

# Amianto y somatización inversa ( I )

Por: Francisco Báez Baquet

## Más allá del amianto

Para tratar de explicar qué habremos de entender por «**somatización inversa**», procederemos, en primer lugar, a fijarnos en la definición que el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española incluye, para la palabra «somatizar»: “Transformar problemas psíquicos en síntomas orgánicos de manera involuntaria”.

Por «**somatización inversa**», por consiguiente, habríamos de entender que estuviéramos refiriéndonos a un supuesto fenómeno, en virtud del cual, y a partir de una causa orgánica, se estuviera originando un problema psíquico. Por sorprendente que pueda parecer, tales situaciones existen, y a ellas, con carácter general, nos habremos de ceñir, en primer lugar, antes de ocuparnos del caso específico en el que la causa orgánica estuviera originada por una exposición al asbesto.

Comenzaremos por el caso de una patología de este tipo, que no es única, como podremos comprobar. Se trataría de la «encefalitis autoinmune», descubierta por el doctor Josep Dalmau, de la Universidad de Pensilvania, y sobre la cual facilitamos seguidamente varias fuentes que tratan, de forma divulgativa, de esta patología.

En primer lugar, tendremos el artículo de Michele Cantazaro, titulado «Cuerpo contra cerebro», publicado el pasado 6 de abril en «el Periódico»:

<http://www.elperiodico.com/es/noticias/ciencia/cuerpo-contra-cerebro-4075287> .

Sobre la misma patología, tendremos igualmente al artículo divulgativo de Gabi Martínez, titulado «Neurólogos contra exorcistas», y publicado en el suplemento cultural del periódico «La Vanguardia», correspondiente al pasado día 2 de mayo:

<http://www.lavanguardia.com/cultura/20150502/54430356990/neurologos-exorcistas.html> .

El tratamiento, a nivel profesional, del mismo tema, lo tendremos en el artículo de los autores Frank Leypoldt, Tháis Armangue, y Josep Dalmau, titulado «Autoimmune encephalopathie», y publicado en las páginas 94-114 del volumen número 1338 de los «Annals of the New York Academy of Sciences», publicado *online* en 14 de octubre de 2014: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12553/pdf>

En síntesis, lo que ha venido a ser evidenciado, es que las alteraciones del Sistema inmunitario, causadas por un determinado agente externo, pueden ser determinantes de una afectación psíquica. Del conjunto de la bibliografía correspondiente, se infiere que aparte de un nexo directo, también podremos estar presentes, en algunos casos, ante una de las manifestaciones paraneoplásicas de una neoplasia maligna concurrente, evidente u oculta. Oportunamente daremos una descripción más o menos completa de los llamados «síndromes paraneoplásicos».

No se trata, por consiguiente, de ninguno de los neurotóxicos psicotrópicos que, actuando **directamente** sobre el propio **sistema nervioso central**, causan efectos psíquicos nocivos, ya sean transitorios o permanentes. Sería el caso, por ejemplo, de las parestesias de la boca, los labios y la lengua, así como parestesias distales, ataxia, dificultad para hablar y mareos, provocados por las **brevitoxinas**, neurotoxinas adquiridas por el consumo de marisco contaminado por la llamada “**marea roja**”; o bien, por ejemplo, el caso de los envenenamientos masivos originados por el hongo conocido colectivamente, en sus varias especies, como “**cornezuelo del centeno**”, expresión popular que alude al **esclerotium**, estado letárgico del hongo, responsable de la enfermedad denominada **ergotismo**, causada por alcaloides del grupo **ergolina**, como la **ergocristina**, la **ergometrina**, la **ergotamina** o la **ergocriptina**. Todas estas sustancias tienen un amplio espectro de acción en el cuerpo, incluidos efectos vasoconstrictores a nivel circulatorio o de **neurotransmisión**.

Como es bien sabido, la literatura médica recoge una amplia muestra de trabajos que evidencian la acción del **amianto**, como origen de alteraciones del **sistema inmunitario**, pero antes de abordar concretamente esa cuestión, fijaremos nuestra atención en otras investigaciones, distintas de todo lo antedicho, y que vienen también a abundar en lo mismo, pero bajo un enfoque distinto, y con una finalidad también diferente.

Nos estamos refiriendo, en primer lugar, al hecho de que una **parasitación** pueda estar en el origen de una **predisposición al suicidio**. En efecto, en el artículo divulgativo publicado por Yaroslav Pigenet, el 17/08/2012, en «SCIENCE ACTUALITÉS.fr», y titulado: «Un parasite qui pousse au suicide», se nos explica cómo la infección denominada toxoplasmosis, ocasionada por un protozoo, cuyo hospedador definitivo suele ser **el gato**, es determinante de una inflamación crónica de las células cerebrales, que estaría en el origen de los pensamientos suicidas y en las maniobras de auto-mutilación de los pacientes afectados por el parásito, siendo especialmente sensibles al riesgo, tanto las embarazadas como las personas **inmuno-deprimidas** por cualquier motivo, y entre las que podrían incluirse –decimos por nuestra parte- a aquellas que lo estén, a causa de una exposición al **asbesto**, como sería el caso, por ejemplo, de los habitantes de Libby, Montana, localidad en la que estuvo activa una mina de **vermiculita**, altamente contaminada desde origen geológico común, por el anfíbol **tremolita**.

El texto completo del antedicho artículo divulgativo, puede ser accedido a través del siguiente enlace:

[http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites/detail/news/un-parasite-qui-pousse-au-suicide/?tx\\_news\\_pi1\[controller\]=News&tx\\_news\\_pi1\[action\]=detail&cHash=ce4061de61e376a552c53681a93ee16a](http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites/detail/news/un-parasite-qui-pousse-au-suicide/?tx_news_pi1[controller]=News&tx_news_pi1[action]=detail&cHash=ce4061de61e376a552c53681a93ee16a)

Para el tratamiento del mismo asunto, a nivel profesional, véase:

Robert H. Yolken, Silke Bachmann, Inna Rouslanova, Erik Lillehoj, Glen Ford, E. Fuller Torrey, and Johannes Schroeder  
Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Individuals with First-Episode Schizophrenia

Clinical Infectious Diseases. 2001; 32(5): 842-4  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/32/5/842.full.pdf+html>

También tendremos este otro trabajo:

Timothy A Arling, Robert H Yolken, Manana Lapidus, Patricia Langenberg, Faith B Dickerson, Sarah A Zimmerman, Theodora Balis, Johanna A Cabassa, Debra A Scrandis, Leonardo H Tonelli, Teodor T Postolache  
*Toxoplasma gondii* Antibody Titers and History of Suicide Attempts in Patients With Recurrent Mood Disorders  
Journal of Nervous & Mental Disease. December 2009; Volume iii-x - Issue 12 - pp 905-908.

En el «Abstract» correspondiente, se nos informa de que el mencionado protozoo parásito infecta a un tercio de la población mundial, y de que en su estudio, el análisis de regresión logística reveló una asociación predictiva entre los títulos de anticuerpos anti-T.gondii y una historia de intento de suicidio.

Para quien pueda estar interesado de una forma más remarcada en esta particular cuestión, facilitamos seguidamente el enlace de acceso al fichero Dropbox que refleja la bibliografía correspondiente:

<https://www.dropbox.com/s/coka9u7y1ruar9/Bibliograf%C3%ADa%20sobre%20el%20nexo%20causal%20entre%20Toxoplasma%20gondii%20y%20suicidio.doc?dl=0>

Otros estudios, asocian la infección con los trastornos bipolares o con la esquizofrenia.

Facilitamos seguidamente el enlace de acceso al fichero Dropbox que recoge la bibliografía sobre su relación etiológica respecto de la esquizofrenia, y que abarca artículos o libros con fecha de publicación comprendida entre los años 1995 y 2015:

<https://www.dropbox.com/s/junzmkeur9e7l0i/Bibliograf%C3%ADa%20sobre%20el%20nexo%20entra%20Toxoplasma%20gondii%20y%20esquizofrenia.doc?dl=0>

Asimismo nos referiremos, en segundo lugar, a las investigaciones del doctor Gustavo Turecki, de la Universidad McGill, acerca de las diferencias, advertidas en autopsia, en el cerebro de los suicidas; tales características vienen a señalar que en ellos ha intervenido una situación somática de inflamación cerebral, que estaría en el origen de su anómalo comportamiento, en el que deberíamos incluir tanto el suicidio consumado – que es en lo que tal causa somática ha podido ser constatada en autopsia-, como igualmente en los casos de intentos fallidos o de depresiones severas, en las que, de forma reiterada y obsesiva, estados de ánimo propicios han quedado clínicamente registrados. Esa inflamación cerebral, vendría a tener su origen en alteraciones del sistema inmunitario, con independencia de que, además, puedan existir factores de predisposición genética.

Un artículo divulgativo sobre dicha cuestión, lo tendremos en el de Lise Barnéoud, titulado «Suicide. Il cache une vraie maladie» (“Suicidio. Él oculta una verdadera enfermedad”), publicado en las páginas 86-92 del número de abril de 2015, de la revista «Science & Vie».

Por lo que respecta al tratamiento profesional de la cuestión, en sus diversos aspectos y matices, tendremos, por ejemplo:

Gustavo Turecki, Karen Dewar, Tonino Antonetti, Alain D Lesage, Monique Séguin, Nadia Chawky, Claude Vanier, Martin Alda, Ridha Joober, Chawki Benkelfat, Guy A Rouleau

Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide American Psychiatric Publishing 1999; 156:1456–1458

<http://ils.unc.edu/bmh/neoref/nrschizophrenia/jsp/review/tmp/12560.pdf>

Adolfo Sequeira, Firoza Mamdani, Carl Ernst, Marquis P Vawter, William E Bunney, Veronique Lebel, Sonia Rehal, Tim Klempan, Alain Gratton, Chawki Benkelfat, Guy A Rouleau, Naguib Mechawar, Gustavo Turecki

Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression

Public Library of Science. 2009/8/11; Volume 4 Issue 8 Pages e6585

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006585>

Benoit Labonte, Gustavo Turecki

The epigenetics of suicide: explaining the biological effects of early life environmental adversity

Archives of suicide research; 2010/11/9 Volume 14 Issue 4 Pages 291-310

Otro caso de «**somatización inversa**», nos lo suministra lo narrado en el artículo de Mancuso & Locke, titulado “El **disulfuro de carbono** es una causa de **suicidio**”, publicado en el Journal of Occupational Medicine: August 1972.14(8): 595-606, en el que se manifiesta: “La literatura científica europea, durante muchas décadas, ha citado cientos de informes de casos, entre los trabajadores del **caucho** y de **rayón** o **viscosa**, de intoxicación por disulfuro de carbono, la documentación de la amplia gama de síntomas psiquiátricos y hallazgo de **depresión**, **manía aguda**, intentos de **suicidio** y **homicidio**, y **locura** con ingresos en instituciones de salud mental, así como **síndromes neurológicos**”.

Sin embargo, en la Ficha Internacional de Seguridad Química ICSC: 0022, para el DISULFURO DE CARBONO, editada por el INSHT en octubre del año 2000, en el apartado titulado EFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA, sólo se dirá al respecto: “La sustancia puede afectar al sistema cardiovascular y al sistema nervioso, dando lugar a enfermedades coronarias y **severos efectos neurocomportamentales, polineuritis, psicosis**”, sin entrar en más detalles, como corresponde a la índole del documento, destinado únicamente a suministrar una información básica, de forma resumida.

En España, ese tipo de industria, la tendremos en la antigua SAFA, instalada en Blanes (Gerona), y actualmente continuada por la firma «Nylstar».

Aquí estamos también, evidentemente, ante otro caso de «**somatización inversa**», en los que una causa somática es determinante de un comportamiento psíquico anómalo.

Por consiguiente, y según nuestro personal criterio, aquí estarían plenamente justificados unos estudios epidemiológicos que vinieran a tratar de correlacionar la conducta suicida, con la adscripción a un determinado grupo profesional, como vendría a ser el caso, por ejemplo, de **los boxeadores** (sujetos a frecuentes ocasiones de riesgo de **inflamación cerebral**), pero antes de referirnos, en concreto, al grupo heterogéneo de los expuestos laboralmente al amianto, es preciso que atendamos a dos cuestiones previas: por un lado, la somera revisión de la literatura médica concerniente a las alteraciones inmunológicas originadas por la exposición al asbesto, y por otra, la mención expresa que del suicidio se haya podido generar, en relación, igualmente, con la exposición al amianto.

Por lo que respecta a lo primero, habremos de comenzar por advertir, que del mero hecho de que la exposición al asbesto pueda determinar alteraciones inmunológicas, no cabe poder inferir, sin más, que tales alteraciones hayan podido estar en el origen, a su vez, de alteraciones de la conducta, como sería el caso de las depresiones profundas, y en concreto de la propensión al suicidio. Esa posibilidad, en todo caso, habría que determinarla mediante los oportunos estudios epidemiológicos, y ella sería la que justificaría que pudiéramos hablar aquí de «**somatización inversa**». Dicho lo cual, pasaremos a examinar todo lo relativo a tales alteraciones somáticas, pero antes permítasenos introducir una observación de carácter más general, que exponemos seguidamente.

