ampli espectre de mutacions genètiques i factors ambientals, la malaltia o corea de Huntington (MH), antigament coneguda com a ball de Sant Vito és un trastorn neurodegeneratiu causat per una única mutació en la proteïna huntingtina. En els últims anys s'han realitzat diversos estudis per a determinar si l'expressió de la huntingtina mutant podria desencadenar l'activació de cèl·lules immunes, tant del cervell com de la perifèria i si aquesta activació podria influir negativament en la patogènesi de la MH, establint-se una dinàmica d'activació neuroinflamatòria en aquesta malaltia (Crotti, 2015).

S'ha observat l'acumulació de cèl·lules reactives gials, microglia i astròcits, en els cervells dels pacients amb MH, i s'ha demostrat que l'activació de la microglia es correlaciona amb la patologia d'aquests pacients. Aquesta activació microglial és fins i tot evident en portadors presintomàtics del gen de la MH, i pot ser detectada fins quinze anys abans de l'inici de la malaltia, correlacionant-se amb l'augment dels nivells de la interleucina IL-6 en el plasma sanguini. L'activació microglial es caracteritza típicament per l'augment en el nombre de cèl·lules microglies i canvis morfològics en els quals les extenses ramificacions citoplasmàtiques característiques de l'estat de repòs es retrauen, i en resulta un aspecte ameboide de la microglia. Aquests canvis morfològics s'associen amb un augment de la producció de citocines, tals com IL-6 que igualment es correlacionen amb la gravetat de la malaltia sobre la base d'una escala de capacitat funcional. Aquesta microglia reactiva es pot detectar clarament en el cervell de pacients amb MH, la qual cosa suggeriria una resposta microglial primerenca als canvis neuronals. Aquesta significativa activació microglial en regions relacionades amb la funció cognitiva en pacients amb MH s'ha suggerit com una prova predictiva de la malaltia.

No només s'han associat canvis en les cèl·lules micròglies amb la malaltia, sinó que també els pacients amb MH mostren múltiples canvis sistèmics, incloent-hi les alteracions en la funció del sistema immune perifèric. Si aquestes alteracions contribueixen a la severitat de la malaltia, és una dada que es desconeix fins avui, però els nivells serològics de les citocines podrien potencialment servir com a biomarcadors per a establir-hi l'eficàcia dels tractaments antiinflamatoris. El biomarcador més interessant associat amb la inflamació en la MH seria la mateixa huntingtina mutant. En monòcits i cèl·lules T els nivells d'aquesta proteïna mutant s'han associat significativament amb les taxes de la malaltia en pacients amb MH. No obstant això, no s'ha descrit cap infiltració de cèl·lules circulants immunitàries innates o adaptatives en mostres cerebrals de cervells *post mortem* de la MH.

En l'actualitat hi ha substancials evidències que l'expressió de la proteïna huntingtina indueix un estat proinflamatori d'activació de la micròglia i, en certa mesura, dels astròcits (Crotti, 2014). D'altra banda, els astròcits, la funció principal dels quals és donar suport i proveir de nutrients a les neurones, semblen ser defectuosos en la MH. Pel que fa als monòcits i macròfags, entren en un estat d'hiperactivitat després de l'estimulació pro inflamàtoria externa. Encara més, els macròfags de models murins de la MH, així com els monòcits de pacients amb aquesta patologia, exhibeixen unes capacitats migratòries defectuoses. En la MH tots els estudis apunten cap a una contribució deletèria de la neuroinflamació al desenvolupament de la malaltia en totes seues les etapes i un empitjorament clínic, associat a l'envelliment.

En definitiva, la neuroinflamació és un fort component de la patogènesi de la MH. L'expressió de la huntingtina mutant altera els processos específics de les cèl·lules gials tals com la transcripció, la senyalització cel·lular, l'alliberament de citocines i la migració. Aquesta alteració funcional de la micròglia i els astròcits poden conduir a una resposta inflamàtoria crònica patògena, la qual contribueix a la mort de les neurones addicionals i, com a conseqüència, a un augment del procés neuroinflamatori en un mecanisme de retroalimentació positiva. A més, les activitats de micròglia estan influenciades per astròcits i neurones i viceversa a través de les interaccions cèl·lula-cèl·lula, citocines, i l'alliberament de neurotransmissors respectivament. Un repte per al futur és intentar dilucidar la complexa interacció entre neurones, micròglia i astròcits, la qual cosa podria definir-se com la «coreografia de neuroinflamació». Completar l'estudi de la cada vegada millor establida funció de cadascun dels «ballarins individuals» en la patogènesi de la MH també pot resultar instructiva per a comprendre les funcions de la micròglia i els astròcits en altres trastorns neurodegeneratius, com els anteriorment esmentats MP i MA.

5. Estratègies per a evitar la neurodegeneració

Així doncs, com hem vist, el paper de la micròglia en la majoria de les malalties neurodegeneratives està ben establert i s'ha demostrat clarament que les cèl·lules de micròglia pateixen modificacions fenotípiques en les diferents fases de la neurodegeneració. De fet, en les fases primerenques de les malalties neurodegeneratives, la micròglia activada exerceix un paper neuroprotector per a, en les etapes més avançades, adoptar un paper proinflamatori i participar en els processos neurodegeneratius. Aquest canvi de funció es correspon amb una transformació en el fenotip microglial, caracteritzat per les diferències en l'expressió

gènica i en l'alliberament de citocines. Per tant, un enfocament antiinflamatori dirigit a bloquejar completament l'activació microglial no induiria neuroprotecció, com han mostrat els estudis desenvolupats fins avui, mentre que una immunomodulació per a evitar el canvi del fenotip microglial de neuroprotector a proinflamatori sembla més apropiada per a contrarestar la neurodegeneració. De fet, s'han provat en models *in vitro* i *in vivo* de malalties neurodegeneratives tals com la MA amb resultats encoratjadors (Marciani, 2015). Actualment s'han identificat moltes dianes potencials interessants, tant cel·lulars com moleculars, per la qual cosa se suggereix com una estratègia idònia oferir un alt suport al desenvolupament de fàrmacs immunomoduladors amb perfils modificats dependents de cada malaltia (Peña-Altamira, 2015).

En qualsevol cas, està comprovat clínicament que per a millorar la qualitat de vida, les persones han de ser actives físicament i intel·lectualment. Si així ho fem, serem més independents, tindrem més iniciativa i serem capaces de relacionar-nos millor amb els nostres congèneres, la qual cosa és extremadament important, ja que una vida social activa ajuda a minimitzar els efectes posteriors al dany neuronal. De manera semblant al que ocorre amb un múscul del nostre braç, el cervell també s'atrofia fruit de la seua inactivitat. Si incloem en els nostres deures diaris exercitar el nostre cos, mai més d'actualitat com ara, quan els carrers s'omplien diàriament de corredors àvids de quilòmetres, també hauríem d'exercitar el nostre cervell. Des del metge de capçalera fins als neuròlegs més prestigiosos del món, tots recomanen la lectura permanent, assistir activament a conferències, obres de teatre, exposicions, el plaer d'aprendre per aprendre i acudir a una classe encara que no es tinga edat universitària, sinó simplement per l'interès que té una persona de continuar formant-se i, si la desgràcia neurodegenerativa ens aguaita, tenir un cervell preparat per a presentar-li batalla. Afegim vida cerebral als nostres anys i no anys al nostre cervell.

BIBLIOGRAFIA

- BASSANI, T.B. i altres (2015): «Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs», *Archivos de Neuropsiquiatria*, 73(7), 616-623.
- BEN HAIM, L. i altres (2015): «Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases», *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 278.
- COTTI, A. i altres (2014): «Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors», *Nature Neuroscience*, 17(4), 513-21.
- CROTTI, A. i altres (2015): «The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease» *Trends in Immunology*, 36 (6), 364-373.
- GRAEBER, M.B. i altres (2011): «Role of microglia in CNS inflammation», *FEBS Letter*, 585(23), 3798-805.
- HENEKA, M.T. i altres (2015): «Neuroinflammation in Alzheimer's disease», *Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.
- HIRSCH, E.C. i altres (2012): «Neuroinflammation in Parkinson's disease», *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(1), 210-2.
- JHA, M.K. i altres (2015): «Functional polarization of neuroglia: Implications in neuroinflammation and neurological disorders», *Biochemical Pharmacology* (en premsa).
- MARCIANI, D.J. (2015): «Alzheimer's disease vaccine development: A new strategy focusing on immune modulation», *Journal of Neuroimmunology*, 287, 54-63.
- MCGEER, P.L. i altres (2003): «Presence of reactive microglia in monkey substantia nigra years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration», *Annals of Neurology*, 54(5), 599-604.

- MOSHER, K.I. i altres (2015): «Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease», *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 594-604.
- O'CALLAGHAN, J.P. i altres (2008): «Defining "neuroinflammation"», *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 318-30.
- PEÑA-ALTAMIRA, E. i altres (2015): «Changing paradigm to target microglia in neurodegenerative diseases: from anti-inflammatory strategy to active immunomodulation», *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (en premsa).
- PRZEDBORSKI, S. (2010): «Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis», *Movement Disorders*, 25(1), 55-57.
- SCHWARTZ, M. i altres (2013): «The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus», *EMBO Journal*, 33(1), 7-22.
- STEARDO, L.J.R. i altres (2015): «Does neuroinflammation turn on the flame in Alzheimer's disease? Focus on astrocytes», *Frontiers in Neuroscience*, 9, 259.
- VON BERNHARDI, R. i altres (2015) «Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration», *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 124.
- WANG, Q. i altres (2015): «Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target», *Translational Neurodegeneration*, 12(4), 19.

BIONOTA

Francisco Ros Bernal

PhD. Professor d'Anatomia i Secretari de la Unitat Predepartamental de Medicina de la UJI. Doctor per la Universitat de Múrcia, amb estades en centres internacionals de prestigi com el *Centre National de la Recherche Scientifique* de Paris. La seua recerca s'ha adreçat a entendre les causes de la mort neuronal en els processos neurodegeneratius com ara la malaltia de Parkinson.

Explorant teràpies biotecnològiques contra les malalties neurodegeneratives

CARMEN AGUSTÍN PAVÓN (deagusti@uji.es)
Universitat Jaume I

1. Introducció

Les malalties neurodegeneratives tenen una característica comuna: la pèrdua de funcionalitat neuronal, que culmina en la mort de les neurones. Aquestes malalties poden afectar diverses poblacions neuronals en el sistema nerviós central, com ara l'Alzheimer, o poblacions específiques, com pot ser l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) que afecta les motoneurons.

La prevalença de les malalties neurodegeneratives com són el Parkinson, l'Alzheimer, i fins i tot la rara malaltia de Huntington, s'està incrementant (Association, 2014). Això és en part per causa de l'augment dels estàndards de vida que propicien l'increment de l'esperança de vida y que desemboquen en un inexorable envelliment poblacional. Si tenim en compte altres malalties neurològiques, com poden ser les malalties neuropsiquiàtriques, que al seu torn són un factor de risc per al desenvolupament de la neurodegeneració, s'estima que fins a un terç de la població europea pateix malalties cerebrals cada any. Per tant, les malalties neurològiques constitueixen una enorme càrrega socioeconòmica.

En aquest escenari, és urgent desenvolupar noves aproximacions terapèutiques per a frenar l'increment en la incidència de les malalties neurodegeneratives. Aquestes teràpies s'han de fonamentar necessàriament en la ciència bàsica, ja que necessitem entendre el cervell per a poder tractar-lo. Com sovint recorda Ferran Martínez-García, catedràtic de fisiologia de la Universitat Jaume I, el cervell és la màquina més complexa de l'univers. Encara ens resta un llarg camí fins a entendre en profunditat les funcions cerebrals, els circuits neurals, els papers dels diferents tipus cel·lulars que formen part del nostre cervell (neurones, cèl·lules glials), etc.

La nostra manca de coneixement profund de la funció cerebral no és l'únic problema amb el qual ens enfrontem. A l'hora de tractar les malalties neurodegeneratives ens trobem també amb dificultats de diagnòstic. La gran plasticitat del cervell provoca canvis compensatoris que poden mantenir la funcionalitat quan la neurodegeneració ja ha provocat mort cel·lular massiva. Per aquesta raó, quan el pacient arriba a la consulta mèdica amb símptomes, és possible que la neurodegeneració estiga ja molt avançada. Per això, un diagnòstic primerenc, quan la mort neuronal encara és incipient, faria possible el tractament efectiu de les malalties neurodegeneratives. Noves eines de diagnòstic basades en símptomes primerencs, que difereixen dels clàssics, ja estan posant-se en marxa. Per exemple, en malalties com el Parkinson, trastorns de tipus psiquiàtric o pèrdues de l'olfacte (anòsmia) precedeixen en diverses dècades els símptomes clínics (trastorns motors) (Doty i Kamath, 2014; Morley i altres, 2011). És imprescindible millorar les eines diagnòstiques

per tal de poder iniciar els tractaments abans que la neurodegeneració avance. A banda dels diagnòstics per símptomes físics, és necessari identificar els marcadors genètics que poden predisposar a patir una malaltia neurodegenerativa. L'ús d'aquests biomarcadors, no obstant això, no està exempt de consideracions ètiques.

