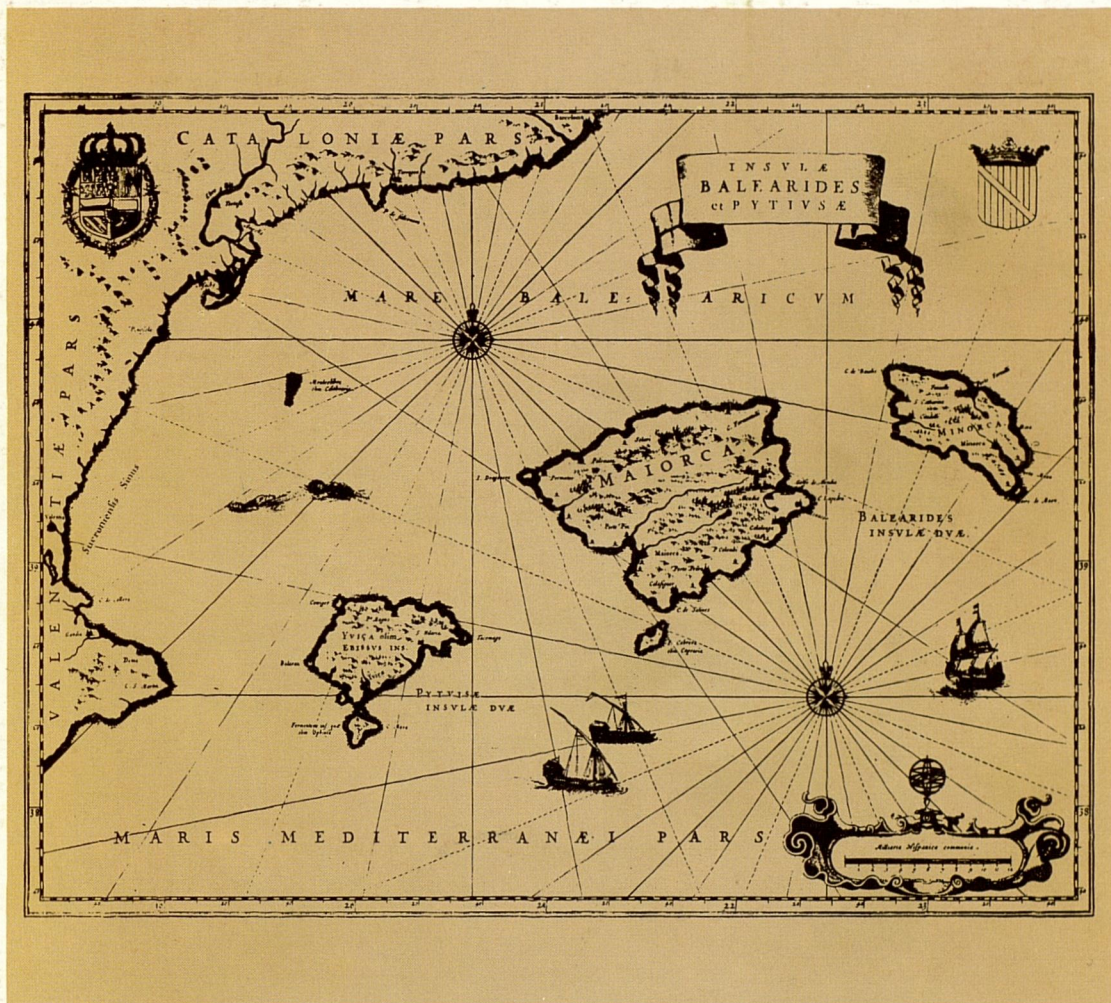


# Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA



CON LA COLABORACION DE LA CONSELLERIA DE SANIDAD DEL GOBIERNO  
DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE LAS ISLAS BALEARES



# Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

---

Volumen 8, Número 1

Enero/Abril 1993

---

**Presidente**

José Tomás Monserrat

**Director:**

José M.<sup>a</sup> Rodríguez Tejerina

**Secretario de redacción:**

José Alfonso Ballesteros Fernández

**Redactores:**

Miguel Llobera Andrés  
Guillermo Mateu Mateu  
Antonio Montis Suau  
Carlos Viader Farré  
Juan Buades Reinés  
Miguel Roca Bennasar

**Comité Científico**

Juan Manera Rovira, Santiago Forteza Forteza, Bartolomé Darder Hevia,  
Miguel Manera Rovira, Bartolomé Mestre Mestre, Pedro Aguiló Aguiló,  
Santiago Luelmo Román, Miguel Munar Qués, Juana M.<sup>a</sup> Román Piñana,  
Nicolás Pascual Piris, Arnaldo Casellas Bernat, Bartolomé Cabrer Barbosa,  
José Miró Nicolau, Feliciano Fuster Jaume, Bartolomé Anguera Sansó,  
Bartolomé Nadal Moncada, Miguel Muntaner Marqués

CON LA COLABORACION DE LA CONSELLERIA DE SANIDAD DEL GOBIERNO  
DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE LAS ISLAS BALEARES

---

**Redacción:**

Morey, 8. Teléfono: 72 12 30. 07001 PALMA DE MALLORCA.



# Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

## SUMARIO

- Editorial** La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca y las denuncias judiciales contra médicos.  
5
- Premio** Diagnóstico de las enfermedades genéticas mediante análisis molecular del ADN: fibrosis quística de páncreas en Baleares.  
B. Jaume Roig  
7
- Original** Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años.  
M. Caso Señal, J. Cartañá Benet, A. Alomar Rotger, L. Gijón García  
26
- Original** Genética y Pediatría.  
J.M.<sup>a</sup> Román  
34
- Original** SIDA: Epidemiología y dermatopatías asociadas.  
J. Gutiérrez de la Peña, M. Tomás Salvá  
40
- Original** Prevalencia de los marcadores serológicos de las hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca.  
M. Servera, M. Lluch, E. Guasp, M. Leyes  
47
- Historia** Elogio y diatriba de la leche.  
J.M.<sup>a</sup> Rodríguez Tejerina  
50
- Noticias**  
53
- Programa Científico del Curso 1993.**  
54
- Premios para el Curso 1993**  
55



## Editorial

# La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca y las denuncias judiciales contra médicos

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, consciente de su misión científica de procurar una medicina de calidad en esta Comunidad Autónoma de Baleares, observa con inquietud las frecuentes denuncias contra médicos y valora la repercusión que ello tiene en la práctica clínica.

Las denuncias contra médicos por supuestos errores, mala praxis o negligencia, pasan hoy por una progresiva incidencia jamás alcanzada. Ello obliga a sopesar el problema en un intento de evaluar las consecuencias sanitarias y sociales.

El ambiente médico está ciertamente enrarecido por esta circunstancia y es frecuente observar entre nuestros profesionales —aún entre los más experimentados— una actitud de alerta angustiada que redundará negativamente en su trabajo al socavar aquella serenidad de espíritu que es imprescindible para enfrentarse a la enfermedad. El miedo a una denuncia ante un resultado simplemente negativo, sin que concurran el error o la negligencia, hace que se tomen actitudes defensivas.

La medicina es una ciencia biológica y por tanto poco exacta y un mismo tratamiento es exitoso en unos casos y en otros fracasa. No existe un dominio biológico pa-

ranonable a una verdad matemática y de ahí surgen problemas sociales. El hombre de hoy, que da culto a la técnica, es incapaz de curar una simple gripe en menos de cinco días, mientras puede ver en directo un espectáculo que ocurre a miles de kilómetros. Y frente a esto, que es un ejemplo simplista, la debilidad humana busca un responsable. Un culpable. Y son el médico o el sistema sanitario los objetivos a batir. El materialismo social, la falta de escrúpulos de ciertos profesionales de la abogacía, una deleznable prensa sensacionalista y ciertas actitudes negligentes de contados médicos, hacen que las denuncias se generalicen y sea el colectivo médico, quien, de forma indiscriminada, padezca las consecuencias. La amenaza de una denuncia fundada o infundada, pende constantemente sobre todo médico que trata enfermos y la sombra del descrédito profesional planea sobre él, aun en el caso de ser absuelto. Esto condiciona una actitud defensiva y se ejerce una medicina defensiva.

La «medicina defensiva» es aquella que antepone lo legal a lo clínico. Aquella cuya finalidad continúa siendo el curar, pero que se ejerce como si de cada acto médico derivase un conflicto judicial. El enfermo es tratado como un futuro denunciante, del que es preciso defenderse y la enfermedad se torna una figura judicial.

Así las cosas, el humanismo, la relación médico-enfermo y aun la misma cortesía entre personas se endurece, y sólo queda lo formal y lo externo. El acto médico se convierte en algo peligroso y se toman todo tipo de medidas que redundan, por un lado, al encarecimiento de la medicina hasta extremos económicos insoportables, y por otro, en esas listas de espera hospitalarias tan desesperantes para el enfermo como éticamente censurables para el sistema sanitario. Y todo este deterioro conduce a una asistencia mediocre. Se pierde el sentido hipocrático y se abraza el sentido judicial. Y si la judicialización es el fracaso de toda relación entre personas, también lo es para la medicina.

Esta Real Academia de Medicina no aboga

en absoluto por la impunidad institucional de los médicos, pues por el contrario considera que el asumir las responsabilidades derivadas de los propios actos enaltece al médico que así procede. No pretende disuadir del legítimo derecho que tiene un

paciente a resarcirse del perjuicio que un acto médico le ha infligido. Simplemente lanza a la opinión pública el grave peligro médico y social que supone el ejercicio de una «medicina defensiva» a ultranza, y los perjuicios que de ella se derivan.

de Medicina y  
Cirugía de Palma  
de Mallorca y las  
denuncias  
judiciales contra  
médicos

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, consciente de su misión esencial de procurar una medicina de calidad en esta Comunidad Autónoma de Baleares, observa con inquietud las recientes denuncias contra médicos y valore la repercusión que ello tiene en la práctica clínica.

Las denuncias contra médicos por su parte, los errores, mala praxis o negligencia, ya sea hoy por unos progresivos incidentes, más alejados. Ello obliga a soportar el problema en un intento de evaluar las consecuencias sanitarias y sociales.

El ambiente médico, está ciertamente entorpecido por esta circunstancia y se favorece observar entre nuestros profesionales — aún entre los más experimentados — una actitud de alerta angustiosa que reduce negativamente en su totalidad al socavar aquella serenidad de espíritu que es imprescindible para enfrentarse a la enfermedad. El miedo a una denuncia ante un resultado simplemente negativo sin que concuerde el error o la negligencia, hace que se tomen actitudes defensivas.

La medicina es una ciencia biológica y por tanto poco exacta y un mismo tratamiento es exitoso en unos casos y en otros fracasado. No existe un dominio absoluto de

de la medicina y frente a ella, que es un ejemplo esencial de la debilidad humana puesta en evidencia. Un médico. Y así, el médico o el sistema sanitario por el que vive a partir. El metabolismo social, lo que de los escritos de ciertos profesionales de la sanidad, una descripción precisa, seriosa y clara, estas actitudes negligentes de ciertos médicos, hacen que las denuncias se generalicen y sea el colectivo médico, pues de forma colectiva, que se vea afectado. La sanidad, no una denuncia fundada o infundada, puede constantemente sobre todo médico que trata enfermos y se somete del deber profesional. El caso de ser abogado. La sanidad, una actitud defensiva y se genera una práctica defensiva.

La medicina defensiva es aquella que intenta no ir a la clínica. A través de la libertad continúa siendo el caso, pero que se ejerce como si de un médico defensor un conflicto judicial. El enfermo es tratado como un futuro demandante del que se precisan defensas y la enfermedad se trata una ligera lesión.

Así las cosas, el tratamiento, la relación médico-enfermo y con la misma consecuencia, personas se involucran y sólo que de la formal y lo externo. El acto médico se convierte en algo negativo y se limitan todo tipo de medidas que redunda, por un lado, el encorsetamiento de la medicina frente a ciertos problemas insosolubles y por otro, en esas leídas de espaldas hospitalarias tan desaseadas para el enfermo como elictamente de algunas para el sistema sanitario. Y todo este fenómeno conduce a una sistematizada medida. Se pierden el sentido médico y se dedica el sentido judicial. Y si la judicialización es la fuente de toda relación entre personas también lo es para la medicina.

Esta Real Academia de Medicina y Cirugía



# Diagnóstico de las enfermedades genéticas mediante análisis molecular del ADN: fibrosis quística de páncreas en Baleares

B. Jaume Roig\*

## Prólogo

Desde que el médico Andrés Vesalio en 1543 edita su obra *Humani Corporis Fabrica* diseñando el primer mapa anatómico del ser humano y calificando a nuestro cuerpo como *Terra Incognita* se han sucedido en las ciencias biomédicas grandes y espectaculares avances, los cuales están permitiendo poder hablar hoy en día del descubrimiento de una nueva cartografía y con ello de un nuevo mapa, el mapa genético humano.

Así pues, en estos últimos años, se han visto beneficiadas, de forma especial, las áreas del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas enfermedades gracias precisamente al gran desarrollo que dentro de la Genética Humana ha protagonizado la Biología Molecular.

De esta forma, desde que en los años cincuenta se descubre el ADN, llamado por algunos el hilo de la vida, no transcurre un largo período de tiempo sin que se produzcan nuevos descubrimientos que nos permitan avanzar aún más en el íntimo co-

nocimiento del mensaje genético, normal y patológico, guardado celosamente en el núcleo celular.

Hoy, a las puertas de un nuevo milenio el estudio de la patología molecular en colaboración con todas las disciplinas biomédicas supone pues una gran esperanza para la erradicación y posible terapia de las enfermedades que padece el ser humano.

## Introducción

La Fibrosis Quística de Páncreas (FQ) o Mucoviscidosis es la más frecuente de las enfermedades autosómicas recesivas en la población caucásica presentando una incidencia media de 1/2.500 recién nacidos vivos.

La gran mayoría de los pacientes sufren trastornos digestivos y nutricionales, lo que provoca una marcada deficiencia ponderal y estatural, si bien son las infecciones y complicaciones respiratorias recidivantes el principal factor que contribuye no sólo a múltiples hospitalizaciones sino a la morbilidad y mortalidad a largo plazo. En 1985 se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22-q31) el locus FQ, siendo en 1989 cuando, gracias al empleo de diversos marcadores moleculares, es aislado, identificado y caracterizado el gen FQ, su producto proteico así como las principales mutaciones responsables de la enfermedad lo que ha abierto una vía a nuevos progresos y a una mejoría del pronóstico y calidad de vida del afecto.

## Aspectos históricos

Aunque se tienen referencias anteriores de casos que presentaban signos clínicos compatibles con la mucoviscidosis o enfermedad fibroticoquística del páncreas desde principios de siglo, como la observación de las típicas lesiones pancreáticas de la enfermedad, Fanconi quien en 1936 reconoce a la FQ como una única entidad clínico-patológica al referirse a ella en su

---

\* Licenciado en Ciencias Biológicas.

artículo *Síndrome celíaco con fibromatosis quística-pancreática congénita y bronquiectasis*.

En 1938, D. Andersen del Babies Hospital de Nueva York realiza la primera descripción detallada de las principales características clínicas y anatómicas de la FQ, denominándola *fibrosis quística del páncreas* basándose en el estudio patológico de tres series de casos: a) niños fallecidos por obstrucción neonatal, b) niños con diarrea crónica fallecidos por bronconeumonía en los primeros meses de vida y c) niños fallecidos en los primeros años de la adolescencia por enfermedad pulmonar crónica. Simultáneamente a las observaciones descritas por D. Andersen se describen otras series de niños con idénticos cambios patológicos.

Con la observación del importante papel que tiene en muchos de los síntomas de la FQ la producción de un mucus extremadamente viscoso que colapsa los conductos de diferentes órganos y glándulas se denomina a la enfermedad *mucoviscidosis*. Un gran avance en el conocimiento de los diferentes aspectos de la FQ se produce cuando, en 1947, durante una intensa ola de calor en Nueva York los individuos afectados sufren severos episodios de agotamiento y postración. Para intentar explicar este fenómeno Di Sant' Agnese y cols. en 1953 observan un marcado descenso de los niveles de cloro y sodio en el suero, así como un aumento de las concentraciones de dichos iones en el sudor de los enfermos FQ. Estas observaciones fueron de gran ayuda en el diagnóstico de la enfermedad cuando se demostró la existencia de anomalías en muchas glándulas exocrinas en pacientes con mucoviscidosis.

El término mucoviscidosis que se hace popular en América del Norte y Francia irá evolucionando hasta convertirse en la década de los años sesenta en *fibrosis quística* que es actualmente la forma más usada para referirse a esta concreta patología genética.

## Aspectos clínicos

### Fisiopatología

Los principales signos clínicos de la FQ (íleo meconial, signos respiratorios, signos digestivos...) son debidos principalmente a dos anomalías:

- La producción de un mucus extremadamente viscoso con elevadas concentraciones de albúmina, iones calcio y glicoproteínas que causa la obstrucción de diversos *ductus* en ciertos órganos, dependiendo del órgano involucrado los cambios patológicos que se produzcan.

- La secreción electrolítica anormal a nivel de las glándulas sudoríparas de la piel que supone un marcado incremento de la concentración de iones cloro, sodio y en menor grado de potasio en el sudor de los afectados. En los niños no afectados de FQ, el cloro y el sodio del sudor son, en gran parte, reabsorbidos al fluir hacia la superficie cutánea resultando un sudor que es hipotónico (< 40-50 mEq/l de cloro y sodio). Sin embargo, en los pacientes con FQ la reabsorción de estos iones a su paso a través del conducto excretor desde el fondo de las glándulas sudoríparas hacia el exterior de la piel está alterada por lo que se produce un sudor con alta concentración de estos iones (> 60 mEq/l).

En los individuos afectados de FQ se observa así un elevado número de anomalías en ciertos procesos celulares. Estas anomalías se deben mayoritariamente a un inadecuado funcionamiento de ciertos tejidos epiteliales, en particular del sistema respiratorio, los asociados al sistema digestivo así como aquellos de las glándulas sudoríparas y salivares. Se ha sugerido que las deficiencias en el transporte de iones inorgánicos y de agua a través de las estructuras epiteliales pudiera ser responsable de la acumulación de secreciones de moco viscoso en las superficies epiteliales. Si bien no existen evidencias claras de la función del agua en dicho proceso, han sido demostradas anomalías en los procesos de transporte transepitelial a par-

**TABLA I**  
**FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**

Órgano	Disfunción secretora	Manifestaciones clínicas
Glándulas sudoríparas	Elevadas concentraciones de sodio y cloro en el sudor	Hiponatremia Hipocloremia
Intestino		
a) recién nacido	Meconio viscoso	Íleo meconial con obstrucción intestinal
b) infancia y adulto	Masas mucofecales espesas	Fuertes dolores intestinales
Páncreas	Espesamiento y precipitación de secreciones pancreáticas con obstrucción de canales pancreáticos	Ausencia de enzimas pancreáticas Malabsorción Heces voluminosas
Hígado	Deficiencia de insulina Espesamiento y precipitación de bilis en el sistema biliar	Intolerancia a la glucosa Cirrosis focal biliar (riñón apergaminado)
Glándulas salivares	Espesamiento y precipitación de secreciones salivares en los conductos de las glándulas salivares submaxilares y sublinguales	Fibrosis parcial de las glándulas salivares
Nariz	Pólipos nasales	Obstrucción del flujo de aire nasal
Pulmones	Producción de moco viscoso en bronquios y bronquiolos	Infección Bronquiectasis
Sistema reproductivo		
a) hombre	Secreciones viscosas en tracto genital durante el desarrollo embrionario causa la no formación de los conductos de Wölff	Esterilidad
b) mujer	Dilatación de las células epiteliales endocervicales	Fertilidad disminuida

tir de muestras de tejidos epiteliales de pacientes FQ.

Ya en 1953 se observó que los pacientes FQ presentaban una concentración de ciertos electrolitos del sudor muy elevada en relación a los individuos no afectados. En 1983 se realizan estudios de microdissección y microperfusión en los *ductus* de las glándulas sudoríparas mostrando éstas una diferencia en la permeabilidad del cloro de hasta 40 veces entre los individuos FQ y los individuos control.