Todo lo antedicho, realmente, no debiera de sorprendernos, si tenemos en cuenta que actualmente los indicios y evidencias disponibles, apuntan a la realidad de un substrato neurofisiológico que vendría a dar cuenta de los comportamientos depresivos, señalando su carácter epigenético –interacción entre el entorno medioambiental y la carga genética-.

Nos referimos concretamente a las evidencias experimentales que ponen de manifiesto que los individuos depresivos procesan la información emocional de una forma diferente, más negativa de como lo hacen los individuos “sanos”. Los estudios en modelos animales, han puesto de manifiesto una correlación entre conductas de tipo depresivo y un incremento en la actividad de la **habénula lateral** del cerebro: B Li et al. (2011), K Li et al. (2013), Proulx et al. (2014), Shabel et al. (2012) & (2014 -2 refs.-).

Al atento lector no le habrá pasado desapercibido lo reciente de todas las fechas de publicación de los trabajos científicos antes mencionados. En ellos se viene a evidenciar una suerte de retro-alimentación positiva, en virtud de la cual los sucesos vitales que objetivamente conllevan una carga emocional negativa, en los sujetos depresivos ocasionan mayor impacto afectivo, y al propio tiempo, tales sujetos, si nos atenemos a lo averiguado en los modelos animales, conllevan una actividad neuronal específica de su condición anímica. Por tanto, substrato anatómico, fisiológico, para los estados depresivos.

### **Amianto y sistema inmunitario**

Facilitamos seguidamente dirección de enlace de acceso a fichero Dropbox, conteniendo la bibliografía que, sin ánimo de resultar exhaustivos, hemos reunido sobre la afectación del sistema inmunitario, por la exposición al asbesto:

<https://www.dropbox.com/s/0745ch3jfh66y1w/Bibliograf%C3%ADa%20sobre%20amianto%20y%20sistema%20inmunitario.doc?dl=0>

Si nos preguntamos si tal tipo de afectación también atañe al sistema nervioso, la respuesta ya podemos empezar a vislumbrarla, si tenemos en cuenta que atendiendo ya al propio título de los trabajos, encontramos ya uno de ellos en el que tal circunstancia queda acreditada: Huuskonen et al. (1984). Sin embargo, lo habitual es que la afectación del sistema nervioso, en los expuestos al amianto, y a causa de alteraciones inmunológicas, lo sea a través de un síndrome paraneoplásico, lo cual implica la concurrencia de una neoplasia maligna generada por dicha exposición. Véase: Juntunen et al. (1984).

Tales neoplasias malignas concurrentes, serán, en la generalidad de los casos, el mesotelioma o el cáncer de pulmón. Cada síndrome paraneoplásico suele ser específico de una u otra de las mencionadas dolencias malignas, si bien, en algunos de ellos, la vinculación la tendremos indistintamente a ambas.

### **Síndromes paraneoplásicos**

En determinada proporción de los casos de mesotelioma, o de cáncer de pulmón relacionado con la exposición al amianto, o de otros igualmente vinculados, éstos llevan asociado uno de los llamados trastornos paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos son las disfunciones de cualquier sistema o aparato fisiológico, en portadores de neoplasia maligna (mesotelioma o cáncer de pulmón incluidos), y que no son producidas por metástasis.

Examinar el cáncer de pulmón, de laringe o el mesotelioma, en su relación con la exposición al asbesto, y no tomar en consideración a los síndromes paraneoplásicos derivados de dichas neoplasias malignas, sería tanto como tratar de los peligros del fuego, y no hacer mención del humo.

Cuando la etiología del padecimiento maligno está vinculada a la exposición al amianto, cobran especial relevancia los síndromes paraneoplásicos relacionados con el sistema inmunitario, habida cuenta de que el mismo es diana preferente de la acción tóxica de dicho contaminante, aparte, claro está, de sus consabidas acciones fibrógena y oncógena, con afectación preferente de pulmón y pleuras.

El síndrome paraneoplásico es, en una cierta proporción de casos, el primer síntoma que puede alertar sobre la concurrencia de una neoplasia maligna, antes de que, por sí misma, se haya llegado a manifestar directamente.

Cuando un paciente sin cáncer conocido se presenta con uno de los síndromes típicamente paraneoplásicos, la posibilidad de un diagnóstico de malignidad debe ser contemplada, y, consecuentemente, el protocolo oportuno debe ser implementado. En el caso de quienes han estado expuestos al amianto, tanto laboralmente, como en razón de

vecindad o parentesco y convivencia, con mayor motivo, evidentemente. Por consiguiente, una anamnesis exhaustiva, es de especial relevancia.

Como tendremos ocasión de señalar oportunamente, determinados trastornos paraneoplásicos suponen un peor pronóstico, si cabe, sobre el curso de la afectación, y, en cierta proporción, serán la causa directa del desenlace fatal.

En el caso de los síndromes hormonales paraneoplásicos, ellos pueden ser más graves que las consecuencias del propio tumor primario, excepción hecha, quizás, del caso del mesotelioma, por su propia malignidad acentuada.

Los síndromes paraneoplásicos pueden ser origen, como tendremos ocasión de ver, de una grave sintomatología, capaz de comprometer severamente la calidad de vida del paciente, y su propia supervivencia, al margen de la agresión que ya supone la propia afección maligna, que, en los casos de nuestro focalizado interés, está originada por el asbesto.

Varios síndromes paraneoplásicos pueden concurrir, **simultáneamente**, en un mismo paciente, desafortunada circunstancia que se manifiesta, por desgracia, en una proporción de los casos, nada desdeñable. Sobre dicha cuestión volveremos a ocuparnos más adelante, dedicándole a ello un apartado específico.

Todas estas razones justifican que incluyamos en nuestra pesquisa a los síndromes paraneoplásicos, para poner de manifiesto todas las implicaciones patológicas de la exposición al asbesto. No nos limitamos meramente a enumerarlos, porque en el detalle de todos sus signos y síntomas, es donde puede apreciarse, en toda su magnitud, la naturaleza y gravedad del daño.

Los síndromes paraneoplásicos admiten una clasificación, pero, frecuentemente, pueden ser incluidos con igual propiedad, en uno u otro agrupamiento.

Es el caso, por ejemplo, de los neurológicos, que, a su vez, obedecen a una patogenia de carácter inmunológico. Ver: Huuskonen et al. (1984), Jarvisalo et al. (1984), Juntunen et al. (1997), Korhonen et al. (1983). Estas referencias vinculan asbestosis con las alteraciones neurológicas, pero debe tenerse en cuenta que, desafortunadamente, la citada neumoconiosis, frecuentemente, es la antesala de una afección maligna, para la que las mismas o similares perturbaciones de la normalidad fisiológica asumirán el rol de síndrome paraneoplásico.

Aquí los presentaremos casi en intencionado desorden, toda vez que lo que pretendemos (por así decirlo, casi “por el método Stanislawski”), es que el lector quede plenamente convencido de que, cada vez que en el título de un artículo, de un libro, de una conferencia, de un panel de exposición, etcétera, para referirse al conjunto de las patologías asociadas a la exposición al amianto, se usa la expresión: “enfermedades del aparato respiratorio”, se está incurriendo en una abultada metonimia, tomando a la parte por el todo, y olvidándose de un amplísimo abanico de dolencias que tienen su origen causal en esa contaminación, y que no encajan en ese restringido enunciado. De tales prácticas de definición, algún ejemplo podremos encontrar, entre nuestra propia lista de referencias bibliográficas de otros trabajos nuestros sobre el amianto, lo que equivale a decir que de todos ellos.

Ni el mesotelioma peritoneal, ni el pericárdico, ni el cáncer de laringe o de todo el tracto gastrointestinal, ni los diversos trastornos asociados al sistema inmunitario o de carácter hematopoyético, ni los síndromes paraneoplásicos, ni la implicación del corazón en dicha patología del amianto, ni las metástasis en los más diversos asentamientos, y que, según veremos, todas esas dolencias están ampliamente documentadas en la literatura médica, pueden tener acomodo en tan estrecha caracterización.

Ni la especialidad médica de los autores, ni las relaciones de poder entre esas especialidades, ni las ausencias de determinadas patologías, no detectadas en las respectivas cohortes de su personal conocimiento de cada investigador, deben condicionar, cual anteojeras, la percepción, en toda su amplitud, de la copiosa gama de dolencias, que tienen su causa inicial en el asbesto, cuando, habiendo mediado la exposición al mismo, ello haya sido determinante de la neoplasia maligna (o de la patología “benigna”, en su caso) que está en el origen de tales trastornos. Ver: Viau et al. (2008), Bunderson-Schelvan et al. (2011), y Stolinsky (1980).

Todo ello son factores que avalan la importancia de tales dolencias, desde todo punto de vista, y, singularmente, desde el del propio afectado y de su familia. Para los trastornos paraneoplásicos, en general, ver: Anderson et al. (1988), Agarwala (1996), Jurado Gámez et al. (2001), Dalmau et al. (1999), Palma (1985), Patel et al. (1993), Gállego Pérez-Larraya & Dalmau (2008), Santacroce et al. (2002), Forga Llenas et al. (2005).

Existe, por supuesto, una proporción global, para todo el conjunto de los múltiples síndromes paraneoplásicos existentes, en la que los mismos surgen, dentro de ese otro conjunto, que es el de todas las patologías malignas que los originan. Por consiguiente, todo afectado por una de esas neoplasias malignas (incluyendo en ello, como es lógico, a las asbesto-relacionadas), está sujeto a un riesgo (probabilidad del daño), de padecer uno o más de tales síndromes, cuantificado por dicha tasa. Ello va implícito en la propia descripción exhaustiva del cáncer considerado en cada oportunidad.

Por todo lo expuesto, nos ocuparemos seguidamente de tales trastornos neoplásicos, de los del mesotelioma en primer lugar.

### **Síndromes paraneoplásicos asociados al mesotelioma**

Aun cuando en Rusch (1990) se sustenta el criterio de que los síndromes paraneoplásicos relacionados con el mesotelioma están exclusivamente asociados al mesotelioma benigno (de etiología no relacionable con la exposición al asbesto), y que, por consiguiente, el diagnóstico de mesotelioma maligno estaría siempre excluido cuando el mesotelioma se presenta en conjunción con alguno de los susodichos síndromes, no obstante, esa opinión no es compartida por aquellos otros autores, para los que, por el contrario, dicha relación sí ha sido evidenciada. Como tendremos ocasión de ver en su momento, algunos de esos trabajos relativos al mesotelioma maligno, en asociación con alguno de los síndromes paraneoplásicos de los que nos ocuparemos, corresponden a una etiología por asbesto, debidamente confirmada (véase, por ejemplo: Schuster et al. (2010)). Además, tal circunstancia de polimorbilidad, por mesotelioma, y por un síndrome paraneoplásico derivado de esa neoplasia, en un trabajador del sector

naval, la veremos también reflejada en el ámbito judicial español: ATS 6765/2002 (Recurso N° 3844/2001), –por cierto, que con resolución desfavorable para el operario–.

Aquí revisaremos algunos de esos síndromes y sus consecuencias, entre las que encontraremos, por ejemplo, la parálisis de las cuerdas vocales –ver: Pistolesi & Rusthoven (2004)–.

En Oncología humana, un apreciable porcentaje de los casos implican la incidencia de algún trastorno neoplásico, concurrente con la afectación maligna. En el caso concreto del mesotelioma, algunos autores cifran la proporción en 1/3. Por ello, está plenamente justificado que, en una revisión de los efectos patológicos del amianto, no nos detengamos en nuestro análisis al llegar al mesotelioma y al cáncer pulmonar, e incluyamos en nuestra pesquisa a los susodichos trastornos paraneoplásicos, como ya hemos argumentado antes. Ver, por ejemplo: Bech & Sorensen (2008), Doval et al. (2009), Elejalde Guerra et al. (2000), Hirschhausen & Clemens (1990), Sasia et al. (2008), Chua et al. (2009), Tandar et al. (2001), Aktas et al. (2011).

En Fitzpatrick et al. (1995), los autores tratan en dicho trabajo, sobre síndromes paraneoplásicos asociados al mesotelioma, incluyendo: inmunosupresión, trombocitosis, caquexia, amiloidosis, e hipoglucemia. La asociación de la amiloidosis con la exposición al amianto, es tratada en: Hiroshima et al. (1996), Briggs et al. (2009).

El síndrome paraneoplásico puede estar asociado a un mesotelioma **peritoneal**. Véase, por ejemplo: Banayan et al. (2006), von Hirschhausen & Clemens (1990), Tozawa et al. (2011). Lo mismo cabe decir respecto del **mesotelioma asentado en gónadas**: Bacchetta et al. (2009).

Algunos de los trastornos paraneoplásicos asociados con el mesotelioma, lo están también con otras neoplasias relacionadas con la exposición al amianto, como es el caso, notoriamente, del cáncer del pulmón.

Oportunamente nos ocuparemos de dicho asunto, mencionando lo que proceda, pero limitando la descripción, claro está, a aquellos trastornos no compartidos con la asociación al mesotelioma, puesto que los otros ya habrán sido tratados, en relación con la susodicha neoplasia de la pleura, el peritoneo, las gónadas, o el pericardio.