Un altre problema és la inexpugnabilitat del cervell. A diferència d'altres òrgans, el cervell està protegit per una barrera, anomenada barrera hematoencefàlica, que protegeix les neurones de l'exterior però també dificulta l'arribada dels fàrmacs. A més, mentre les cèl·lules d'òrgans com ara el fetge tenen una bona capacitat de regeneració, això no és cert per a les neurones. Fins i tot si aquestes es pogueren regenerar, encara ens quedaria el problema de les connexions entre els diversos nuclis que formen el cervell, ja que aquest no és un òrgan homogeni, sinó que les seues funcions es troben distribuïdes entre diversos nuclis.

Els tractaments farmacològics disponibles per a aquestes malalties són purament simptomàtics. Els fàrmacs no es dirigeixen contra la causa de la malaltia, que moltes vegades desconexim, sinó simplement alleugen els seus símptomes. Per tant, els tractaments farmacològics actuals són incapaços d'aturar la progressió d'una malaltia neurodegenerativa. Per a millorar les perspectives d'aquestes malalties, necessitem idear nous tractaments que es dirigisquen a la causa de la malaltia i promoguen la regeneració. La biotecnologia ofereix interessants alternatives als tractaments actuals.

2. La investigació biomèdica bàsica i les seues eines biotecnològiques

2.1. Importància dels models cel·lulars i animals per al disseny i comprovacions de les teràpies biotecnològiques

La definició clàssica de malaltia és obsoleta. Fins i tot les malalties de les quals es coneix la causa presenten un ventall de símptomes que resulten de la complexa interacció entre la predisposició genètica, les influències ambientals (estil de vida, dieta, etc.) i d'altres factors encara desconeguts. Encara més, sota un mateix nom podem tenir una enorme varietat de malalties molt diferents (com a exemple més directe, el càncer, que no existeix com a tal, sinó que hi ha centenars de tipus de càncers diferents), o també una malaltia en concret pot afectar de manera molt diferent diversos pacients, segons factors com ara la història clínica, el sexe, etc. Davant d'aquestes deficiències, la medicina personalitzada pot ser la solució.

Una de les noves aproximacions per a estudiar la malaltia és la modelització d'aquesta en una placa de cultiu (com se sol dir, *in vitro*). Els biòlegs cel·lulars i moleculars extrauen cèl·lules als pacients i les cultiven per a comprovar-hi els efectes dels tractaments sobre la seua supervivència i funció. A més, emprant *tisores moleculars* ja s'han creat models de malalties neurològiques en cèl·lules immortals i animals model. Per exemple, s'han creat neurones en placa similars a les dels pacients amb Parkinson i Alzheimer, i s'han pogut corregir les mutacions d'aquestes cèl·lules i convertir-les en cèl·lules sanes (Fong i altres, 2013). Aquestes cèl·lules no només ens permeten investigar els mecanismes de la malaltia i els seus possibles tractaments *in vitro*, també ens obrin la porta per a l'assaig de trasplantaments de cèl·lules al cervell.

Però no hem d'oblidar la frase aristotèlica: el tot no és el mateix que la suma de les parts. El cervell, no pot ser aïllat del cos, fins i tot si intentem modelar el seu ambient

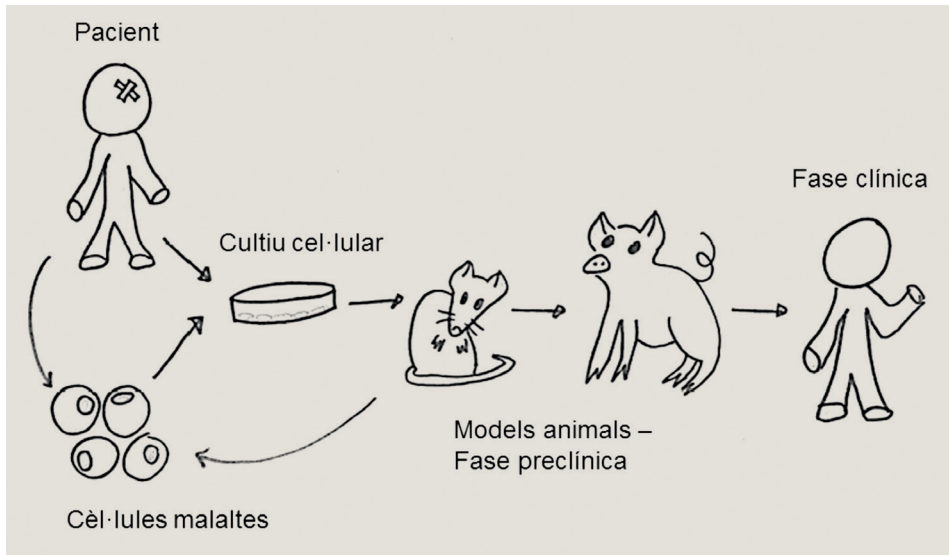


Figura 1. Seqüència d'estudi comprovació de nous tractaments.

en cultius conjunts de tots els seus tipus cel·lulars. Ara com ara, l'ús de models animals és necessari. En general, es prefereixen els ratolins per la seua extensa caracterització i facilitat de manipulació. Rosegadors i humans som quasi idèntics en l'aspecte molecular, però no compartim molts trets fisiològics. En tot cas, les noves teràpies biotecnològiques tenen una seqüència de generació: del cultiu al model de ratolí, al model de gran mamífer i a l'ésser humà (Figura 1).

Es poden obtenir cèl·lules dels pacients o d'una línia cel·lular modificada perquè expresse la malaltia. El tractament experimental s'assajarà primerament sobre les cèl·lules en cultiu. A continuació, s'assajarà sobre ratolins o altres animals petits de laboratori. Normalment, si aquesta fase en animal de laboratori té èxit, la teràpia s'assajarà en un model animal més complex, com són els animals de granja, abans de passar a la clínica. Una vegada en clínica, el primer pas és comprovar la innocuïtat del tractament proposat, i només una vegada s'assegura que no té cap tipus d'efecte nociu per als pacients, es dissenyarà un assaig per a comprovar-ne l'eficàcia. El procés sencer pot tardar molts anys a finalitzar i només un percentatge molt petit d'assajos que tenen èxit en cultius cel·lulars o en animals arriba a l'última fase de l'assaig clínic.

2.2. Les malalties rares com a model d'estudi d'altres malalties neurodegeneratives comunes

Com hem explicat, el coneixement bàsic dels mecanismes de funcionament neuronal és imprescindible per al disseny de noves teràpies. És necessari comparar el funcionament sa amb la malaltia per a buscar solucions. A més, necessitem conèixer bé la causa per a poder atacar-la. El problema és que moltes de les malalties neurodegeneratives tenen

múltiples causes o causes desconegudes. Per exemple, el Parkinson i l'Alzheimer poden ser idiopàtiques (sense causa coneguda) o amb un origen genètic (una mutació familiar). S'han implicat mutacions en diversos gens en el desenvolupament d'ambdues, per exemple, en el cas de l'Alzheimer la proteïna beta-amiloide, diverses presenilines, la proteïna tau i l'apolipoproteïna E, mentre que parkina, alfa-sinucleïna i LRR2 s'han relacionat amb el desenvolupament del Parkinson.

En aquest punt, les malalties rares (malalties que afecten menys de cinc persones de cada 10.000 habitants) com ara el Huntington poden tenir una importància capital. Encara que la prevalença de la malaltia de Huntington és baixa en la majoria de les zones del planeta,⁴ és un model molt valuós per a la recerca bàsica. La malaltia de Huntington és una malaltia monogenètica, és a dir, la seua causa resideix en una mutació d'un únic gen. Aquest gen es troba en el cromosoma 4 i és el responsable de la producció d'una proteïna indispensable per a les cèl·lules, la huntingtina. Aquesta proteïna intervé en processos metabòlics i de control genètic, però la mutació que provoca la malaltia de Huntington la converteix en tòxica per a les neurones (Zuccato, Valenza i Cattaneo, 2010).

Malgrat la seua raresa en termes de freqüència, el Huntington comparteix les característiques del Parkinson i de l'Alzheimer, entre les quals trobem la manifestació durant l'edat adulta, la vulnerabilitat selectiva de certs tipus neuronals,⁵ i l'acumulació de proteïnes mutants a l'interior de les neurones: huntingtina al Huntington, beta-amiloide a l'Alzheimer, alfa-sinucleïna al Parkinson, etc. A més, aquestes proteïnes aberrants poden transmetre's de neurona a neurona de manera similar a com ho fan els prions (agents causants de la malauradament popular, fa uns anys, malaltia de les «vaques boges», Polymenidou i Cleveland, 2012). Per tant, entendre els mecanismes pels quals apareixen aquests problemes en el Huntington ens podria ajudar molt en el disseny de teràpies contra les altres malalties neurodegeneratives (Ross i altres, 2014).

2.3. *Tisores moleculares*: noves eines de modificació del genoma

Moltes malalties neurodegeneratives s'associen a mutacions en diversos gens. Per a poder reparar un gen defectuós es fa necessari l'ús d'eines que permeten manipular les molècules d'ADN. Les cèl·lules posseeixen una mena de proteïnes capaces d'introduir talls en seqüències específiques d'ADN, una mena de *tisores moleculares*. Aquestes proteïnes es troben de manera natural en les cèl·lules i permeten els processos d'autoreparació. Seria interessant poder dirigir aquests processos de reparació cap als gens que s'associen a les malalties neurodegeneratives.

⁴ A Espanya van morir a prop de 900 persones diagnosticades amb la malaltia de Huntington entre 1981 i 2004. La malaltia de Huntington té una prevalença molt més alta en punts concrets del planeta, com per exemple les poblacions del voltant del llac Maracaibo a Venèçuela. Aquests punts han sigut valuosos per a la identificació de la mutació que causà aquesta malaltia el 1993.

⁵ Les neurones més sensibles a la mutació de la malaltia de Huntington es troben en les estructures cerebrals denominades caudat i putamen, mentre que en el Parkinson la neurodegeneració es dona preferentment a la substància negra. Ambdues regions pertanyen als ganglis basals, que es troben entre els circuits cerebrals que controlen el moviment. Per això, els símptomes més característics d'aquestes malalties impliquen una pèrdua del control motor.

En les últimes dècades s'han identificat els mecanismes pels quals aquestes proteïnes poden reconèixer i unir-se a seqüències específiques de l'ADN, com per exemple el mecanisme dels *dits de zinc* (Isalan 2011). Aquestes proteïnes es poden combinar amb altres que tallaran l'ADN per a poder modificar els gens defectuosos, o amb altres que inhibiran la transcripció (vegeu la figura 2). Aquest fet ha implicat un espectacular avanç per a la teràpia gènica. Altres eines descobertes recentment en uns patògens de plantes, els TALEN, i en alguns bacteris, els CRISPR/Cas9,⁶ permeten una modificació molt ràpida i senzilla del genoma de les cèl·lules, la qual cosa promet interessantíssimes estratègies en un futur no massa llunyà (Shalem i altres, 2014).

Un exemple de la potència d'aquestes eines el proporciona el recent estudi clínic en pacients amb SIDA. Se sap que hi ha una mutació natural en algunes persones en un receptor de les cèl·lules T, que precisament és el que utilitza el VIH per a infectar-les. Les persones amb aquesta mutació són resistents a la infecció del virus, que no pot infectar les cèl·lules T del seu sistema immune. El que es va fer en aquest assaig va ser extraure sang dels pacients infectats, manipular les seues cèl·lules immunes per a introduir la mutació i tornar-les a trasplantar. Els resultats foren molt prometedors, amb una disminució significativa de la càrrega viral en els pacients que reberen aquest trasplantament (Tebas i altres, 2014).

3. Teràpia gènica per a les malalties neurodegeneratives

Fa mig segle, amb el naixement de la biologia molecular, Tatum (1966) va dir que podem ser optimistes sobre la possibilitat a llarg termini d'una teràpia que descobreisca, sintetitze i introduisca nous gens en les cèl·lules malaltes d'òrgans particulars. La idea era tan meravellosament simple que no podia fallar: si els metges foren capaços de trobar un gen malalt i reparar-lo, l'organisme es recuperaria. Tres dècades després, l'entusiasme era general: s'havia perfeccionat la tècnica d'administració de gens mitjançant l'ús de vectors vírics (Figura 2), i s'havien descobert eines de manipulació genètica com les proteïnes de dits de zinc.