En posteriores estudios fueron además descritas anomalías en los potenciales bioeléctricos en las citadas glándulas de los afectados FQ. Y, si bien se creyó en un principio que estas anomalías eran debidas únicamente al transporte del sodio se comprobó más tarde que eran alteraciones en la permeabilidad al cloro lo que podría explicar básicamente los contrastados valores de potencial bioeléctrico hallados en el epitelio de diferentes tipos de

tejidos, hecho que se ha podido comprobar a partir de cultivos de células en monocapa del epitelio traqueal de pacientes FQ. Como defecto fisiológico adicional se identifica, junto con la reducida permeabilidad al cloro, una pérdida de respuesta secretora frente a los estímulos  $\beta$ -adrenérgicos.

Ulteriormente se demuestra que las células epiteliales de los individuos FQ están caracterizadas por una regulación alterada en el canal del ión Cl<sup>-</sup> que se halla en la membrana apical de las células epiteliales respiratorias y secretoras. Esta alteración supone la pérdida de la activación del canal cloro a través de la vía reguladora del AMP cíclico (AMPc) y es la base del descenso de la secreción y reabsorción electrolítica en el epitelio de los individuos FQ.

Con la caracterización en 1989 del gen FQ y su producto, la proteína CFTR (de *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Re-*

gulator) algunos autores señalan que en los afectos FQ dicha proteína presenta disfunciones, base de las anomalías fisiológicas de dicha enfermedad. Así, la proteína CFTR podría ser bien el canal de transporte para el propio ión Cl<sup>-</sup> o un regulador del citado canal. Sin embargo, recientes investigaciones enfocadas a la posible terapia génica de la FQ favorecerían la primera hipótesis al resaltar el rol de la proteína CFTR como el canal del transporte del ión cloro.

### Manifestaciones clínicas

La FQ es una enfermedad cuya severidad viene determinada básicamente por la afectación del páncreas y de los pulmones si bien la mayoría de órganos y sistemas se ven afectados (Tabla I).

### Aspectos genéticos y moleculares

La evaluación de la incidencia de la FQ se ha realizado en las últimas décadas gracias a los datos hospitalarios, a estudios anatomopatológicos o al registro sistemático de los casos. Aunque la FQ se ha descrito en casi todos los grupos étnicos es en la población blanca de origen europeo donde su incidencia media, calculada a partir de estudios epidemiológicos o detecciones neonatales es mayor siendo ésta en Europa y América del Norte aproximadamente de 1/2.000-1/2.500 recién nacidos vivos. En las poblaciones de origen judío, oriental o africano esta enfermedad es extremadamente rara.

Los padres de un individuo afecto de FQ, que no presentan hallazgos o síntomas de la enfermedad, son portadores obligados (heterocigotos) del defecto genético que origina el cuadro fisiopatológico característico de la FQ. El riesgo teórico de concebir nueva descendencia afecta (homocigotos afectos) se cifra en esta pareja en un 25 %, mientras que las probabilidades de

tener hijos sanos, sean éstos homocigotos sanos o heterocigotos (portadores) son respectivamente del 25 % y del 50 %.

La presencia de portadores en la población general, calculada mediante la Ley de Hardy-Weinberg a partir de la incidencia media de la enfermedad implica que 1/20 a 1/25 individuos de dicha población general es portador asintomático del defecto genético causante de la FQ.

El genoma humano haploide tiene una longitud total evaluada en aproximadamente  $3 \times 10^9$  pares de bases nucleotídicas. A lo largo de este material genético se encuentran distribuidos entre 500.000 y 100.000 genes de los cuales sólo se conocen algo más de 2.000. Hasta hace pocos años para el aislamiento e identificación de un determinado gen la *Genética clásica* requería obligatoriamente el previo conocimiento y caracterización del producto génico (proteína). Sin embargo, desde 1980, con el hallazgo de los polimorfismos de restricción o marcadores RFLP, se desarrolla una nueva metodología para la localización génica. Esta nueva estrategia, la llamada *Genética inversa* permite, gracias a estos marcadores genéticos o RFLP, por una parte el aislamiento del gen desconocido y por otra, a partir de éste, su producto génico.

### Marcadores genéticos

Un marcador genético es un polimorfismo del gen o de un segmento próximo al locus génico siendo los más utilizados los polimorfismos debidos a dianas de restricción.

Los polimorfismos de restricción o marcadores RFLP (de *Restriction Fragments Length Polymorphisms*) son polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción. Estos polimorfismos corresponden a cambios de bases en la secuencia del ADN a nivel de los puntos o dianas de restricción (puntos específicos de corte para un concreto enzima de restricción), siendo detectadas dichas modificaciones gracias al método de Southern que

muestra diferencias individuales en el tamaño de los fragmentos de restricción con un enzima y una sonda determinada. De esta forma, el ADN que no se expresa (80-90 % del genoma humano) puede estar sujeto cada intervalo de 200-500 pares de bases a mutaciones que no tienen consecuencia fenotípica ni clínica pero que sí afectan al punto de restricción reconocido por un determinado enzima de restricción. Estas variaciones tienen la importante característica de heredarse generación tras generación según las leyes de Mendel pudiéndose seguir su segregación en una determinada familia. De esta forma, la transmisión de un gen puede seguirse en una familia gracias al empleo de estos marcadores genéticos o RFLP que pueden ser tanto extragénicos (situados junto al gen) como intragénicos (situados en el interior del gen).

### **Localización cromosómica y génica de la FQ**

Con el hallazgo de los RFLP diversos grupos iniciaron la localización molecular del gen FQ a partir de grandes estudios familiares en los que se observaba la segregación y herencia de estos marcadores genéticos con el objetivo de hallar ligamiento genético entre un determinado marcador y el locus génico FQ evaluando estadísticamente las distancias genéticas de los diferentes marcadores y su posición respecto al gen FQ mediante el método de Lod-Score.

Los primeros resultados significativos fueron obtenidos por H. Eiberg en 1985 al observar ligamiento genético entre la enzima sérica polimórfica (arilesterasa) paraoxonasa (PON) cuya posición era en aquellos momentos desconocida y el locus FQ.

De ahí que el siguiente paso fuera, la localización del gen FQ por mapeo génico de PON o hallar nuevos marcadores que estuvieran ligados genéticamente, con el gen FQ y con PON simultáneamente.

Durante el mismo año se halla un nuevo RFLP denominado DOCRI-917 genética-

mente ligado al locus FQ. Dicho marcador se encuentra a una distancia génica de 15 cM del locus y a 5 cM de PON (1 cM =  $10^6$  pares de bases); R.G. Knowlton y cols. a finales del mismo año mediante el empleo de un banco de híbridos somáticos celulares localizan DOCRI-917 sobre el cromosoma 7.

En la misma época, se produce el descubrimiento de dos nuevos marcadores mucho más cercanos al gen FQ. En primer lugar, se observa el gran ligamiento entre el oncogen celular met y el gen FQ con una distancia génica entre ambos menor de 5 cM, hecho observado por R. White y cols. en un grupo de familias procedentes de Utah (EE.UU.). En segundo lugar, B.J. Wainwright halla ligamiento entre la sonda anónima pJ3.11 del cromosoma 7 y el gen FQ en familias procedentes del Reino Unido.

La localización subcromosómica de estos marcadores permite situar el locus FQ entre las bandas q22 y q31 del brazo largo del cromosoma 7 (Figura 1).

La disponibilidad de dos marcadores (met y pJ3.11) localizados a escasos centimorgans del gen FQ facilitó el seguimiento de la segregación de dicho gen en aquellas familias con un hijo previo afecto y del que se disponía de ADN para su análisis molecular, lo que permitió, indirectamente en ciertas familias, la posibilidad del diagnóstico prenatal y la detección de portadores del gen patológico.

En una búsqueda más precisa de la región cromosómica que circundaba el gen FQ fueron analizados otros marcadores que en algunos casos fueron más próximos al locus FQ.

El estudio en colaboración con otros grupos en series familiares procedentes de zonas geográficas muy distantes en el que se observaba que dos diferentes marcadores del cromosoma 7 segregaban muy cerca del gen FQ apoyaba la hipótesis realizada por G. Romeo de la homogeneidad genética de un único locus génico. Este estudio permitía, además, asegurar el gran ligamiento existente entre met y pJ3.11 con el gen FQ y la posición de éste entre

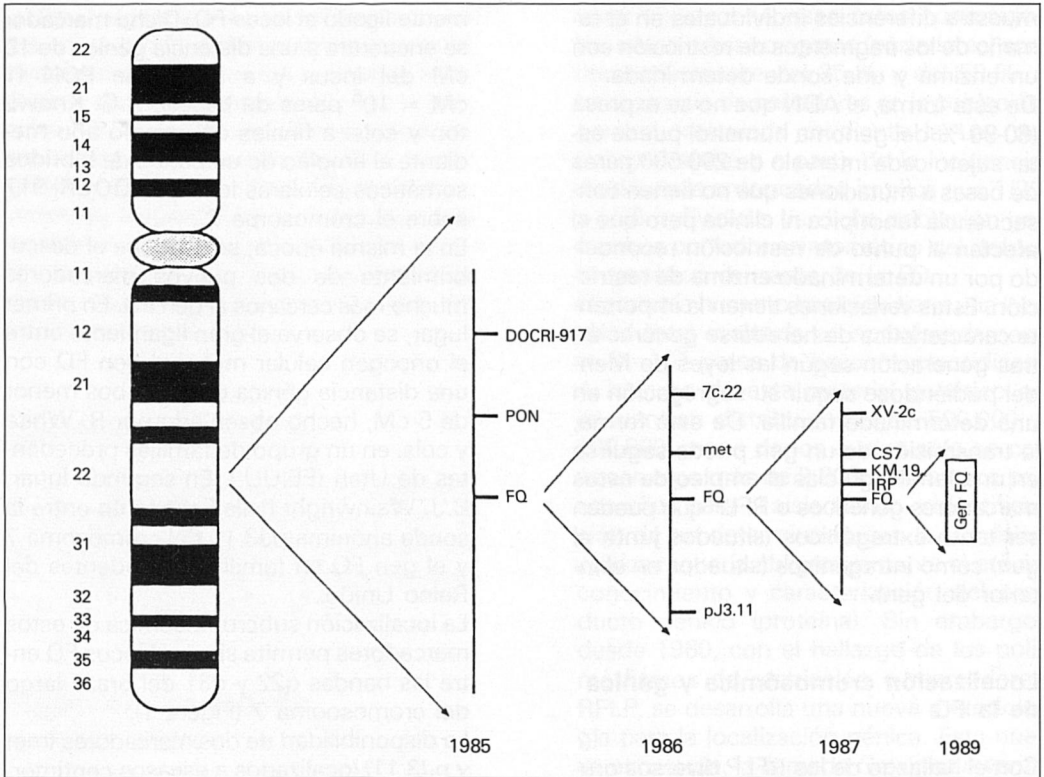


Figura 1. Principales etapas en la identificación y caracterización del gen FQ.

ambos marcadores (met-gen FQ-pJ3.11) (Figura 1).

Desde ese momento varios equipos focalizaron sus investigaciones sobre esta pequeña región del cromosoma 7 (7q22-q31) comprendida entre los dos marcadores met y pJ3.11 para intentar clonar el gen FQ. En 1987, X. Estivill (grupo del Pr. R. Williamson, *St. Mary's Hospital*, Londres) aísla los marcadores KM.19, XV-2 y CS.7 muy cercanos al gen FQ (menos de 0,1 % de recombinación) y en desequilibrio de ligamiento con él, es decir, un alelo del marcador estaba más asociado a un alelo del gen que lo estaría en una segregación al azar (Figura 1).

Este mismo grupo clona el gen IRP (de *Int Related Protein*) creyendo haber clonado el gen FQ. Más tarde se comprobó que este gen IRP codificaba para una proteína sin ninguna relación con la mucoviscidosis.

Es, sin embargo, en septiembre de 1989 cuando el grupo de colaboradores coordinado por L.C. Tsui (Canadá) y F.S. Collins (Estados Unidos) ponen en evidencia a partir del aislamiento de 258 secuencias específicas del cromosoma 7 la localización de dos de ellas (D7S122 y D7S340) en la región situada entre met y pJ3.11. Después de haber determinado su orden en el cromosoma mediante el método del campo forzado, estudian dicha región con la técnica del *paso a paso* (*chromosome walking*) que consiste en la clonación progresiva de pequeñas secuencias cromosómicas unas junto a otras. A esta metodología acoplaron la técnica del *salto* (*chromosome jumping*) que permite la clonación de grandes fragmentos cromosómicos eliminando aquellas secuencias no clonables.

Una vez aislados los clones requeridos se aplicó a ellos la técnica del *zoo-blot* para

determinar las secuencias codificadoras; esta estrategia molecular se basa en la comparación de la conservación, a lo largo de la evolución, de las secuencias codificadoras y la no conservación de las secuencias no codificadoras. De esta forma se hallaron cuatro zonas de homología interespecie. La primera zona, era una secuencia correspondiente a una alternancia de intrones y de exones, pero no podía tratarse del gen FQ ya que los estudios genéticos realizados en algunas familias recombinantes demostraban que el gen FQ se situaba obligatoriamente en la zona telomérica respecto al marcador genético KM.19, mientras que esta secuencia se hallaba situada en posición centromérica respecto al citado marcador. La segunda zona de homología se comprobó corresponder con el gen IRP. La tercera zona demostró una gran riqueza de residuos nucleotídicos CpG no específicos. Finalmente, la cuarta zona de homología puso en evidencia la presencia de una región de lectura acompañada de zonas CpG poco metiladas, que frecuentemente se hallan asociadas a la extremidad 5' de los genes funcionales. De ahí que esta cuarta zona de homología pudiera tratarse de un buen candidato para el gen FQ. Esta zona permitió posteriormente la obtención de un clon de 113 pares de bases del primer exón del gen FQ. A partir de ésta fue reconstituido su ADN complementario completo (6.129 pares de bases).

El gen FQ se describe, pues, formado por 27 exones localizados sobre 250 kilobases del genoma. Su producto es una proteína de 1.480 aminoácidos denominada CFTR (de *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) cuya secuencia indica su pertenencia a una superfamilia de proteínas de membrana.

El modelo hipotético de dicha proteína, elaborado a partir de su secuencia permite observar dos zonas: una de ellas hidrófoba (transmembranal) y otra de naturaleza hidrofílica con dos secuencias NBF (*Nucleotide-ATP Binding Fold*) capaces de captar moléculas de ATP. Ambas zonas están unidas a un dominio citoplasmático

R que presenta numerosos residuos cargados, conteniendo lugares potenciales de fosforilación para las proteinquinasas A y C lo que presupone su probable función reguladora (Figura 2).

La comparación de la estructura de los clones de ADN complementarios obtenidos a partir de glándulas sudoríparas de individuos sanos y enfermos permitió poner en evidencia que una mayoría de los enfermos era portador de una mutación idéntica. Esta mutación suponía la pérdida o delección de tres pares de bases (CTT) a nivel del 10° exón del gen. La consecuencia directa de ello es la pérdida del aminoácido Fenilalanina que se encuentra en la posición 508 de la proteína, de ahí el nombre de esta mutación principal:  $\Delta F 508$  (Figura 2). Esta mutación está localizada a nivel de una de las secuencias NBF y podría teóricamente impedir una correcta unión con la molécula de ATP.

Los trabajos en series de enfermos afectados de FQ de Canadá y América del Norte mostraron que el 68 % de los cromosomas FQ portaban la mutación  $\Delta F 508$ , mientras que ningún cromosoma normal de los progenitores era portador de esta mutación. Ello permitía asegurar que esta mutación  $\Delta F 508$  era la causa principal de la enfermedad.

A finales del año 1989, L.C. Tsui auspicia la creación de un Consorcio Internacional (*Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*) que agrupa actualmente a Hospitales, Laboratorios y Centros de Investigación dedicados a la patología genética de la FQ, con el fin primordial de localizar otras mutaciones asociadas a la FQ en el resto de cromosomas FQ no  $\Delta F 508$  para conocer sus frecuencias y su distribución en las diferentes poblaciones. Hasta el mes de junio de 1992 han sido descritas por el Consorcio Internacional un total de 204 diferentes mutaciones en el gen FQ. Actualmente, la función de la proteína CFTR como anal de transporte del ión cloro ha sido puesta en evidencia por diferentes trabajos. Complementando dicha observación han sido ya realizadas diversas hipótesis frente a una posible terapia

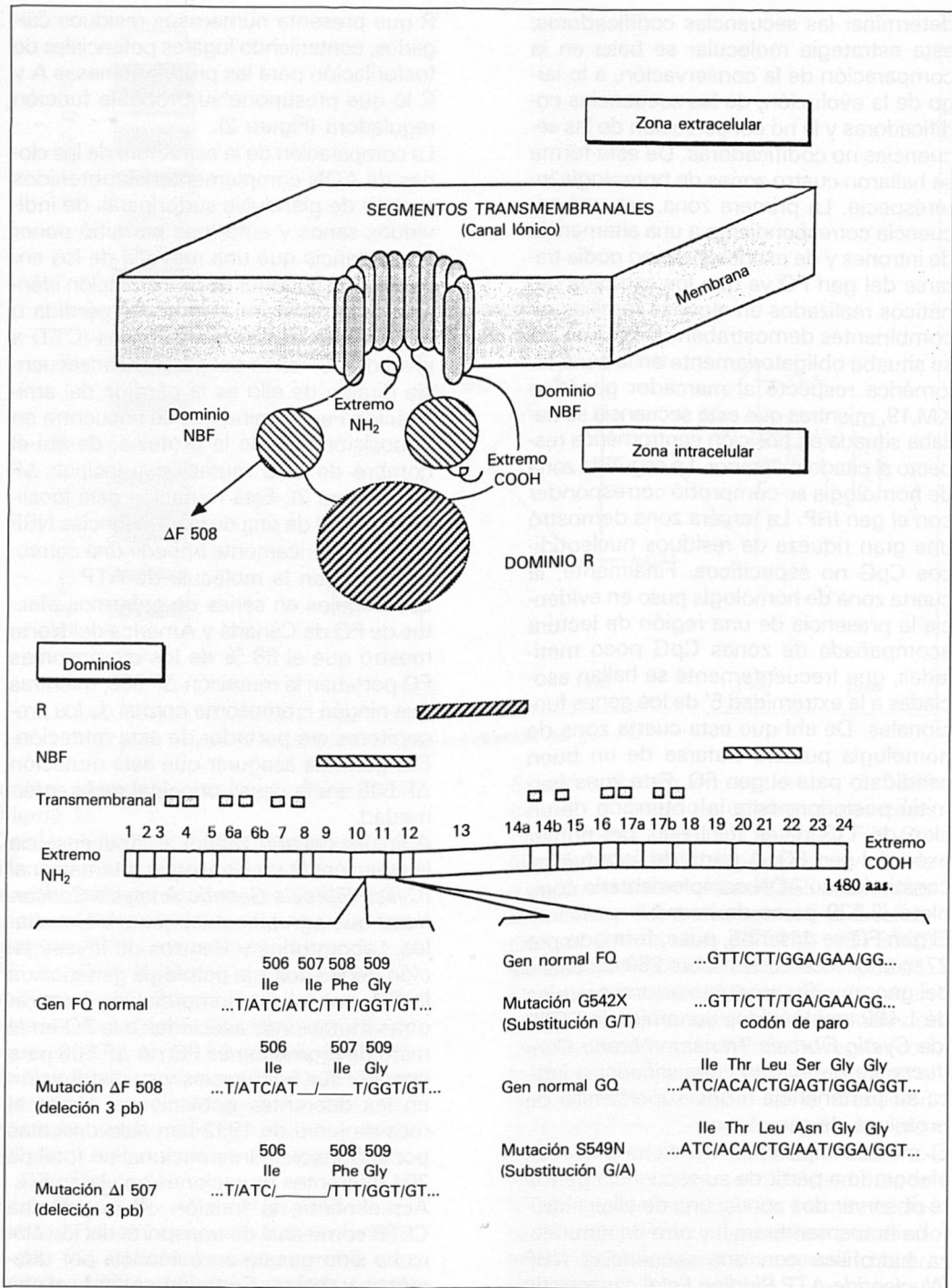


Figura 2. Esquema representativo del gen FQ, las mutaciones  $\Delta F 508$ ,  $\Delta I 507$ , G542X y S549N (parte inferior) y la estructura de la proteína CFTR (parte superior).



génica, para la corrección de la anomalía funcional de dicho canal cloro por transferencia y expresión *in vitro* del ADNc que codifica para la proteína CFTR en células de pacientes portadores de la mutación  $\Delta F 508$ .