### **Síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón**

Pasamos ahora a ocuparnos de los síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón, reseñando algunos de los más frecuentes o trascendentes, y limitando aquí su descripción, como ya quedó indicado, a aquellos que no se repiten, y prescindiendo de hacerlo, por lo tanto, para los que una asociación al mesotelioma, ya ha sido señalada previamente. Para tales síndromes, en general, ver: Ayvazian (1978), da Silva Junior & Cardoso (2003), Gerber et al. (2002), Jurado et al. (2001), Marchioli & Graziano (1997), Patel et al. (1993), Richardson & Johnson (1992), Schiller & Jones (1993), Tareev et al. (1985).

Será el caso de los siguientes: el síndrome de Cushing, que también es asociado con el mesotelioma –ver: JM Lee et al. (2008)-, el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert (SMEL), la pancitopenia, el síndrome de la vena cava superior, la vasculitis leucocitoclástica, el síndrome de Trousseau o tromboflebitis migratoria, la endocarditis trombótica no bacteriana, la degeneración cerebelosa paraneoplásica, la encefalitis límbica paraneoplásica, que queda incluida dentro de la denominada encefalomielitis paraneoplásica, la neuropatía motora subaguda, la neuropatía sensitiva, la neuropatía periférica sensitivo-motora, la neuropatía autonómica, la mielopatía necrotizante subaguda, el Síndrome de Opsoclonía-Mioclónia Paraneoplásica, la degeneración retiniana, la pseudo-obstrucción intestinal paraneoplásica, el síndrome de la persona rígida, del hombre rígido, o síndrome de Moersch-Woltman, las dermatosis paraneoplásicas, etc.

En Jurado Gámez et al. (2001), sobre esta cuestión se manifiesta: “Entre un **7-15%** de las neoplasias se manifiestan en algún momento de su evolución por alguna forma de síndrome paraneoplásico, y el porcentaje en el carcinoma de pulmón alcanza al **10%** de los pacientes e involucra a muchos órganos y sistemas”. Por consiguiente, no se trata de una contingencia eventual, de escasa relevancia en el conjunto de todos los afectados por el carcinoma pulmonar, incluyendo a los que padezcan cánceres de pulmón originados por una exposición al amianto, sino que se trata de una proporción apreciable de tales pacientes.

La bibliografía disponible sobre síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón, es sumamente abundante. Sobre la incidencia de neuropatía periférica en asbestósicos, ver: Juntunen et al. (1984).

Para los síndromes paraneoplásicos neurológicos, en general, ver: Dalmau & Posner (1998), Darnell & Posner (2003), Elrington et al. (1991), Posner & Dalmau (1997), Rojas-Marcos et al. (1998), López Castro & García Mata (2007), Vernino et al. (2002).

### **Síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso**

Sin pretender resultar exhaustivos, citaremos a los siguientes: Síndrome de Claude Bernard-Horner, Acalasia secundaria, Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), Síndrome de Eaton-Lambert, Degeneración cerebelosa paraneoplásica, Encefalitis límbica paraneoplásica, Ataxia Paraneoplásica de Opsoclonía-Mioclónia, Síndrome de la persona rígida, del hombre rígido, o Síndrome de Moersch-Woltman, Síndrome de Cushing ectópico, Síndrome de la vena cava superior, Endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis marántica, Vasculitis leucocitoclástica paraneoplásica, Síndromes paraneoplásicos oftalmológicos asociados al cáncer pulmonar, Neuropatías paraneoplásicas asociadas al cáncer pulmonar, Osteoartropatía pulmonar hipertrófica, Dermatosis paraneoplásicas asociadas al cáncer de pulmón, etc.

De cada uno de estos síndromes, nos ocuparemos de forma específica seguidamente.

En algunos de ellos, la vía de una posible afectación psíquica, viene determinada por la imagen, por el aspecto con el que el enfermo ha de verse necesariamente a sí mismo.

### **Síndrome de Claude Bernard-Horner**

Nos ocupamos seguidamente de un trastorno paraneoplásico, que está presente en una minoría de los casos de mesotelioma: el síndrome de Horner, también llamado “síndrome de Claude Bernard-Horner” o Parálisis Oculosimpática, y que consiste en una lesión del nervio simpático de la cara, afectando a la inervación simpática de párpado y pupila, y que se caracteriza por la **pupila contraída** (miosis, anisocoria), **párpado caído** (ptosis), enoftalmos aparente (**ojo hundido**), sequedad facial (anhidrosis), dilatación retardada de la pupila, **alteración de la pigmentación del iris** (heterocromía), y, eventualmente, inyección conjuntival (**ojo rojo**). Ver: Baris (1980), Lazaridis (1960), Minami Takahiro et al. (1999), Pistolesi & Rusthoven (2004) –ya citado-.

La miosis, es una contracción de la pupila, producida por parálisis del músculo dilatador del iris. La anisocoria, es la **asimetría en el tamaño de las pupilas**.

La ptosis, consiste en la caída del párpado superior, de forma unilateral e incompleta, y que, concurrente con la elevación que se produce en el párpado inferior, determina la falsa apariencia de enoftalmos. La ptosis palpebral, consiste en la incapacidad de elevar el párpado superior, hasta su posición natural.

Los pacientes pueden tener retracción paradójica del párpado contralateral. También pueden experimentar una disminución transitoria de la presión intraocular, y alteraciones en la viscosidad de los fluidos lacrimógenos.

La anhidrosis (pérdida de la sudoración), se circunscribe al lado afectado.

A causa de la pérdida del control vasomotor del lado del rostro que está afectado, en los casos agudos se produce un aumento de la temperatura en dicho lado, con **enrojecimiento de la piel** (eritema facial unilateral), aumento de la irrigación sanguínea (hiperemia conjuntival), exceso de lágrima en el ojo (epífora), y secreción nasal.

Todas estas alteraciones, las origina la parálisis de un nervio, que, en la etiología que nos ocupa, viene determinada por el propio mesotelioma.

Con un liviano esfuerzo imaginativo, podemos visualizar mentalmente a un ex trabajador del amianto, contemplándose a sí mismo en el espejo, en tan lastimoso estado, y reflexionando sobre la evidencia de que, si cuando entró a trabajar, le hubieran advertido que podía terminar así, cabe dudar de qué habría hecho: si habría aceptado el empleo, o si lo habría rechazado. Nunca le dieron esa oportunidad de decisión. No le informaron de nada.

La afectación psíquica, determinante de «**somatización inversa**», vendría determinada, probablemente, por esa apreciación subjetiva de su estado de salud, por parte del enfermo, a la vista de su propio aspecto facial.

Prosiguiendo con nuestra descripción del síndrome de Bernard-Horner, indicaremos que, posteriormente, y por desarrollo de una hipersensibilidad simpática, se llega a

producir una vasoconstricción, acompañada de disminución de la temperatura del lado afectado, palidez, y disminución de la sudoración.

En este síndrome, la vía simpática que está comprometida, tiene tres niveles neuronales:

a ) – el central, o neurona de primer orden: desde el hipotálamo, pasando por el tronco encefálico, hasta la médula espinal cervical-torácica.

b ) – el preganglionar, o neurona de segundo orden: desde la médula espinal, cruzando la cavidad torácica superior, y ascendiendo por el cuello, hasta el ganglio cervical superior, a la altura del ángulo mandibular.

c ) – el postganglionar, o neurona de tercer orden: desde el ganglio cervical superior, dando origen, de forma separada, a las vías nerviosas del rostro y del ojo.

Entre los trabajos relacionados con este síndrome, y que hacen mención expresa del **amianto**, tendremos: Baris (1980), ya citado antes.

### *Acalasia secundaria*

Nos ocuparemos seguidamente de la acalasia secundaria, en relación con el mesotelioma, en primer lugar, y también en relación con el carcinoma de pulmón.

La acalasia es un trastorno motor del esófago, caracterizado por el aumento de la contracción del esfínter esofágico inferior o cardias, que le impide relajarse durante la deglución, entorpeciendo el acceso de los alimentos al estómago, con disminución de la perístasis, que llega a ser ausente en la porción distal del esófago, compuesta de músculo liso, y que se presenta con falta de estimulación nerviosa del esófago, que determina una ausencia de respuesta coordinada, de relajación del susodicho esfínter esofágico inferior, en réplica a la deglución.

Sus principales síntomas son los siguientes: **dolor retroesternal**, que en las fases iniciales de la dolencia es intermitente, y que gradualmente se va haciendo **progresivo**; disfagia esofágica (es decir, que **el alimento tragado “se atasca”**, debido al aumento de la presión en la parte distal del esófago y en el cardias), y, en las fases más avanzadas, pudiendo dar lugar a la regurgitación, con **dolor** torácico y pérdida de peso, que eventualmente pueden conducir inicialmente a un diagnóstico erróneo de cáncer de esófago.

La real etiología de la enfermedad no está bien establecida, si bien, en el caso de la acalasia secundaria, el cáncer, que es el desencadenante en los supuestos de nuestra particular atención, juega un rol similar al que desempeña en otros trastornos paraneoplásicos, por lo que la hipótesis de un mecanismo de autoinmunidad es la más probable: ha sido asociada también, con el lupus eritematoso sistémico (otra patología relacionada con el sistema inmunitario) –ver: Lee et al. (2008)-.

La exposición al **amianto**, está documentada en alguno de los trabajos incluidos en nuestra bibliografía –Seki et al. (1994)-.

Para la acalasia secundaria, asociada a las dolencias malignas, en general, ver: Parkman & Cohen (1993).

Para la acalasia secundaria, asociada al **mesotelioma**, ver: Goldschmiedt et al. (1989), Hostein et al. (1984), Lopez-Liuchi et al. (1999), Nensey et al. (1990), Seki et al. (1994) –ya citado antes-, Subramanyam (1990), Meek & Ferguson (1996).

Para la acalasia secundaria, asociada al **cáncer pulmonar**, ver: Goldin et al. (1983), Makker et al. (1995), Tucker et al. (1978).

La acalasia secundaria, desde la percepción del propio enfermo, es un padecimiento que afecta a un acto vital esencial, como es el de la alimentación, dificultándola o impidiéndola transitoriamente. Por tanto, es normal que genere una sensación de angustia e inseguridad –frente al presente, y frente al futuro-, y que puede, por tanto, comprometer la estabilidad psíquica del paciente, desembocando, por tanto, en una situación de «**somatización inversa**».

### **Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)**

El Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), con su consecuente **hiponatremia**, es un trastorno paraneoplásico, que también es asociado al mesotelioma. Ver: Perks et al. (1978) & (1979), Siafakas et al. (1984), Ruffie et al. (1989), Berardi et al. (2015).

Consiste, como su denominación indica, en un aumento en la secreción o en la actividad de la ADH (hormona antidiurética), también llamada arginina vasopresina (AVP) o argipresina.

Un síntoma que puede alertar sobre la presencia de este síndrome (y, en su caso, del cáncer pulmonar asociado), es la sensación, sin causa aparente, de un **desagradable sabor dulce** (disgeusia o disguesia): Nakazato et al. (2006 -2 ref.-), Karthik et al. (2004).

La hiponatremia, en los pacientes afectados por este síndrome, estará en relación con la posibilidad de acceso al agua de su organismo, o en el aporte de ésta, pues una potente activación de la ADH, si se administran líquidos bajos en sodio –como es el caso de la ingesta normal de agua potable ordinaria- se podrá producir la hiponatremia, puesto que la retención de agua va a producir, por una parte, la disminución de la reabsorción tubular del sodio, y que, por lo tanto, se produzca una mayor eliminación de sodio en orina, y, por otra parte, se producirá una disminución de la aldosterona, y una activación del péptido natriurético auricular (ANP), con lo que ambos factores producirán un aumento de la eliminación del sodio, y, por consiguiente, favorecerán la aparición de la hiponatremia.

Las características principales del SIADH, son la intoxicación hídrica y la hiponatremia. Es destacable la **velocidad** de su instauración. Puede ser determinante de un estado de **delirio**: Günther et al. (2003).

Las primeras manifestaciones de la hiponatremia se asientan en el sistema nervioso, habida cuenta de que el sodio es un electrolito que es vital para la conducción del impulso nervioso: calambres, **alteraciones visuales**, anorexia, **letargo**, cefalea, **irritabilidad**, **apatía**, náuseas, vómitos, **desorientación**, **agitación**, **confusión**, **alucinaciones**, **agresividad** y otros **cambios en la personalidad** y **letargia** (ligera alteración del nivel de consciencia), signos todos ellos, que conjuntamente evidencian una **encefalopatía hiponatrémica**.

Hiponatremia, en coincidencia con taponamiento cardíaco, síndromes asociados a un cáncer pulmonar, se presentan en un caso tratado en: Mouallem et al. (2003).

Cuando el síndrome progresa, siguiendo su curso natural, los pacientes pueden experimentar **delirium**, **confusión**, fatiga, **estupor** y **convulsiones**. Finalmente, desarrollarán status comicial (episodio de **epilepsia**), **coma**, y, en casos extremos, **la muerte**.

El edema –inflamación por entrada de agua al espacio intracelular- no ofrece, en la generalidad de los tejidos, mayor relevancia, pero sí la tiene, en lo que atañe al cerebro, dada la estructura rígida del cráneo, que delimita un volumen inextensible, por lo que, si la hiponatremia no se corrige, evitando su rápida progresión, puede producir **edema cerebral**.