Aquesta teràpia es beneficia de les capacitats dels virus d'infectar les nostres cèl·lules per a introduir els gens sans o factors genètics que siguen capaços de modificar els gens interns que causen la malaltia. L'esquema mostra, a l'esquerra, una cèl·lula malalta per causa d'una mutació en un gen. La cèl·lula fa còpies del gen en forma d'ARN missatger (procés de transcripció, marcat amb una *a*), que al seu torn dóna la informació necessària per a produir una proteïna aberrant (procés de traducció, *b*). A la dreta, es mostra l'alliberament del gen terapèutic mitjançant vectors vírics. Una vegada dins de la cèl·lula, el gen terapèutic podrà reparar el gen o actuar sobre la seua transcripció i traducció, o podrà al seu torn utilitzar-se per a produir una proteïna terapèutica.

La teràpia gènica prometia curar pràcticament totes les malalties a curt termini, especialment aquelles causades per mutacions d'un únic gen. Aquell boom d'optimisme va patir un revés fatal amb les desastroses conseqüències de diversos assajos clínic amb

⁶ El descobriment de les aplicacions biotecnològiques del sistema CRISPR/Cas9, una mena de sistema immune bacterià, no és més que un dels nombrosos exemples sobre la necessitat d'invertir en ciència bàsica, ja que les aplicacions futures no són sempre visibles a curt termini.

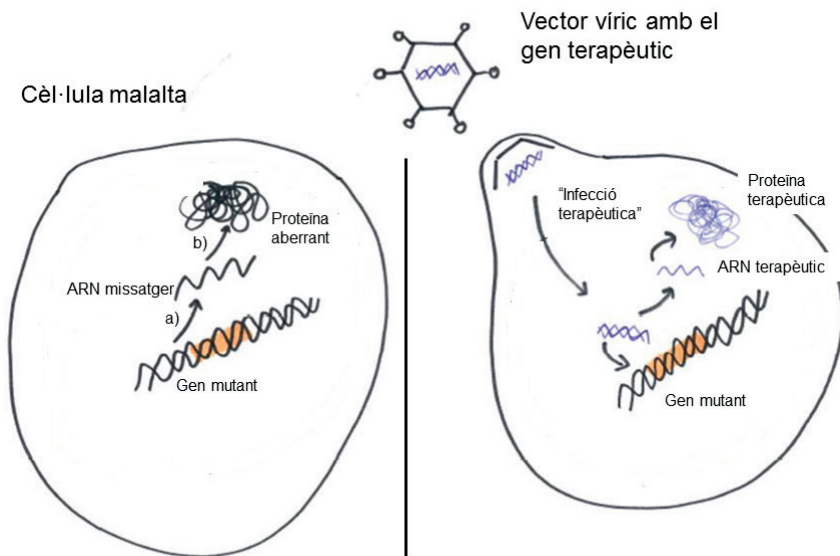


Figura 2. La teràpia gènica consisteix en la reparació, el reemplaçament o la modulació de l'activitat dels gens les mutacions dels quals causen una malaltia.⁷

pacients. Especialment dolorosa fou la mort d'un jove de 18 anys, Jesse Gessler, com a conseqüència de la reacció immune contra el vector víric (Somia i Verma, 2000). Aquesta mort va posar en qüestió la teràpia gènica durant anys. Malgrat això, els científics han redoblat els seus esforços i han aconseguit vectors vírics segurs, amb reactivitat immune poca o nul·la, que no es poden replicar ni escapar del cos de la persona tractada, que són meres càpsules per a introduir gens beneficiosos, ja que tot el genoma víric que podria ser patògen és eliminat mitjançant tècniques biotecnològiques. Aquests anys d'intensa investigació han donat els seus fruits i la teràpia gènica està florint de nou.

Com hem apuntat, les malalties idònies per a ser tractades amb aquesta aproximació són les malalties monogèniques com el Huntington, però inclús tractar-les aquestes no és senzill ja que, per exemple, se sap que la huntingtina interacciona amb més de 800 gens.

3.1. Estudi experimental amb teràpia gènica en un model de ratolí de la malaltia de Huntington

L'autora d'aquest article va participar en un estudi recent en un model animal amb una aproximació de teràpia gènica que emprava algunes de les eines descrites més amunt

⁷ Hi ha un debat ètic sobre les conseqüències de la teràpia gènica. Els seus defensors argumenten que el seu objectiu és millorar la vida de les persones amb malalties greus, mentre que algunes persones i col·lectius de persones amb discapacitat la veuen com una espècie de nova eugenesia.

(Garriga-Canut i altres, 2012). En el laboratori del Dr. Mark Isalan, actualment a l'Imperial College de Londres, es van dissenyar unes proteïnes amb dits de zinc que reconeixen la mutació que causa la malaltia de Huntington. Aquestes proteïnes combinaven la zona de reconeixement amb una proteïna repressora de la transcripció (Figura 3A), de manera que podien evitar la producció d'ARN missatger de la huntingtina mutant. Després de comprovar l'eficàcia d'aquesta aproximació en cèl·lules de ratolí i de pacients en cultiu, vam administrar la proteïna terapèutica a un ratolí model de la malaltia de Huntington. Aquests animals són transgènics per a la seqüència mutant del gen de la huntingtina humana. Administrant la proteïna terapèutica directament al cervell dels ratolins (Figura 3B), vam poder comprovar que els ratolins tractats d'aquesta manera presentaven una freqüència menor de postures de «malaltia» que els seus controls no tractats (Figura 3C). A més, la quantitat d'ARN missatger i de proteïna mutant es trobaven disminuïdes en els ratolins tractats. Malgrat l'èxit inicial, traslladar aquests resultats a la clínica, si és que és possible, trigarà encara molts anys.

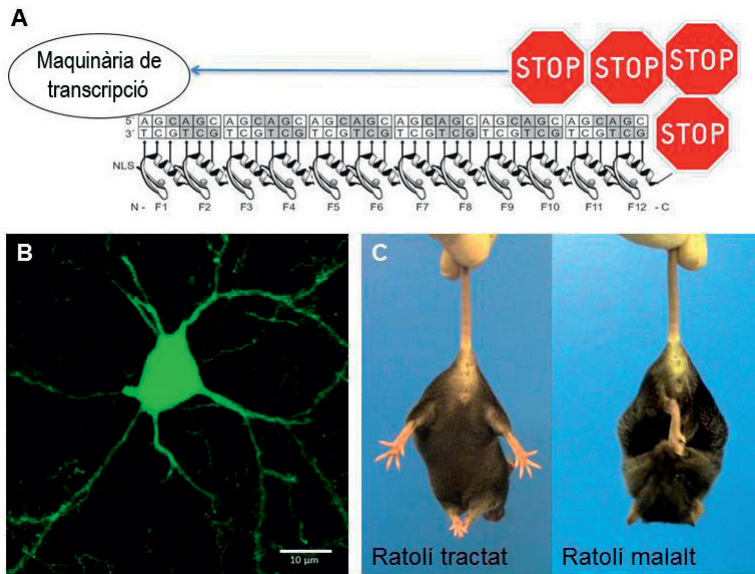


Figura 3. A. Esquema del mecanisme d'actuació de les proteïnes terapèutiques amb dits de zinc. B. Neurona del cervell d'un ratolí experimental que expressa un marcador que indica que la injecció del vector víric terapèutic ha estat efectiva (en aquest cas, proteïna verd fluorescent). C. A l'esquerra, ratolí tractat amb teràpia gènica, expressa el comportament normal d'escapament quan se l'agafa per la cua. A la dreta, un ratolí no tractat que expressa el comportament típic de la malaltia neurològica quan se l'agafa per la cua, és a dir, plega les potes i no mostra intenció d'escapar. L'esquema dels dits de zinc ha estat amablement cedit pel Dr. Mark Isalan.

Els dits de zinc reconeixen la mutació que causa la malaltia de Huntington, s'uneixen a l'ADN i impedeixen que es produeixi l'ARN missatger, de manera que la proteïna mutant no es pot sintetitzar.

3.2. Teràpia gènica que funciona: èxit recent en el tractament de la leucodistrofia metacromàtica

La leucodistrofia metacromàtica és una malaltia neurodegenerativa de tipus metabòlic causada per la deficiència en un únic gen. Aquest gen codifica un enzim, l'arilsulfatasa A, que s'encarrega de netejar l'acumulació de productes de rebuig a l'interior de les cèl·lules. La manca d'aquest enzim dóna lloc a l'acumulació d'aquests productes a les neurones, la qual cosa causa una neurodegeneració inexorable i provoca la mort dels malalts quan encara són nadons.

Els científics dissenyaren una estratègia terapèutica basada en l'autotrasplantament de cèl·lules de la línia hematopoietica, és a dir, cèl·lules mare sanguínies dels mateixos pacients. S'extreuen aquestes cèl·lules als nadons, es corregeix la mutació *in vitro* i es tornen a trasplantar les cèl·lules amb l'enzim funcional als pacients. Aquestes cèl·lules poden migrar cap al cervell i facilitar la neteja dels productes de rebuig. Els nadons que han rebut aquesta teràpia han sobreviscut, de moment, fins a dos anys, cosa impossible si no se'ls haguera tractat (Biffi i altres, 2013).

3.3. Teràpia regenerativa per a les malalties neurodegeneratives

La teràpia gènica és una eina de considerable utilitat per a malalties amb un origen genètic conegut, però per a malalties en les quals no hi ha un gen candidat són necessàries altres aproximacions. A més, com hem apuntat, sovint les neurones moren, la qual cosa fa necessari un trasplantament. En el cas que no hi haja un gen causant, se segueixen dues aproximacions que es poden combinar: la promoció de la síntesi de factors neurotròfics, és a dir, factors que promouen la supervivència i funcionalitat de les neurones, i els trasplantaments cel·lulars.

3.3.1. Trasplantament de cèl·lules encapsulades alliberadores de factors neurotròfics

Com hem comentat, el cervell es troba ben aïllat i és molt difícil que els fàrmacs hi arriben si s'administren per rutes tradicionals. A més, els factors neurotròfics tenen una vida limitada dins del cos. És per això que la manera més efectiva d'aconseguir un alliberament continu de factors neurotròfics protectors la proporciona el trasplantament de cèl·lules sanes que els produïsquen directament al cervell dels pacients. Però aquest trasplantament cel·lular té dos problemes fonamentals: el possible rebuig per part del sistema immune de les cèl·lules que no siguen del mateix pacient i la possibilitat que les cèl·lules proliferen de manera incontrolada.

Per a evitar ambdós problemes, és possible aïllar les cèl·lules mitjançant la seua encapsulació en materials biocompatibles, que deixen passar lliurement els factors neurotròfics alliberats per les cèl·lules trasplantades. Aquesta estratègia s'ha utilitzat des de fa temps per a malalties com ara l'Alzheimer (Wahlberg i altres, 2012). Tot i que aquestes estratègies són prometedores, encara ens queden per superar problemes com són la distribució limitada dels factors o bé la impossibilitat de regenerar neurones perdudes quan la degeneració és avançada.

3.3.2. Trasplantament cel·lular per al Parkinson

Els transplantaments de cèl·lules fetals al cervell, capaces de proporcionar una funcionalitat similar a les neurones perdudes, s'han dut a terme des de fa bastant de temps per a malalties com el Parkinson. Recentment s'han reportat els beneficis que aquesta teràpia ha aportat a alguns pacients (Kefalopoulou i altres, 2014). No obstant això, l'ús de cèl·lules embrionàries o fetals, a banda dels problemes ètics, pot presentar altres problemes com ara el rebuig per part del sistema immune del pacient.

Per a evitar aquest problema, en els últims anys s'ha avançat en la reprogramació de cèl·lules adultes per tal de reconvertir-les a cèl·lules mare o troncales, és a dir, cèl·lules que tenen la capacitat de donar lloc a qualsevol teixit del cos humà. Aquesta tècnica, que va reportar el premi Nobel de Medicina a Shinya Yamanaka el 2012, permet extraure cèl·lules adultes del mateix pacient, per exemple de la pell, i transformar-les en una placa en cèl·lules troncales que després es transformaran en neurones. Aquesta aproximació ja s'ha assajat amb èxit en animals experimentals amb Parkinson i és qüestió de temps que els assajos clínics donen fruits (Hargus i altres, 2010).

3.4. Una nova fita de la biotecnologia: la biologia sintètica

La disciplina de la biologia sintètica va nàixer com una branca de la biotecnologia fa pocs anys, i el seu objectiu principal és l'estandardització de components biològics reutilitzables per a construir nous dispositius biològics. Aquest objectiu s'acompleix mitjançant la combinació i la reconexió de diferents mòduls genètics.

Una de les ambicions dels biòlegs sintètics és la creació de cèl·lules sintètiques que estiguen equipades amb xarxes genètiques, com una mena de programes de computació per a poder trasplantar-les als pacients, i que duguen a terme l'alliberament controlat de fàrmacs o altres biomolècules terapèutiques. El control de l'alliberament es porta a terme equipant les cèl·lules artificials amb sensors o receptors que siguen capaços d'activar la producció dels fàrmacs com a resposta a un senyal extern. Normalment, el senyal extern pot ser a la seua vegada un fàrmac (per exemple, un fàrmac que ja es prenga el pacient per a tractar la seua malaltia, de manera que es combinen les dues teràpies), o un canvi que tinga lloc en el cos del pacient (per exemple, un increment dels nivells d'alguna hormona que, en si mateix, puga ser patològic).