### **Estrategias del análisis molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades genéticas**

El análisis del genoma humano con fines diagnósticos inició su desarrollo a finales de la década de los años setenta con el empleo de las primeras sondas del gen de la globina aplicadas al diagnóstico de las hemoglobinopatías.

A partir de esa fecha el campo de aplicación del análisis genotípico con fines diagnósticos ha visto aumentar sus posibilidades de actuación gracias, por una parte, al descubrimiento de nuevas sondas, lo que permite el estudio de un número mayor de genes, y de otra, al auge de las técnicas metodológicas como la técnica de Southern, o de última aparición como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polymerase Chain Reaction o PCR), que desde el primer momento están apoyando los constantes logros diagnósticos en la patología genética humana.

Para el análisis del ADN con fines diagnósticos a partir de cualquier tipo de célula nucleada, pueden emplearse diferentes tipos de enfoques o análisis en relación al grado de conocimiento que se tiene del gen en estudio y del defecto genético de que se trate. En primer lugar, si se conoce la naturaleza del defecto genético y el gen se ha caracterizado y aislado puede realizarse un análisis directo de la lesión genética, que no requiere un estudio previo de la familia. Cuando el gen está clonado pero la lesión genética es muy variable o desconocida, el diagnóstico puede realizarse con el empleo de marcadores genéticos *intra* o *yuxtapéuticos* y la ayuda de sondas específicas del gen (análisis semidirecto). Finalmente, cuando no se conoce el defecto genético, el método a em-

plear es el análisis indirecto que utiliza el complemento de ciertos marcadores extragénicos indirectos lo más cercanos posible al locus génico para evitar los riesgos de recombinación génica (intercambio de material genético entre los dos cromosomas homólogos). Estas dos últimas estrategias de análisis, a diferencia de la primera, requieren un estudio familiar previo.

### **Análisis semidirecto e indirecto**

Los diagnósticos semidirecto e indirecto, basados en el ligamiento genético, requieren obligatoriamente un análisis familiar, es decir, el estudio molecular del caso afecto y de sus progenitores, mediante diferentes marcadores genéticos (sondas). De esta forma, se determina, para cada individuo, un grupo de alelos correspondiente al polimorfismo de restricción y que sirve de marcador genético, permitiendo establecer en cada familia cuál es el alelo o el haplotipo (conjunto de alelos) asociado al gen mutado, considerando que el caso índice porta los dos genes mutados que ha heredado, respectivamente, de cada uno de sus progenitores.

### **Análisis directo**

Para el análisis directo del defecto genético que pueda causar una determinada enfermedad sea éste una delección, inserción o sustitución, se requiere un conocimiento muy preciso a nivel molecular del defecto genético para que el locus génico pueda ser empleado como sonda génica para la detección del alelo asociado a la enfermedad y discriminar así los individuos homocigotos afectados, los portadores heterocigotos y los individuos homocigotos sanos.

Actualmente las posibles situaciones en que puede aplicarse el análisis directo son: a) cuando una delección genética elimina todo un gen o parte de él es fácil demostrar la ausencia o la modificación de longitud del segmento correspondiente de ADN por comparación de los mapas de restricción normales y anormales; b) si el defecto genético produce un cambio (creación o destrucción) en el punto de reconoci-

miento de un específico enzima de restricción éste puede ser detectado gracias a la observación del perfil de restricción obtenido por el empleo de una sonda específica; c) la identificación de cualquier mutación puntual (cambio de una única base) mediante el empleo de los oligonucleótidos de síntesis, que tienen un origen químico y presentan gran especificidad, gracias al apareamiento de las hebras que constituyen la doble hélice del ADN y al pequeño tamaño de dichos oligonucleótidos (16-20 pares de bases), d) la búsqueda de la lesión genética por amplificación *in vitro* de la secuencia que contiene la región mutada empleando el método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (*Polymerasa Chain Reaction* o PCR), estrategia molecular que requiere un conocimiento exacto de la secuencia a amplificar.

En tanto que ello sea posible, el diagnóstico directo del defecto genético responsable de una determinada patología presenta un gran interés por su especificidad y fiabilidad aplicándose a un número creciente de patologías a medida que van identificándose los genes responsables de enfermedades genéticas.

## **Aplicaciones diagnósticas de las estrategias moleculares a la FQ**

### **Diagnóstico prenatal**

#### **Diagnóstico indirecto**

A partir de 1985 aparecen diversas referencias describiendo RFLP muy cercanos al gen de la fibrosis quística suponiendo la culminación de una larga y sistemática búsqueda de ligamiento entre marcadores genéticos indirectos ligados al gen FQ. En 1986, las sondas met y pJ3.11 estando localizadas suficientemente cerca, de una y otra parte del gen FQ, permiten ya la realización de un diagnóstico prenatal por ligamiento indirecto mediante el método de Southern a partir de una muestra de ve-

llosidades coriónicas. Desde 1987, la situación mejora gracias a la descripción de las sondas XV-2c y KM.19 con tasas de recombinación cercanas a 0. De esta forma el análisis por ligamiento genético aporta un cierto número de ventajas siendo éstas principalmente su fiabilidad y su precocidad diagnóstica (antes de las 14 semanas de gestación). Sus límites son básicamente la existencia de familias no informativas (no se puede distinguir el cromosoma normal del cromosoma mutado), la posibilidad de recombinación génica y, por último, la necesidad de disponer de un caso afecto vivo o en su defecto material genético del mismo, requisito éste indispensable para la realización de un estudio molecular por ligamiento genético.

#### **Diagnóstico directo**

La identificación y aislamiento del gen FQ en septiembre de 1989 permitió el diagnóstico prenatal de la misma por detección directa de la mutación principal  $\Delta F 508$ . Para las parejas cuyo hijo afecto de fibrosis quística está vivo, este tipo de análisis otorga un doble beneficio: a) diagnóstico directo de la mutación siendo éstas informativas previamente con los marcadores moleculares; b) diagnóstico directo mediante biología molecular de la FQ sin ser las citadas familias previamente informativas con los marcadores moleculares. Sin embargo, la gran ventaja que supone el hallazgo de la mutación  $\Delta F 508$  es la posibilidad de ofrecer un diagnóstico prenatal a parejas cuyo hijo afecto de fibrosis quística haya fallecido, con la condición de que ambos miembros de la pareja sean portadores heterocigotos de la mutación  $\Delta F 508$  o de una cadena mutación FQ conocida.

El diagnóstico prenatal directo se ve además favorecido por el constante descubrimiento y hallazgo de nuevas mutaciones asociadas a la FQ referidas por el *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*.

#### **Diagnóstico postnatal**

El diagnóstico postnatal en un niño con

historia clínica sugestiva de fibrosis quística se basa esencialmente en los tests del sudor y de la tripsinainmunorreactiva (TIR). Sin embargo, estas valoraciones, no sólo no permiten conocer qué individuos dentro de la familia son portadores del gen mutado (heterocigotos) y, por lo tanto, posibles transmisores del mismo a sucesivas generaciones, sino tampoco la existencia de otros casos clínicamente asintomáticos, pero afectados. La biología molecular puede ser en determinados casos una ayuda básica en esta concreta detección.

### **Diagnóstico de portadores en familias con antecedentes de FQ**

Los familiares en mayor o menor grado de un enfermo FQ, pueden haber heredado una de las copias mutadas del gen adquiriendo con ello la condición de portadores. De esta forma, los familiares de un caso afecto FQ, hermanos/as y tíos/as, tienen un riesgo de ser portadores sanos del gen patológico de 2/3 y 1/2 respectivamente.

Los estudios familiares moleculares realizados a partir de una muestra de ADN de todos los individuos de la familia permitirá en la mayoría de los casos, gracias al análisis indirecto con marcadores genéticos (sondas) o al análisis directo de la mutación  $\Delta F 508$  u otras mutaciones asociadas a la FQ conocer: a) qué otros individuos de esta familia pudieran estar afectados; b) los individuos heterocigotos y por lo tanto posibles transmisores del gen patológico y c) los individuos homocigotos sanos, que no han heredado ninguna copia mutada del mismo.

De esta forma, el estudio familiar molecular tendrá una gran importancia para el asesoramiento genético y un posible futuro diagnóstico prenatal en algún miembro de una familia con riesgo de patología FQ.

### **Diagnóstico de FQ en pacientes sin antecedentes familiares**

La detección directa de la mutación  $\Delta F 508$  u otras mutaciones descritas como asociadas a la FQ es fundamental ya que:

a) si la mutación es detectada en estado homocigoto, el diagnóstico de FQ es concluyente; b) si la mutación es detectada en estado heterocigoto con una mutación no descrita (mutación/x), o no detectada (x/x) su interés diagnóstico disminuye mucho. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la probabilidad de que el niño esté afecto no es nula y debe calcularse basándose en su origen étnico ya que esta probabilidad no es la misma en todos los países dependiendo ésta, de una parte, de la incidencia de la enfermedad y de otra, de la frecuencia de la mutación  $\Delta F 508$  en el país de origen del niño.

## **Pacientes**





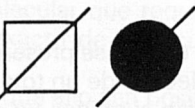





En el presente trabajo se presenta el estudio a nivel molecular de un total de 12 familias que tenían al menos un caso afecto de fibrosis quística con un diagnóstico clínico de certeza (ver árboles genealógicos). Las muestras procedentes de la Conselleria de Sanidad del Govern Balear y del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca fueron remitidas a la *Unité 73 (Génétique et Pathologie Foetale)* del *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* en París (Francia) donde se realizó el correspondiente análisis molecular, fundamento del presente trabajo.

En dichos Centros Hospitalarios, durante la consulta clínica de asesoramiento genético fue establecida la exacta genealogía del individuo afecto y de su familia así como su procedencia étnica.

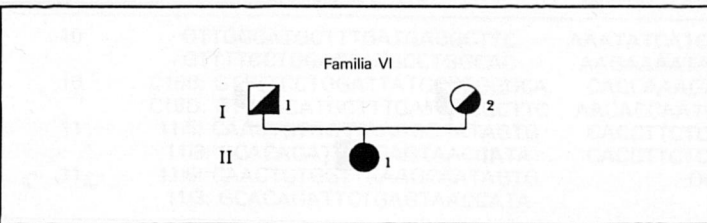
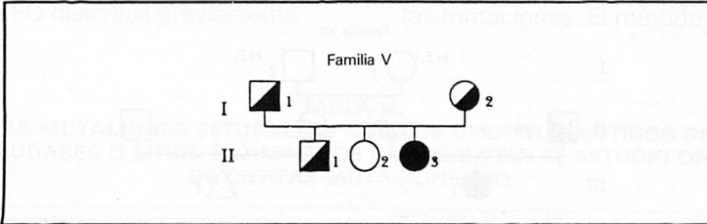
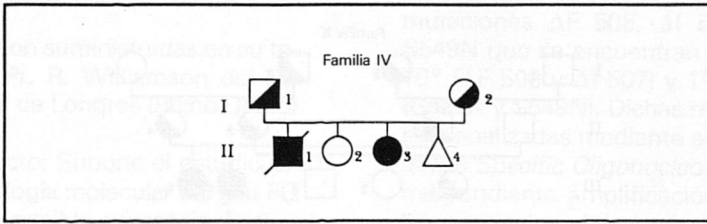
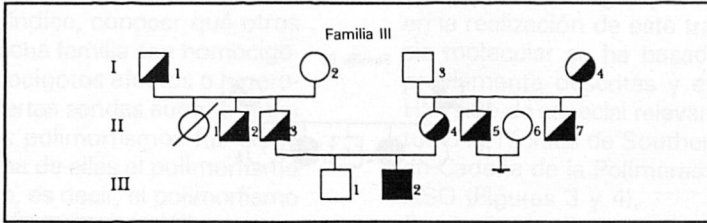
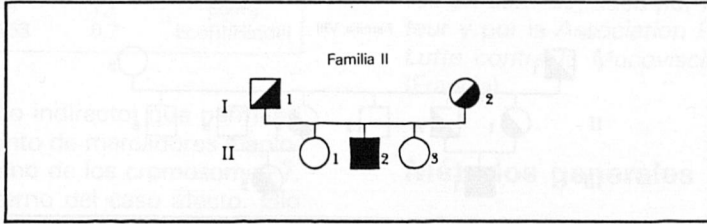
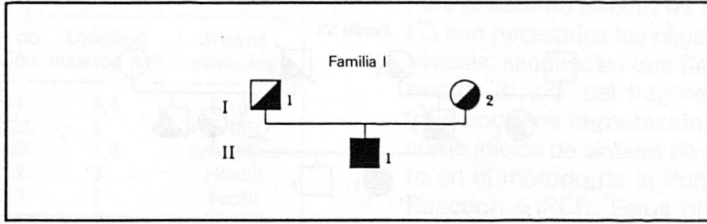
El número total de individuos analizados (estudio postnatal), incluyendo los casos índices así como progenitores y familias directas fue de 79 individuos. De estos, 14 eran individuos afectados existiendo 2 familias que presentaban más de un caso FQ. Para realizar el análisis molecular de las 12 familias se han empleado dos estrategias básicas:

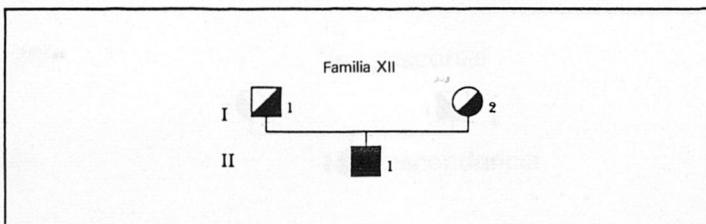
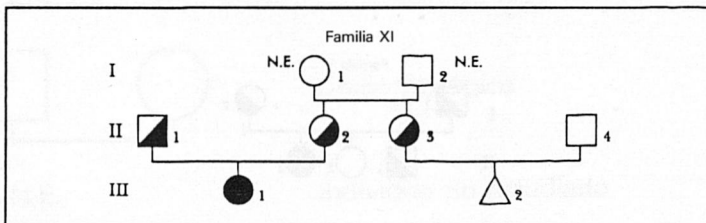
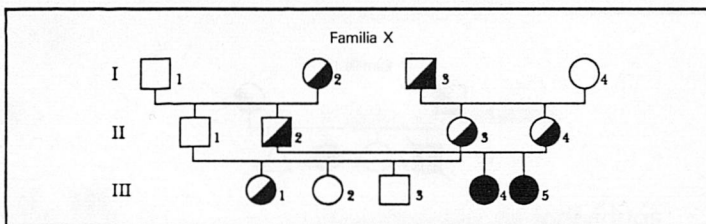
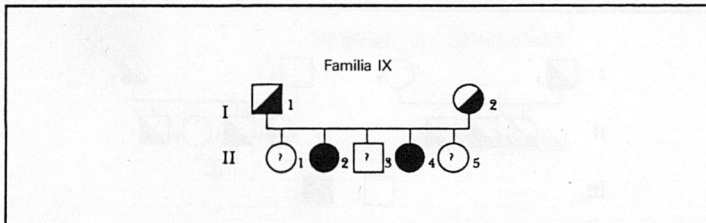
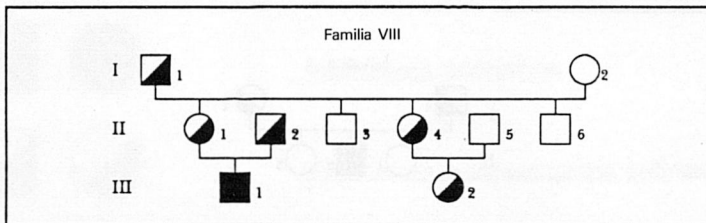
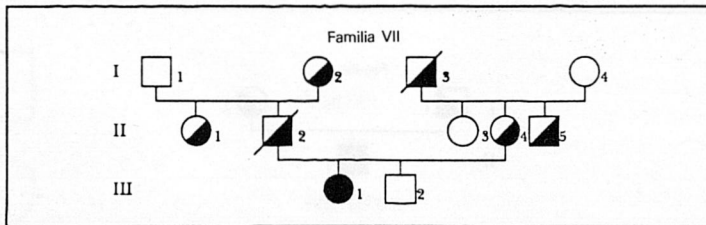
a) Estudio indirecto: Supone el estudio del patrón de segregación de los polimorfismos del ADN (RFLP) detectables mediante la técnica de Southern con sondas extra-

## Simbología de los árboles genealógicos

	Varón
	Hembra
	Individuos enfermos
	Individuos heterocigotos (portadores)
	Individuos fallecidos
	Diagnóstico prenatal
	Haplotipos FQ
	Aborto espontáneo
<b>I, II, III, ...</b> <b>1, 2, 3, ...</b>	Identificación de individuos
	Unión biológica
N.E.	Individuo no estudiado
I.M.	Íleo meconial
	No descendencia

### 2.1.2. Árboles genealógicos de las familias FQ.





**TABLA II**  
**DESCRIPCIÓN DE LAS SONDAS**  
**EMPLEADAS EN EL MÉTODO INDIRECTO**

Sondas	Vector de clonación	Longitud insertos (kb)	Enzima clonación
7c.22	pSP64	5,4	EcoRI
met D	pBR322	1	EcoRI
met H	pBR322	1,6	EcoRI/Sall
XV-2c	pUC13	3	HindIII
KM.19	pUC13	1	EcoRI
pMP6d-9	pUC13	2,6	HindIII
pT-3	pSP6	1,1	EcoRI
pJ3.11	pAT153	0,7	EcoRI/HindIII

génicas (estudio indirecto) que permiten definir el conjunto de marcadores (haplotipo) en cada uno de los cromosomas 7, paterno y materno del caso afecto. Ello permitirá, en las familias informativas, a partir del caso índice, conocer qué otros individuos en dicha familia son homocigotos sanos, homocigotos afectados o heterocigotos. Para ciertas sondas aunque están descritos varios polimorfismos fue elegido para cada una de ellas el polimorfismo más informativo, es decir, el polimorfismo para el cual las frecuencias alélicas están equilibradas.

Las sondas fueron suministradas en su totalidad por el Pr. R. Williamson del *St. Mary's Hospital* de Londres (Reino Unido) (Tabla II).

b) Estudio directo: Supone el estudio directo de la patología molecular del gen FQ identificando la posible existencia de ciertas mutaciones FQ descritas previamente

por el *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (Canadá)*.

Para el estudio directo de las mutaciones FQ son necesarios los oligonucleótidos de síntesis, secuencias que flanquean los extremos 3' y 5' del fragmento a estudiar (que contiene la mutación) y que actúan como inicios de síntesis de dicho fragmento en el método de la Polymerase Chain Reaction o PCR. Estos oligonucleótidos fueron suministrados por el *Institut Pasteur* y por la *Association Française de la Lutte contre la Mucoviscidose* de París (Francia).

## Métodos generales

Toda la metodología que se ha empleado en la realización de este trabajo de análisis molecular se ha basado en técnicas previamente descritas y estandarizadas. Han sido de especial relevancia en este estudio la Técnica de Southern, la Reacción en Cadena de la Polimerasa, y la Técnica ASO (Figuras 3 y 4).