Cuando bajan los niveles de sodio en los líquidos del exterior de las células, el agua, por ósmosis, se filtra hacia el interior de las mismas, para equilibrar los niveles salinos, con lo que tales células se hincharán, pero, como hemos ya dicho, las del cerebro no lo pueden hacer, a causa de que el cráneo las confina.

Se trata de un síndrome paraneoplásico que también puede estar asociado al cáncer pulmonar: (1)

Este síndrome, por sus propias características, incide ya (no con alta probabilidad, sino con plena certeza), en la condición de «**somatización inversa**».

### **Síndrome de Eaton-Lambert**

El síndrome de Eaton-Lambert, consiste en un defecto de la conducción neuromuscular, en un 50% asociado con tumores malignos, cáncer de pulmón incluido, y, obviamente, entre ellos también incluidos los originados por la exposición al amianto.

Se le considera una manifestación de auto-inmunidad. Desde 1989, se ha podido evidenciar, que los anticuerpos actúan contra los canales del calcio, en la unión neuromuscular, los cuales son responsables de la liberación presináptica de la acetilcolina. Tales anticuerpos bloquean la apertura de los canales del calcio, impidiendo la liberación de acetilcolina.

---

Una progresiva debilidad y fatiga muscular, principalmente en la parte proximal de piernas y brazos, constituye el principal hallazgo clínico (pelvis, muslos, hombros...). Se evidencia también **neuropatía sensorial**, debilidad o ausencia de reflejos tendinosos, con reaparición tras una contracción muscular sostenida, **impotencia**, dificultades en la micción, sequedad de boca, estreñimiento, y, en una cierta proporción de los casos, ptosis leve o moderada. La **ptosis palpebral** o **blefaroptosis**, consiste en el **desprendimiento del párpado superior**.

Es este conjunto de alarmantes síntomas el que puede ser determinante de una afectación psíquica, que vendría a incidir en la condición de «**somatización inversa**».

En casos severos, puede ser determinante de **fallo ventilatorio agudo**, pudiéndose evidenciar, mediante estudios electromiográficos, la implicación de los músculos respiratorios, diafragma incluido.

Las manifestaciones neuromusculares paraneoplásicas, en general, pueden **preceder** hasta tres años a la evidencia radiológica de la neoplasia maligna que determina el carácter paraneoplásico del trastorno. Ver: (2)

### **Degeneración cerebelosa paraneoplásica**

Abordamos ahora otro síndrome paraneoplásico, asociado al carcinoma de pulmón: se trata de la degeneración cerebelosa paraneoplásica (PCD). Excepcionalmente, ha sido descrito algún caso de asociación con el mesotelioma. Ver: Tassinari et al. (2000), Tanriverdi et al. (2013).

Este trastorno suele presentarse, precedido de un pródromo (malestar que antecede a una enfermedad), que incluye a veces mareo, oscilopsia (visión oscilante), visión borrosa o doble, náuseas y vómitos. Varios días o semanas después, aparece disartria cerebelosa, ataxia de la marcha y de las extremidades, y disfagia variable.

La disartria cerebelosa, se caracteriza por un **habla gangosa**, con **temblor**, **silabeante** y **simple**. El estado de ánimo del paciente, ya nos lo podemos imaginar. Por consiguiente, la situación de «**somatización inversa**», resulta ser manifiestamente probable, en grado sumo.

La ataxia locomotriz, consiste en la **perturbación de los movimientos voluntarios**.

En la exploración física, frecuentemente se detecta nistagmo descendente (**oscilación espasmódica del globo ocular**), y, a veces, opsoclono (**movimientos rápidos e incontrolados del ojo**).

Todo este cuadro clínico será determinante, con una alta probabilidad, de un estado de ánimo depresivo, que justificaría, en tal supuesto, su inclusión en la condición de «**somatización inversa**».

---

Las neuroimágenes suelen ser poco evidentes, sobre todo en las etapas iniciales.

Es una patología mediada por mecanismos inmunitarios: una reacción autoinmune, específicamente contra componentes del sistema nervioso central. Se estima que es causada por anticuerpos anti-neuronales, conocidos como **anti-Yo**.

La enfermedad suele progresar durante varios meses, para pasar después a estabilizarse.

Puede desarrollarse dos o más años **antes** de la detección del tumor maligno, en su curso, o en un momento en el que el carcinoma se cree que está en remisión. Por ello, una reevaluación periódica es necesaria, cuando el cáncer se mantiene oculto.

Es un síndrome **difícil de diagnosticar**, y que **responde mal al tratamiento**.

Para la degeneración cerebelosa paraneoplásica, asociada al cáncer de pulmón, ver: (3)

### **Encefalitis límbica paraneoplásica**

Trataremos seguidamente, sobre la encefalitis límbica paraneoplásica. Sobre la misma, asociada al cáncer pulmonar, ver: (4)

La encefalitis límbica es un trastorno caracterizado por los **cambios de la personalidad afectiva, severos déficits cognitivos, trastornos psiquiátricos**, incluyendo la **irritabilidad**, la **depresión**, la **ansiedad**, **estado de confusión**, así como las crisis convulsivas, esto es, las **convulsiones**, la **pérdida de memoria**, con profundo deterioro de la misma, y, en ocasiones, **alucinaciones**, la **demencia**, la **psicosis**, que es en algún momento la característica común, cuando el trastorno avanza.

Se distingue por un comienzo subagudo de confusión, con una marcada reducción de la memoria de retención o a corto plazo.

Las **crisis epilépticas** no son raras, y pueden anteceder al deterioro de la memoria, en varios meses.

Otros pacientes tienen un comienzo más insidioso, con un **cuadro depresivo y alucinaciones**, que pueden dar lugar a confusión con un cuadro psiquiátrico, ajeno a la verdadera entidad del trastorno. Tales afectaciones, justifican ya plenamente su inclusión entre las situaciones de «**somatización inversa**».

La encefalitis límbica paraneoplásica es considerada una manifestación de encefalomielitis paraneoplásica: un efecto a distancia del cáncer, casi siempre asociado

---

con **anticuerpos anti-neuronales (anti-Hu)** y al carcinoma de pulmón de células pequeñas., incluyendo, por supuesto, al originado por la exposición al **asbesto**.

La respuesta al tratamiento, es **decepcionantemente pobre**.

En más de la mitad de los casos, -del orden del 60%, aproximadamente-, la encefalitis límbica es paraneoplásica e indica la presencia de un cáncer subyacente. Es una rara entidad clínica, que en la mayoría de las veces está asociada, como ya hemos indicado, al carcinoma de pulmón de células pequeñas, incluyendo los generados como consecuencia de una exposición al amianto.

Patológicamente, se caracteriza por pérdida neuronal, envoltura perivascular linfocítica, nódulos microgliales (formados por macrófagos, linfocitos y microglía, que, como es sabido, asume funciones inmunitarias al otro lado de la barrera hematoencefálica) y asimismo con gliosis (proliferación de astrocitos en regiones del sistema nervioso central) en todo el neuroaxis (eje de dicho sistema), con especial participación de las áreas límbicas, confirmando todo ello el carácter **inmunitario** de la disfunción.

Los síntomas de la encefalitis límbica suelen **preceder** al diagnóstico de cáncer, o imitan a otras complicaciones del cáncer, o de su tratamiento, induciendo confusión en el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico es difícil, ya que los marcadores clínicos a menudo están ausentes, y también por lo dicho precedentemente.

Se estima que hasta un **1%** de las personas con cáncer, que tienen encefalitis límbica paraneoplásica, comúnmente son **diagnosticadas de forma errónea** como afectadas por diversas enfermedades neurológicas, tales como el Alzheimer.

Se cree que es debida a la acción de las células T citotóxicas y las respuestas de anticuerpos que se dirigen específicamente a las proteínas neuronales, por lo que, por lo general, el tumor desencadena **síntomas de carácter neurológico**.

La detección de estos anticuerpos antineuronales, puede resultar útil, ya que ha proporcionado pruebas de diagnóstico, que permiten el reconocimiento de la enfermedad como de carácter paraneoplásico, y asimismo, dirigir la búsqueda del tumor a determinados órganos, singularmente, en lo que es objeto de nuestra focalizada atención en el presente contexto, hacia su asentamiento en pulmones.

### **Ataxia Paraneoplásica de Opsoclonía-Mioclonía**

Nos ocuparemos seguidamente del llamado Síndrome de Opsoclonía-Mioclonía Paraneoplásica, también conocido como Ataxia Paraneoplásica de Opsoclonía-Mioclonía, Síndrome de Opsoclono-Mioclono, Síndrome Opsomioclónico, y, en inglés, “Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome” (OMS).

En primer lugar, haremos una somera descripción, por separado, de las condiciones de Opsoclonía y de Mioclonía, respectivamente.

El opsoclono es un trastorno de la motilidad ocular, consistente en oscilaciones rápidas de los ojos, conjugadas y en múltiples direcciones, que, en lo que atañe a nuestro actual interés, ocurre como una condición paraneoplásica, y, más concretamente, en asociación con el cáncer de pulmón.

A su vez, la mioclonía consiste en una contracción brusca o espasmo de un fascículo muscular, de un músculo, o de un grupo de músculos relacionados, pudiendo determinar un efecto motor, secundaria a una lesión de cualquiera de las estructuras nerviosas que participan de la función motora, y que, en los casos de nuestro específico interés, obedecen asimismo a una etiología paraneoplásica.

Al margen de lo reflejado en la literatura médica, el surgimiento de la situación de mioclonía, en un contexto de manifestación paraneoplásica asociada al mesotelioma originado por exposición al asbesto, la veremos también presente en el texto de una sentencia judicial española, como es el caso de la STS 1199/2012 (Recurso N° 1607/2011), en la que podemos leer:

“se le diagnosticó de mesotelioma derecho y disnea, siendo la estirpe un mesotelioma sarcomatoide. Realizó tratamiento quimioterápico, pleurodesis con talcaje y radioterapia. Dada su mala evolución se pasó a Cuidados Intensivos.- La evolución de su hospitalización resultó: Inicialmente se hace una rotación de opioides pasando de 160 mg. de Oxycodona al día a 160 mg de Cloruro Morfico subcutáneo con mejoría de dolor. Llama entonces la atención el aspecto triste y verbaliza decaimiento. El dolor es interpretado como difícil, por la suma de carácter neuropático, empeoramiento irruptivos, rápida escalada de opioides, depresión previa, no obstante, el primer cambio terapéutico, morfina subcutánea y rescates de 5 mg, logra mejorarle, pudiendo pasar los días siguientes a 80 mg en perfusión. Poco después de su ingreso, hace episodio de delirium agitado, fiebre y signos clínicos y biológicos de insuficiencia respiratoria hipoxémica, detectándose en la radiología de tórax una neumonía bilateral que no se ve en el control de su ingreso. Empeoramiento a reactantes de fase aguda, que ya aparecían en el momento de su ingreso elevados, a pesar de no observarse la neumonía.

Inicia tratamiento con la sintomatología respiratoria, pero hubo que suspenderlo por la aparición de un exantema. Se continua el tratamiento con Clinamicina y Amicaina con mejoría clínica y radiológica desapareciendo en el control de tórax los infiltrados del pulmón izquierdo, existiendo únicamente el engrosamiento nodular de la pleura en el hemitorax derecho. A pesar de esto, la desorientación no se le controla, apareciendo periodos de **delirium agitado**, que se controlan con Levomepromacina. La situación respiratoria vuelve a empeorar, con hipoxemia y ruidos de secreciones respiratorias por secreciones que el paciente no tiene fuerza para expectorar.- En esta situación el paciente comienza con **mioclonía** y nuevamente fiebre elevada, añadiéndose Midazonal al tratamiento (3,5 mg) con control de las mioclonías. Recibimos resultado de hemocultivo donde ha crecido *Candida albicans*, que se trata según antibiograma con Fluconazol 400 mg, intravenoso. A pesar de ello, el paciente fallece poco después.”

La combinación de Opsoclónia y Mioclónia, es una condición neurológica que se caracteriza por los **movimientos rápidos, irregulares, caóticos e incontrolados de los ojos**, y, simultáneamente, de algunos músculos, esto es, tirones musculares espontáneos y ataxia (**descoordinación de movimientos**), causando, en consecuencia,

**desequilibrio, inestabilidad y temblor del andar.** También es conocida como danza o baile de ojos y pies, o **síndrome de ojos y pies danzantes.**

Tal cuadro clínico justifica, por sí solo, que un estado de ánimo depresivo concomitante en el paciente, esté prácticamente garantizado, incidiendo así, en la condición de «**somatización inversa**».

Para la asociación con el cáncer de pulmón, del Síndrome de Opsoclonía-Mioclónía Paraneoplásica, ver: Baets et al. (2006), Giordana et al. (1989), Hassan et al. (2008), Hersh et al. (1994), Margery et al. (2003), Musunuru & Kesari (2008), Nitschke et al. (1995), Ohara et al. (2007), Ridley et al. (1987).

Para la asociación de la Opsoclonía con el mesotelioma, véase: Archer et al. (2013).