Seguint aquesta estratègia, s'han construït diverses cèl·lules artificials amb receptors per a neurotransmissors i hormones, que són capaces d'alliberar fàrmacs quan hi ha un canvi en la concentració d'aquests. Per exemple, una de les cèl·lules artificials portava un receptor del neurotransmissor dopamina que, en activar-se, alliberava una molècula antihipertensiva natural, el pèptid natriurètic atrial (PNA). Els investigadors van trasplantar aquestes cèl·lules a ratolins hipertensos. Van comprovar que la producció de PNA s'incrementava en tractar els ratolins amb un fàrmac agonista de la dopamina (és a dir, un fàrmac que estimula el receptor de dopamina amb el qual les cèl·lules terapèutiques anaven equipades). Però a més, van comprovar que nivells elevats de dopamina de manera natural, en un encontre sexual amb femelles dels ratolins implantats, aconseguien també alliberar PNA, de manera que la hipertensió produïda per l'encontre sexual quedava atenuada (Rössger, Charpin-El Hamri i Fussenegger, 2013).

Encara que aquesta tecnologia sembla ciència ficció i es troba en un estat encara embrionari, podem preveure un futur en el qual es construeixen cèl·lules receptores per a biomarcadors de malalties neurodegeneratives que siguin capaces de detectar canvis predictors de la malaltia. Per exemple, recentment s'ha publicat que la disminució de deu biomolècules lipídiques (greixos) en la sang de pacients d'edat avançada prediu l'aparició de demència o Alzheimer en els següents dos-tres anys (Mapstone i altres, 2014). Construir cèl·lules artificials capaces de sentir variacions en aquests lípids i començar a alliberar factors neuroprotectors abans de l'aparició dels símptomes podria ser una estratègia viable. Per descomptat, els trasplantaments d'aquest tipus de cèl·lules s'haurien de restringir a la població susceptible de patir la malaltia.

4. Conclusions i una mirada al futur

El segle XXI és, sens dubte, el segle del cervell. La investigació sobre l'òrgan més complex del nostre cos ha experimentat avenços increïbles en pocs anys, i els esforços econòmics dels governs per al finançament d'estudis sobre el sistema nerviós són notables. No obstant això, sembla que només hem pogut albirar uns pocs aspectes del funcionament del nostre cervell.

Les noves eines biotecnològiques prometen noves fites per al tractament de les malalties neurodegeneratives en un futur no molt llunyà (Agustín-Pavón i Isalan, 2014). Amb tot, és possible que l'estratègia de tractament que més èxit comporte siga la d'ajudar el nostre cos a autoreparar-se mitjançant la promoció dels mecanismes intrínsecs de reparació que posseïm. Fa algunes dècades, tots els llibres deien que al cervell adult no existia la generació de noves neurones. Avui sabem que això no és cert. Se sap que la generació de noves neurones continua durant tota la vida de l'individu, encara que només en uns pocs llocs del cervell. Recentment s'ha descobert que noves neurones són incorporades al nucli caudat i al putamen dels humans durant tota la vida, les regions cerebrals que abans es degeneren en la malaltia de Huntington. A més, s'ha comprovat que aquest procés es troba afectat en els pacients d'aquesta malaltia (Ernst i altres, 2014). Per tant, una comprensió profunda d'aquest fenomen ens permetria utilitzar les eines biotecnològiques per a dissenyar cèl·lules intel·ligents que alliberaren factors de promoció de la neurogènesi adulta i ajudaren aquestes cèl·lules generades pel mateix cervell a reparar-lo.

La millora en les eines diagnòstiques, que permetrà un inici primerenc dels tractaments, junt amb aquestes noves estratègies terapèutiques biotecnològiques, assegurarà que puguem combatre de manera més eficaç unes malalties cada vegada més presents en la nostra societat envellida.

BIBLIOGRAFIA

- AGUSTÍN-PAVÓN C. i M. ISALAN (2014): «Synthetic biology and therapeutic strategies for the degenerating brain», *Bioessays*, 36, 979-990.
- ALZHEIMER ASSOCIATION (2014): «2014 Alzheimer's Disease Facts and Figures», *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), e47-92, <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526014000624>>.
- BIFFI, A. i altres (2013): «Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy», *Science*, 341, 6148, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845948>>.

- DOTY, R.L. i K. VIDYULATA (2014): «The Influences of Age on Olfaction: A Review», *Frontiers in Psychology*, 5, 20.
- ERNST, A. i altres (2014): «Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain», *Cell*, 156(5), 1072-1083.
- FONG, H. i altres (2013): «Genetic Correction of Tauopathy Phenotypes in Neurons Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells», *Stem Cell Reports*, 1(3), 226-234.
- GARRIGA-CANUT, M. i altres (2012): «PNAS Plus: Synthetic Zinc Finger Repressors Reduce Mutant Huntingtin Expression in the Brain of R6/2 Mice», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(45), 3136-3145.
- HARGUS, G. i altres (2010): «Differentiated Parkinson Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Grow in the Adult Rodent Brain and Reduce Motor Asymmetry in Parkinsonian Rats», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(36), 15921-15926.
- ISALAN, M. (2011): «Zinc-Finger Nucleases: How to Play Two Good Hands», *Nature Methods*, 9(1), 32-34.
- KEFALOPOULOU, Z. i altres (2014): «Long-Term Clinical Outcome of Fetal Cell Transplantation for Parkinson Disease: Two Case Reports», *JAMA Neurology*, 71(1), 83-87, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217017>>.
- MAPSTONE, M. i altres (2014): «Plasma Phospholipids Identify Antecedent Memory Impairment in Older Adults», *Nature medicine*, 20(4), 415-418, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608097>>.
- MORLEY, J.F. i altres (2011): «Olfactory Dysfunction Is Associated with Neuropsychiatric Manifestations in Parkinson's Disease», *Movement Disorders*, 26, 2051-2057.
- POLYMENIDOU, M. i D.W. CLEVELAND (2012): «Prion-like Spread of Protein Aggregates in Neurodegeneration», *Journal of Experimental Medicine*, 209, 889-893.
- ROSS, C. i altres (2014): «Huntington Disease: Natural History, Biomarkers and Prospects for Therapeutics», *Nature reviews. Neurology*, 10(4), 204-216, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614516>>.
- RÖSSGER, K. i altres (2013): «Reward-Based Hypertension Control by a Synthetic Brain-Dopamine Interface», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(45), 18150-18155, <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84887315800&partnerID=tZOtx3y1>>.
- SHALEM, O. (2014): «Genome-Scale CRISPR-Cas9 Knockout Screening in Human Cells», *Science*, 343, 84-87, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336571>>.
- SOMIA, N. i I.M. VERMA (2000): «Gene Therapy: Trials and Tribulations», *Nature reviews. Genetics*, 1(2), 91-99.
- TATUM, E.L. (1966): «Molecular Biology, Nucleic Acids, and the Future of Medicine», *Perspectives in Molecular Medicine*, 10(1), 19-32.
- TEBAS, P. i altres (2014): «Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells of Persons Infected with HIV», *The New England journal of medicine*, 370, 901-910, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597865>>.
- WAHLBERG, L.U. i altres (2012): «Targeted Delivery of Nerve Growth Factor via Encapsulated Cell Biodelivery in Alzheimer Disease: A Technology Platform for Restorative Neurosurgery», *Journal of Neurosurgery*, 117(2), 340-347.
- ZUCCATO, C. i altres (2010): «Molecular Mechanisms and Potential Therapeutical Targets in Huntington's Disease», *Physiological reviews*, 90, 905-981.

BIONOTA

Carmen Agustín Pavón

PhD. Professora Ajudant Doctora de la Unitat Predepartamental de Medicina de l'UJI. Després de fer el Doctorat en Neurociències de la Universitat de València amb Premi Extraordinari en l'àrea de Salut, ha estat investigadora en centres del màxim prestigi internacional, incloent-hi la Universitat de Cambridge (Regne Unit), el Centre for Genomic Regulation (CRG, Barcelona) i l'Imperial College de Londres (Regne Unit).

Noves dades sobre el mecanisme neural de la consolidació de la memòria: una oportunitat per a atenuar l'impacte emocional de les experiències traumàtiques

ENRIQUE LANUZA (Enrique.Lanuza@uv.es)
Universitat de València

1. Introducció

És probable que el lector recorde on es trobava quan li va arribar la notícia dels atacs sobre les torres bessones de Nova York l'11 de setembre de 2001. El fet és que les memòries amb una forta càrrega emocional són especialment indelebles, i el seu record, tot i el pas del temps, sol estar indissolublement lligat a la càrrega emocional original. Quan aquest tipus de memòria es genera arran d'una experiència traumàtica, en alguns casos dona lloc a un trastorn per estrès posttraumàtic. Les persones que pateixen aquest trastorn reviu de manera intensa la situació traumàtica original, cosa que afecta de manera molt important la seua qualitat de vida.

El trastorn per estrès posttraumàtic va començar a estudiar-se de manera sistemàtica en els veterans de la guerra del Vietnam, i ara es reconeix que la gran majoria de les persones que sobreviuen a una experiència traumàtica desenvolupen estrès posttraumàtic (Yehuda i McFarlane, 1997). Aquestes persones pateixen ansietat crònica, insomni, atacs de pànic, dificultat de concentració, un estat d'alerta permanent, reaccions desmesurades de por davant forts sorolls o altres estímuls, somnis recurrents de l'experiència traumàtica i altres símptomes semblants. Naturalment, aquest conjunt de fenòmens dificulta molt notablement el desenvolupament d'una vida normal. Actualment es reconeix la síndrome d'estrès posttraumàtic en dones violades, infants i dones maltractades (que han patit violència física i/o abús sexual), persones que han patit un accident de trànsit greu o qualsevol tipus d'experiència traumàtica (Pitman i altres, 2000).

El tractament d'aquest tipus de memòries traumàtiques és difícil, atesa la seua resistència a l'extinció, és a dir, a anar perdent la càrrega emocional a mesura que es recorden en un ambient segur.

2. La base neural de les memòries emocionals

Experiments amb animals ens han revelat que una estructura cerebral clau per a la generació de memòries emocionals és l'amígdala, un grup neuronal situat a la part ventral i medial del lòbul temporal (LeDoux, 2000). L'amígdala rep informació sobre l'experiència traumàtica per diferents canals sensorials i l'associa amb els altres estímuls (visuals, auditius, olfactius) que tenen lloc a la vegada, i amb el context on aquesta experiència ocorre

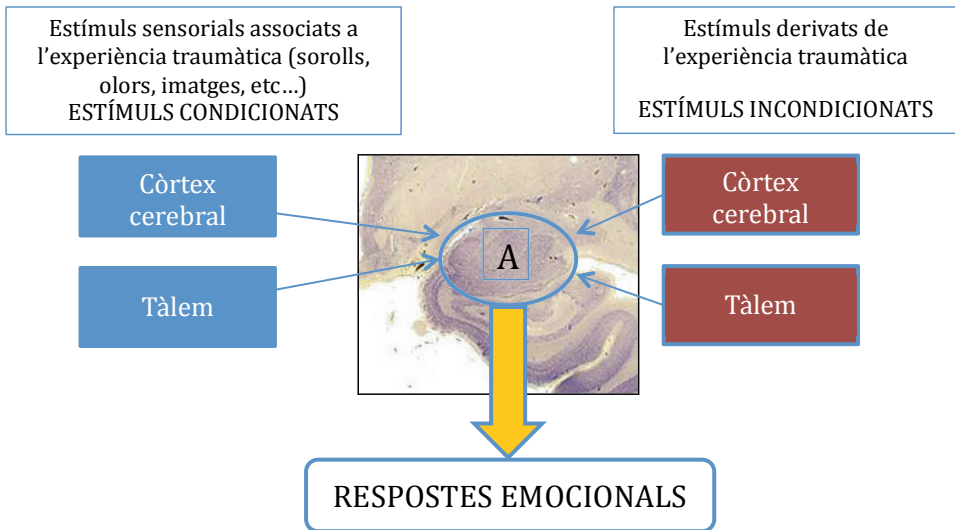


Figura 1. Secció coronal del lòbul temporal d'un cervell humà, en el que es pot observar l'amígdala (A), i representació esquemàtica de les principals vies neurals implicades en l'aprenentatge emocional.

(Figura 1). L'associació entre l'experiència traumàtica i el context o els altres estímuls simultanis farà que, posteriorment, els sons, les imatges, les olors o el context recorden aquella experiència i desencadenen les mateixes respostes emocionals (por, ansietat, pànic, etc.). Aquest tipus d'aprenentatge es coneix com a condicionament pavlovian, pel treball del fisiòleg rus Ivan Pàvlov. Els estímuls derivats de l'experiència traumàtica s'anomenen *estímuls incondicionats*, mentre que els estímuls neutres que queden associats amb l'esmentada experiència s'anomenen *estímuls condicionats* (Figura 1).