En el estudio directo se han analizado las mutaciones  $\Delta F$  508,  $\Delta I$  507, G542X y S549N que se encuentran en los exones 10° ( $\Delta F$  508 y  $\Delta I$  507) y 11° del gen FQ (G542X y S549N). Dichas mutaciones han sido analizadas mediante el método ASO (*Allele Specific Oligonucleotide*) tras la correspondiente amplificación por PCR de las secuencias génicas que contienen a estas mutaciones. El método ASO consiste

**TABLA III**  
**LISTA DE LAS MUTACIONES ESTUDIADAS CON LOS OLIGONUCLEÓTIDOS DE SÍNTESIS**  
**Y LOS LUGARES O SITIOS ENZIMÁTICOS QUE PERMITEN EL ESTUDIO DIRECTO**  
**DE CIERTAS MUTACIONES FQ**

Mutación	Exón	Cebadores 5' -> 3'	Lugares o sitios enzimáticos
$\Delta I$ 507	10	GTTGGCATGCTTTGATGACGCTTC GTTTTCTGGATTATGCCTGGCAC	AAATATCATCTTTGGTGTTC AAGAAAATATCTTTGGTGT
$\Delta F$ 508	10	C16B: GTTTCTGGATTATGCCTGGGCA C16D: GTTGGCATGCTTTGATGACGCTTC	CACCAAAGATGATATTTT AACACCAATGATATTTTCTT
G542X	11	11i5: CAACTGTGGTTAAAGCAATAGTG 11i3: GCACAGATTCTGAGTAACCATA	CACCTTCTCCAAGAACTA CACCTTCTCAAAGAACTA
S549N	11	11i5: CAACTGTGGTTAAAGCAATAGTG 11i3: GCACAGATTCTGAGTAACCATA	Dde I

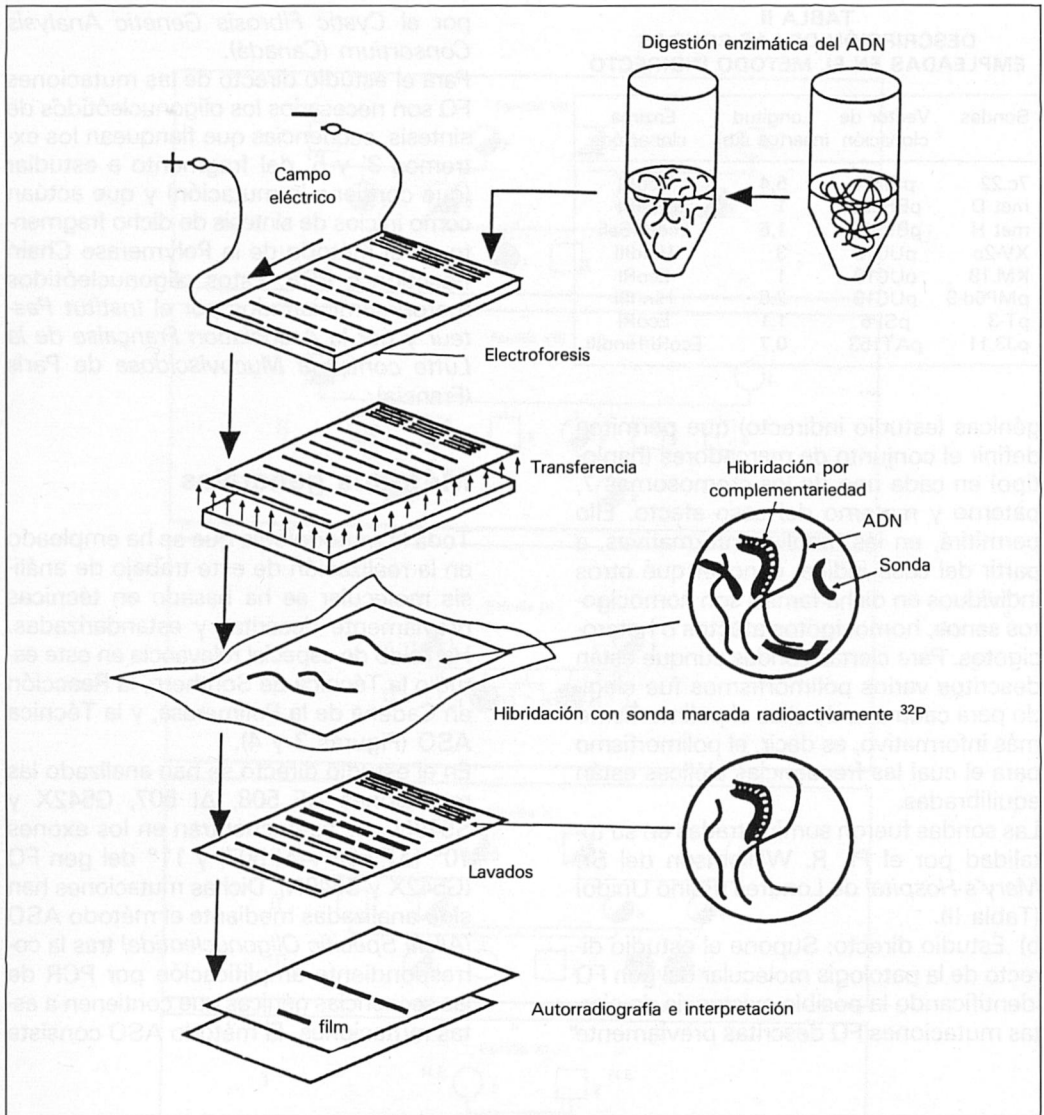


Figura 3. Principio de la técnica de Southern.

en depositar el ADN genómico amplificado y convenientemente desnaturizado sobre una membrana de nylon e hibridarlo sucesivamente con una secuencia específica de la mutación y su correspondiente secuencia normal (Tabla III).

### Estudio postnatal

El estudio molecular postnatal (análisis in-

directo y directo) en las familias estudiadas, cuyos árboles genealógicos han sido convenientemente detallados en este trabajo, reveló la presencia de 40 portadores heterocigotos del gen FQ patológico y por lo tanto posibles transmisores del mismo a su descendencia, 22 individuos homocigotos sanos (no transmisores) y 14 individuos homocigotos afectos. De igual forma, 5 de las 12 familias FQ so-



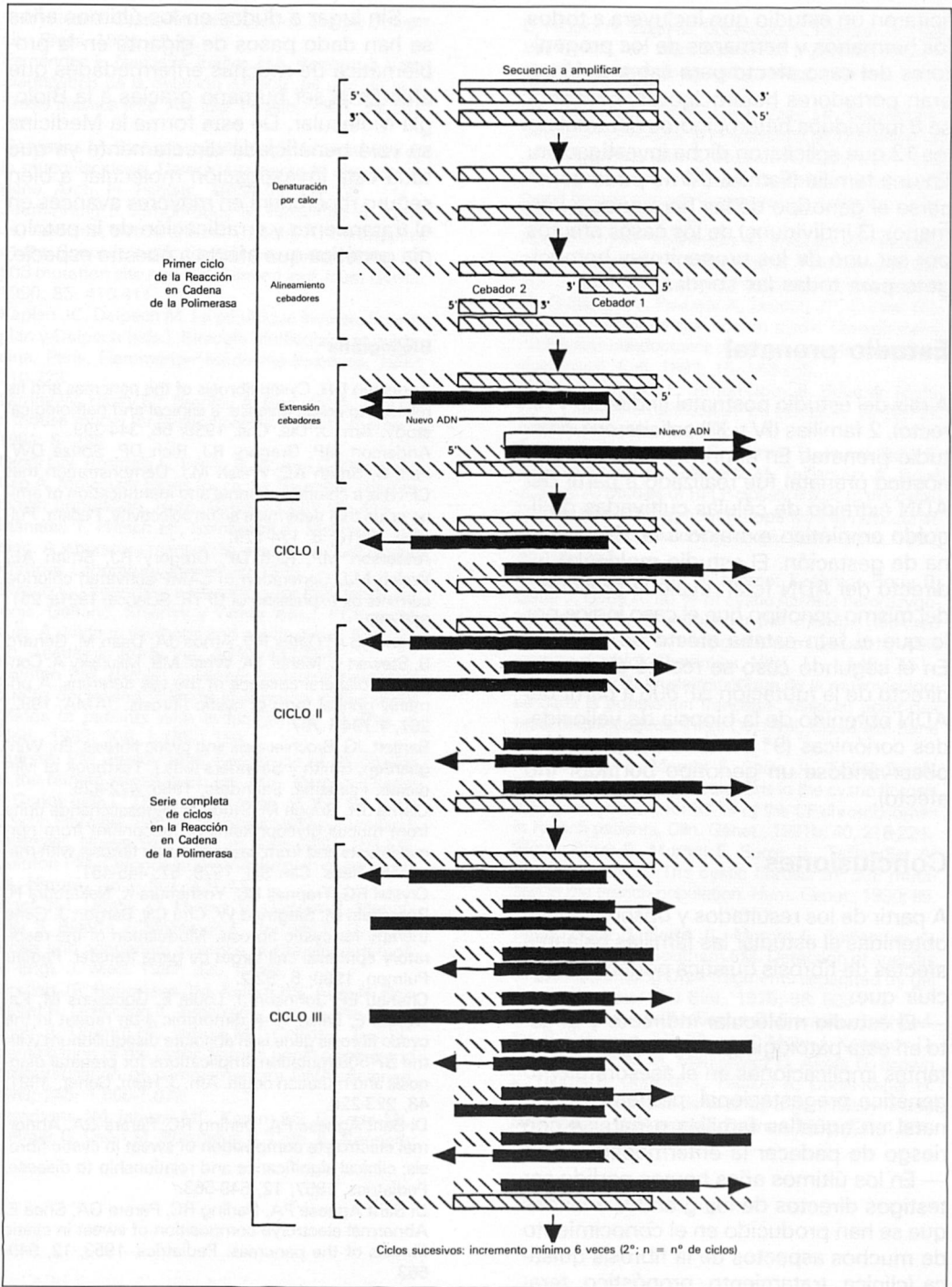


Figura 4. Esquema representativo del método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polymerase Chain Reaction o PCR).

licitaron un estudio que incluyera a todos los hermanos y hermanas de los progenitores del caso afecto para saber quiénes eran portadores heterocigotos, hallándose 8 individuos heterocigotos del total de los 12 que solicitaron dicha investigación. En una familia (Familia IX) no pudo conocerse el genotipo de las hermanas y hermanos (3 individuos) de los casos afectos por ser uno de los progenitores homocigoto para todas las sondas.

## Estudio prenatal

A raíz del estudio postnatal (indirecto y directo), 2 familias (IV y XI) solicitaron un estudio prenatal. En el primer caso el diagnóstico prenatal fue realizado a partir del ADN extraído de células cultivadas de líquido amniótico extraído a la 15ª semana de gestación. El estudio molecular indirecto del ADN fetal reveló la presencia del mismo genotipo que el caso índice por lo que el feto estaba afecto de FQ.

En el segundo caso se realizó el estudio directo de la mutación  $\Delta F 508$  a partir del ADN obtenido de la biopsia de vellosidades coriónicas (9ª semana de gestación) observándose un genotipo portador (no afecto).

## Conclusiones

A partir de los resultados y observaciones obtenidas al estudiar las familias baleares afectas de fibrosis quística podemos concluir que:

— El estudio molecular indirecto y directo en esta patología genética tiene importantes implicaciones en el asesoramiento genético pregestacional, prenatal y postnatal en aquellas familias o parejas con riesgo de padecer la enfermedad.

— En los últimos años hemos podido ser testigos directos de los grandes avances que se han producido en el conocimiento de muchos aspectos de la fibrosis quística (clínica, tratamiento, pronóstico, terapia...) gracias en gran parte a la genética molecular.

— Sin lugar a dudas en los últimos años se han dado pasos de gigante en la problemática de muchas enfermedades que afectan al ser humano gracias a la Biología Molecular. De esta forma la Medicina se verá beneficiada directamente ya que toda esta investigación molecular a bien seguro repercutirá en mayores avances en el tratamiento y erradicación de la patología genética que afecta a nuestra especie.

## Bibliografía

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am. J. Dis. Chil.* 1938; 56, 344-399.
- Anderson MP, Gregory RJ, Rich DP, Souza DW, Paul S, Smith AE, Welsh MJ. Demonstration that CFTR is a chloride channel and identification of amino acids that determine anion selectivity. *Pediatr. Pulmon* 1991b; 6, 174-175.
- Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR. *Science*, 1991a; 251: 679-682.
- Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, Maher TA, White MB, Milunsky A. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*, 1992; 267, 1.794-1.797.
- Bartlett JG. Brochiectasis and cystic fibrosis. En: Wingaarden, Smith y Saunders (eds.). *Textbook of Medicine*. Filadelfia, Saunders, 1985; 422-425.
- Clamp JR, Gough M. Study of oligosaccharide units from mucus glycoproteins of meconium from normal infants and from cases of cystic fibrosis with meconium ileus. *Clin Sci*, 1979; 57: 445-451.
- Crystal RG, Trapnell BC, Yoshimura K, Nakamura H, Rosenfeld M, Siegfried W, Chu CS, Bargon J. Gene therapy for cystic fibrosis. Modulation of the respiratory epithelial cell target by gene transfer. *Pediatr Pulmon*, 1990; 5, S2.2.
- Chehab EF, Johnson J, Louie E, Goossens M, Kawasaki E, Erlich H. A dimorphic 4-bp repeat in the cystic fibrosis gene is in absolute disequilibrium with the  $\Delta F 508$  mutation: implications for prenatal diagnosis and mutation origin. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991; 48, 223-226.
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis; clinical significance and relationship to disease. *Pediatrics*, 1957; 12, 549-563.
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, 1953; 12, 549-563.
- Di Sant'Agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults. *Am. J. Med.* 1979; 66, 121.
- Dodge JA. Management of cystic fibrosis. En: Good-

- fellow (eds.). Cystic Fibrosis. Oxford, Oxford University Press, 1989; 12-23.
- Fernández E, Nunes V, Ibáñez MA, Benítez J. Valor diagnóstico de la delección  $\Delta F$  508 del gen de la fibrosis quística (FQ). *An. Esp. Pediatr.*, 1991; 35, 307-308.
- Goossens M. Biologie et pathologie moléculaires de la mucoviscidose. Dewux ans après le clonage du gène. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1992; 49, 329-331.
- Jaume-Roig B, Simon-Bouy B, Taillandier A, Serre JL, Antich J, Bellón J, Boué J, Boué A. Genotyping of the Spanish cystic fibrosis population at the  $\Delta F$  508 mutation site and RFLP linked loci. *Hum Genet*, 1990; 85: 410-411.
- Kaplan JC, Delpech M. La génétique inverse. En: Kaplan y Delpech (eds.). *Biologie moléculaire et médecine*. París, Flammarion Médecine-Sciences, 1990; 210-223
- Lemna W, Hasty EP, Bradley A, Beaudet A. Toward a mouse model for cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmon.*, 1991; 6, 236.
- Leoni GN, Rosatelli C, Sardu R, Scarpa G, Silvetti M, Cao A. Molecular bases for cystic fibrosis in the Sardinian population. *Hum. Genet.*, 1990; 85: 415.
- Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular cloning. A laboratory manual*. Nueva York, Cold Spring Harbour Laboratory Publishers 1986.
- Orrego C. Organizing a laboratory for PCR work. En: Innis, Gelfand, Sninsky y White (eds.). *PCR protocols. A guide to methods and applications*. San Diego, Academic Press Inc., 1990; 447-454.
- Quinton PM, Bijman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N. Eng. J. Med.*, 1983; 308, 1.185-1.189.
- Quinton PM, Reddy MM. Regulation of absorption in the human sweat duct. En: Tsui, Romeo, Greger y Gorini (eds.). *The identification of the CF gene (Cystic Fibrosis). Recent progress and new research strategies*. Nueva York, Plenum Press, 1991; 159-172.
- Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*, 1983; 301, 421-422.
- Rigot JM, Lafitte JJ, Dumur V, Gervais R, Manouvrier S, Biserte J, Mazeman E, Roussel P. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325, 64-65.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, Drumm ML, Iannuzzi MC, Collins F, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterisation of complementary DNA. *Science*, 1989; 245: 1.066-1.072.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy
- D, Hidaka N, Zsiga M, Buchwald M, Riordan JR, Tsui LC, Collins FS. Identification of the cystic fibrosis: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989; 245: 1.059-1.065.
- Rosenfeld MA, Yoshimura K, Stier LE, Trapnell BC, Stratford-Perricaudet LD, Perricaudet M, Dalemans W, Jallat S, Mercendier A, Pavirani A, Lecocq JP, Guggino WB, Crystal RG. In vivo transfer of the human cystic fibrosis gene to the respiratory epithelium. *Clin. Res.*, 1991; 39: 311A.
- Rosenfeld MA, Yoshimura K, Trapnell BC, Yoneyama K, Rosenthal ER, Dalemans W, Fukayama M, Bargon J, Stier LE, Stratford-Perricaudet L, Perricaudet M, Guggino W, Pavirani A, Lecocq JP, Crystal RG. In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium. *Cell*, 1992; 10, 143-155.
- Serre JL, Mornet E, Simon-Bouy B, Boué A. Multiplex PCR co-amplification of exons 4, 7, 10, 11. *ECCFC Newsletter*, 1990; 1, 4.
- Serre JL, Simon-Bouy B, Mornet E, Jaume-Roig B, Balassopoulou A, Schwartz M, Taillandier A, Boué J, Boué A. Studies of RFLP closely linked to the cystic fibrosis locus throughout Europe lead to new considerations in populations genetics. *Hum. Genet.* 1990; 84, 449-454.
- Serre JL, Taillandier A, Mornet E, Simon-Bouy B, Boué J, Boué A. 80 % of cystic fibrosis heterozygotes and 64 % of couples at risk may be detected through a unique screening of four mutations by ASO reverse dot blot. *Genomics*, 1991; 11, 1.149-1.151.
- Simon-Bouy B. *Étude génétique de la mucoviscidose dans la population française. Mise au point des tests diagnostiques*. Tesis Doctoral. Université René Descartes. París 1991a.
- Simon-Bouy B, Mornet E, Serre JL, Taillandier A, Boué J, Boué A. Nine mutations in the cystic fibrosis (CF) gene account for 80 % of the CF chromosomes in French patients. *Clin. Genet.*, 1991b; 40, 218-224.
- Simon-Bouy B, Mornet E, Serre JL, Taillandier A, Boué J, Boué A. The cystic fibrosis  $\Delta F$  508 mutation in the French population. *Hum. Genet.*, 1990; 85, 431-432.
- Simon-Bouy B, Serre JL, Mornet E, Taillandier A, Boué J, Boué A, Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *Mol Biol.*, 1975; 98: 503-717.
- Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N, Zsiga M, Markiewicz D, Akots G, Brown V, Helms C, Gravius T, Tediker K, Donis-Keller H. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*, 1985; 230, 1.054-1.057.

# Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años

M. Caso Señal, J. Cartañá Benet, A. Alomar Rotger, L. Gijón García\*

## Introducción

Los cambios socioculturales acaecidos en las últimas décadas, junto a los avances en el campo de la perinatología que garantizan la supervivencia de recién nacidos cada vez de menor peso, han conducido a que la planificación familiar sea parte integrante y fundamental de la labor asistencial del ginecólogo.

La demanda de métodos contraceptivos seguros e irreversibles por parte de parejas que ya han satisfecho sus necesidades genésicas, obligará a practicar, cada vez más, la esterilización quirúrgica definitiva: ligadura de trompas o vasectomía.

En el presente trabajo presentamos una descripción de las pacientes que ingresaron en el Servicio de Ginecología del Hospital Son Dureta, procedentes de la consulta de Planificación Familiar, programadas para contracepción quirúrgica.

## Material y métodos

Se estudia a todas las mujeres que, desde enero de 1989 a abril de 1990 ingresaron en el Servicio de Ginecología con la

única indicación quirúrgica de contracepción.