Una vez más, el mismo “leitmotiv”, el mismo “ritornello”, idéntico patrón de encadenamientos causales sucesivos, nos conducen a un mismo análisis: un tóxico industrial altamente cancerígeno y de muy dilatado lapso de latencia –el amianto-, y cuya exposición desencadena la aparición de una neoplasia asociada a dicha exposición –primordialmente, mesotelioma y carcinoma pulmonar- neoplasia que, a su vez, origina unos trastornos de carácter inmunológico u hormonal, que, incidiendo a distancia sobre otros órganos y sistemas, determinando en la respectiva diana el trastorno paraneoplásico, que hace aflorar a los síntomas y signos característicos del mismo, y desbordando por completo el encasillamiento conceptual que presupone el apelativo de “enfermedades del sistema respiratorio”, aplicado a las patologías derivadas de la exposición al asbesto.

Con un ligero esfuerzo de imaginación, podemos hacernos idea de la penosa estampa de un paciente aquejado de Síndrome de Opsoclonía-Mioclónía. En una sociedad en la que prevalece, para la compensación económica por las secuelas derivadas de los accidentes laborales o de otra índole, una tradición de cuantificación, tan puntillosa como para hacer depender dicha compensación, en los casos de pérdida parcial del pene, de los centímetros de longitud en los que se cuantifica la susodicha pérdida (que hay que inferir, dado que lo que se mide, es lo que resta intacto), la cuestión que nos planteamos, es la siguiente: cuando un juez tiene que tomar una decisión que afecta a una víctima del amianto, ¿toma en consideración a todo el abanico de riesgos añadidos, a veces ya hechos realidad en el momento de juzgar, a los que están abocados todos los que han estado expuestos, incluso los que, en el momento considerado, aparentemente están sanos? **¿En cuánto valoraría ese juez, intercambiar su propia condición sanitaria, por la del demandante?**

## **Amianto y somatización inversa ( II )**

### *Síndrome de la persona rígida, del hombre rígido, o Síndrome de Moersch-Woltman*

Se trata, una vez más, de un síndrome neurológico, paraneoplásico en los casos de nuestro específico interés aquí, de naturaleza inmunitaria, y con las características, por consiguiente, de una enfermedad autoinmune.

Entre las diversas neoplasias asociadas a este síndrome paraneoplásico, se encuentra el **cáncer de pulmón**, y, por consiguiente, siendo partícipes de esa vinculación, también los casos en los que la etiología del susodicho cáncer corresponde a la exposición al amianto, ya sea laboral, doméstica, por vecindad, etc. Excepcionalmente, también ha sido asociado al **mesotelioma**: Koca et al. (2014).

Se caracteriza por la fluctuación de una rigidez muscular en el tronco y en las extremidades, y por una mayor sensibilidad a los estímulos, tales como el ruido y el tacto, y por una **angustia emocional**, que puede desencadenar **espasmos musculares**.

Las **posturas anormales**, forzadas, frecuentemente con el enfermo encorvado, son características de la enfermedad.

El espasmo de los músculos paravertebrales, da como resultado unas **lordosis** de características **extremas**, siendo más prominente en la espalda superior o produciéndose un espasmo del hombro, que determina una postura cifótica, con elevación del hombro e **incapacidad de mover la cabeza**.

La rigidez de los músculos de la pared torácica, puede **restringir la respiración**. Obviamente, cuando media, además, una patología pulmonar, como es el caso de algunas de las asociadas a la exposición al amianto (cáncer de pulmón y/o asbestosis), el acto respiratorio se ve entorpecido por la suma de ambas dolencias.

Paroxismos de intenso espasmo de los músculos implicados, pueden intensificar la **tensión crónica** y la **rigidez**.

Frecuentemente causados por el movimiento o por **malestar emocional**, repentino, o por los estímulos externos, como el ruido o la manipulación de las partes del cuerpo afectadas, los espasmos suelen estar acompañados de sudoración profusa, de hipertensión, de taquicardia, y de disforia extrema (**emoción desagradable**), y pueden ser lo suficientemente graves como para provocar la **fractura de cadera** o la **luxación** de su articulación.

Los pacientes pueden estar demasiado discapacitados como para poder caminar o moverse, o bien **tienen miedo a salir del domicilio**, porque los sonidos de la calle, como, por ejemplo, el sonido de un claxon, pueden provocarle **espasmos** y **caídas**.

La **muerte súbita**, debido al fracaso del sistema nervioso autónomo, ha sido también reportada. En las situaciones que son aquí de nuestro específico interés, el fatal suceso pondrá punto final a la “línea de universo” del paciente, que vino precedido, décadas atrás, por su vinculación con el asbesto, y, eventualmente, por un reloj recibido en

agradecimiento a los muchos años de vinculación laboral, con la empresa P\*\*\*, con la empresa U\*\*\*, con la empresa E\*\*\*, etc., etc.

La **depresión** está presente en **la mitad** de los pacientes, contribuyendo a un mayor deterioro de la calidad de vida del enfermo. **Ansiedad, fobias y alcoholismo** también han sido informados. Por tanto: «**somatización inversa**».

Para la asociación de este síndrome con el cáncer de pulmón, ver: Cánovas et al. (2009), McCabe et al. (2004), Nguyen-Huu et al. (2006).

### *Síndrome de Cushing ectópico*

El síndrome de Cushing, generalmente desencadenado por la secreción de hormona ACTH por parte del tumor, por síntesis autónoma de la misma, es el conjunto de diversos síntomas, resultante de la producción excesiva de hormonas esteroideas. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada, y su manifestación representa un factor de pronóstico adversa: Dimopoulos et al. (1992). También ha sido asociado al mesotelioma: Lee et al. (2008).

Puede ser determinante de alcalosis hipopotasémica, hiperglucemia (intolerancia a la glucosa), hipertensión arterial, obesidad central, o, alternativamente, pérdida de peso, facies (cara) de luna llena, edema periorbitario –edema que, más raramente, puede presentarse con otros asentamientos-, estrías abdominales, miopatía (debilidad o atrofia muscular proximal), y también el **hirsutismo** (crecimiento excesivo del vello terminal **en las mujeres**, siguiendo un patrón **masculino** en la distribución), alteraciones menstruales, **clitoromegalia (aumento anormal del clítoris)**, alopecia (parches redondos de **pérdida del cabello**), o sea, en definitiva, diversos síndromes de **virilización**, equimosis (cardenales), osteoporosis (pérdida de calcificación ósea), hiperpigmentación, acné, o **trastornos mentales**. Por tanto: «**somatización inversa**».

Si el amianto causa cáncer de pulmón, y si el cáncer así originado, conlleva, en una determinada proporción de los casos, la “propina” o “estrambote” de un síndrome paraneoplásico, ello nos conduce a reflexionar, en el caso del de Cushing, sobre el hecho de que se manifestará en las pacientes, como una estafalaria guisa anatomopatológica de las mismas, según las pautas antes descritas. Cuando un juez resuelve sobre una indemnización a una afectada por el cáncer pulmonar originado por la exposición al amianto, ¿tiene en cuenta también este riesgo incrementado de **deterioro estético**, vital y fisiopatológico?

Sobre la presentación del síndrome de Cushing en el cáncer de pulmón, ver, por ejemplo: Mennecier et al. (1999), Lamberterie et al. (1997).

### *Síndrome de la vena cava superior*

El síndrome de la vena cava superior, es otro trastorno paraneoplásico, que también se asocia, entre otros padecimientos, al mesotelioma y al cáncer de pulmón. En su relación

con el mesotelioma, ver: Borow et al. (1973), Gómez Huelgas et al. (1994), Lanciego et al. (2001), Martin et al. (1991), Ragalie et al. (1983), Ozkan et al. (2004), Marcy et al. (1997) & (2001), Shah et al. (1996), Gordon et al. (1982), Gong et al. (2014).

En su relación con el cáncer pulmonar, ver: (5)

En dicho contexto, se produce por compresión del tumor, sobre la vena cava superior, que, al encontrarse cerca de los ganglios linfáticos, en el pecho, es por lo que, cuando los mismos se agrandan, como es el caso de algunos tipos de cáncer, mesotelioma incluido, dicha vena puede ser comprimida, produciendo la disminución de la velocidad de la circulación sanguínea, e incluso el bloqueo completo. Evidentemente, este síndrome es una emergencia médica.

Los signos y síntomas correspondientes, son la **disnea**, la tos, el dolor de cabeza, la plétora facial (acumulación de sangre en el rostro), la distensión venosa en el cuello y en la parte superior del pecho y brazos, edema de las extremidades superiores, estridor, disfagia, ronquera o cambio de la voz, ortopnea, visión distorsionada, nauseas, mareo, cianosis.

El edema cerebral puede conducir a cambios en el **estado mental**, tales como **confusión**, **coma**, o **migrañas**. Por consiguiente, tendremos aquí igualmente una situación de «**somatización inversa**».

La aparición del edema cerebral es infrecuente, pero puede ser mortal. En cualquier caso, el síndrome de la vena cava superior representa un **peor pronóstico** de la neoplasia asociada, refiriéndonos en ello primordialmente a la vinculación con el cáncer pulmonar, toda vez que, en el caso del mesotelioma, desgraciadamente, ello no supone más que un cierto adelanto en una resolución igualmente fatal.

Los síntomas clínicos se pueden desarrollar progresivamente, durante varias semanas, o más. Desde la aparición de los síntomas, hasta el diagnóstico, pueden llegar a transcurrir hasta cuatro semanas.

Un caso de síndrome de la vena cava superior, asociado a cáncer pulmonar, en simultaneidad con taponamiento cardíaco, es descrito en: Martin et al. (2002).

Entre los trabajos relacionados con el síndrome de la vena cava superior, que hacen mención expresa del **asbesto**, tendremos: Zutic (1999).

### **Endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis marántica**

---

Se trata de una inflamación de las válvulas cardíacas, caracterizada por precipitaciones de pequeñas masas de fibrina, trombos de plaquetas y de otros elementos sanguíneos, formando vegetaciones estériles, sobre las válvulas de ambos lados del corazón.

En algunos casos, su diagnóstico es *postmortem*, a través de autopsia. No obstante, a veces su hallazgo es el primer síntoma de una neoplasia oculta, si bien, habitualmente su emergencia coincide con el estado terminal del cáncer.

Suele ser determinante, en una cierta proporción de los casos, de **infarto cerebral**, único o múltiple, otros **eventos isquémicos**, **afasia**, **hemiparálisis** u otros **trastornos neurológicos severos**. Su agresividad y tendencia a los eventos recurrentes, demandan un tratamiento temprano y enérgico.

Por la severidad de los trastornos generados, afectando al sistema nervioso, con repercusiones conductuales, este síndrome paraneoplásico participa, previsiblemente, de la condición de «**somatización inversa**».

Para la asociación al cáncer pulmonar, de la endocarditis trombótica no bacteriana, ver: (6)

### **Síndromes paraneoplásicos oftalmológicos asociados al cáncer pulmonar**

Los síndromes paraneoplásicos oftalmológicos asociados al cáncer de pulmón, son dos: la **Retinopatía asociada a cáncer (CAR)**, y la **Neuropatía (o neuritis) Óptica Paraneoplásica**.

Ambos síndromes paraneoplásicos son tratados en un mismo trabajo exclusivamente dedicado a ellos, en: Chan (2003). La coincidencia en simultaneidad, en cinco pacientes, es descrita en: Cross et al. (2003).

Comenzando por la **retinopatía asociada a cáncer**, diremos, en primer lugar, que se trata de una retinopatía autoinmune, una condición que comparte con tantísimos otros síndromes paraneoplásicos.

En esta oportunidad, la acción destructora de los anticuerpos generados por la reacción del organismo frente al cáncer, tiene por diana de su agresión, a las delicadísimas estructuras de las distintas capas retinianas.

Sus síntomas habituales son los siguientes: **fotopsias** (destellos de luz que pueden ocurrir junto con “**flotadores**” –que también son llamados “**moscas volantes**”-, o que pueden aparecer por separado). Las fotopsias suelen percibirse en situaciones de poca luz o de oscuridad, y van desde sutiles parpadeos de luz, hasta destellos brillantes, que sugieren letreros de neón o los flashes de las cámaras fotográficas. Lo más frecuente es que los flotadores o moscas voladoras se perciban por separado, toda vez que sólo

---

resultan perceptibles con los ojos abiertos y en ambientes bien iluminados, esto es, justamente lo contrario para que, con mayor probabilidad, se manifiesten las fotopsias.

Los síntomas de la retinopatía, generalmente se presentan en ambos ojos, aunque uno de los dos puede verse afectado, antes de que lo haga también el otro.

La Retinopatía Asociada a Cáncer (CAR, por: “cancer-associated retinopathy”), es la manifestación de índole paraneoplásica, más frecuente a nivel oftalmológico.

Un caso de retinopatía asociada a mesotelioma, es descrito en la resolución judicial española SAP P 405/2011.

A semejanza de lo que suele ocurrir con la generalidad de los síndromes paraneoplásicos, puede presentarse en concurrencia simultánea con otros de los susodichos síndromes o síntomas, como, por ejemplo, la vasculitis: Loscos Arenas et al. (1999).