En el cas de l'experimentació amb rates de laboratori, aquest condicionament pavlovian s'aconsegueix, freqüentment, amb la presentació reiterada d'un estímulo neutre (normalment un xiulit monotonal, un to) seguida d'un lleuger xoc elèctric a les potes (inofensiu, però aversiu per a l'animal). Després d'unes poques presentacions de tons seguits de xocs, els animals mostren comportaments defensius a la presentació dels tons tots sols. L'amígdala, possiblement junt amb altres estructures cerebrals, és clau tant per a l'adquisició d'aquestes associacions entre els tons i els xocs com per al record de les memòries emocionals resultants (Maren i Quirk, 2004).

Les dades sobre el paper de l'amígdala en animals han estat confirmades majoritàriament en persones utilitzant experiments de ressonància magnètica funcional (Sehlmeyer i altres, 2009) així com casos esporàdics de lesions cerebrals que afecten l'amígdala (Bechara i altres, 1995). Els pacients d'una malaltia rara, la síndrome d'Urbach-Wiethe, que causa la calcificació de l'amígdala als dos hemisferis cerebrals, han confirmat aquesta idea. Aquestes persones mostren una absència de respostes de por a tots els estímuls experimentats (Feinstein i altres, 2011) excepte a la inhalació de diòxid de carboni (Feinstein i altres, 2013). De fet, la pacient coneguda per les inicials SM va explicar als investigadors, després de l'experiment amb la inhalació de diòxid de carboni, que havia sentit por per primera vegada

en la seua vida. Per tant, les dades sobre el paper de l'amígdala en les memòries emocionals derivades dels experiments amb animals semblen extrapolables als humans. Aquest resultat és raonable atès que l'estructura de l'amígdala es troba molt conservada evolutivament, i és bastant semblant al cervell de rèptils, aus i mamífers (Martínez-García i altres, 2007).

La càrrega emocional de les memòries es troba modulada per l'acció de l'adrenalina i la noradrenalina sobre l'amígdala (Cahill i McGaugh, 1998). Aquest efecte s'ha demostrat tant en relació amb l'adrenalina perifèrica (en sang), com en l'àmbit intracerebral, atès que hi ha una projecció que utilitza noradrenalina com a neurotransmissor i que innerva l'amígdala (Tully i Bolshakov, 2010). Les neurones de l'amígdala tenen receptors per a adrenalina i noradrenalina de tipus adrenoreceptor β . Per tant, com veurem després, l'efecte de l'adrenalina i la noradrenalina sobre aquest tipus de receptors és una possible diana terapèutica sobre la qual s'ha d'actuar per a atenuar la càrrega emocional de les memòries traumàtiques.

3. La reconsolidació de la memòria

La generació de noves memòries té diverses fases. La primera és l'adquisició, que ocorre durant l'experiència que dona lloc a la nova memòria i que genera una memòria a curt termini. A continuació, la nova memòria ha de ser consolidada. Aquesta fase de consolidació requereix, per a aconseguir una memòria a llarg termini, l'expressió de determinats gens i la síntesi de noves proteïnes (Figura 2).

Adquisició → Memòria a curt termini → Consolidació → Memòria a llarg termini
 → Reactivació → Reconsolidació

Figura 2. Fases temporals que s'observen en la generació d'una memòria. En un altre color, els processos de rememoració i la posterior reconsolidació.

Una vegada la memòria es troba emmagatzemada, pot ser recuperada (és a dir, recordada o rememorada) en un context similar o pels estímuls associats a l'experiència original. Aquesta fase s'anomena expressió o reactivació de la memòria. Fins als darrers anys del segle xx, els científics pensaven que una memòria, una vegada reactivada, era emmagatzemada de nou sense ser alterada. Tanmateix, dos treballs independents en animals experimentals van mostrar que, immediatament després de la reactivació o rememoració, les memòries requereixen un nou procés de consolidació, anomenat *reconsolidació* (Przybylski i Sara, 1997; Nader i altres, 2000). La reconsolidació requereix de nou expressió gènica i nova síntesi de proteïnes. Per tant, interferir en aquests processos durant la finestra temporal en què té lloc la reconsolidació bloqueja el procés i impedeix el nou emmagatzematge. Més important, l'existència de la reconsolidació revela que la memòria, una vegada reactivada, es torna làbil, i per tant modificable. Això vol dir que immediatament després del procés de reactivació aquells factors que puguen influir sobre la memòria (fent-la, per exemple, menys traumàtica), faran que la memòria siga reconsolidada al nou estat. És evident que aquesta finestra temporal en la qual una memòria és modificable obri una possibilitat terapèutica molt important per al tractament de les memòries traumàtiques.

4. Aproximació farmacològica per a atenuar la càrrega emocional d'una memòria traumàtica durant el període de reconsolidació

Com hem comentat al final del punt 2, les situacions amb una forta càrrega emocional activen les neurones noradrenèrgiques d'una estructura del tronc de l'encèfal denominada *locus ceruli* ("lloc blau" en llatí) que innerva l'amígdala. De fet, des dels anys 1990 se sap que el bloqueig de la neurotransmissió noradrenèrgica amb un antagonista d'adrenalina després d'un esdeveniment emocionalment intens evita l'augment de la intensitat de la memòria característic de les memòries emocionals (Cahill i altres, 1994). Per tant, aquest tractament és útil per a reduir el risc de desenvolupar el trastorn per estrès posttraumàtic, però requereix l'administració del fàrmac en una finestra temporal relativament curta després de l'experiència traumàtica, quan és poc probable que la persona estiga ja en tractament clínic i tinga accés al fàrmac.

El fet que les memòries es tornen de nou làbils quan són rememorades i requereixen un nou procés de consolidació obri la possibilitat de tractar-les amb aquest tipus de fàrmacs antagonistes d'adrenalina al llarg de tota la vida. Aquesta aproximació farmacològica s'ha demostrat efectiva en animals d'experimentació (Przybylski i altres, 1999), utilitzant l'antagonista propranolol, tant mitjançant l'administració intracerebral d'aquest a l'amígdala com amb la injecció sistèmica del fàrmac (Debiec i LeDoux, 2004), atès que aquest travessa la barrera hematoencefàlica i per tant pot actuar en el cervell. El propranolol és un fàrmac blocador β (antagonista de receptors d'adrenalina de tipus β) que s'utilitza per al tractament de malalties cardiovasculars, relativament segur i amb pocs efectes secundaris. Això ha permès estudiar el seu efecte en la reconsolidació de memòries emocionals, tant en voluntaris (Schwabe i altres, 2012; 2013) com en pacients de trastorn per estrès posttraumàtic (Brunet i altres, 2008; Menzies, 2012). Els experiments amb voluntaris han mostrat que el propranolol administrat just abans de la reactivació de la memòria disminueix tant l'increment de la intensitat de la memòria del fet emocional com la càrrega emocional de la vivència subjectiva que acompanya el record d'aquesta memòria (Schwabe i altres, 2012; 2013). Les proves amb pacients, tot i que encara preliminars, mostren que el tractament va ser beneficiós reduint el nombre de vegades que les memòries traumàtiques eren rememorades, així com l'angoixa associada a aquestes experiències (Menzies, 2012).

En aquesta aproximació farmacològica és molt important ressaltar la importància de la pauta temporal en què ha de ser administrat el fàrmac blocador β . És crític que el fàrmac siga efectiu durant la fase de reconsolidació de la memòria que ocorre després de la rememoració. Per tant, cal administrar-lo immediatament abans d'una sessió terapèutica conduïda per un professional en la qual els pacients han de recordar l'experiència traumàtica.

5. Aproximació comportamental per a atenuar la càrrega emocional d'una memòria traumàtica durant el període de reconsolidació

L'aproximació farmacològica descrita és prometedora, però recentment s'ha descrit una possibilitat d'interferir en la reconsolidació d'una memòria emocional mitjançant una metodologia comportamental que no requereix cap fàrmac (Monfils i altres, 2009).

Aquesta aproximació es basa en la reactivació de la memòria i la subseqüent realització d'un procés d'extinció dins de la finestra temporal en la qual té lloc la reconsolidació de la memòria reactivada. L'extinció és el procés mitjançant el qual la càrrega emocional d'un estímul que ha estat associat amb una experiència traumàtica s'atenua a mesura que la seua presentació ja no ocorre al costat de cap experiència desagradable. En el cas de l'experimentació animal, l'extinció s'aconsegueix amb presentacions repetides del to (que prèviament s'ha associat al xoc) però ara sense ser seguit de cap estímul aversiu (l'estímul incondicionat). Al cap de diverses presentacions del to, l'animal va deixant de respondre amb comportaments defensius. L'extinció, tanmateix, no és un procés d'oblit de l'associació entre el to i el xoc, sinó un nou aprenentatge en el qual l'animal reapren que el to ja no és un senyal que prediu l'estímul incondicionat. Tanmateix, l'associació original entre el to i el xoc no desapareix, simplement és inhibida i ja no s'expressa. Però la memòria aversiva original pot reaparèixer en determinades circumstàncies, per exemple quan el to és presentat en un context nou, diferent del context en què va realitzar-se l'extinció. Per això es diu que l'extinció és un aprenentatge depenent del context (Bouton i Ricker, 1994).

El descobriment del procés de reconsolidació de les memòries ens ha mostrat que aquestes es tornen làbils i, per tant, modificables durant un temps determinat després de la reactivació de la memòria. Què pot ocórrer si es produeix el procés d'extinció dins d'aquesta finestra temporal? Aquesta pregunta ha estat contestada experimentalment tant en rates de laboratori (Monfils i altres, 1999) com amb persones voluntàries (Schiller i altres, 2010). Els resultats dels experiments en rates de laboratori mostren que la reactivació de la memòria seguida de l'extinció interfereix en el procés de reconsolidació, de tal manera que els subjectes ja no expressen respostes defensives a la presentació del to i, a més a més, aquesta manca de respostes no és sensible al context, com ocorre en el cas de l'extinció clàssica. Aquests resultats suggereixen que l'associació prevalent que queda emmagatzemada no és entre el to i el xoc, sinó entre el to i l'absència d'estímuls aversius.

El fet que l'extinció siga depenent de context és un dels problemes que es troben en les teràpies comportamentals dels trastorns d'ansietat basades en l'extinció d'aquestes respostes emocionals. A més de la reaparició de les memòries emocionals en contextos diferents o nous, aquests trastorns també poden reaparèixer després de les sessions d'extinció a causa de l'exposició esporàdica a l'estímul aversiu o simplement de manera espontània amb el pas del temps (Schiller i altres, 2008). Els resultats experimentals amb animals mostren que la interferència de la reconsolidació de la memòria mitjançant el procés d'extinció resulta en una aparent desaparició de l'associació entre el to i el xoc original que no reapareix, ni en contextos nous, ni després d'un temps (un mes en el cas de les rates d'aquest experiment), ni després de la presentació de l'estímul incondicionat (Monfils i altres, 2009). Per tant, aquestes dades indiquen que la nova associació entre el to i la manca d'estímul incondicionat ha reescrit la memòria prèvia. De nou, com ja hem ressaltat en el cas del tractament amb el propranolol, per a obtenir els efectes descrits, la pauta temporal de presentació dels estímuls té un paper crític. En rates de laboratori, l'extinció és efectiva per a reescriure la memòria prèvia si té lloc entre deu minuts i una hora després de la reactivació de la memòria, mentre que no és diferent d'una extinció clàssica si es realitza més de sis hores després de la reactivació (Monfils i altres, 1999).

Aquesta aproximació comportamental s'ha demostrat útil també en persones voluntàries (Schiller i altres, 2010). En aquest cas, els experiments han consistit en la visualització de quadrats de diferents colors mostrats en la pantalla d'un ordinador, de manera que un color determinat (estímul condicionat) va seguit d'un lleuger xoc elèctric al canell (estímul incondicionat). La resposta mesurada fou la conductància galvànica de la pell (un mesurament de l'increment de transpiració produït per la por o l'ansietat), que augmenta en resposta al xoc i s'observa en resposta a l'estímul condicionat després d'haver-se produït l'associació. Els resultats d'aquests experiments són molt semblants als obtinguts amb rates de laboratori, és a dir, la realització d'un protocol d'extinció deu minuts després de la reactivació de la memòria va evitar la recuperació de la memòria aversiva que sí que va aparèixer en el cas dels protocols d'extinció realitzats sense la reactivació prèvia o sis hores després de la reactivació, quan la memòria ja s'havia reconsolidat (Figura 3).