A todas las pacientes, antes de la intervención, se les realizó una encuesta en la que se reflejaba: filiación, fecha y lugar de nacimiento, lugar de residencia habitual, nivel de estudios realizados, estado civil, y profesión de la paciente y del marido si la había. En hoja aparte se analizaron: antecedentes obstétricos, método contraceptivo previo, motivo de solicitud de la contracepción y patología asociada. Por último se estudió la vía de abordaje, laparoscopia versus laparotomía, las incidencias, hallazgos operatorios y complicaciones.

Se excluyeron del estudio aquellas mujeres que fueron intervenidas por otra indicación quirúrgica y que además se les practicó ligadura de trompas (cesárea, laparotomía, patología anexial, plastias vaginales, etc.).

## Descripción de la muestra

El número de mujeres a estudio fue de 103 con una media de edad de 34,5 y una desviación estándar (DE) de 3,9, con un rango de 26 y 41 años. En la distribución por edades (Figura 1) la mayoría, como era de esperar, estaba comprendida entre 35-39 años. La paridad media  $\pm$  DE fue de  $3,5 \pm 1,6$ , con un rango de 2 y 9 hijos. En la Figura 2 se refleja la distribución de hijos por número de mujeres. Todas las mujeres estaban casadas o en convivencia con pareja estable.

Al analizar el lugar de nacimiento (Figura 3) apreciamos que la mayoría 58 (56,3 %) habían nacido fuera de la Comunidad Autónoma, y del resto 22 (48,9 %) en Ciutat. En nuestra serie no existía ninguna mujer nacida fuera de España.

Con respecto al lugar de residencia habitual el 60,8 % vivía en Ciutat y el resto en la «part forana» datos superponibles a la distribución de la población de la Isla de Mallorca.<sup>1</sup>

El nivel de estudios del grupo (Figura 4) 39 (37,8 %) tenían estudios primarios, 54 (52,4 %) estudios secundarios, 4 (3,9 %)

\* Servicio de Ginecología. Hospital Son Dureta. INSALUD. Palma de Mallorca.

# CONTRACCIÓN QUIRÚRGICA EDAD

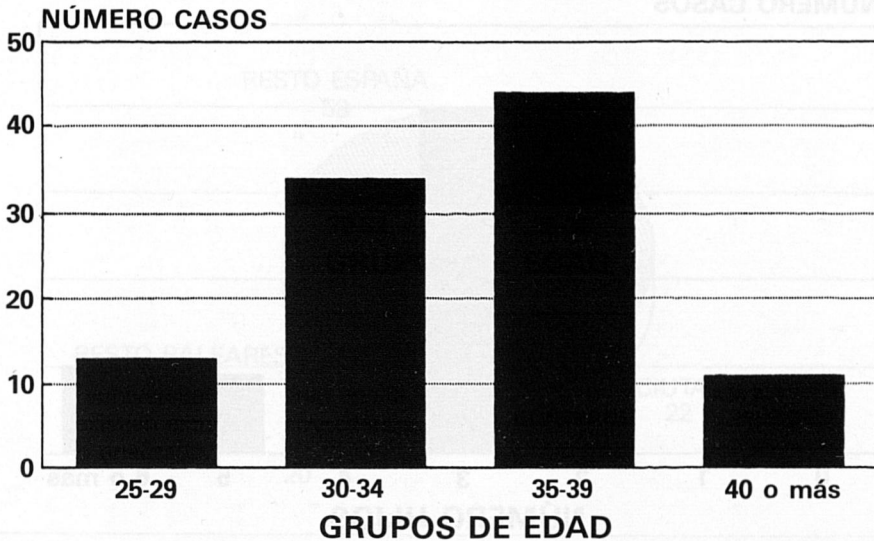


Figura 1

estudios preuniversitarios, 6 eran analfabetas. No existían estudios universitarios en el grupo analizado.

En la Tabla I se reflejan la profesión del marido y de la mujer. A destacar que la mayoría de mujeres eran amas de casa y la mayoría de los maridos asalariados o trabajadores por cuenta ajena.

Al analizar el método anticonceptivo previo a la intervención quirúrgica (Figura 5) se aprecia que el 8,7 % de las mujeres no utilizaban ninguno, el 13,5 % «coitus interruptus», el 23,1 % un método de barrera (preservativo y/o espermicida), ninguna de ellas utilizaba diafragma, y el 54,8 % un método eficaz (DIU o anticonceptivo hormonal). Llama la atención, al observar estos datos, que casi la mitad de las pacientes pasaron de un método de baja o escasa fiabilidad a uno de máxima fiabilidad y el paso de uno a otro no fue progresivo. Las mujeres pasan de una nula

TABLA I  
CONTRACCIÓN QUIRÚRGICA. PROFESIÓN

	Marido	Esposa
Sus labores	0	60,19 %
En paro	5,83 %	1,94 %
Liberal	5,83 %	1,94 %
Asalariado	77,67 %	33,98 %
Empresario	10,68 %	1,94 %

utilización de los métodos contraceptivos a la ligadura de trompas.

La indicación de la anticoncepción quirúrgica (Figura 6) se agrupó en tres apartados: 1) multiparidad si la paciente tenía cinco o más hijos sin patología asociada, 2) indicación médica si existía patología orgánica que podía empeorar con una nueva gestación, si había sospechas fundadas de poder engendrar un feto deficiente, o en aquella patología que contraindicaba la utilización de un método

# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA PARIDAD

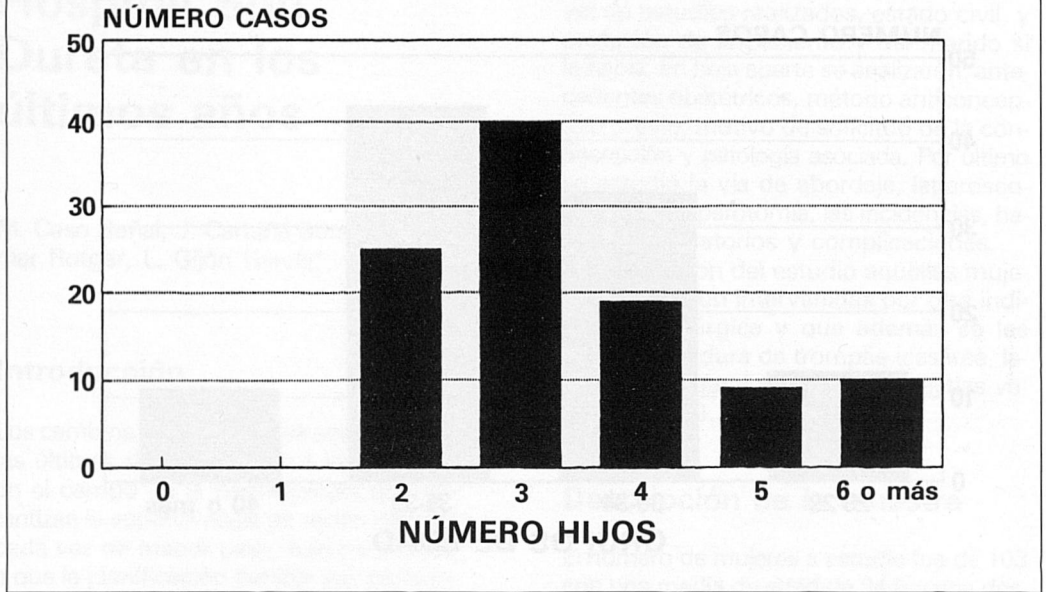


Figura 2

anticonceptivo fiable, y 3) petición propia si la mujer lo solicitaba y cumplía unos requisitos mínimos de edad y paridad. En la Figura 6 se puede apreciar la distribución por indicaciones. A pesar de existir 19 mujeres con cinco o más hijos en el apartado multiparidad sólo se incluyeron 12, el resto están agrupadas en el apartado indicación médica. La mayoría, 67 % de las contracciones quirúrgicas, fueron realizadas a petición de la paciente.

Al analizar la técnica utilizada (Figura 7) en el 40,8 % de los casos se realizó minilaparotomía con ligadura tubárica según técnica de Pomeroy<sup>2</sup> y en el resto, 59,2 % laparoscopia según técnica de Frangenheim.<sup>3</sup> Las incidencias, Tabla II, son escasas y superponibles a las descritas en la bibliografía médica consultada.

## Comentarios

La popularización de la contracepción qui-

TABLA II  
CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA.  
COMPLICACIONES

	Laparoscopia	Laparotomía
Dehiscencia cicatriz	0	2
Perforación uterina	2	0
Apertura vesical	0	1
Desgarro ligamento ancho	0	1

rúrgica ha sido posible gracias al avance de las técnicas operatorias y endoscópicas que convierten a la ligadura de trompas en una intervención con baja morbilidad, con tiempo quirúrgico escaso, menor a 30 minutos, y hospitalización reducida. La conjunción de estos tres parámetros permite satisfacer una demanda cada vez más importante.

En la Tabla III se describen las distintas técnicas empleadas a lo largo de su corta

# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA LUGAR DE NACIMIENTO

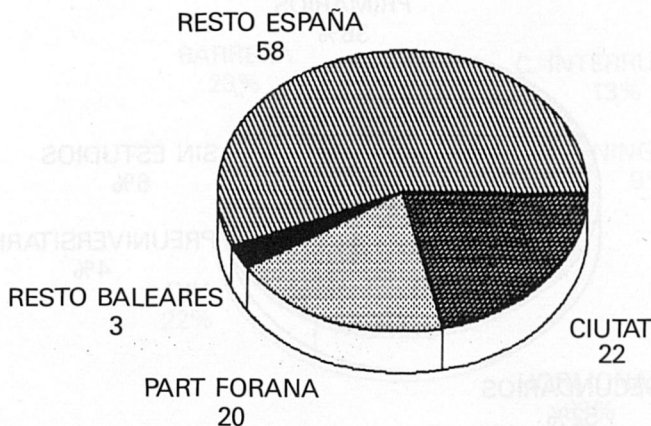


Figura 3

pero intensa historia, la mayoría han caído en desuso. Las más empleadas son la minilaparotomía y la laparoscopia. En la minilaparotomía con incisión inferior a 5 centímetros, se realiza ligadura y sección de las trompas por distintas técnicas. La más conocida es la de Pomeroy que, aunque nunca fue publicada por su autor, se conoce desde 1929 siendo popularizada por Bishop y Nelms en 1930<sup>2</sup> «Una asa de la trompa es elevada, no se secciona, se liga con sutura sencilla y se extirpa por encima de la ligadura». Esta técnica, con pequeñas modificaciones, ha llegado hasta la actualidad. Para la contracepción quirúrgica mediante laparoscopia se han descrito distintos métodos (Tabla IV).

Bhiwandiwal<sup>5</sup> estudia 24.439 contracepciones quirúrgicas. Compara 5 métodos en un estudio multicéntrico: electrocoagulación, colocación de anillos tubáricos por laparoscopia o por laparotomía y dos tipos de clips tubáricos. La edad media de

TABLA III  
CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA. TÉCNICAS

Vía Vaginal
– Colpotomía anterior
– Culdoscopia
Vía transcervical
– Aplicación intrauterina de Radium
– Histeroscopia
– Aplicación de sustancias intratubáricas
Vía abdominal
– Laparotomía:
Ovariectomía
Salpingectomía
Histerectomía
Esterilización tubárica
– Laparoscopia

Tomado de Pous-Ivern LC.<sup>4</sup>  
Rev Esp Obst Ginecol 1980; 39: 1-37.

las mujeres en cada grupo era similar. El 23 % de las intervenciones fueron con anestesia general y el resto con anestesia local. Al analizar los distintos métodos utilizados llega a la conclusión de que la co-

# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA NIVEL DE ESTUDIOS

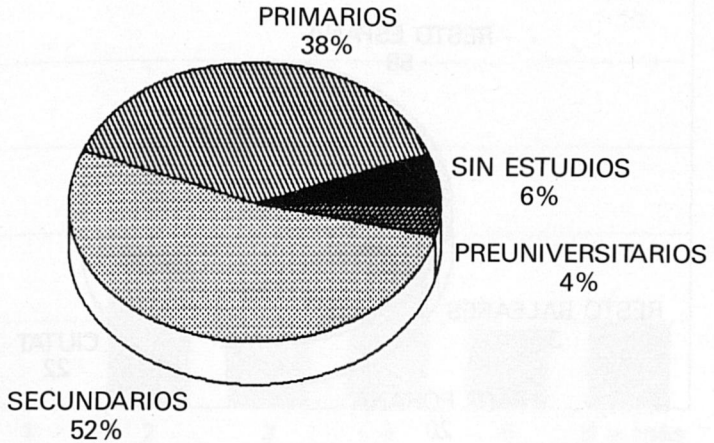


Figura 4

locación de los anillos tubáricos presentó mayor dificultad técnica (5 %) que la electrocoagulación (3,9 %). No encuentra diferencias significativas al analizar las complicaciones de los distintos métodos, que en total fueron del 1,7 %. Se observaron bajo número de fallos en la técnica de 0,6 a 1,0 %. El 30 % de los fallos correspondían a una intervención incompleta, sólo una trompa o por haber «esterilizado» una estructura anatómica equivocada. De los 72 embarazos que siguieron a la esterilización (0,3 %) la proporción de embarazos ectópicos frente a los intrauterinos fueron de 1,8: 1. A los dos años no hubo aumento de las incidencias entre los distintos métodos.

Otros estudios comparan la laparoscopia frente a la laparotomía. En un estudio multicéntrico<sup>6</sup> en el que se analizan 1.600 contracepciones encuentran complicaciones en el 1,5 % de las minilaparotomías con ligadura de trompa según técnica de

TABLA IV  
CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA.  
MÉTODOS LAPAROSCÓPICOS

Eléctricos
— Monopolar
— Bipolar
Mecánicos
— Clips de Hulka
— Anillos de Yoon
— Hemoclips de tantalium de Wheels
— Stents intratubáricos de Steptoe
— Ligadura de trompa con hilo de Mersilene
— Banda de Lay
— Clip oval de Davis
— Clip de Bleier
— Clip de Rocket
Térmicos
— Electrocoagulación de Semm
— Endotherm
— Criocirugía
Fotocoagulación por láser

Tomado de Pous-Ivern LC.<sup>4</sup>  
Rev Esp Obst Ginecol 1980; 39: 1-37.

Pomeroy y en el 0,9 % de las laparoscopia-



# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA ANTICONCEPCIÓN PREVIA

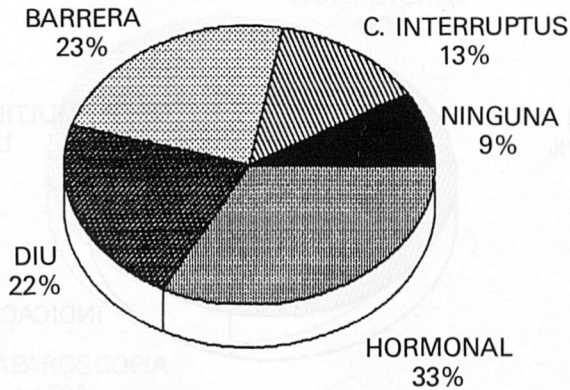


Figura 5

pías con diatermia tubárica. Las complicaciones mayores fueron similares en cada método, pero hubo mayor daño a otros órganos (intestino y vejiga) en la minilaparotomía (4) que en la laparoscopia (1). La sepsis pélvica que precisó ingreso hospitalario fue 1,0 % en minilaparotomía y 1,2 % en laparoscopia.

Mumford<sup>7</sup> compara laparoscopia con anillos tubáricos, 7.053 casos, minilaparotomía usando anillos tubáricos, 3.033 casos, y minilaparotomía utilizando la técnica de Pomeroy, 5.081 casos. Los tres grupos eran comparables. Encuentra dificultades quirúrgicas en el 6,1 % de los casos debidas principalmente a obesidad «pared abdominal gruesa» en los casos de minilaparotomía y a dificultad al traspasar el peritoneo con aparición de enfisema subcutáneo en las laparoscopias. Esta última complicación está relacionada con el grado de experiencia del laparoscopista. Des-

cribe mayores problemas de la técnica en la intervención postparto.

Cuadros et al.,<sup>8</sup> en su revisión, señala una tasa de complicaciones 0,8 % en laparoscopia, 5,6 % en minilaparotomías y 29,1 % en laparotomías. Apunta que los resultados son difícilmente comparables ya que las pacientes del último grupo presentaban mayores factores de riesgo: obesidad, antecedentes quirúrgicos previos, etc., que contraindicaban la práctica de la laparoscopia. Señala gestaciones en el 1,03 % del total, todos los casos en pacientes a las que se les había practicado contracepción mediante laparoscopia.

La mayoría de los trabajos analizados apreciaban ventajas de la laparoscopia respecto de la minilaparotomía: ejecución rápida (menor a 30 minutos), posible anestesia local, ausencia de cicatriz, mínimas molestias postoperatorias, baja morbilidad, corta hospitalización, bajo coste y rápida

# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA MOTIVO LT

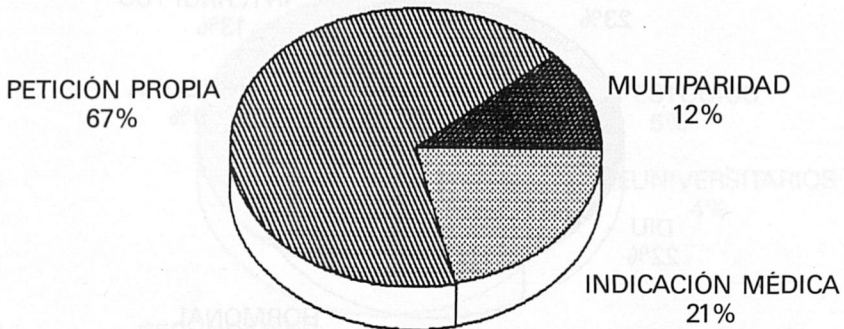


Figura 6

incorporación de la paciente a su vida habitual.

Las complicaciones de la contracepción por laparoscopia, aparecen en menos de 1 %, <sup>9</sup> siendo el principal factor de riesgo el cirujano inexperto. <sup>10</sup> Las complicaciones hemorrágicas alcanzan casi el 50 % del total, por lesión de los grandes o pequeños vasos, lesión del mesoalpinx, desgarros tubáricos, etc.) <sup>9</sup> En último lugar hay que reseñar las complicaciones anestésicas, infecciosas por cistitis, infección de la zona de incisión de la pared abdominal, o abscesos pélvicos, quemaduras de la pared abdominal, intestinos, vejiga, o del propio cirujano. La frecuencia de las quemaduras ha disminuido, en los últimos años, al modificarse los equipos y al utilizar los electrocauterios bipolares. <sup>11, 12, 13</sup> La gestación está considerada como fallo del método y puede producirse por: confusión del ligamento redondo con la trompa, por recanalización o fistulización tubá-

rica, o por realizar la intervención en fase lútea o en fase de gestación incipiente. La incidencia es de 0,4 % en laparotomías y del 0,09 a 0,6 % en laparoscopias. <sup>14</sup>

## Bibliografía

1. Institut Balear d'Estadística. Moviment Natural de la Població 1988. Govern Balear 1989.
2. Bishop E, Nelms WF. A simple method of tubal sterilisation. New York State Jour Med 1939; 30: 214.
3. Frangenheim H. Laparoscopy and culdoscopy in gynecology. Butterworth. London. 1972; 109.
4. Pous-Ivern LC. Estado actual de la esterilización tubárica por laparoscopia. Rev Esp Obst Ginecol 1980; 39: 1-37.
5. Bhiwandiwalla PP, Mumford SD, Feldblum PI. A comparison of different laparoscopic sterilisation occlusion techniques in 24.439 procedures. Am J Obstet Gynecol. 1982; 144: 319-331.
6. Who task force on female sterilisation. Special programme of research training in human reproduction: minilaparotomy or laparoscopy for sterilisation: a multicenter, multinational randomized study. Am J Obstet Gynecol 1982; 143: 645-652.
7. Mumford SD, Bhiwandiwalla PP, Chi JC. Laparos-

# CONTRACEPCIÓN QUIRÚRGICA TIPO INTERVENCIÓN

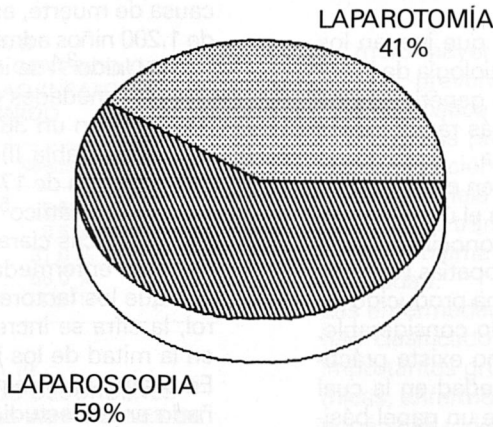


Figura 7

copic and mini-laparotomy female sterilisation compared in 15.167 cases. *Lancet* 1980; 2: 1.066-1.070.