Se llama *neuritis óptica* o *neuropatía óptica* a la inflamación del nervio óptico, que puede obedecer a varias causas, y que en el contexto de nuestro específico interés, corresponde a un síndrome paraneoplásico, que puede estar asociado a varios tipos de cáncer, entre ellos el pulmonar, a cuya exclusiva atención nos atenderemos, por ser el tipo de cáncer que puede ser originado por la exposición al asbesto.

La neuritis óptica es una condición desmielinizante, que causa pérdida aguda de la visión, con compromiso habitualmente monocular, pero que excepcionalmente, sólo en un 10% de los casos, es bilateral.

Puede dar déficit en la agudeza visual, en la sensibilidad al contraste, en la visión de los colores y en el campo visual.

El **dolor** se observa en una amplia mayoría de los casos, y aumenta con los movimientos oculares.

Los objetos con **trayectoria recta**, pueden ser percibidos como si realizasen una **trayectoria curva** (es el llamado “**fenómeno de Pulfrich**”), y que se supone que es un síntoma causado por la conducción nerviosa asimétrica entre ambos nervios ópticos. Se trata de un trastorno de la visión, que obviamente puede resultar sumamente invalidante para la vida habitual del paciente, y en cualquier caso, con un efecto extraordinariamente alarmante para el mismo.

Parece obvio poner de manifiesto el reflejo que todo esto puede causar en ánimo del paciente, por lo que la condición de «**somatización inversa**», estimamos que está más que garantizada en esta ocasión.

Otros síntomas posibles son: **fotopsias** (presencia de destellos de luz), con los movimientos oculares; **escotoma** (zona de ceguera parcial) central; **hemianopsia** (pérdida de la visión en una mitad del campo visual); **papilitis** (inflamación del punto ciego, también conocido como papila óptica, mancha ciega o disco óptico)...

Al igual que ocurre en los otros síndromes paraneoplásicos, la **neuritis óptica** puede concurrir **en simultaneidad** con otros de tales síndromes, como, por ejemplo, la **encefalomielitis**: Boghen et al. (1988), la **ataxia cerebelar**: Thambisetty et al. (2001), la **oftalmoplejia internuclear** (parálisis de ciertos movimientos oculares): Pillay et al. (1984), etc.

Un caso de neuritis crónica, asociada a EPOC y a mesotelioma maligno, es descrito en la resolución judicial STSJ CL 4486/2007.

Para los síndromes paraneoplásicos oftalmológicos asociados al cáncer, en general, ver, por ejemplo: Sánchez Dalmau & Burés (2007), Damek (2005), Bataller & Dalmau (2004).

La asociación específica al cáncer de pulmón, está ampliamente documentada en la literatura científica: (7)

### **Neuropatías paraneoplásicas asociadas al cáncer pulmonar**

Excluyendo las neuropatías ópticas, que ya han sido objeto de nuestra atención, incluyéndolas entre los síndromes paraneoplásicos con incidencia directa en el sentido de la vista, las demás, entre las que encontraremos la **neuropatía motora subaguda**, la **neuropatía sensitiva**, la **neuropatía periférica sensitivo-motora**, la **neuropatía autonómica**, la **mononeuritis múltiple**, la **mielopatía necrotizante subaguda**, la **neuropatía desmielinizante**, la **plexopatía braquial**, la **miastenia gravis**, etc., etc., son afectaciones del nervio o conjunto nervioso correspondiente a cada denominación, desencadenadas, o bien por presión del tumor sobre el nervio o el plexo concernidos, o bien, todas las demás, a través de un mecanismo de autoinmunidad, y con etiología de origen en el tumor (pulmonar, broncogénico, en el ámbito de nuestra actual atención), y, por consiguiente, incluyendo entre los mismos, a los originados por la exposición al amianto, ya sea en solitario, ya sea en concurrencia sinérgica con el hábito de fumar o con el tabaquismo pasivo.

Su reflejo en la literatura médica, lo podemos apreciar en: (8)

La mononeuritis múltiple incluye entre sus síntomas, la pérdida del control de esfínteres, la pérdida de la sensibilidad en una o más áreas del cuerpo, y la parálisis en una o más de dichas áreas, etc., y por supuesto, tan lastimoso estado puede influir, deprimiéndolo, en el estado anímico del paciente, con lo que estaríamos ante una

---

situación de «**somatización inversa**», en la que una causa orgánica desemboca en una consecuencia psíquica negativa.

Varias neuropatías paraneoplásicas, concurrentes en simultaneidad en un mismo paciente, corresponden a los casos analizados en: Martin et al. (2006), Nemoto et al. (1992), Nokura et al. (2006), Pieta et al. (2007), Sodhi & Stoller (2010).

A veces, la neuropatía es la primera manifestación sintomática que orienta el diagnóstico hacia la detección del tumor primario que la origina: Ansari et al. (2004), Kleinig et al. (2009), Nemoto et al. (1992), Noto et al. (2009), Rozsa et al. (2008), Yamada et al. (1990). En algunos casos, la detección del tumor será *post-mortem*: Gazic et al. (2005), Nokura et al. (2006).

Teniendo presente, que cuatro de cada diez enfermos de asbestosis terminarán desarrollando cáncer, y que, por otra parte, los síndromes paraneoplásicos pueden aflorar antes de que el diagnóstico de la neoplasia maligna se haya podido establecer, siendo ese síndrome su primera manifestación, en Juntunen et al. (1984), los autores presentan los resultados de su estrategia, consistente en buscar signos de síndromes neurológicos paraneoplásicos, directamente en pacientes de asbestosis, antes de que una eventual neoplasia haya llegado a manifestarse, y con la evidente finalidad de alcanzar un diagnóstico precoz del cáncer, entre aquellos que, según lo antedicho, asumen una probabilidad alta de llegar a padecerlo, y, al propio tiempo, sin que en ellos todavía se haya exteriorizado ningún síntoma prominente de tal probable eventualidad.

Aun cuando las neuropatías paraneoplásicas, entre las dos neoplasias principales que se vinculan al amianto –cáncer de pulmón y mesotelioma-, habitualmente se asocian a la primera, no obstante, excepcionalmente también se les ha asociado al mesotelioma: Thomson et al. (2006).

Un caso de neuropatía periférica, asociada al adenocarcinoma de pulmón, en un trabajador de un astillero, con exposición laboral al amianto, es descrito en la resolución judicial STSJ GAL 7069/2008.”

Atención específica por nuestra parte, aplicaremos a la **plexopatía braquial**, que entre sus varias etiologías posibles, incluye la que corresponde a un síndrome paraneoplásico asociado al cáncer de pulmón (y también con otras neoplasias no relacionadas con el amianto), y que, como tendremos ocasión de comprobar en su momento, asoma eventualmente en alguna sentencia judicial española, referida a una exposición al asbesto.

La plexopatía braquial consiste en la presencia de **dolor**, disminución en el movimiento o la sensibilidad en el hombro y en el brazo, debido a un problema neurológico, que, en los casos de nuestro actual interés, se tratará del efecto generado por la presencia de un cáncer pulmonar.

Participa, al igual que las restantes neuropatías, de la cualidad negativa de generar **dolor**; algunos pacientes pueden beneficiarse de una actuación quirúrgica, cuando es la compresión de un nervio la que origina el síntoma doloroso.

Su reflejo en la literatura médica, lo encontramos en los siguientes trabajos: Ampil (1985), Jaeckle (2004) & (2010), Jin (1989), Lucchinetti et al. (1998), Noonan & McCaffrey (2011), Wittenberg & Adskin (2000).

### *Dermatosis paraneoplásicas asociadas al cáncer de pulmón*

#### *Piel seca de uva neutra y amianto de madrugada*

#### **Federico García Lorca, en el poema: *Nocturno del hueco***

Es pertinente aclarar, en primer lugar, que tal asociación a las neoplasias pulmonares, no es, en ninguna de las dermatosis consideradas, exclusiva de tal vinculación. Están originadas por el cáncer de pulmón, pero también pueden estarlo por otras diversas enfermedades malignas, mesotelioma incluido. Al igual que ocurre para todos los síndromes paraneoplásicos, su etiología no es específica respecto de la exposición al amianto. Ver: Lomholt & Thestrup-Pedersen (2000), Panzarelli et al. (1995), Oztürkcan et al. (2003), Jepsen et al. (2014).

Son objeto de diversos trabajos científicos, en algunos casos incluyendo a la generalidad de las mismas, y, por lo tanto, sin la restricción etiológica que imponemos a nuestro focalizado interés, y, por consiguiente, incluyendo también en ellos a dermatosis paraneoplásicas que no están vinculadas al cáncer pulmonar.

Todas estas dermatosis comparten una característica común, a destacar en el presente contexto: siendo la piel, en todos los casos, el órgano o tejido de asentamiento, de ello se infiere necesariamente que su morbilidad será siempre manifiesta para el propio paciente, pudiendo incidir negativamente, por tanto, en su estado anímico, con lo que la situación de «**somatización inversa**» la tendremos presente en todas ellas, en diverso grado, en función de que la afectación resulte ser más o menos aparatosa.

Ciñéndonos ahora a tales trabajos de carácter más general sobre estas dermatosis, citaremos a: (9)

A continuación nos ocuparemos específicamente de algunas de las dermatosis paraneoplásicas que pueden ser originadas por los cánceres de pulmón.

Comenzaremos por la *hipertrichosis lanuginosa adquirida*. El término “adquirida” se introduce para distinguirla de la congénita, o **síndrome del Hombre Lobo**. En el caso de la adquirida, se trata de un síndrome paraneoplásico poco frecuente, que acompaña habitualmente a una neoplasia maligna, que, en lo que es nuestro interés específico, se tratará del cáncer de bronquios o de pulmón.

---

Supuestamente por una reacción hormonal no identificada, los folículos previamente normales, de todo tipo, revierten en la producción de pelo, con características de lanugo. Ese pelo, fino y aterciopelado, crece en una gran superficie del cuerpo, sustituyendo al pelo normal. Afectará, habitualmente, a **la cara**, al **tronco corporal**, y a las **extremidades**. Se suele asociar con glositis (**inflamación de la lengua**), que se presentará **fisurada, hiperpigmentada**, roja y **dolorosa**, con pigmentación también de toda la mucosa oral e hipertrofia de las papilas gustativas.

No parece preciso resaltar demasiado la extraordinaria angustia de la enferma o del enfermo, y de sus familiares, ante tan espeluznante transformación. La exposición al asbesto, a través de la vía de la afectación por neoplasia pulmonar, determina la posibilidad de que la víctima de aquella contaminación, quede abocada a esa triste situación, como una más, de los posibles destinos que tales condicionantes previos pueden depararle. Por consiguiente, la «**somatización inversa**», en la práctica, la podemos considerar como asegurada.

Para la hipertrichosis lanuginosa adquirida, asociada al cáncer pulmonar o bronquial, ver: Finlay & Coltart (1990), Ikeya et al. (1978), Knowling et al. (1982), Shee & Graham (1981), Slee et al. (2007), Valda Rodríguez et al. (1990).

A continuación trataremos del síndrome paraneoplásico conocido como **polimiositis/dermatomiositis**. La dermatomiositis es una de las miopatías inflamatorias, que puede ser idiopática, pero que también puede obedecer a una etiología paraneoplásica (que será la modalidad a la que limitaremos nuestro interés aquí), y que específicamente será objeto de nuestra exclusiva atención, en lo que respecta a su asociación con el cáncer pulmonar.

Sus características manifestaciones cutáneas, que primero enumeraremos, y que después describiremos someramente, son: la erupción en heliotropo, las pápulas de Gottron, y los cambios cuticulares, tales como las telangiectasias periungueales, eritema o Poiquilodermia fotodistribuida y alopecia escamosa.

El **eritema en heliotropo**, es la manifestación de la dermatomiositis que se caracteriza por consistir en un eritema de color rojo violáceo, acompañado de **edema periorbital bilareral**, principalmente de los párpados superiores. Eritema es el término médico dermatológico, usado para describir un enrojecimiento de la piel, determinado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo, generado mediante vasodilatación.

Las **pápulas de Gottron**, son pápulas aplanadas, en las superficies de extensión de los espacios interfalángicos, que recubren las prominencias óseas correspondientes, y consistentes en un eritema violáceo, simétrico, a veces con edema, sobre las articulaciones del dorso de las manos, codos, rodillas y tobillos.

Las **telangiectasias**, son dilataciones de pequeños vasos sanguíneos, cercanas a la superficie de la piel o de las membranas de las mucosas. Las periungueales, son las que se localizan en el borde de las uñas, en su unión con la piel.

Las **poiquilodermias**, principalmente situadas en las áreas fotoexpuestas, consisten en dermatosis caracterizadas por la aparición de un eritema teleangiectásico generalizado,

después de una fase previa en la que se asemeja a una infección leve, con cefaleas (dolor de cabeza), mialgias (dolores musculares) y edema facial (cara hinchada).

La **alopecia escamosa**, definición suficientemente expresiva, es un elemento más de la exteriorización de la neoplasia, con evidentes repercusiones desde el punto de vista estético y de percepción por parte del paciente de su propia situación mórbida, y consecuente afectación de su estado anímico, en concurrencia con todos los demás signos paraneoplásicos, además, claro está, de su propia patogenicidad intrínseca.