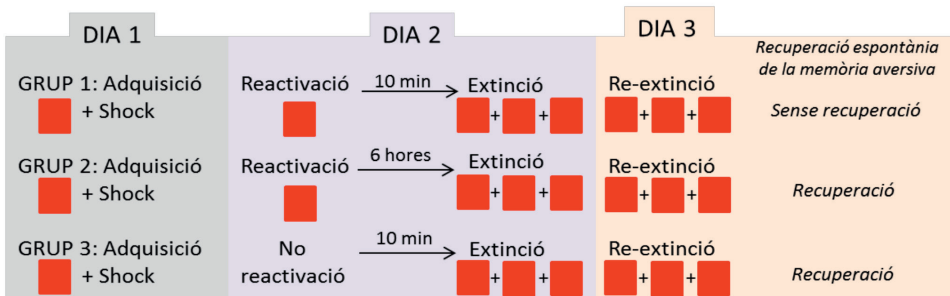


Figura 3. Esquema de protocol comportamental desenvolupat en Schiller i altres (2010) per tal d'interferir en la reconsolidació de la memòria aversiva realitzant un procés d'extinció després de la reactivació de la mateixa. La mesura de la recuperació espontània de la resposta és la diferència entre la resposta galvànica de la pell observada en la primera presentació de l'estímul condicionat el dia 3 respecte a l'observada en la darrera presentació de l'extinció duta a terme el dia 2.

Altres experiments mostraren que aquesta desaparició de la memòria aversiva va ser estable, observant-se fins i tot un any després (Schiller i altres, 2010). Més recentment, la realització d'un protocol experimental semblant al descrit mentre els subjectes voluntaris eren sotmesos a una ressonància magnètica funcional (que permet la visualització de les àrees del cervell actives durant la realització d'una determinada tasca, el que es coneix com una *neuroimatge*) ha revelat que la reactivació i subseqüent reconsolidació d'una memòria aversiva dona lloc a una activitat característica a l'amígdala, que en canvi desapareix si durant el procés de reconsolidació es realitza un protocol d'extinció (Agren i altres, 2012).

En conclusió, les dades experimentals indiquen que les memòries emocionals (i possiblement també altres tipus de memòries) es tornen làbils una vegada rememorades, i requereixen un procés de reconsolidació que dura menys de sis hores, durant el qual són modificables tant amb tractaments farmacològics com amb teràpies comportamentals. El coneixement d'aquest procés bàsic del mecanisme d'emmagatzematge de la nostra memòria obri la possibilitat d'una intervenció terapèutica innovadora en els trastorns d'ansietat que tenen com a origen memòries d'experiències traumàtiques.

BIBLIOGRAFIA

- AGREN, T. i altres (2012): «Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala», *Science*, setembre, 21, 337(6101), 1550-2.
- BECHARA, A. i altres (1995): «Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans», *Science*, 269(5227), 1115-8.
- BOUTON, M.E. i S.T. RICKER (1994): «Renewal of extinguished responding in a second context», *Animal Learning and Behavior*, 22, 317-324.
- BRUNET, A. i altres (2008): «Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder», *Journal of Psychiatric Research*, 42, 503-506.
- CAHILL, L. i altres (1994): «Beta-adrenergic activation and memory for emotional events», *Nature*, 371, 702-704.
- CAHILL, L. i J.L. MCGAUGH (1998): «Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory», *Trends Neuroscience*, 21, 294-9.
- DEBIEC, J. i J.E. LEDOUX (2004): «Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala», *Neuroscience*, 129, 267-272.
- FEINSTEIN, J.S. i altres (2011): «The human amygdala and the induction and experience of fear», *Current Biology*, 21, 34-38.
- FEINSTEIN, J.S. i altres (2013): «Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage», *Nature Neuroscience*, 16, 270-2.
- LEDoux, J.E. (2000): «Emotion circuits in the brain», *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-84.
- MAREN, S. i G.J. QUIRK(2004): «Neuronal signalling of fear memory», *Annual Review of Neuroscience*, 5, 844-52.
- MARTÍNEZ-GARCÍA, F. i altres (2007): «Evolution of the amygdala in vertebrates», dins KAAS, J.H. (ed.): *Evolution of Nervous Systems*, Oxford, Academic Press, 255-334.
- MENZIES, R.P. (2012): «Propranolol, traumatic memories, and amnesia: a study of 36 cases», *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, gener, 129-130.
- MONFILS, M.H. i altres (2009): «Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories», *Science*, 15, maig, 324(5929), 951-5.
- NADER K. i altres (2000): «Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval», *Nature*, 406, 722-726.
- PITMAN, R.K. i altres (2000): «Posttraumatic stress disorder», dins GAZZANIGA, M.S. (ed.): *The New Cognitive Neurosciences*, Cambridge, The MIT Press.
- PRZYBYSLAWSKI, J. i altres (1999): «Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation. Role of β -adrenergic receptors», *Journal of Neuroscience*, 19, 6623-6628.
- PRZYBYSLAWSKI, J. i S.J. SARA(1997): «Reconsolidation of memory after its reactivation», *Behavioural Brain Research*, 84, 241-246.
- SCHILLER, D. i altres (2008) «Evidence for recovery of fear following immediate extinction in rats and humans», *Learning and Memory*, 28, maig, 15(6), 394-402.
- SCHILLER, D. i altres (2010): «Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms», *Nature*, 7, gener, 463(7277), 49-53.
- SCHILLER, D. i altres (2013): «Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 10, desembre, 110(50), 20040-5.
- SCHWABE, L. i altres (2012): «Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans», *Biological Psychiatry*, 71(4), 380-6.
- SCHWABE, L. i altres (2013) « β -Adrenergic blockade during reactivation reduces the subjective feeling of remembering associated with emotional episodic memories», *Biological Psychology*, febrer, 92(2), 227-32.
- SEHLMAYER, C. i altres (2009): «Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review», *PLOS One*, 4(6), e5865.

- TULLY, K. i V.Y. BOLSHAKOV (2010): «Emotional enhancement of memory: How norepinephrine enables synaptic plasticity», *Molecular Brain*, 3, 15.
- YEHUDA, R. i A.C. MCFARLANE (1997): «Psychobiology of post-traumatic stress disorder», *Annals of the New York Academy of Science*, Vol. 821.

BIONOTA

Enrique Lanuza Navarro

PhD. Professor Titular del Departament de Biologia Cel·lular de la Universitat de València. Va ser becari predoctoral de la Fundació la Caixa a la State University of New York (1995-1997) i investigador post-doctoral Fulbright a la New York University (1999). Investiga els circuits neurals subjacents als comportaments innats, com ara la por, l'atracció sexual, l'agressió o el comportament parental.

RESUMS¹

Càries precoç de la infància: de la prevalença a la prevenció

ANNA VERDEGAL BURDEUS

La malaltia de càries dental és considerada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) un problema de salut pública per la seua gran prevalença. Hi ha relació entre les malalties bucodentals i altres malalties cròniques freqüents i baix pes en noutats. Segons l'OMS, la incidència de càries en la població infantil a escala mundial oscil·la entre el 60% i el 90%. La càries precoç de la infància (CPI) es defineix com la presència d'una o més dents amb càries, perdudes o obturades en pacients menors de 71 mesos. Provoca dolor dental i posterior infecció, i repercuteix en l'alimentació, fonació, creixement i desenvolupament infantil. Els objectius principals d'aquest article són: promoure la salut bucodental en l'àmbit familiar, tot motivant els pares i/o cuidadors del menor a realitzar les atencions necessàries durant els primers anys de vida; informar sobre els inconvenients de la lactància prolongada i a demanda si no es realitza una correcta higiene oral, i reforçar els coneixements dels professionals sanitaris encarregats de la salut maternoinfantil en la seua labor d'educació sanitària bucodental en la infància. **Paraules clau:** càries precoç de la infància, prevalença, prevenció, lactància, salut bucodental.

*La enfermedad de caries dental es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un problema de salud pública por su gran prevalencia. Existe relación entre las enfermedades bucodentales y otras enfermedades crónicas frecuentes y bajo peso del recién nacido. Según la OMS, la incidencia de caries en la población infantil a escala mundial oscila entre el 60% y el 90%. La caries temprana de la infancia (CTI) se define como la presencia de uno o más dientes con caries, perdidos u obturados en pacientes menores de 71 meses. Provoca dolor dental y posterior infección, y repercute en la alimentación, fonación, crecimiento y desarrollo infantil. Los objetivos principales del presente artículo son: promover la salud bucodental en el ámbito familiar motivando a los padres y/o cuidadores del menor a realizar los cuidados necesarios durante los primeros años de vida; informar sobre los inconvenientes de la lactancia prolongada y a demanda si no se lleva a cabo una correcta higiene oral, y reforzar los conocimientos de los profesionales sanitarios encargados de la salud materno-infantil en su labor de educación sanitaria bucodental en la infancia. **Palabras clave:** caries temprana de la infancia, prevalencia, prevención, lactancia, salud bucodental.*

La maladie de carie dentaire est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) un problème de santé publique à cause de sa grande prévalence. Une relation existe entre les maladies bucco-dentaires et d'autres maladies chroniques fréquentes et le petit poids des nouveau-nés. Selon l'OMS, l'incidence de la carie chez la population enfantine à niveau mondial oscille entre 60% et 90%. La carie précoce de l'enfance (CPE) est définie comme la présence d'une dent ou plus avec carie, perdues ou obturées chez des patients de moins de 71 mois. Elle provoque une douleur dentaire et une infection postérieure, et répercute sur l'alimentation, la phonation, la croissance et

¹ Resums en anglès realitzats per estudiants de l'assignatura de traducció inversa (TI0972), amb revisió i coordinació per part del professor Kim Schulte del grau de Traducció i Interpretació (UJI).

le développement de l'enfant. Les objectifs majeurs de cet article sont : promouvoir la santé bucco-dentaire dans le milieu familial afin de motiver les parents et/ou les surveillants du mineur à réaliser les soins nécessaires pendant les premières années de vie ; renseigner sur les inconvénients de l'allaitement prolongé et à la demande sans une hygiène orale correcte, et renforcer les connaissances des professionnels de santé chargés de la santé materno-infantile dans leur tâche d'éducation pour la santé bucco-dentaire chez l'enfance. **Mots-clé** : carie précoce de l'enfance, prévalence, prévention, allaitement, santé bucco-dentaire.

*Dental caries is considered a public health problem by the World Health Organization (WHO) because of its high prevalence. There is a relation between oral and other common chronic diseases and low birth weight. According to the WHO, dental caries affects between 60 and 90 percent of children worldwide. Early Childhood Caries (ECC) is defined as the presence of one or more decayed, missing or filled teeth in a child 71 months of age or younger. ECC causes dental pain and subsequent infection, and it affects the child's nutrition, speech, growth and development. The main objectives of this article are to promote oral health at home by encouraging parents and/or child carers to provide the necessary dental care during the child's first year of life, to inform about the disadvantages of extended and on-demand breastfeeding without adequate oral hygiene, and to help maternal and child healthcare professionals to enhance their knowledge about their role in educating children about oral health. **Keywords** : Early Childhood Caries (ECC), prevalence, prevention, breastfeeding, oral health.*

La patologització de la conducta infantil i el seu tractament farmacològic: una visió crítica des de la neurociència

FERRAN MARTÍNEZ-GARCIA

Aquest assaig proposa una reflexió urgent sobre el risc de l'ús de psicofàrmacs per al tractament de trastorns del comportament infantil. Amb aquest fi, compararé l'ús de neurolèptics en malalties mentals greus (esquizofrènia), dels quals revisarem la història del seu descobriment, amb la utilització de psicoestimulants per a tractar el trastorn amb dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) en infants. Estudis experimentals en rosegadors demostren efectes duradors dels psicoestimulants que incrementen la vulnerabilitat a l'addicció i l'aparició d'estereotípies semblants al trastorn obsessivocompulsiu. Acabarem discutint el probable sobrediagnòstic del TDAH, els interessos en joc i la responsabilitat de pares, mestres i metges en aquest preocupant fenomen social. **Paraules clau**: educació, salut mental infantil, addicció, trastorn per dèficit d'atenció, metilfenidat.

*Este ensayo propone una reflexión urgente sobre el riesgo del uso de psicofármacos para tratar trastornos del comportamiento infantil. Con este fin compararé el uso de neurolépticos en enfermedades mentales graves (esquizofrenia), de los que revisaremos la historia de su descubrimiento, con el uso de psicoestimulantes para tratar el trastorno con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños. Estudios de laboratorio demuestran efectos a largo plazo de los psicoestimulantes que incrementan la vulnerabilidad a la adicción y la aparición de estereotipias, una especie de trastorno obsesivo-compulsivo. Acabaremos discutiendo el probable sobrediagnóstico del TDAH, los intereses en juego y la responsabilidad de padres, maestros y médicos en este preocupante fenómeno social. **Palabras clave**: educación, salud mental infantil, adicción, trastorno por déficit de atención, metilfenidato.*

Cet essai propose une réflexion urgente sur le risque de l'emploi de psychomédicaments pour le traitement des troubles du comportement enfantin. Dans ce but, je compare l'emploi des neuroleptiques sur les maladies mentales graves (schizophrénie), dont l'histoire de leur découverte est révisée, avec l'emploi de psychostimulants pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants. Certaines études de laboratoire démontrent des effets à long terme des psychostimulants capables d'accroître la vulnérabilité à l'addiction et la parution de stéréotypes, une sorte de trouble obsessionnel-compulsif. Je finis par examiner le probable surdiagnostic du TDAH, les intérêts mis en jeu et la responsabilité des parents, des instituteurs et des médecins sur cet inquiétant phénomène social. **Mots-clé** : éducation, santé mentale infantine, addiction, trouble du déficit de l'attention, méthylphénidate.