8. Cuadros JL, Malde JL, Salamanca A, Díaz J, Beltrán E, Gómez ML, Malde-Conde MA. Laparoscopia versus laparotomía en la esterilización quirúrgica femenina. *Clin Invest Gin Obst* 1990; 17: 11-14.

9. Cunanan R, Courex NG, Lippes J. Complications of laparoscopic tubal sterilisation. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 501-506.

10. Schaefer G. *Complicaciones Quirúrgicas en Obstetricia y Ginecología*. Ed. Salvat 1986; 299-316.

11. Mumford SD, Bhiwandiwalla PP. Tubal ring sterilisation experience with 10.086 cases. *Obstet Gynecol*. 1981; 57: 150-157.

12. Vessey M, Huggins G, Lawless M, Yeates D. Tubal sterilisation: findings in a large prospective study. *Brit J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 203-209.

13. Loffer FD, Pent D. Risk of laparoscopic sterilisation. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 643-648.

14. Pous-Ivern LC. Esterilización. *Clin Ginecol*. 1983; 17: 223-247.

# Genética y pediatría

J.M.<sup>a</sup> Román\*

El reconocimiento del rol que juegan los factores genéticos en la etiología de la enfermedad ha hecho de la genética médica uno de los campos más rápidamente desarrollados en medicina.

Los importantes avances en el estudio de los procesos genéticos en el último decenio han permitido así el conocimiento de un mayor número de genopatías (Tabla I). El impacto que todo ello ha producido en la práctica médica ha sido considerable, ya que en la actualidad no existe prácticamente ninguna enfermedad en la cual la genética no desempeñe un papel básico para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Y así, el concepto clásico de la genética como ciencia auxiliar de la medicina, que estudiaba junto con la epidemiología la causa de las enfermedades, se transforma, y la «nueva genética» se convierte en la piedra angular que permite el conocimiento de los mecanismos de desarrollo normal y patológico y por tanto de la salud y de la enfermedad en todas sus manifestaciones.<sup>1</sup>

Contrariamente a lo que se pensaba, muchas enfermedades genéticas están lejos de ser entidades raras y de hecho suponen una causa significativa de enfermedad y de muerte. Aproximadamente en el 5-6 % de todos los embarazos, el recién nacido presenta algún tipo de defecto congénito (alteración cromosómica, enfermedad hereditaria de tipo mendeliano y/o malformación congénita). Una reciente revisión de más de 1 millón de nacimientos consecutivos en British Columbia mues-

tra que al menos 1 de cada 20 individuos menores de 25 años, desarrollan una enfermedad severa con un importante componente genético.<sup>2</sup> La naturaleza crónica de estas enfermedades va a imponer una pesada carga tanto médica como emocional y financiera a los pacientes afectados, a sus familiares y a la sociedad.

En cuanto a la patología genética como causa de muerte, en dos estudios de más de 1.200 niños admitidos en Hospitales del Reino Unido<sup>3,4</sup> se identificaron determinadas enfermedades genéticas como contribuyentes en un 38 a 42 % de la mortalidad total (Tabla II).

La valoración de 17.000 admisiones en un Hospital Pediátrico<sup>5,6</sup> demuestra alteraciones genéticas claras en un 5-10 %. Si se incluyen enfermedades en que se sospecha que los factores genéticos juegan un rol, la cifra se incrementa en un tercio o en la mitad de los ingresados (Tabla III).

En cuanto al término «no genético» reseñado en los estudios anteriores, obliga a algunas consideraciones. Es evidente, en primer lugar que el desarrollo del individuo depende de la interacción de influencias genéticas y ambientales, y aunque los factores genéticos están presentes desde la concepción, su expresión varía durante el desarrollo, ya que las influencias ambientales están en constante cambio. Y así, puesto que toda variación humana es hasta cierto punto genética, todas las enfermedades son por lo tanto genéticas.<sup>7</sup> Las enfermedades infecciosas podrían ser un claro ejemplo representativo de enfermedades no genéticas, ya que puede ser identificado el agente exógeno específico, sin embargo, actualmente se considera que las defensas del huésped están genéticamente determinadas, jugando un importante rol en la susceptibilidad a la infección y a la naturaleza de la respuesta inmune ante los agentes infecciosos.

La identificación de factores genéticos predisponentes a la enfermedad y la de individuos genéticamente predispuestos, son la clave para el descubrimiento de los factores ambientales desencadenantes, que van a permitir, modificando el entorno, el

\* Servicio de Pediatría. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

**TABLA I**  
**INCREMENTO PROGRESIVO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS (McKUSICK, 1988)**

Herencia	1966		1988	
	ciertas	probables	ciertas	probables
Autos. dominante	269	568	1.443	1.114
Autos. recesiva	237	294	626	851
Ligada al sexo	68	61	139	171
Total	574	913	2.208	2.136

**TABLA II**  
**MOTIVOS DE ORIGEN GENÉTICO COMO CAUSA DE MORTALIDAD INFANTIL EN EL REINO UNIDO**

Causa del fallecimiento	Newcastle	Londres
Cromosómico	2,5 %	
Monogénico	8,5 %	12,0 %
Poligénico	31,0 %	25,5 %
No genético	58,0 %	62,5 %
Muertes	1.041	200

**TABLA III**  
**FRECUENCIA DE LOS DESÓRDENES GENÉTICOS ENTRE LAS ADMISIONES DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO EN EE.UU. Y CANADÁ**

Motivo	Seattle	Montreal
Cromosómico	0,6 %	0,4 %
Monogénico	3,9 %	6,9 %
Poligénico	48,9 %	29 %
No genético	46,6 %	63,7 %
Número admisiones	4.115	12.881

tratamiento y la prevención de la enfermedad en individuos con riesgo genético. El creciente interés de la pediatría por la patología genética se justifica por múltiples factores:

- Inversión de la tendencia de la patología neonatal y pediátrica en los países industrializados donde la enfermedad infecciosa y la malnutrición no representan ya un problema mayor, en tanto que la enfermedad genética ha adquirido un interés predominante.
- La posibilidad de intervención terapéutica más precoz consiguiendo una mayor supervivencia del neonato con defecto genético.
- La posibilidad de actuación en un nú-

mero mayor de situaciones realizando una prevención eficaz mediante el Diagnóstico Prenatal aplicable en estadios más precoces del embarazo.

- La evolución de la mentalidad de la pareja paralela a la limitación del número de hijos transformando el preocupante problema de la cantidad por el de la calidad.

Las enfermedades de origen genético se han clasificado tradicionalmente en tres importantes grupos: anomalías cromosómicas, enfermedades mendelianas o monogénicas y desórdenes multifactoriales, habiéndose incorporado recientemente el nuevo capítulo de mutaciones celulares somáticas que permiten explicar la estrecha relación entre malformaciones y cáncer.

## Anomalías cromosómicas

Estas enfermedades son el resultado de la ganancia o pérdida de parte o totalidad de cromosomas. A causa de que cada cromosoma contiene cientos de miles de genes, las manifestaciones físicas de las alteraciones cromosómicas son casi siempre relevantes.

Extremadamente comunes, afectan al 7,5 % de todas las concepciones. Suponen: 50 % de abortos espontáneos, 1 % de recién nacidos, 1 % de admisiones en hospitales pediátricos, 2,5 % de muertes en la infancia.

Las anomalías cromosómicas mayores son usualmente clasificadas en numéricas o aneuploides y estructurales.

En las *anomalías numéricas* se trata de errores en la mecánica cromosómica en el curso de la gametogénesis, de la fecun-

dación o durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto (Tabla IV).

**TABLA IV  
EJEMPLOS DE ANOMALÍAS  
CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS**

Cariotipo	Comentario
92,XXYY	tetraploidía
69,XXY	triploidía
47,XX + 21	trisomía 21
47,XX, + 18	trisomía 18
47,XY, + 13	trisomía 13
47,XXY	síndrome de Klinefelter
47,XXX	trisomía X
45,X	síndrome de Turner
49,XXXXY	variante s. de Klinefelter

Durante la gametogénesis el accidente de la no-disyunción, da lugar a Trisomías, que son las anomalías cromosómicas mejor conocidas. Diferentes factores ambientales pueden influir en el accidente cromosómico de la no-disyunción, pero de todos ellos el único bien documentado es el factor de la edad materna avanzada.

En el momento de la fecundación, la penetración del óvulo por dos espermatozoides conduce a un huevo triploide.

Durante las primeras divisiones del cigoto errores de segregación de un cromosoma en el curso de las primeras mitosis van a conducir a varios tipos de mosaicos.

Las *anomalías de la estructura* cromosómica son la resultante de roturas cromosómicas que afectan uno o varios cromosomas, seguido de reorganizaciones anormales de los mismos (traslocación, duplicación, etc.) (Tabla V).

**TABLA V  
EJEMPLOS DE ANOMALÍAS  
CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES**

Cariotipo	Comentarios
46,XY,t(5; 10)(p13; q25)	Translocación recíproca 5/10
45,XX,t(13; 14)(p11; q11)	Fusión céntrica 13/14
46,XY,del(5)(25)	S. Cri du Chat (delección crom. 5)
46,X,i(Xq)	Isocromosoma del Xq
46,XX,dup(20)(p13p22)	Duplicación parcial crom. 20
46,XY,r(3)(p26-q29)	Anillo crom. 3
46,XY,inv(11)(p15q14)	Inversión pericéntrica del crom. 11

El 90 % de las anomalías cromosómicas con manifestaciones en el fenotipo son anomalías de número cuyos progenitores presentan un cariotipo normal. El 5 % son transmisiones desequilibradas de una anomalía de estructura.

Los defectos cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas múltiples tanto más graves cuanto mayor sea el balance genético (aneuploidías, triploidías, etc.) (Tabla VI).

**TABLA VI  
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS  
DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS  
HALLADAS EN ABORTOS ESPONTÁNEOS**

<i>Anomalías numéricas</i>	
Monosomías del cromosoma X	15-20
Monosomías autosómicas	excepcionales
Trisomías de un autosoma	50-60
Triploidías	12-20
Tetraploidías	3-7
Mosaicos	0,5-4
<i>Anomalías estructurales</i>	
	3-6

La incorporación de las modernas técnicas de alta resolución cromosómica han permitido en los últimos años identificar un gran número de anomalías dentro de las que destacan los denominados síndromes de microdelección.

## **Enfermedades mendelianas o monogénicas**

Son debidas a la mutación de un único gen, con gran afectación clínica. Existen actualmente catalogadas alrededor de

4.300 alteraciones diferentes, clasificándose en: autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al sexo (Tablas VII, VIII y IX). Las anomalías metabólicas congénitas o errores innatos del metabolismo son un grupo importante dentro de este capítulo de genopatías.

**TABLA VII  
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS  
DOMINANTES**

Enfermedad	Frecuencia/1.000 nacimientos
Otosclerosis dominante	3
Hipercolesterolemia familiar	2
Riñón poliúístico	1,0
Exostosis múltiple	0,5
Corea de Huntington	0,5
Neurofibromatosis	0,4
Distrofia miotónica	0,2
Esferocitosis congénita	0,1
Esclerosis tuberosa	0,1
Poliposis	0,1
Ceguera dominante	0,1
Sorgera congénita dominante	0,1
Otras	1,8
Total	10/1000

**TABLA VIII  
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS**

Enfermedad	Frecuencia/1.000 nacimientos
Mucoviscidosis	0,5
Retraso mental recesivo	0,5
Ceguera congénita	0,2
Fenilcetonuria	0,1
Atrofia espinal muscular	0,1
Sordera congénita recesiva	0,1
Síndrome adrenogenital	0,1
Mucopolisacaridosis	0,1
Otras	0,3
Total	2/1.000

Afectan al 1 % de la población y suponen aproximadamente del 5 al 10 % de las admisiones en los hospitales pediátricos. Es en estas enfermedades monogénicas donde los avances de la genética molecular han hecho su mayor contribución. Su identificación clínica puede considerarse básica, en orden a etiquetar de forma exacta la entidad que sufre un caso indi-

**TABLA IX  
HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X**

Rasgo	Frecuencia R. Unido/ 10.000 varones
Daltonismo	800
X frágil	5
Retraso mental no específico	5
Distrofia m. de Duchenne	3
Distrofia m. de Becker	0,5
Hemofilia A (factor VIII)	2
Hemofilia B (factor IX)	0,3
Ictiosis ligada al X	2
Agammaglobulinemia	0,1

ce (tarea estrictamente pediátrica), para poder planificar el Diagnóstico Prenatal y el Consejo Genético.

Es mediante el Diagnóstico Prenatal y a través de sus múltiples técnicas (amniocentesis precoz, biopsia de vellosidades coriónicas, sexado fetal, funiculocentesis, etc.), que pueden actualmente diagnosticarse en la etapa prenatal mediante estudios citogenéticos, bioquímicos y/o ecográficos, más de 400 defectos incluidos en el «Catalog of Prenatally Conditions».

## Enfermedades poligénicas o desórdenes multifactoriales

Estas enfermedades resultan de la integración de múltiples genes, siendo su herencia multifactorial. Es el grupo más común y el menos conocido de la patología genética. Supone el 25-50 % de las admisiones en los hospitales pediátricos, aproximadamente el 25-35 % de la mortalidad infantil, y, a causa de la cronicidad, muchas de ellas se encuentran en la población adulta.

Especial mención merecen las *Malformaciones Congénitas*, las cuales se conciben en el momento actual como alteraciones estructurales que están presentes al nacimiento, siendo la frecuencia de malformaciones mayores aisladas al nacer de 30 por mil. Es la causa del 20-30 % de las muertes neonatales, y supone el grupo de mayor interés pediátrico por su número y por

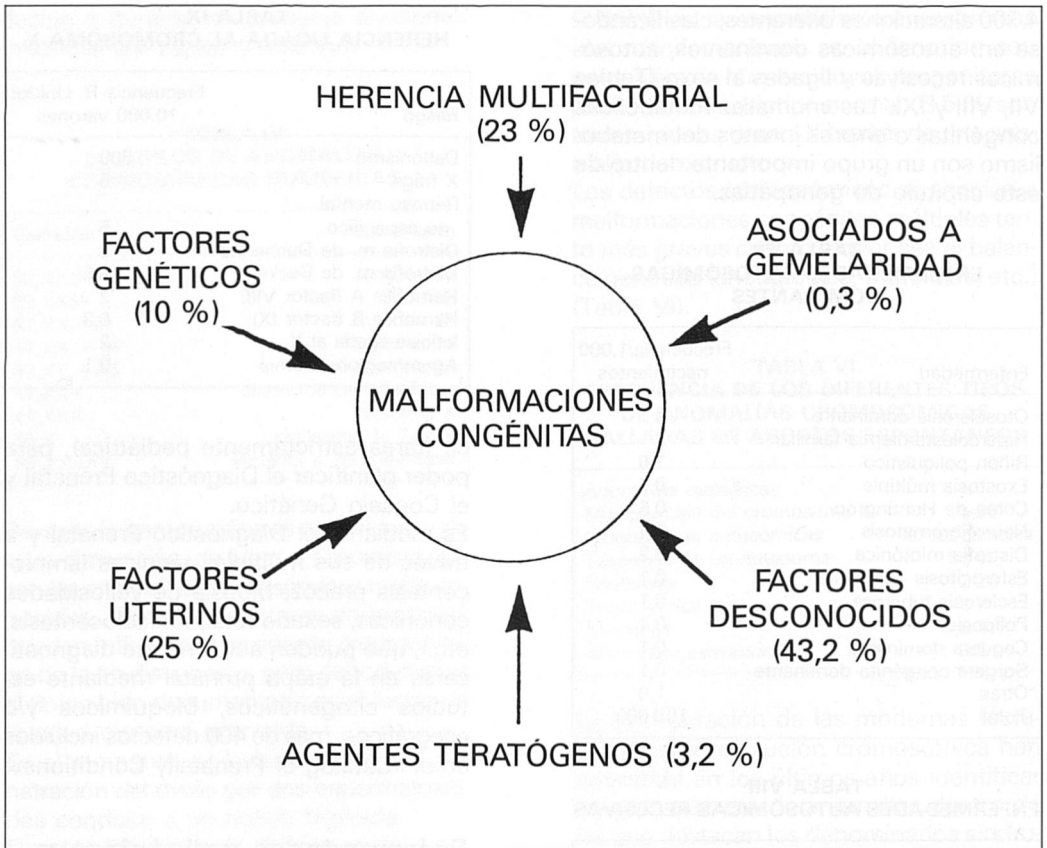


Gráfico 1

la supervivencia, ya que de aquí deriva predominantemente la mayor parte de la patología crónica de nuestros hospitales pediátricos.<sup>8</sup>

El conocimiento de su modo de transmisión es uno de los elementos esenciales para establecer el pronóstico de embarazos ulteriores y valorar la conducta a seguir. Para un gran número de malformaciones congénitas, su modo de transmisión o de aparición permanece desconocido. Para algunas, los factores genéticos son supuestos sin que su naturaleza pueda ser precisada (p. ej. los defectos de cierre del tubo neural, ciertas malformaciones cardíacas, etc.); para otras, su modo de aparición permanece desconocido y ningún aumento de riesgo de recurrencia ha sido puesto en evidencia. En la práctica, sólo

en algunas malformaciones congénitas, un diagnóstico orientado con la noción precisa de riesgo, podrá ser propuesto a la pareja a partir del comienzo del embarazo.<sup>9</sup>

En cuanto a su etiología, las malformaciones congénitas pueden obedecer a dos grandes categorías: factores genéticos o endógenos y factores ambientales o exógenos. Entre ambos grupos se sitúa un amplio apartado, en el que es preciso la interacción de factores hereditarios y ambientales (herencia multifactorial) (Graf. 1). Actualmente puede ser precisada la etiología de las malformaciones congénitas en un 60 % de los casos, pero permanece el restante 40 % sin etiología conocida. Los grandes progresos en genética humana y en teratología no han conseguido superar



este último capítulo, por lo menos hasta el momento.

## Alteraciones genéticas de las células somáticas

En contraste a las tres categorías anteriores, en las que la anormalidad genética es encontrada en el ADN de todas las células del cuerpo, incluyendo las germinales, en este grupo, las alteraciones afectan sólo a las células somáticas específicas. El paradigma de estas enfermedades es el cáncer, en el cual el desarrollo de la malignidad es la consecuencia de mutación de genes que controlan el desarrollo celular. Dos tipos de genes parecen estar implicados: oncogenes y genes tumorales supresores (antioncogenes). Los oncogenes expresan su acción por intermedio de diversas oncoproteínas cuya estructura y mecanismo de actuación son cada vez mejor conocidas. Por el contrario, se desconoce todavía la función y formas de expresión de los antioncogenes.

Falta mencionar el grupo de enfermedades de etiología desconocida que erróneamente se asimilan a «no genéticas», cuando la experiencia de los últimos años demuestra que al descubrirse su etiología resultan ser en su mayoría de causa genética (p. ej. endocrinopatías, neuropatías, autoinmunopatías... en las que la respuesta del huésped a una agresión ambiental está claramente ligada a la existencia de marcadores genéticos).