La eclosión de la **dermatomiositis** se asocia con un **mal pronóstico**. Al ser una enfermedad sistémica, en la que la piel y los músculos son los órganos más comúnmente afectados, los pacientes, además, pueden presentar **artralgias** (dolores articulares), artritis, enfermedades esofágicas, disfunción cardiopulmonar, anormalidades serológicas...

La dermatomiositis es asociada al cáncer, entre **el 15 y el 20% de los casos**, dependiendo de las series consideradas.

Para la polimiositis/dermatomiositis asociada al cáncer pulmonar, ver: Fujita et al. (2001), Gabrilovich et al. (2006), Ghfir & Raïs (2007), Yee et al. (1980). Asociada al mesotelioma, la tendremos en: von Hirschhausen & Clemens (1990).

Pese al aludido nexo de la dermatomiositis con las dos citadas neoplasias malignas, que evidencian, a su vez, una innegable relación con la exposición al amianto –más específica, en el caso del mesotelioma-, sin embargo, en la sentencia STSJ AS 5253/2007, hallaremos dicho lo siguiente: “D. Agustín fue diagnosticado de **dermatomiositis** en el año 2000, hallándose sometido a tratamiento con diferentes fármacos. No consta la relación de tal patología con el empleo de amianto”, en un diagnóstico de “**carcinoma** anaplásico de célula pequeña tipo Oat Cell”, con exposición laboral al **asbesto**, en empresas del **sector naval**. Aquí, por lo que se ve, no rige aquello de que “el causante de la causa, es causa del mal causado”.

Nos ocuparemos seguidamente de la **ictiosis adquirida**, paraneoplásica. Se trata, como anticipa la etimología de la denominación, de una alteración de la piel, que confiere a ésta el **aspecto de la de un pez**, con sus correspondientes **escamas** generalizadas, piel rugosa y xerosis (sequedad). Su extensión suele localizarse en el tronco y también en las extremidades, con afectación más intensa en las superficies extensoras y en las piernas, pero respetando los pliegues. Ha sido relacionada con el cáncer de pulmón, pero también con otras neoplasias diversas y con afecciones benignas, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario –ver: Duvic & Jegasothy (1980).

Para la ictiosis adquirida, asociada al cáncer pulmonar, hemos incluido las siguientes citas: Brun et al. (1965), Flint et al. (1975), Hueso et al. (2008).

Cuando un trabajador se incorporaba a un trabajo en el que estaría expuesto al amianto, es seguro que entre sus expectativas de futuro no figuraba terminar con ese pisciforme aspecto de su piel.

Pasamos a ocuparnos, a continuación, de la **polimialgia reumática**, como manifestación paraneoplásica que afecta a los músculos superficiales y a la piel.

Su denominación ya nos da un primer indicio de la índole de sus síntomas y signos.

Sobre la asociación de la polimialgia reumática con el cáncer pulmonar, reseñamos los siguientes trabajos: Dottrens et al. (1972), Fernández Guerra et al. (1996), Masin et al. (1992), Speed & Haslock (1995).

### **Simultaneidad en la afectación por varios síndromes paraneoplásicos**

Es una situación que aflora en diversos de los trabajos censados en nuestra bibliografía, tanto en los que se refieren al mesotelioma, como a los que tratan del cáncer pulmonar.

Supone, evidentemente, un objetivo empeoramiento en la calidad de vida del enfermo, y un agravamiento de su situación sanitaria, por comparación con los casos en los que la simultaneidad no está presente. Tal aseveración queda palmariamente resaltada, cuando se toman en consideración trabajos como el de Monsieur et al. (1995), en el que se relata el caso de un paciente afectado, simultáneamente, por **un cáncer de pulmón** y por **seis síndromes paraneoplásicos**, derivados del mismo: osteoartropatía hipertrófica pulmonar, hiperqueratosis de palmas y plantas, eritema anular centrífugo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y producción de calcitonina.

La simultaneidad la encontraremos, con diversas combinaciones de los síndromes que la configuran, también en los siguientes artículos: (10)

Como puede apreciarse, no puede decirse, en verdad, que no se trate de una circunstancia que abunde relativamente, teniendo en cuenta que, como es evidente, a la literatura médica sólo accede una minoría de todos los casos que realmente se producen, sea cual fuere la patología a la que nos estemos refiriendo.

Por todo ello, cuando se trate de unos síndromes en cuya etiología se tenga que incluir la exposición al asbesto, la situación aquí ahora comentada, con simultaneidad de varios en su presentación, tal circunstancia tiene que ser incluida entre los agravantes de malignidad que les corresponden.

### **Amianto y suicidio**

El suicidio, como culminación de un estado de ánimo depresivo, ha tenido un manifiesto protagonismo en relación con la exposición al asbesto y con sus consecuencias mórbidas, al margen de la vía a la que cabe calificar, con propiedad, como de «**somatización inversa**». En ese contexto general, es procedente hacer mención del contenido de nuestro trabajo:

**Francisco Báez Baquet**

**El daño moral en las enfermedades del amianto. *Daño moral /Angustia /***

***Padecimiento psíquico***

**«Rebelión». 21-04-20<sup>o</sup>5**

**<http://www.rebelion.org/noticia.php?id=197894>**

Al margen de lo ahí dicho, encontraremos igualmente, en la bibliografía sobre el amianto, y sobre su neoplasia maligna específica, el mesotelioma, diversos artículos que hacen mención del suicidio; a su revisión dedicaremos los próximos párrafos.

En Bicer et al. (2006), los autores presentan un caso de suicidio –realizado mediante heridas auto-infringidas con un instrumento de corte y perforación–, en el que atribuyen, como causa desencadenante, el dolor originado al paciente, por unas placas pleurales, consecuencia de su exposición al amianto.

Tampoco se puede obviar el hecho, de que, en determinada proporción de las depresiones, éstas abocan al suicidio. Precedentemente, ya hemos hecho mención de un caso, motivado por los padecimientos causados por el asbesto.

Quienes puedan pensar que, con esta precedente reflexión, estamos exagerando, deberían tomar en consideración relatos como el siguiente, que transcribimos abreviadamente, y publicado íntegramente en el diario “Daily Post”, con autoría de Alan Weston: en agosto de 2004, en Cumbria, fueron hallados los cadáveres de John Lewis, de 56 años, y de su esposa, Enid, de 57. El señor Lewis fue encontrado ahorcado, y su esposa, estrangulada. Al señor Lewis, recientemente, se le había sido diagnosticado un mesotelioma, legado de sus días de trabajo como soldador, en una serie de centrales eléctricas en todo el país, con exposición laboral al amianto.

Había renunciado a esos empleos, para poder cuidar de su esposa, enferma de esclerosis múltiple, una enfermedad de autoinmunidad, que también ha sido asociada a la exposición al amianto –ver: Renner (2005)–, por lo que en principio cabe no descartar dicha etiología en este caso, atribuible a una contaminación doméstica. Varios meses antes de su muerte, había tenido conocimiento de los padecimientos que aguardan a quien es protagonista de tal diagnóstico, y, varias semanas antes de morir, había precisado de hospitalización, y su esposa enferma quedó ingresada en la atención temporal de un asilo de ancianos.

Atendiendo a la trayectoria personal del señor Lewis, y de más de veinte años de vida en común del matrimonio, con plena dedicación, las veinticuatro horas del día, al cuidado de la esposa enferma, por todo ello, la hipótesis más plausible, que todos sus familiares y amistades suscribieron, es que cometió un homicidio con motivación misericordiosa, y, al propio tiempo, poniendo fin a su propia vida, de previsible cortedad y de penoso sostenimiento. Todo, recordémoslo, en buena medida originado como consecuencia del trabajo con amianto.

Constatemos una obviedad: toda la trágica historia del señor Lewis, y de su macabro final, quedará registrada, metafóricamente, como el salto de un solo dígito, de un imaginario contador, que contabilizara, en tiempo real, el resultado estadístico de tales fallecimientos, originados por el asbesto.

En el mesotelioma, el suicidio, como deseo reiteradamente expresado, aunque no se llegara a realizar, por el acelerado fallecimiento de la víctima, en cuestión de dos meses, lo veremos descrito en Omori (2004).

El suicidio, referido a pacientes del cáncer de pulmón, es tratado en: Akechi et al. (2002).

Al recuento de todas estas otras consecuencias no físicas, de la exposición laboral al amianto, posiblemente habría que añadir, alguno de los casos de **alcoholismo**, que incluso han sido objeto de algún trabajo por parte de los doctores Picado, Rodríguez-Roisín, y Agustí-Vidal (1983), del equipo del Clínico de Barcelona, y que tan destacado protagonismo tuvieron, junto con el doctor López Areal, en el acceso profano al conocimiento de la patología del amianto, en España, por parte de los trabajadores de la industria textil, y del fibrocemento.

Ello no obsta, para que no hayamos de caer en el simplismo, de atribuir todos, o la generalidad de los casos de alcoholismo en los trabajadores del amianto, a una reacción depresiva, a causa de su exposición a su prominente toxicidad, pero indudablemente nos son conocidos ciertos casos, en los que no cabe dudar del origen psicológico de su adicción al alcohol, o, eventualmente, a otras drogas socialmente menos toleradas.

El efecto dramáticamente **sinérgico**, entre los factores amianto y alcoholismo, respecto del **retraso mental en los descendientes**, es reflejado en el trabajo de Scott & Carran (1987). Es obvia la necesidad de nuevos estudios epidemiológicos, que vengan a confirmar, si procede, la veracidad y cuantificación de tal inesperada repercusión de la exposición al asbesto.

En la toma en consideración de los efectos psíquicos que puede desencadenar cualquiera de las patologías directamente asociadas al amianto, tendremos que desbordar el ámbito puramente laboral, cuando ya no es el propio trabajador, sino su familia, quienes vienen a resultar afectados por tal tipo de dolencias, especialmente en el caso de mesotelioma, por su trágico perfil.

La irrupción en el seno familiar, de estas situaciones, determinan un trastorno generalizado, un desequilibrio económico y de los roles respectivos, con secuelas psíquicas que pueden arrastrarse durante muchos años, y que a veces aflorarán por la vía de la somatización. Vidas humanas, también truncadas o anuladas para con lo que habría sido su normal desenvolvimiento y realización.

Son las víctimas invisibles e indirectas del amianto, que no encontraremos recogidas en ninguna clase o tipo de estadística. Ver: Hax (2003).

Paradójicamente, los cuidados paliativos silenciosamente dispensados por los solícitos familiares, donde no llegan ni el Estado ni los empleadores, contribuyen involuntariamente a la **invisibilidad social** de unos padecimientos que a veces incluso son ocultados en el ámbito estrictamente privado, como si de una lacra propia, reprochable, se tratase. Véase, al respecto, las varias referencias bibliográficas que incluimos, correspondientes a la autoría, singular o colegiada, de Lucila Scavone.

Esa invisibilidad, en una fuerte proporción de casos, cabe relacionarla, no con la detección de los casos de mesotelioma, sino en su atribución a la exposición al amianto, y con el consecuente reconocimiento del derecho de indemnización de las víctimas.

En las víctimas de mesotelioma por exposición al asbesto, el **aislamiento social** que se genera por su condición, es un sentimiento exteriorizado en la medida en que se les permite darles oportunidad de poder expresarlo, y así se pone de manifiesto en el trabajo de Hughes & Arber (2008). Por ello es tan importante cualquier iniciativa orientada a poner remedio paliativo a ese penoso desamparo.

En Chapple et al. (2004), los autores analizan, tal y como se expresa en el propio título del artículo, “el estigma, la vergüenza y la culpa que experimentan los pacientes con cáncer de pulmón”, a consecuencia de la implicación del tabaquismo, pero con afectación incluso de aquellos pacientes que jamás fumaron, o que dejaron de hacerlo muchos años antes de contraer la enfermedad. Entre los alcanzados por esa secuela psicológica, indudablemente, cabe incluir a quienes enfermaron como consecuencia de una exposición al asbesto, sobre todo, en quienes participaron del hábito de fumar.

Un interesante estudio –Östlund et al. (2008)- se ocupa de la salud mental de los familiares cuidadores de los enfermos de cáncer de pulmón (incluyendo, por consiguiente, también a los que lo han padecido a causa de la exposición al amianto), una cuestión que no suele ser considerada ni científica, ni legalmente, en su velada realidad.

Hay otro aspecto también poco atendido, en todo este asunto, y que no es otro que la falta de reconocimiento social de la etiología de los padecimientos soportados por quienes, a causa de ellos, ya estaban angustiados. Por lo que respecta a España y a las patologías asociadas con la exposición laboral al amianto, las cifras de las estimaciones, son espectaculares.

En García-Gómez et al. (2014), en un trabajo titulado “Cánceres profesionales relacionados con el amianto, compensados bajo el Sistema Nacional español de Seguro, 1978-2011”, los autores concluyen que las tasas del sub-reconocimiento, fueron de un **93,6%** estimado (varones) y del **99,7%** (mujeres), para el mesotelioma pleural, y del **98,8%** (hombres), y **100%** (mujeres), para el cáncer de pulmón y de los bronquios. Esto datos fueron expuestos personalmente por nuestra parte, durante nuestra intervención pública, en Roma, en el pasado mes de noviembre de 2014, en una de las sedes de la Cámara Baja del Parlamento italiano, ante un público constituido mayormente por abogados y otros expertos en la lucha contra el amianto, activistas, dirigentes de asociaciones de víctimas, etc... En nuestra condición de orador, tuvimos ocasión de apreciar el impacto que tales cifras causaban. A mayor falta de reconocimiento social de la índole del padecimiento soportado, mayor angustia y pesimismo por parte del afectado, y de su entorno familiar.