*This article presents a critical reflection on the risks of using psychiatric medication for the treatment of behavioural disorders in children. With this in mind, the use of neuroleptics (including a brief account of their discovery) in the treatment of a severe mental disorder, schizophrenia, is compared with that of psycho-stimulant drugs as treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children. Experimental studies in rodents indicate that there may be long-term effects including increased addiction vulnerability and the appearance of stereotypies associated with obsessive-compulsive disorder. This leads on to a discussion of the likely over-diagnosis of ADHD, the interests at stake, and the responsibility of parents, teachers and doctors in this worrying social phenomenon. **Keywords**: education, child mental health, addiction, ADHD, methylphenidate.*

La genètica de la pigmentació humana i de la predisposició al càncer de pell

BÁRBARA HERNANDO
CONRADO MARTÍNEZ-CADENAS

Els trets de pigmentació humana, incloent-hi el color dels ulls, de la pell i del cabell, són els trets físics més visibles i diferenciables entre individus. La variació en la pigmentació entre individus està influenciada per factors ambientals (exposició a la radiació solar), factors genètics (gens implicats en el control de la ruta de la pigmentació), i per factors endocrins (hormones sexuals). Polimorfismes en gens involucrats en la ruta de pigmentació —MC1R, ASIP, TYR, OCA2, TYRP1, SLC24A4 o SLC45A2— els quals predisposen a tenir la pell clara, cabell roig o ros, i el color d'ulls blau o verd, també es corelacionen amb el risc de patir càncer de pell. **Paraules clau**: melanoma, pigmentació, genètica humana, polimorfismes, hormones sexuals, antropologia.

*Los rasgos de la pigmentación humana, incluyendo el color de los ojos, de la piel y del cabello, son las características físicas más visibles y diferenciables entre individuos. La variación en la pigmentación entre individuos está influenciada por factores ambientales (exposición a la radiación solar), factores genéticos (genes implicados en el control de la ruta de pigmentación), y por factores endocrinos (hormonas sexuales). Polimorfismos en genes involucrados en la ruta de pigmentación —MC1R, ASIP, TYR, OCA2, TYRP1, SLC24A4 o SLC45A2— que predisponen a tener la piel clara, el pelo rojo o rubio, y el color de ojos azul o verde, también se correlacionan con el riesgo de sufrir cáncer de piel. **Palabras clave**: melanoma, pigmentación, genética humana, polimorfismos, hormonas sexuales, antropología.*

Les traits de pigmentation humaine, y compris la couleur des yeux, de la peau et des cheveux, sont les traits physiques les plus visibles et reconnaissables entre individus. La variation de

pigmentation entre individus est influencée par des facteurs environnementaux (exposition à la radiation solaire), des facteurs génétiques (des gènes impliqués dans le contrôle de la voie de la pigmentation) et par des facteurs endocrines (hormones sexuelles). Certains polymorphismes sur des gènes impliqués dans la voie de la pigmentation — MC1R, ASIP, TYR, OCA2, TYRP1, SLC24A4 ou SLC45A2 — prédisposant à avoir la peau claire, les cheveux roux ou blonds, la couleur des yeux bleue ou verte, se relie aussi avec le risque de souffrir d'un cancer de la peau. **Mots-clé :** mélanome, pigmentation, génétique humaine, polymorphismes, hormones sexuelles, anthropologie.

*Human pigmentation traits, including skin, eye, and hair colour, are the most visible physical features allowing us to distinguish between individuals. Variation in human pigmentation is influenced by environmental factors (exposure to solar radiation), genetic factors (genes involved in the pigmentation pathway), and endocrine factors (sex hormones). Polymorphisms in pigmentation genes, such as MC1R, ASIP, TYR, OCA2, TYRP1, SLC24A4 and SLC45A2, which are associated with fair skin, red or blond hair, and blue or green eyes, are also linked to a predisposition to the development of skin cancer. **Keywords:** melanoma, pigmentation, human genetics, polymorphisms, sex hormones, anthropology.*

Càncer ginecològic i exercici físic

ANTONI LLUECA

El càncer constitue la primera causa de muerte en los países industrializados. El riesgo de desarrollar un cáncer antes de los 75 años para un español es del 25%, es decir uno de cada cuatro españoles desarrollará un cáncer a lo largo de su vida. En la actualidad existe una gran evidencia científica de que el ejercicio físico por si solo o en combinación con la dieta y el normo peso, es capaz de disminuir el riesgo de sufrir cáncer ginecológico. Así mismo, mediante la actividad física podemos revertir los efectos perniciosos tanto del tratamiento del cáncer como de las secuelas del mismo, pudiendo llegar a recuperar el estado de forma previo a la enfermedad y mejorar así la calidad de vida de la paciente. **Palabras clave:** cáncer ginecológico, ejercicio físico, entrenamiento, tratamiento del cáncer, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio.

*El càncer constitueix la primera causa de mort als països industrialitzats. El risc de desenvolupar un càncer abans dels 75 anys per a un espanyol és del 25% és a dir un de cada quatre espanyols desenvoluparà un càncer al llarg de la seua vida. En l'actualitat existeix gran evidència científica de que l'exercici físic per si mateix o en combinació amb la dieta i el normo pes, és capaç de disminuir el risc de patir càncer ginecològic. Així mateix, mitjançant l'activitat física podem revertir els efectes perniciosos tant del tractament del càncer com de les seues seqüeles, i es pot arribar a recuperar l'estat de forma previ a la malaltia i millorar així la qualitat de vida de la pacient. **Paraules clau:** càncer ginecològic, exercici físic, entrenament, tractament del càncer, càncer de mama, càncer d'ovari, càncer d'endometri.*

Le cancer constitue la première cause de mort aux pays industrialisés. Le risque de développer un cancer avant 75 ans est, pour un espagnol, de 25%, c'est-à-dire qu'un sur quatre des espagnols développera un cancer tout le long de sa vie. Actuellement, il y a une grande évidence scientifique que l'exercice physique seul, ou en combinaison avec la diète et le normo-poids, est capable de diminuer le risque de souffrir d'un cancer gynécologique. De la même façon, moyennant l'activité physique nous pouvons corriger les effets pernicioeux du traitement de cancer et de ses séquelles,

pouvant récupérer la forme physique préalable à la maladie et améliorer ainsi la qualité de vie de la patiente. **Mots-clés** : cancer gynécologique, exercice physique, entraînement, traitement du cancer, cancer du sein, cancer d'ovaire, cancer d'endomètre.

*Cancer is the first death cause in industrialised countries. The risk to develop cancer before 75 years old for a Spanish citizen is 25%, which means that one out of ten Spaniards will develop cancer throughout their lives. Nowadays, it has been scientifically proven that physical exercise by itself in combination with diet and normal weight is able to diminish the risk of suffering gynaecological cancer. Moreover, the practice of physical exercise can revert the negative effects of both the treatment against cancer and the aftermath of the disease. Consequently, it is even possible for the patient to recover good shape and quality of life. **Keywords:** gynaecological cancer, physical exercise, training, cancer treatment, breast cancer, ovary cancer, endometrium cancer.*

Autocures en el pacient crònic, el paper de l'equip d'atenció primària: presa de decisions compartida

CONCEPCIÓN CARRATALÁ
DOMINGO OROZCO

En els últims anys s'ha avançat significativament en la definició de models de gestió de pacients amb malalties cròniques basats en la innovació per a optimitzar els recursos assistencials actuals i s'ha buscat passar d'un enfocament tradicional, presencial, reactiu, centrat en la curació i en el qual el pacient és un subjecte passiu, a un model de medicina preactiva, centrat en la prevenció i les cures; en aquest sentit, es potencia fomentar que tots els pacients amb malalties cròniques prenguen decisions i participen en les modificacions dels comportaments que afecten la seua salut (autogestió). **Paraules clau:** autocures, pacient crònic, malaltia crònica, medicina preactiva, atención primaria.

*En los últimos años, se ha avanzado significativamente en la definición de modelos de gestión de pacientes con enfermedades crónicas basados en la innovación para optimizar los recursos asistenciales actuales. Se ha buscado pasar de un enfoque tradicional, presencial, reactivo, centrado en la curación y en el que el paciente es el sujeto pasivo a un modelo de medicina preactiva, centrado en la prevención y en los cuidados. En este sentido, se fomenta que todos los pacientes con enfermedades crónicas tomen decisiones y participen en las modificaciones de los comportamientos que afectan a su salud (autogestión). **Palabras clave:** autocuidados, paciente crónico, enfermedad crónica, medicina preactiva, atención primaria.*

Pendant les dernières années, les recherches concernant la définition de modèles de gestion des patients atteints de maladies chroniques fondés sur l'innovation en vue d'optimiser les ressources assistentielles actuelles ont avancé de manière significative ; ces recherches ont essayé de remplacer la démarche traditionnelle (présentielle, réactive, centrée sur la gérison, où le patient est un sujet passif) par un modèle de médecine préactive (centré sur la prévention et les gérisons). Dans ce sens, il s'agit de favoriser que tous les patients atteints de maladies croniques prennent des décisions et participent aux modifications des comportements capables d'influencer leur santé (autogestion). **Mots-clé** : autogestion, patient chronique, maladie chronique, médecine proactive, soins de santé primaire.

In recent years, there have been significant advances in modelling the management of patients with chronic diseases, based on new insights that can help to optimise current healthcare resources. The aim is to switch from a traditional, face-to face, reactive approach that focuses on recovery, in which the patient is the passive recipient of medical care, to a proactive model that focuses on prevention and care. With this in mind, all patients with chronic conditions are encouraged to make their own decisions and contribute to changing the approach to their health (self-management).
Keywords: self care, chronic patient, chronic illness, proactive medicine, primary health care.

Estudis epidemiològics a la Comunitat Valenciana: el projecte ESCARVAL (2008-2019)

DOMINGO OROZCO
VICENTE PALLARÉS
VICENTE GIL GUILLÉN

En aquest article es justifica l'Estudi Cardiometabòlic Valencià (ESCARVAL) a partir del fet que les malalties cardiovasculars són la primera causa de malaltia i mort en la població valenciana i espanyola, de l'alta prevalença de factors de risc cardiovascular al nostre país, de la falta d'escalas de risc amb dades pròpies per a identificar la població que més es pot beneficiar dels tractaments i de la importància que ha tingut a la Comunitat Valenciana la implementació de la història clínica electrònica, tant per a la investigació com per a la millora de la pràctica clínica. S'enuncia tant la hipòtesi com l'objectiu d'investigació del projecte ESCARVAL i es realitza un resum de la situació de l'estudi en el moment actual. Aquest projecte inclou millores en formació continuada d'aspectes cardiovasculars per als equips d'atenció primària, millores de pràctica clínica en el seguiment de la història clínica electrònica cardiovascular i investigació transversal i longitudinal no sols per a conèixer els indicadors epidemiològics, sinó també per a generar escalas amb dades pròpies.
Paraules clau: factor de risc, malaltia cardiovascular, història clínica electrònica, escala de risc cardiovascular.

En este artículo se justifica el Estudio Cardiometabólico Valenciano (ESCARVAL) partiendo de las siguientes premisas: que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de enfermedad y muerte en la población valenciana y española, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestro país, la falta de escalas de riesgo con datos propios para identificar a la población que más se puede beneficiar de los tratamientos y de la importancia que ha tenido en la Comunidad Valenciana la implementación de la historia clínica electrónica, tanto por la investigación como por la mejora de la práctica clínica. Se enuncian la hipótesis y el objetivo de investigación del proyecto ESCARVAL y se realiza un resumen de la situación actual del estudio. Este proyecto incluye mejoras en la formación continua de aspectos cardiovasculares para los equipos de atención primaria, mejoras de práctica clínica en el seguimiento de la historia clínica electrónica cardiovascular y la investigación transversal y longitudinal; no solo para conocer los indicadores epidemiológicos, sino también para generar escalas con datos propios.
Palabras clave: factor de riesgo, enfermedad cardiovascular, historia clínica electrónica, escala de riesgo cardiovascular.