Si desde el punto de vista cuantitativo, el centro de gravedad de la genética se ha desplazado hacia la infancia, no menos trascendente en este sentido ha sido la influencia metodológica científica actual. Las aplicaciones médicas de la biología molecular son enormes en este momento y se vislumbran ilimitadas en el futuro, pero paradójicamente, la primera consecuencia de estos avances ha sido una gran potenciación del valor de la clínica y más concretamente del pediatra como médico situado en primera línea de actuación.

El presente obliga a contemplar hasta qué punto la genética ha desbordado su primitivo propósito que consistía en explicar los fenómenos de la herencia en el sentido estricto de la palabra, hasta desembochar en un campo infinitamente más dilatado, en el que descubrimos que el gen constituye para todos los seres vivos el privilegiado soporte donde convergen simultáneamente la historia del individuo, la de la especie y sin lugar a dudas la de la vida. Y el futuro se vislumbra como un prodigioso período gracias al creciente desarrollo de la técnica biológica. El conocimiento progresivo del genoma humano y la terapia génica, podrán modificar sin duda el patrimonio genético del individuo. Pero sin duda el centro de atención será el niño y la familia, y el pediatra habrá de asumir un importante rol en este equipo multidisciplinario, que gracias a los continuos progresos, va a hacer posible la prevención.

### Bibliografía

1. Schriver ChR, Lloy JK. Genetic causes of deviant metabolism. What do we know? What can we do? En Lloyd JK, Schriver ChR. (eds.): Genetic and metabolic disease in pediatrics. London: Dutterworth Co, 1985; 1-8.
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: A population Study. Am J Hum Genet 1988; 42: 677-693.
3. Roberts DF, Chavez J, Dourt SDM. The genetic component in child mortality. Arch Dis Child 1970; 45: 33-38.
4. Carter CO. Changing patterns in the causes of death at the Hospital for sick children. Great Ormond St J 1956; 11: 65-68.
5. Hall JG, Powers EK, Mallvaine RT, Ean VH. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. Am J Med Genet 1978; 1: 417-436.
6. Scriver CR, Neal JL, Safimer R, Clowd. The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. Care Med Assoc J 1973; 108: 1.111-1.115.
7. Edwards JH. The importance of genetic diseases and the need for prevention. Phil Trans R - Soc Lond. B 1988; 319: 211-227.
8. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 8to. Ed University Prep Baltimore, 1988.
9. Delgado A. Embrinopatías y fetopatías. Medicina 1987; 79: 21-40.

# SIDA: Epidemiología y dermatopatías asociadas

J. Gutiérrez de la Peña, M. Tomás Salva\*

En 1981 la literatura médica comenzó a describir casos inexplicables de las rarísimas neumonías por *Pneumocystis carinii* y de los también extraños sarcomas de Kaposi, en varones homosexuales de California y Nueva York. A partir de entonces se implanta la vigilancia en todos los Estados Unidos, convencidos de que se trataba de una nueva enfermedad relacionada con homosexuales y ADVP (adictos a drogas por vía parenteral) fundamentalmente, y en septiembre de 1982 se establecen por los CDC (Centers for Disease Control) los criterios diagnósticos y la definición de la enfermedad, revisados y ampliados posteriormente. En mayo de 1983 Barré-Sinoussi, Chermann y Moutaigner del Instituto Pasteur aislaron el retrovirus responsable de la enfermedad.

El SIDA es el síndrome caracterizado por un fallo inmunitario, especialmente de los linfocitos Th, causado por la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) que, como consecuencia, permite la aparición de infecciones oportunistas que van minando la salud del paciente hasta la muerte. Es, pues, la combinación de diferentes procesos que varían según las posibilidades de infección por agentes oportunistas diversos.

## Etiología. Patogenia

El VIH, o mejor los VIH, son retrovirus

---

Especialista en Dermatología y Enfermedades de Transmisión Sexual. \* Especialista en Medicina del Trabajo. Académico Correspondiente.

ARN que cuentan con una retrotranscriptasa capaz de llevar la información genética en sentido inverso al habitual.

Existen dos tipos, el VIH-1 y el VIH-2, cuyos ADN difieren al menos en un 30 %, pero tienen la misma morfología, linfotropismo y efecto citopático, por lo que parecen proceder de un progenitor común. Son esféricos, de unos 100 a 120 nm. Su cubierta es espiculada y por debajo de ella la cápside es icosaedra. La estructura genética del VIH es muy compleja. Sus constituyentes genéticos mutan fácilmente, bien por mutaciones puntuales o bien por inserción o delección de pequeños segmentos de ácidos nucleicos.

El VIH causa un proceso continuo, que ocasiona un deterioro de la función inmune, especialmente de los linfocitos Th y del SNC. El virus se injerta y replica en el genoma de la célula huésped, que muere al sobrepasarse su capacidad de reconstruir la membrana celular dañada por la liberación de los virus.

La historia natural del SIDA se puede estudiar estableciendo una serie de etapas evolutivas: a la infección aguda le sigue la fase de infección asintomática o de latencia —que habitualmente dura de dos a cuatro años— que conduce, después de la frecuente aparición de un SLA (síndrome linfoadenopático) o de un CRS (complejo relacionado con el SIDA), a la fase final de la infección, denominada SIDA constituido, en la que el deterioro de la función inmune es tan intenso que aparecen un conjunto de procesos causados por microorganismos, la mayoría de ellos oportunistas, y/o síndromes encefalopáticos, que llevan a la muerte indefectiblemente.

Se calcula que cada año enferman entre 2-15 % de los infectados.

## Epidemiología

### Fuente de infección

La transmisión del VIH se realiza a partir de la sangre, en la que se encuentran los

linfocitos Th y monocitos infectados y en menor cantidad en forma libre.

A partir de la sangre el virus libre o bien dentro de los linfocitos pueden pasar a otros líquidos orgánicos que tienen diversa importancia en la transmisión: semen, secreciones vaginales, leche materna, saliva, lágrimas, secreciones bronquiales, LCR...

### Mecanismos de transmisión

En la actualidad, al investigarse la sangre procedente de toda donación, la infección por transfusión sanguínea es imposible. El vehículo de la transmisión sexual es fundamentalmente el semen: un solo eyaculado contiene miles de linfocitos mientras que la secreción vaginal los contiene en una proporción mucho menor. Aumentan el riesgo de infección en las relaciones homosexuales la promiscuidad, la recepción pasiva del coito anal, la relación coital lengua-ano pasiva y la inserción del puño en el recto. En las relaciones heterosexuales se ha señalado una mayor frecuencia de contagio del varón a la mujer que a la inversa, junto al incremento del riesgo por la promiscuidad y el coito anal.

La concurrencia de otras ETS, en particular las que provocan ulceraciones genitales, entraña un mayor riesgo de infección. La drogadicción por inyección intravenosa es otro mecanismo de transmisión. Se debe a la utilización de una misma jeringuilla o aguja para inyectarse la droga. Muchos homosexuales son, además, drogadictos y existe una relación estrecha entre drogadicción y prostitución.

Es peligroso, asimismo, compartir las hojas de afeitar, los pendientes, las agujas de acupuntura y las de tatuajes.

En los centros asistenciales, especialmente en los hospitales, existe un gran contacto con el enfermo de SIDA, con sus secreciones y excreciones y, de un modo especial, con la sangre. De ahí que el CDC, en enero de 1990, definiera la exposición ocupacional al VIH como aquella que ocurre en el puesto de trabajo durante la jor-

nada laboral e implique riesgo de infección.

La transmisión perinatal se produce a través de la placenta y ocurre en un 70 %, aproximadamente.

Finalmente señalemos que si bien es posible la transmisión por artrópodos, esta es excepcional.

### Estadísticas

El mes de enero de 1992 la OMS cuantificó por encima de los 440.000 los casos de SIDA existentes en el mundo, y en dos millones y medio millón los portadores del virus en América y Europa, respectivamente.

	SIDA en el mundo*
América	277.042 casos
África	172.463 »
Europa	66.545 »
Oceanía	3.670 »
Asia	1.442 »
Total	501.272 »

\* Julio de 1992

Hasta diciembre de 1987 el CDC de Atlanta había registrado cincuenta mil casos del síndrome en los EE.UU., cifra que se dobló apenas año y medio más tarde, en agosto de 1989. En diciembre de 1991 el número de enfermos acumulados ascendía ya a 206.392, de los cuales más de la mitad, 133.232, habían fallecido. Tres meses después, abril de 1992, la cifra de afectados subía en los EE.UU. a 213.641.

España ocupa en Europa, tras Francia e Italia, el tercer lugar en cuanto a casos contabilizados de SIDA, aunque su tasa es la más alta de la Comunidad: en apenas tres meses, la evolución de los casos registrados desde junio (14.533) hasta septiembre (15.678) de 1992 ha elevado la tasa desde 373 a 402,4.

Baleares acumula hasta el pasado 30 de septiembre 380 casos del síndrome,<sup>1</sup> de los que 117 habían fallecido. El grupo de riesgo más numeroso es el de ADVP con 204 enfermos, seguido de los homo/bisexuales con 96, mientras que el colectivo que combina ambos factores de riesgo alcanza los 7 casos notificados. El grupo de



Fig. 1. Herpes simple genital en paciente adicto a drogas por vía parenteral y seropositivo a VIH.

transmisión heterosexual suma 24 enfermos, el de riesgo desconocido, 18 registros; la transmisión perinatal ha ocurrido en 14 ocasiones, y en los receptores de hemoderivados y de transfusiones, en 12 y en 4, respectivamente.<sup>2</sup>

El municipio de Palma acumula 226 casos, es decir, el 59,47 % del total de afectados por el síndrome. La Part Forana de Mallorca suma 39 afectados, nueve más que el conjunto de Menorca. Finalmente, Ibiza acumula 57 registros, lo que supone un 15 %.

## Dermatopatías y SIDA

Ya en el SLA, que suele preceder al SIDA, junto a las adenopatías simétricas características eventualmente aparecen afecciones cutáneas: la leucoplasia oral, que evoluciona a tumor escamoso, herpes zoster, dermatitis seborreica o alergia cutánea, todas ellas de mal pronóstico puesto que

indican una cercana aparición del SIDA. En el CRS se incluyen como hallazgos diagnósticos infecciones como la candidiasis oral, el herpes zoster y la tuberculosis diseminada, o dermatopatías como la dermatitis seborreica o la alopecia.

Finalmente, en la fase final de la infección por VIH o SIDA constituido, los trastornos inmunitarios han llegado a tal extremo que el paciente padecerá un elevado número de infecciones, de gran variabilidad etiológica. Igualmente, aparecen tumores debido a la disminución de la vigilancia inmunológica.

## Infecciones

Las ocasionadas por gérmenes oportunistas constituyen el tipo de diagnóstico más frecuente del síndrome, y se ha establecido en 285 ocasiones (75 %) en pacientes de nuestras islas.

1. Virales, por Herpes virus (fig. 1), Her-



Fig. 2. *Pyodermitis por Estafilococo Aureus en enfermo de SIDA.*

pes zoster, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, relacionado probablemente con la leucoplasia oral vellosa, papovavirus productores de condilomas acuminados, poxvirus causantes de molluscum contagiosum y vasculitis leucocitoclásticas por inmunocomplejos formados por antígenos víricos VIH.

2. Bacterianas, habitualmente extensas, cuyo agentes causantes son muy diversos: *Staphylococcus aureus* (fig. 2), *Pseudomonas aeruginosa*, etc.

3. Micobacterianas, causadas tanto por las especies productoras de la tuberculosis en el hombre como por micobacterias atípicas.

4. Micótica, entre las que destacan la *Cándida albicans*, que provoca estomatitis (fig. 3), las levaduras pitiriospóricas, que originan dermatitis seborreicas (fig. 4), diferentes dermatofitos causantes de tiña y diferentes agentes responsables de micosis profundas: *Criptococo neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Alternaria*...

5. Protozoicas, como la dermatosis por *Pneumocistis carinii*, la toxoplasmosis o la amebiasis.

6. Parasitosis por ácaros, que provocan extensas escabiosis atípicas y sarna noruega (fig. 5), con placas costrosas y purulentas.

### Neoplasias

1. Sarcoma de Kaposi: Es una neoplasia multicéntrica de células endoteliales y dendrocitos. Era, hasta la aparición del SIDA, un tumor raro, característico de la cuenca oriental mediterránea o bien secundario a tratamientos inmunosupresores en los receptores de trasplantes.

Afecta a un tercio de los enfermos de SIDA, y en especial a los infectados homosexuales. Ha sido diagnosticado en 37 afectados del síndrome en Baleares, de los que 31 (83,78 %) eran homo o bisexuales. Aunque interesan, sobre todo, cara, mucosa oral, cuello, tórax y brazos, las lesio-

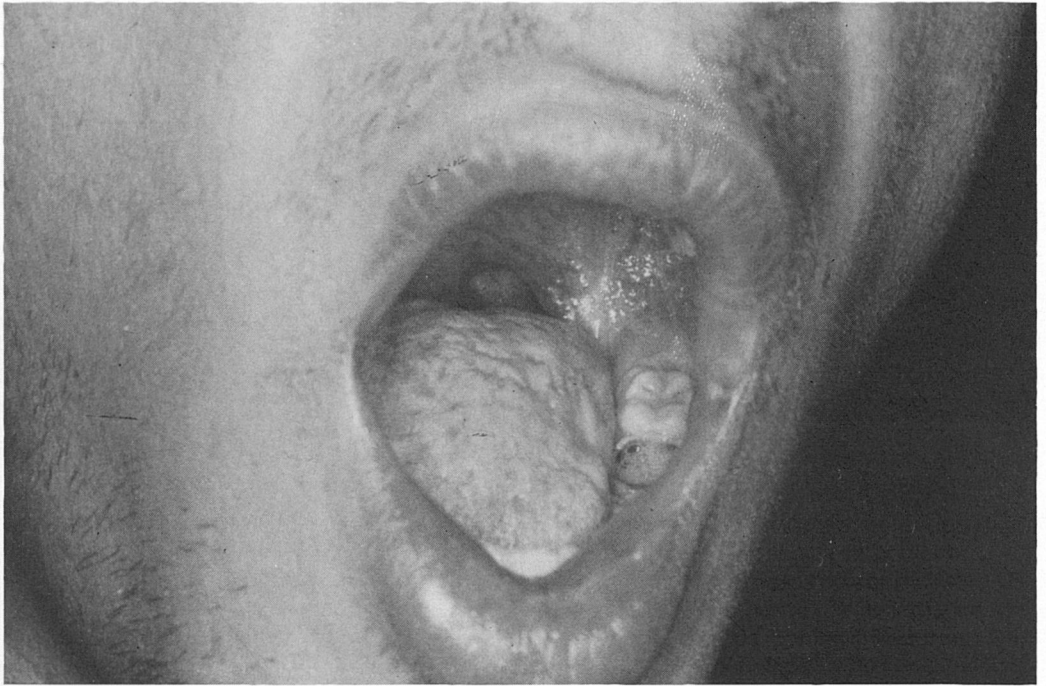


Fig. 3. *Candidiasis bucal o muguet, y estomatitis angular por Cándida.*

nes pueden ser ubicuas y consisten en máculo-pápulas, con tendencia confluyente y coloración rosada o violácea (figs. 6 y 7). La histología, clave del diagnóstico, demuestra proliferación vascular endotelial y extravasación eritrocitaria.

2. Angiomatosis bacilar: Proliferación angiomatosa pápulo-nodular motivada por el germen responsable de la enfermedad por arañazo de gato. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con el sarcoma de Kaposi.

3. Linfomas malignos: la enfermedad de Hodgkin, al igual que otros linfomas malignos, puede complicar un cuadro de SIDA. Hasta la fecha se han diagnosticado en 11 enfermos (2,89 %) de nuestra Comunidad Autónoma.

## Notas

1. El total de casos notificados había ascendido, el 31 de octubre de 1992, a 392.

2. En un caso no consta el grupo de riesgo al que pertenecía el paciente.

3. Agradecemos la colaboración recibida del Departamento de Estadística de la Conselleria de Sanitat i Seguretat Social del Govern Balear.

## Bibliografía

1. Centers for Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infections. *MMWR*, 1986; 25: 334-339.
2. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part I. *Arch. Dermatol*, 1991; 127: 1.383-1.391.
3. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1.549-1.558.
4. Mertz GJ. Genital herpes simplex virus infections. *Med Clin North Am*, 1990; 74: 1.433-1.454.
5. Naher H, Gismann L, Von Knebel Doeberitz C, Von Knebel Doeberitz M, Greenspan JS, Greenspan D, Petzoldt D, Elder L, Freese UK. Detection of Epstein-Barr virus-DNA in tongue epithelium of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 421-424.

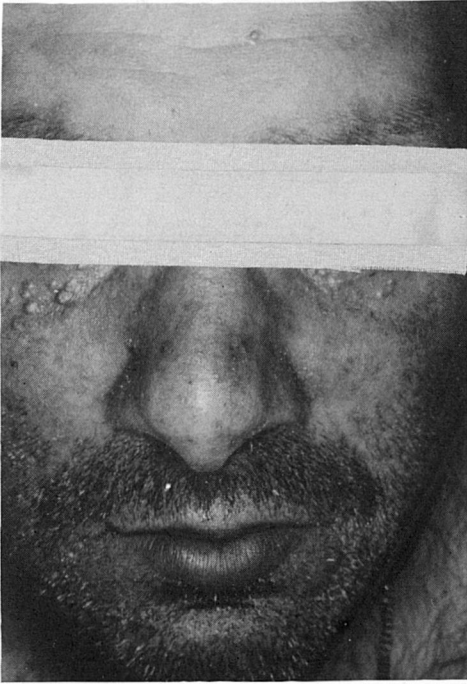


Fig. 4. Dermatitis seborreica facial en paciente VIH +.

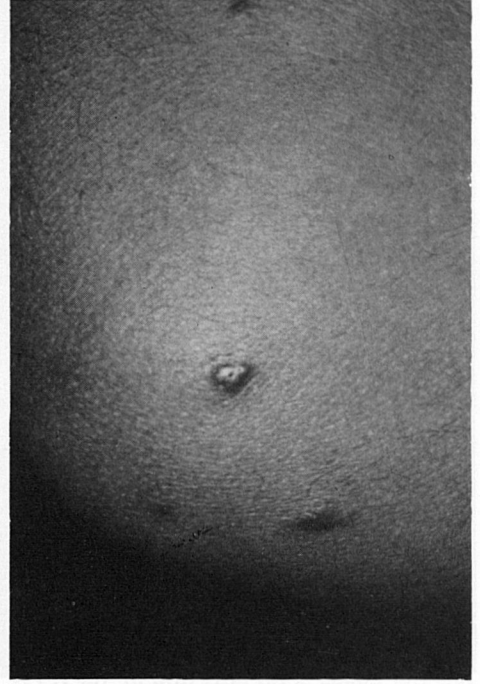


Fig. 6.



Fig. 5. Sarna Noruega en enfermo de SIDA.



*Figs. 6 y 7. Típicos nódulos eritemato-violáceos del Sarcoma de Kaposi en homosexual afecto de SIDA.*

6. S.I.D.A. Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de SIDA. Información epide-

miológica. Vol 3, Números 3, 5, 7, 8, y 9. Marzo-  
Octubre 1992.



# Prevalencia de los marcadores serológicos de la hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca

M. Servera\*, M. Lluch\*, E. Guasp\*\*, M. Leyes\*\*

## Introducción

Estudios epidemiológicos realizados sobre la prevalencia de la infección por el virus de hepatitis B (VHB) han demostrado que uno de los grupos de riesgo es el formado por pacientes ingresados en instituciones cerradas como son los Hospitales Psiquiátricos.<sup>1, 2</sup> A pesar de ello, los trabajos sobre la incidencia que se da en este grupo en nuestro medio son escasos.<sup>3, 4, 5</sup>

El propósito de este trabajo es estudiar la prevalencia de marcadores del virus de la hepatitis B en un grupo formado por enfermos en régimen cerrado en un Hospital Psiquiátrico y la influencia sobre ésta del sexo, edad y años de estancia en la Institución.