El más renombrado caso de suicidio, entre las personas expuestas al amianto, ha sido, sin duda, el de Eduardo Miño Pérez, que se quemó “a lo bonzo”, tras auto-infringirse una gran lesión por arma blanca; a su memoria se homenajea en una de las dedicatorias de nuestro libro «**Amianto: un genocidio impune**» (Málaga, 2014. Ediciones del Genal).

En Kazan-Allen (2013), en el trabajo titulado “Belgium's Asbestos Killing Fields”, y en el artículo titulado “El pirómano bombero. Poniendo al zorro a cuidar el gallinero” – Puche (2013)-, ambos incluidos en nuestra bibliografía, se incluye un plano de los alrededores de la fábrica de amianto-cemento de Kappelle-op-den-Bos, Bélgica, con la señalización de los casos de decesos originados por el amianto; entre las varias especificaciones incluidas, está la correspondiente a “**suicidios** de víctimas ocupacionales”.

## **Conclusiones**

Nuestra propuesta es la de que se precisen estudios epidemiológicos que no estén referidos meramente a los ya afectados por las patologías relacionadas con la exposición al asbesto, sino que abarquen a todos los que lo han estado, tanto ocupacionalmente como en razón de haber cohabitado con familiares que trabajaron con amianto. En ese grupo, se investigaría la tasa de suicidio, de intentos de realizarlo, y de estados depresivos más o menos graves. Todo ello, bajo la perspectiva de la hipótesis de que, por la vía de las perturbaciones originadas en el sistema inmunitario por la acción del amianto, se haya podido incurrir en situaciones que cabe englobar bajo el rubro de «**somatización inversa**».

Esto puede hacerse, básicamente, de dos formas, cada una con sus respectivas ventajas e inconvenientes. Se puede hacer la comparación respecto de la normalidad, a través del contraste con un grupo de control (lo cual se presta a poder aislar mejor a la variable estudiada), o bien por referencia a los datos estadísticos correspondientes a la población general. Nuestra opinión se decanta preferentemente por esta última opción, por dos motivos. En primer lugar, por una cuestión de economía de presupuesto, un factor muy a considerar en los momentos presentes. En segundo lugar, porque si ya es bastante complicado conseguir la colaboración, para este tipo de estudios, cuando se recurre a quienes están ya involucrados en el problema, mucho más difícil es conseguirlo, respecto de un grupo de control, ajeno al mismo, y que al propio tiempo pueda resultar idóneo, por su similitud al grupo de estudio, con la excepción de la variable estudiada, la exposición al asbesto.

Al propio tiempo, y también por razones de economía, tanto de presupuesto como de esfuerzo organizativo, estimamos que un estudio de esta índole, debe ampliarse hasta abarcar a otras cuestiones relacionadas con la exposición al amianto, y que a nuestro parecer no han sido suficientemente investigadas mediante estudios epidemiológicos. Parece más fácil obtener la conformidad de los encuestados, para un único cuestionario y comprobaciones pertinentes, para todas las cuestiones a plantear, con un único esfuerzo organizativo, y obteniendo simultáneamente todos los resultados buscados, que no, alternativamente, implementar lo mismo, repetidamente, para cada una de las indagaciones que se pretenden.

Por ello, es nuestro propósito, en un próximo trabajo, abordar en todo su conjunto esos estudios epidemiológicos –con el eventual complemento de alguna indagación histopatológica, como oportunamente explicaremos-, e incluyendo en el mismo el objetivo señalado en el presente artículo, en relación con la «**somatización inversa**».

## Bibliografía

Se facilita seguidamente enlace de acceso a fichero Dropbox, con la misma:

<https://www.dropbox.com/s/delsap8b6oiwgr2/Bibliograf%C3%ADa.Amianto%20y%20somatiz.doc?dl=0>

## Notas

<sup>1</sup> Tai et al. (2006), Seki et al. (2010), Hansen et al. (2010), Higashihara et al. (2009), Lokaj & Krivan (2008), Radulescu et al. (2007), Monsieur et al. (1995), Müssig et al. (2007), Nakazato et al. (2006 -2 ref.-), Griva & Kubánek (2002), Tho & Ferry (2005), Katsuragi et al. (2004), Karthik et al. (2004), Günther et al. (2003).

<sup>2</sup> Bady et al. (1992), Brueck et al. (2004), Clouston et al. (1992), Erlington (1992), Fujii et al. (1999), Gilbert et al. (1992), Hennemann et al. (1993), Hiasa et al. (2003), Honoki et al. (2003), Jiang et al. (2002), Jover et al. (2002), Kawahara et al. (1994), Kleopa et al. (2000), Mason et al. (1997), Moon et al. (1999), Nagashima et al. (2003), Newsom-Davis (2004), Nishimura et al. (2006), Ohkubo et al. (1994), O'Neill et al. (1988), Pou Serradell et al. (1992), Rozsa et al. (2008), Schlösser et al. (1995), Seki et al. (2006), Shimamura et al. (2000), Struthers (1994), Sugie et al. (2001), Takamori (1999), Takamori et al. (2000), Tannier et al. (1988), Tokat et al. (2005), Tsukiji et al. (2004), Wang et al. (2006), Wataya et al. (1998), Yamada et al. (1990), Zambelis et al. (2004), Zenone et al. (1993).

<sup>3</sup> Anderson et al. (1988), Bhatia et al. (2003), Bolla & Palmer (1997), Clouston et al. (1992), Fujii et al. (1999), Greenlee et al. (1986) & (1992), Jaeckle et al. (1985), Mason et al. (1997), Mehdi & Ko (2006), Nakashima et al. (1999), Ohkubo et al. (1994), Peterson et al. (1992), Rees (2006), Sabater et al. (2008), Scheid et al. (2006), Seki et al. (2006), Shimamura et al. (2000), Teijo (2007).

<sup>4</sup> Abel et al. (2001), Alamowitch et al. (1997), Amir & Galbraith (1992), Anderson & Barber (2008), Bak et al. (2001), Bakheit et al. (1990), Bergmann & Gullotta (1990), Brashear et al. (1991), Brennan & Craddock (1983), Cakirer (2002), Camara & Chelune (1987), Chen et al. (1998), Cohen et al. (1993), Corsellis et al. (1968), Dabbeche et al. (2005), Dalmau et al. (1992), Delsedime et al. (1984), den Hollander et al. (1989), Domingo et al. (1985), Dropcho (1996), Fischer et al. (2004), Foster & Caplan (2009), Frommer et al. (1993), Ghosh et al. (2007), Gil Ortega et al. (2004), Graus et al. (2001), Gultekin et al. (2000), Hart et al. (1998), Henson et al. (1965), Humayun Gultekin et al. (2000), Hsu et al. (1999), Kaniecki & Morris (1993), Kleopa et al. (2000), Lawn et al. (2003), Markham & Abeloff (1982), Martin et al. (1996), Munshi et al. (2005), Nakahama et al. (1990), Pach (1994), Pagenstecher et al. (1994), Probst-Cousin et al. (1997), Rosenfeld & Dalmau (2007), Sorensen (1984), Tandon et al. (1988), Touzé et al. (1998), Veilleux et al. (1990), Voutsas et al. (2008), Wani et al. (2001), Yahr et al. (1965), Yoshioka et al. (1993), Zuliani et al. (2007).

<sup>5</sup> Pires et al. (2010), Pierre et al. (2009), Marel et al. (2009), Halloul et al. (2009), Xiao et al. (2009), Lanuti et al. (2009), Sakaguchi et al. (2009), Rahimi-Rad & Eishi (2009), Arinc et al. (2010), Barquero-Romero et al. (2008), Landis et al. (2009), Da Ines et al. (2008), Warren et al. (2008), Greillier et al. (2008), Plekker et al. (2008), Thammakumpee et al. (2007), Colkesen et al. (2007), Sarkar et al. (2007), Salmi et al. (2007), Saeki et al. (2007), Baltayiannis et al. (2005), Nunnelee (2007), Tai et al. (2006) & (2007), Saeed et al. (2006), Mose et al. (2006), Iwasaki et al. (2006), Kato et al. (2006), Beran (2006), Fukuda et al. (2006), Vretzakis et al. (2006), Rice et al. (2006), Kanani & Drachman (2006), Eren et al. (2006), Ito et al. (2005), Bulbul et al. (2005), Khalil et al. (2004), Reechaipichitkul & Thongpaen (2004), Wierecky & Bokemeyer (2005), Gowda et al. (2004), Nakamura & Kato (2004), Oztürkcan et al. (2003), Greillier et al. (2004), Urruticoechea et al. (2004), Lequaglie et al. (2003), Selçuk & Firat (2003), García Mónaco et al. (2003), de Gregorio Ariza et al. (2003), Rowell & Gleeson (2002), Christodolou et al. (2002), Kvale et al. (2003).

<sup>6</sup> Ando et al. (2003), Bedikian et al. (1978), Blanc et al. (2004), Caine et al. (2002), de la Iglesia Fanjul & Alonso Rodríguez (2006), Edoute et al. (1997), el-Shami et al. (2007), Frazer et al. (2005), Fujishima et al. (1994), Guinn et al. (1973), Kraft et al. (2002), Hanazono et al. (1989), Herrera de Pablo et al. (2004), Martín (2007), Martín-Martorell et al. (2007), Oyama et al. (2009), Rogers et al. (1987), Royter & Cohen (2006), Scozzafava et al. (2006).

<sup>7</sup> Adamus (2009), Adamus et al. (1993) & (1996), Arés-Luque et al. (2007), Asproudis et al. (2005), Bidegain et al. (2005), Boghen et al. (1988), Buchanan et al. (1984), Cross et al. (2003), de la Sayette et al. (1998), De Potter (1998), Dot et al. (2005), Eichen et al. (2001), Folga et al. (1998), Grunwald et al. (1985) & (1987), Ing et al. (1996), Jacobson et al. (1990), Kashiwabara et al. (1999), Khan et al. (2006), Kobayashi et al. (2007 -2 ref.-), Kornguth et al. (1982) & (1986), Loscos Arenas et al. (1999), Luiz et al. (1998), Malik et al. (1992), Margolin et al. (2008), Martínez Piñero et al. (1999), Matsubara et al. (1996 -2 ref.-), Maturi & Purvin (2008), Murakami et al. (2007), Murphy et al. (1997), Ohguero et al. (1997) & (2002), Oohira et al. (1993), Pillay et al.

(1984), Polans et al. (1995), Salgia et al. (1998), Sheorajpanday et al. (2006), Sobottka et al. (2000), Stanford et al. (1995), Takahashi et al. (2008), Teijo (2007), Thambisetty et al. (2001), Thirkill (1996), Thirkill et al. (1989), (1992) & (1993), Toribio-García et al. (2007), Van Der Pol & Planten (1987), Wabbels et al. (2004), Yamaji et al. (1996).

8 Ansari et al. (2004), Gazic et al. (2005), Gill et al. (2003), Hirano et al. (2007), Inoue et al. (1989), Kleinig et al. (2009), Martin et al. (2006), Nemoto et al. (1992), Nokura et al. (2006), Noto et al. (2009), Oh et al. (1997), Pieta et al. (2007), Rozsa et al. (2008), Sodhi & Stoller (2010), Thomson et al. (2006), Yamada et al. (1990).

9 Arao et al. (1988), Barrière (1975) & (1984), Boyce & Harper (2002), Braverman (2002), Chung et al. (2006), De Bersaques & Dockx (1974), Higgins & du Vivier (1992), Hyde & Hyde (1974), Ishihara (1988), Kurzrock & Cohen (1995), Moore & Devere (2008), Mori (1988), Newbold (1970), Nishiyama (1991), Pipkin & Lio (2008), Ridgway (1978), Sabir et al. (1999), Thomas & Schwartz (2005), Weismann (2000).

10 Dan Boghen et al. (1988), Cohen et al. (1993), Cosar-Alas Rusen et al. (2007), Cross et al. (2003), Dalmau et al. (1992), de la Sayette et al. (1998), Fujii et al. (1999), Gazic et al. (2005), Heidenreich et al. (1995), Hennemann et al. (1993), Kawahara et al. (1994), Khouatra et al. (1997), Kleining et al. (2009), Kleopa et al. (2000), Lee et al. (2008), Manji et al. (1990), Margolin et al. (2008), Martin et al. (2002), Mason et al. (1997), Mouallem et al. (2003), Nagashima et al. (2003), Nevius & Friedman (1959), Nishimura et al. (2006), Ohara et al. (2007), Ohkubo et al. (1994), Pou Serradell et al. (1992), Rozsa et al. (2008), Seki et al. (2006), Shimamura et al. (2000), Sugie et al. (2001), Tannier et al. (1988), Teijo (2007), Thambisetty et al. (2001), Touzé et al. (1998), Veilleux et al. (1990), Yoshioka et al. (1993), Gowda et al. (2004), Tai et al. (2006), Da Ines et al. (2010), Miyajima et al. (2006), Nakashima et al. (1999).