Cet article justifie l'Estudi Cardiometabòlic Valencià (ESCARVAL : Étude Cardiométabolique Valencien) à partir du fait que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de maladie

et de mort chez la population valencienne et espagnole, ainsi que de la grande prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en Espagne, du manque d'échelles de risque de données propres pour identifier la population pouvant bénéficier le plus des traitements et de l'importance que l'implémentation de l'histoire clinique électronique a eu à la Communauté Valencienne, soit pour la recherche, soit pour l'amélioration de la pratique clinique. L'hypothèse et le but de la recherche du projet ESCARVAL sont annoncés ici, ainsi qu'un résumé de sa situation au moment actuel. Ce projet comprend des améliorations en formation continue sur des aspects cardiovasculaires pour les équipes de soin primaire, des améliorations de pratique clinique pour le suivi de l'histoire clinique électronique cardiovasculaire ainsi que des progrès pour la recherche transversale et longitudinale en vue de connaître des indicateurs épidémiologiques et générer des échelles de données propres. **Mots-clé :** facteur de risque, maladie cardiovasculaire, dossier médical électronique, échelle de risque cardiovasculaire.

*This article describes the motivation for the Valencian Cardiometabolic Study (ESCARVAL-RISK), based on the following premises: the fact that cardiovascular diseases are the main cause of illness and death in Spain and in the Valencian Community, the high prevalence of cardiovascular risk factors in Spain, the absence of data-based risk assessment scales to identify the population that could most benefit from treatment, and the importance that the implementation of electronic medical records has had for the population of the Valencian Community, both for research and for the improvement of clinical practice. Furthermore, the hypothesis and the objective of the ESCARVAL-RISK study are formulated and a summary of the current state of the project is presented. The project includes improvements to lifelong training for primary-care teams dealing with cardiovascular problems, improvements to clinical practice regarding the monitoring of cardiovascular medical records, as well as cross-sectional and long-term research, not only to identify clinical indicators, but also to create scales based on the project's own data. **Keywords:** risk factor, cardiovascular disease, electronic health record, cardiovascular risk scale.*

Els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives. Si se m'inflama el cervell, se m'oblida el teu nom?

FRANCISCO ROS BERNAL

Aquest assaig és una revisió sobre els processos neuroinflamatoris que esdevenen en les malalties neurodegeneratives. Es descriuen les diferents estructures cel·lulars que trobem en el sistema nerviós, i farem especial èmfasi en les cèl·lules de microglia. Enunciarem breument què se sap sobre l'associació entre aquests processos inflamatoris i diferents malalties com ara la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson i la malaltia de Huntington. Estudis clínics han intentat associar l'ús d'antiinflamatoris amb la prevenció o alentiment d'aquestes malalties neurodegeneratives, sense que els resultats hagen estat suficientment concloents. Davant l'escàs èxit d'aquest abordatge, s'analitzarà finalment la nova possibilitat d'introduir teràpies immunomoduladores dels processos inflamatoris en aquestes malalties neurodegeneratives. **Paraules clau:** malaltia neurodegenerativa, neuroinflamació, microglia, antiinflamatori, immunomodulació.

Este ensayo es una revisión de los procesos neuroninflamatorios que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas. Se describen las diferentes estructuras celulares que encontramos en el sistema

*nervioso, con especial énfasis en las células de la microglia. Se repasa brevemente lo que se sabe sobre la asociación entre estos procesos inflamatorios u diferentes enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Estudios clínicos han intentado asociar el uso de antiinflamatorios con la prevención o alineamiento de estas enfermedades neurodegenerativas, sin que los resultados hayan estado suficientemente concluyentes. Frente al escaso éxito de este abordaje, se analiza finalmente la nueva posibilidad de introducir terapias inmunomoduladoras de los procesos inflamatorios en estas enfermedades neurodegenerativas. **Palabras clave:** enfermedad neurodegenerativa, neuroinflamación, microglia, antiinflamatorio, inmunomodulación.*

Cet essai est une révision des processus neuroinflammatoires concernant les maladies neurodégénératives. Nous y décrivons les différentes structures cellulaires du système nerveux, et nous mettons tout spécialement l'accent sur les cellules de microglie. Nous y décrivons brièvement ce que l'on sait sur l'association entre ces processus inflammatoires et certaines maladies comme l'Alzheimer, le Parkinson ou la maladie de Huntington. Certaines études cliniques ont essayé d'associer l'emploi d'anti-inflammatoires avec la prévention ou le ralentissement de ces maladies neurodégénératives, mais sans résultats suffisamment concluants. Étant donné le faible succès de cette approche, nous examinons finalement la nouvelle possibilité d'introduction de thérapies immunomodulatrices des processus anti-inflammatoires sur ces maladies neurodégénératives. **Mots-clé :** maladie neurodégénérative, neuroinflammation, microglie, anti-inflammatoire, immunomodulation.

*This article provides an overview of the neuroinflammatory processes that occur in neurodegenerative diseases. The different cell structures found in the nervous system are described, with special emphasis on microglia cells. This is followed by a brief review of what is currently known about the link between these inflammatory processes and various diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's. Some clinical studies have attempted to establish whether the use of anti-inflammatory drugs can prevent or slow down these neurodegenerative diseases, but results have not been sufficiently conclusive. Finally, given the lack of success of this approach, the possibility of developing new immunomodulatory therapies for the treatment of inflammatory processes associated with these neurodegenerative diseases is discussed. **Keywords:** neurodegenerative disease, neuroinflammation, microglia cells, anti-inflammatory drugs, immunomodulation.*

Explorant teràpies biotecnològiques contra les malalties neurodegeneratives

CARMEN AGUSTÍN PAVÓN

Les malalties neurodegeneratives es troben entre les causes més importants de mort i discapacitat als països occidentals. Les teràpies clàssiques, com ara les farmacològiques, són purament simptomàtiques, és a dir, tracten els símptomes de la malaltia (com pot ser la pèrdua progressiva de memòria en l'Alzheimer o els efectes motors de la malaltia de Parkinson), però no són capaces d'aturar la seua progressió ni curar-les. Això és així perquè no s'ataca la causa de la malaltia. Les noves teràpies basades en la biotecnologia podrien ajudar-nos en el futur a vèncer algunes d'aquestes terribles malalties atacant directament les seues causes i promocionant la regeneració neuronal. **Paraules clau:** Alzheimer, Huntington, Parkinson, teràpia gènica, cèl·lules mare.

*Las enfermedades neurodegenerativas se encuentran entre las causas más importantes de muerte y discapacidad en la sociedad occidental. Las terapias clásicas, como las farmacológicas, son puramente sintomáticas, es decir, solo son capaces de aliviar los síntomas (como la pérdida de memoria progresiva en el Alzheimer o los efectos motores de la enfermedad de Parkinson), pero no pueden detener su progresión ni curarlas, ya que no atacan la causa de las mismas. Las nuevas terapias basadas en la biotecnología podrían ayudarnos en el futuro a vencer algunas de estas terribles enfermedades atacando directamente sus causas y promocionando la regeneración neuronal. **Palabras clave:** Alzheimer, Huntington, Parkinson, terapia génica, células madre.*

Les maladies neurodégénératives se trouvent parmi les causes les plus importantes de mort et de handicap dans la société actuelle. Les thérapies classiques, comme les pharmacologiques, sont purement symptomatiques, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent soulager que les symptômes (comme la perte de mémoire progressive chez l'Alzheimer ou les effets moteurs de la maladie de Parkinson), mais elles ne peuvent ni arrêter leur progression ni les soigner, puisqu'elles n'attaquent pas leurs causes. Les nouvelles thérapies fondées sur la biotechnologie pourraient nous aider dans l'avenir à vaincre quelques-unes de ces terribles maladies, attaquant directement leurs causes et favorisant la régénération neuronale. **Mots-clé :** Alzheimer, Huntington, Parkinson, thérapie génique, cellules souche.

*Neurodegenerative diseases are among the leading causes of death and disability in the Western World. Traditional pharmacological therapies are purely symptomatic, as they merely alleviate symptoms such as gradual memory loss in Alzheimer's and motor dysfunction in Parkinson's disease. However, these therapies are unable to cure or stop the progression of these neurodegenerative diseases, as they do not target the causes. New therapies based on recent advances in biotechnology could help to tackle some of these diseases by directly targeting their causes and enhancing neuronal regeneration. **Keywords:** Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's, gene therapy, stem cells.*

Noves dades sobre el mecanisme neural de la consolidació de la memòria: una oportunitat per a atenuar l'impacte emocional de les experiències traumàtiques

ENRIQUE LANUZA

Durant la major part del segle xx, els estudis científics sobre la memòria assumien que les memòries eren immutables una vegada es consolidaven, tot i que podien perdre qualitat amb el pas del temps. Dades recents han revelat que les memòries, tot i estar ja consolidades, es tornen làbils durant la seua rememoració. Aquest descobriment implica que poden ser modificades i per tant emmagatzemades de nou amb aquestes modificacions. Aquestes investigacions obrin noves possibilitats d'intervenció en el camp del tractament de memòries emocionals resultants d'experiències traumàtiques, com ara el trastorn per estrés posttraumàtic. A més a més, dades experimentals indiquen que és possible utilitzar tant tractaments farmacològics com ara teràpies comportamentals. **Paraules clau:** memòria, emocions, reconsolidació, trastorn per estrés posttraumàtic.

Durante la mayor parte del siglo xx, los estudios científicos sobre la memoria asumían que las memorias eran inmutables una vez se consolidaban, aunque podían perder calidad con el paso

*del tiempo. Datos recientes ha revelado que las memorias, a pesar de estar ya consolidadas, se vuelven lábiles durante su rememoración. Este descubrimiento implica que pueden ser modificadas y por tanto almacenadas de nuevo con estas modificaciones. Estas investigaciones abren nuevas posibilidades de intervención en el campo del tratamiento de memorias emocionales resultantes de experiencias traumáticas, como el trastorno por estrés postraumático. Además, resultados experimentales indican que es posible utilizar tanto tratamientos farmacológicos como terapias comportamentales. **Palabras clave:** memoria, emociones, reconsolidación, trastorno por estrés postraumático.*

Pendant la plupart du xxe siècle, les études scientifiques sur la mémoire présupposaient que les mémoires étaient immuables une fois consolidées, mais qu'elles pouvaient perdre de la qualité au fil du temps. Des données récentes ont révélé que les mémoires, bien qu'elles soient déjà consolidées, deviennent labiles pendant leur souvenance. Cette découverte implique qu'elles peuvent être modifiées et donc entreposées de nouveau à partir de ces modifications. Ces recherches ouvrent de nouvelles possibilités d'intervention dans le domaine du traitement des mémoires émotionnelles résultantes des expériences traumatiques, comme le trouble de stress post-traumatique. D'ailleurs, certains résultats expérimentaux indiquent qu'il est possible d'utiliser soit des traitements pharmacologiques, soit des thérapies comportementales. **Mots-clé :** mémoire, émotions, reconsolidation, trouble de stress post-traumatique.

*During most of the twentieth century, scientific studies assumed that memories are unchangeable once consolidated, apart from quality loss over time. Recent data shows that, despite being consolidated, memories become labile when retrieved, which implies that they can be modified and stored with these modifications. This suggests new possibilities in the field of therapeutic treatment of emotional memories resulting from traumatic experiences, such as post-traumatic stress disorder. Moreover, experimental results indicate that both pharmacological and drug-free behavioural therapies may be useful. **Keywords:** memory, emotions, reconsolidation, post-traumatic stress disorder.*

Amb el suport de:



Agraïm diferents tipus de col·laboració en l'edició i la difusió d'aquest *Anuari* de les següents entitats:



Bankia

ANUARI

27 · 2016

INVESTIGACIÓ I SALUT

Nous reptes per a una nova societat

Pròleg (p. 5-7)

Vicente Pallarés Carratalá
Ferran Martínez-García

Secció I. Salut i infància

Càries precoç de la infància: de la prevalença a la prevenció (p. 9-21)

Anna Verdegal Burdeus

La patologització de la conducta infantil i el seu tractament farmacològic: una visió crítica des de la neurociència (p. 23-33)

Ferran Martínez-García

Secció II. Càncer: avaluació del risc i prevenció activa

La genètica de la pigmentació humana i de la predisposició al càncer de pell (p. 35-44)

Bárbara Hernando, Conrado Martínez-Cadenas

Càncer ginecològic i exercici físic (p. 45-55)

Antoni Lluca

Secció III. Cap a la medicina del futur Autocures en el pacient crònic, el paper de l'equip d'atenció primària: presa de decisions compartida (p. 57-65)

Concepción Carratalá, Domingo Orozco

Estudis epidemiològics a la Comunitat Valenciana: el projecte ESCARVAL (2008-2019) (p. 67-75)

Domingo Orozco, Vicente Pallarés, Vicente Gil Guillén

Els processos neuroinflamatoris associats a les malalties neurodegeneratives.

Si se m'inflama el cervell, se m'oblida el teu nom? (p. 77-87)

Francisco Ros Bernal

Explorant teràpies biotecnològiques contra les malalties neurodegeneratives (p. 89-99)

Carmen Agustín Pavón

Noves dades sobre el mecanisme neural de la consolidació e la memòria:

una oportunitat per a atenuar l'impacte emocional de les experiències traumàtiques (p. 101-108)

Enrique Lanuza



Agrupació Borriana de Cultura