## Material y métodos

El grupo estudiado estaba formado por 266 pacientes en régimen cerrado del Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca, con una edad media de 53,7 años y un

tiempo medio de estancia en el centro de 15,3 años.

El número de hombres estudiados fue de 185 (69,5 %) y el de mujeres fue de 81 (30,5 %).

En estos 266 pacientes se determinó el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), los anticuerpos frente al core (anti-HBc) y los anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs). Dichas determinaciones se realizaron por enzimoimmunoanálisis (ELISA de Laboratorios ABBOTT).

## Resultados

De los 266 pacientes estudiados, se detectó algún marcador positivo para el virus de la hepatitis B en 102, lo que supone un 38,3 %. De estos 102, la combinación HBsAg + anti-HBc fue positiva en 6 casos (2,3 %), el anti-HBc en 30 casos (11,3 %), el anti-HBs en 2 casos (0,7 %) y la combinación anti-HBc + anti-HBs en 64 casos (24,0 %). En 164 pacientes (61,6 %), todos los marcadores resultaron negativos (Figura 1).

En cuanto al sexo, encontramos una prevalencia del 43,8 % con algún marcador positivo en los varones frente a un 28,3 % en las mujeres (Figura 2).

Por edades, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas (Tabla I).

TABLA I  
PREVALENCIA MARCADORES VHB  
SEGÚN LA EDAD

Edad	Algún marcador positivo	Todos negativos
21-40	18 (51,4 %)	17 (48,6 %)
41-60	30 (33,0 %)	61 (67,0 %)
sup. a 60	54 (38,6 %)	86 (61,4 %)

Respecto a los años de hospitalización, la prevalencia fue aumentando con los años de permanencia en el Hospital, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (Tabla II).

\* Servicio de Laboratorio.  
Hospital General de Palma de Mallorca.

\*\* Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca.

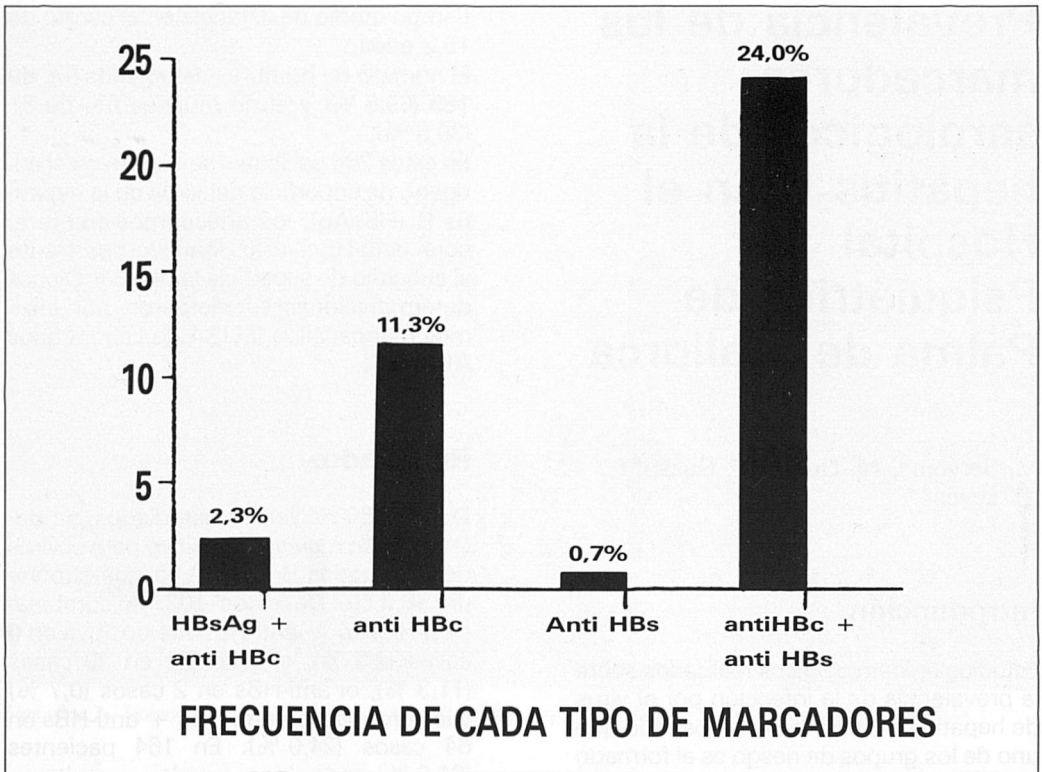


Figura 1

## Discusión

Aunque en los estudios realizados por diversos autores se hace evidente una elevada prevalencia de la Hepatitis B en deficientes mentales ingresados en régimen cerrado, los porcentajes varían considerablemente en las distintas series. Así, en trabajos publicados por autores españoles, las prevalencias de portadores para el VHB son del 2,4 % en la serie de Terrón et al., 5,9 % en la de Cobo et al.,<sup>6</sup> 8,5 % en la de Murcia,<sup>7</sup> 10 % en la de Jover et al.<sup>8</sup> y 10,6 % en la de Buti et al. Nuestra prevalencia del 2,3 % quedaría, pues, como la más baja de todas estas series.

Respecto a la prevalencia global de algún marcador positivo para el VHB, los resultados oscilan en estas series desde un 34,5 % hasta un 48,0 %, siendo la nuestra de un 38,3 %. Las diferencias entre estas series probablemente sean debidas a

TABLA II  
PREVALENCIA MARCADORES VHB SEGÚN  
AÑOS DE HOSPITALIZACIÓN

Años de hospitalización	Algún marcador positivo	Todos negativos
0-10	8 (20,0 %)	32 (80,0 %)
11-20	21 (31,8 %)	45 (68,2 %)
21-30	25 (40,3 %)	37 (59,7 %)
sup. a 30	48 (49,0 %)	50 (51,0 %)

que en las distintas instituciones cambian las condiciones de vida en el Centro y, por tanto, no en todas las series se dan los mismos factores de riesgo.

La mayor incidencia en los hombres (43,8 %) que en las mujeres (28,3 %) es coincidente con otros estudios y entre las causas posibles podríamos señalar la mayor frecuencia de utilización compartida de objetos capaces de producir efracciones cutáneas y de prácticas homosexua-

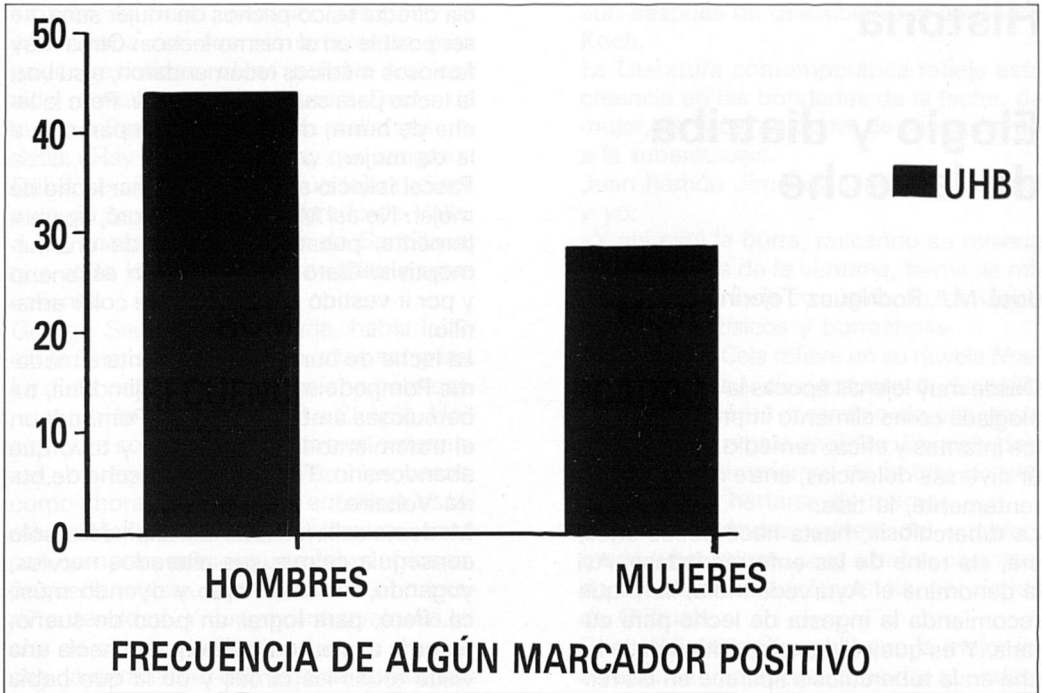


Figura 2

les con mayor riesgo de transmisión. Mientras que por edades no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, sí que han aparecido como un claro factor de riesgo el tiempo de ingreso en el Centro; así, mientras que en el grupo de pacientes que llevaban ingresados de 0-10 años la prevalencia era del 20 %, ésta aumentó hasta un 49 % en el grupo de los que llevaban más de 30 años ingresados.

Nuestro estudio coincide con los anteriormente publicados en cuanto a la mayor incidencia de infección por el VHB en deficientes mentales ingresados en instituciones cerradas y confirma la conveniencia de campañas de vacunación en este colectivo.

#### Bibliografía

- Madden DL, Dietman DE, Matthew EB et al. Epidemiology of hepatitis B virus in an institution for the mentally retarded persons. *Am J Ment Defic* 1976; 80: 369-375.
- Chaudhary RK, Perry E, Cleary TE. Prevalence of

hepatitis B infection among residents of an institution for the mentally retarded. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 123-126.

- Jove J, Bermúdez A, Alaban E, Pujol I. Prevalencia de marcadores de infección por virus de la hepatitis A y B en pacientes y personal sanitario de una institución para deficientes mentales. *Gastroenterología y hepatología* 1985; 495-199.

- Buti M, Esteban R, San José R, Jordi J et al. Prevalencia de los marcadores de infección de los virus de la hepatitis B, Delta y HTLV III en deficientes mentales. *Rev Clin Esp* 1986; 175-177.

- Terrón J, García A, Freire J, Ares A. Prevalencia de marcadores de infección por virus de la hepatitis B en pacientes ingresados en un hospital psiquiátrico. *Análisis clínicos* 1990; XV: 161-163.

- Cobo J, Gil A, Rey J, Herruzo R, Domínguez V. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis B en deficientes mentales. *Rev Esp Microbiol Clin*. Noviembre 1990; 542-546.

- Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Murcia. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en deficientes mentales y trabajadores de estos centros en la C.A. de Murcia. *Boletín Epidemiológico de Murcia* 1986; 8: 87-90.

- Jover J, Ramírez V. Marcadores serológicos del VHB en deficientes mentales y trabajadores de un centro de la Comunidad de Madrid. Libro de Actas de la VII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid 1987; 87.

# Historia

## Elogio y diatriba de la leche

José M.<sup>a</sup> Rodríguez Tejerina

Desde muy lejanas épocas la leche ha sido elogiada como alimento imprescindible en los infantes y eficaz remedio para combatir diversas dolencias, entre ellas, y preferentemente, la tisis.

La tuberculosis, hasta hace pocos años, era, «la reina de las enfermedades». Así la denomina el Ayurveda indio, libro que recomienda la ingesta de leche para curarla. Y es que el uso terapéutico de la leche en la tuberculosis aparece en las religiones más primitivas. La Mitología está llena de relatos muy demostrativos. Y, la Prehistoria, de Venus aparatosamente tetudas. En un bajorrelieve, Amenofis II mama del seno de la diosa Hattor la «leche de la vida eterna». En otro vemos a una joven griega dando de mamar a Cimón, su viejo padre. En una acuarela china observamos cómo una muchacha amamanta a un anciano.

En el Ayurveda, además de beber leche, se preconiza, en los casos de tuberculosis, permanecer en los establos para inhalar los efluvios que emanen de las vacas. O en lugares donde pasten burras, o cabras, o haya mujeres lactantes.

Tanto el duque de Alba, como el no menos célebre fray Bartolomé de las Casas, tomaron leche, directamente, de pechos de mujer, y se curaron de sus respectivas tuberculosis pulmonares. Menos suerte, en cambio, tuvo Hernán Cortés, a quien los médicos prescribieron que «mamara a una mujer de Castilla» y, como no la encontró, bebió leche de cabra, a guisa de sucedáneo, y murió al cabo de ocho meses. Ambrosio Paré era partidario de la lactan-

cia directa tísico-pechos de mujer sana, «a ser posible en el mismo lecho». Otros muy famosos médicos recomendaron, a su vez, la leche para sanar a los tísicos. Pero la leche de burra, de composición parecida a la de mujer.

Pascal falleció a pesar de mamar leche de mujer. No así Molière que mejoró, aparentemente, puesto que murió de una hemoptisis. Claro que fue en un escenario y por ir vestido con un traje de color amarillo.

La leche de burra le fue prescrita a madame Pompadour y a su hija Alejandrina, tuberculosas ambas. Mas, a la Pompadour, el tratamiento le daba diarrea y tuvo que abandonarlo. También tomó leche de burra Voltaire.

Mademoiselle Juliette de Lapinasse sólo conseguía calmar sus alterados nervios, yogando, fumando opio y oyendo música. Pero, para lograr un poco de sueño, recurría a una borriquilla que le hacía una visita todas las tardes y de la que bebía su leche.

Los médicos españoles del siglo XVIII recomendaban la leche de burra. Escribe Iriarte:

*¡Que con la leche de burra  
así la salud recobre!*

*¡Más les debo a los borricos  
que les debo a los doctores!*

Paulina Bonaparte, bellísima mujer, bisexual, tuberculosa, no sólo bebía leche de burra. Se bañaba también en ella. El hijo de Napoleón, el rey de Roma, tomaba leche de burra con agua de Seltz o de Marienbad, pero le descomponía el vientre; abandonó el tratamiento y falleció.

Otros grandes adictos a la leche de burra fueron madame Charles (la Elvira de Lamartine) y Elisa Rachel, la gran trágica. En pleno romanticismo existía la fórmula láctea Latour, compuesta a base de leche de burra, que tomó Paganini. Federico Chopin, en Valldemosa, bebió leche de cabra, por prescripción facultativa. Uno de los médicos que le visitaba en la Cartuja, Pedro José Arabí, le diagnosticó «tisis laríngea», y le recomendó sangrías, dieta y leche. Las sangrías horrorizaron a su

amante, la Sand. Federico tampoco se encontraba con fuerzas suficientes para poder resistirlas. «Una sangría hubiese sido mortal», escribirá Aurora Dupin de vuelta a París. Mas, el físico mallorquín insistía: «Hay que sangrar, hay que sangrar». Debía ser nuestro colega un lejano discípulo de aquel doctor Sangredo de Valladolid, maestro de Gil Blas de Santillana, que todo lo curaba con sangrías y agua caliente.

George Sand que, sin duda, había leído el *Gil Blas*, se opuso, al fin, a las sangrías. La dieta ordenada por el galeno palmesano también le sentaba mal a Chopin. Únicamente se cumplió, de las tres ordenanzas, el régimen lácteo. Pero las vacas, como ahora, andaban por entonces escasas en Mallorca. Tuvieron que contentarse con comprar, primero una cabra africana, pequeña y triste, que estaba en su primera maternidad. Y, luego, una oveja. La leche de estos animalejos, que no era mucha, la mezclaban con jugo de almendras machacadas y obtenían una bebida que, al menos, complacía al enfermo.

María Duplessis, la dama de las camelias, tomaba leche de burra «endulzada con jarabe de tolú». Costaba cada taza un franco. La cortesana llegó a deber doscientos cincuenta y un francos. Estaba alojada en una habitación amueblada deliciosamente, situada encima de un establo, en los alrededores de París. Para que la bella tísica respirara los olores que subían del pesebre. Durante el positivismo, entre 1848 y 1914, la leche de mujer se utiliza menos, aunque algunos doctores sigan recomendándola. La de burra, en cambio, se utiliza mucho, a propuesta de médicos y profanos. En Valladolid, en 1874, en la casa en que murió Cristóbal Colón, se despachaba «leche de vacas y de burras».

En las cuentas de administración de los hospitales españoles se comprueba el gasto enorme por leche de burra. Leopoldo Cortejoso en Valladolid y Álvarez Sierra en Madrid lo han verificado cumplidamente. También los hospitales de Buenos Aires gastaban mucho en leche.

Siguió preconizándose la leche de burra

aun después de descubierto el bacilo de Koch.

La Literatura contemporánea refleja esta creencia en las bondades de la leche, de mujer, de vaca, de burra, de cabra, frente a la tuberculosis.

Juan Ramón Jiménez escribe en *Platero y yo*:

«Y ahí está la burra, rascando su miseria en los hierros de la ventana, farmacia miserable, para todo otro invierno, de viejos fumadores, tísicos y borrachos».

Camilo José Cela refiere en su novela *Nuevas andanzas y desventuras de Lazarillo de Tormes* cómo a cambio de una gorra visera que le regala un tísico, Lazarillo deja se cuelgue el enfermo de la teta de una cabra, hasta hartarse de mamar.

Miguel Hernández, «poeta del pueblo», murió tuberculoso, pese a haber pastoreado cabras en su adolescencia, por tierras de Orihuela.

Decía Winston Churchill que la mejor inversión de una sociedad es dar abundante y gratuita leche de vaca a sus niños. Aseveración que se pone en duda actualmente. Benjamín Spock, célebre médico autor del divulgado libro *Baby and Child Care*, insiste en que los infantes de menos de doce meses no deben beber leche de vaca. A su vez, el doctor Frank Oski, director de Pediatría de la Universidad Johns Hopkins, y el presidente del Comité de Doctores para una Medicina Responsable, Neal Barnard, insisten en que la leche de vaca, antes del año, puede ser muy peligrosa. Tesis que sustenta también la Academia Americana de Pediatría.

No sólo la leche sería perjudicial para los bebés. Los norteamericanos consumen ingentes cantidades de productos lácteos. Y son las personas que más enfermedades degenerativas padecen en el mundo. Las pretendidas virtudes de la leche de vaca son mera propaganda comercial. El matrimonio Harvey y Marilyn Diamond, en su conocido texto *La anti-dieta. Fit for Life*, abundan en los mismos argumentos que los médicos antes citados para repudiar el consumo de la leche de vaca. La composición química de la leche de vaca es harto

distinta a la de mujer. Los enzimas necesarios para digerirla, la renina, la lactasa, desaparecen en cuanto el niño cumple los tres años. La leche de vaca en el interior del estómago humano adulto, coagula en grandes copos de caseína, difíciles de disolver y bastante ácidos. Una vez en el intestino impiden la absorción de otros alimentos. Un cirujano, el doctor Williams A. Ellis arremete, asimismo, despiadadamente, contra toda suerte de productos lácteos. Los hace responsables de afecciones cardíacas, artritis, alergias, migrañas. Y, añade otra inquietante circunstancia: «los productos lácteos son un importante factor en la obesidad».

La falta de calcio que puede acarrear el prescindir de la dieta lactínea, que hace perder el cabello y debilita las uñas, podría subsanarse comiendo asiduamente

nueces crudas, semilla que, amén de proporcionarnos calcio, es, según Ramón J. Sender, de efectos afrodisíacos.

Hoy en día son muy otros, y poderosamente gratificantes, los remedios con que contamos para combatir la tisis. Quede para la pintoresca crónica del ayer el recuerdo de la leche como panacea de la tuberculosis. Es impensable, por otra parte, que tengamos que recurrir, todavía, como fármacos, a las distintas leches: de burra, cabra u otros animales.

La leche de vaca, como acabamos de reseñar, es, al parecer, un alimento nocivo en la infancia y en la edad adulta. Queda, pues, como única leche beneficiosa, la de mujer. Para los recién nacidos. Pues para los adultos es una terapéutica, con tintes eróticos, que ya pasó, también, a la Historia.

# Noticias

## Sesión inaugural

El pasado día 21 de enero del presente año tuvo lugar la solemne sesión inaugural del año académico de 1993 en nuestra Real Academia de Medicina y Cirugía.

El académico numerario, el M.I. Sr. Dr. D. Arnau Casellas Bernat, pronunció el discurso de apertura que versó sobre el tema: «Mort inesperada d'origen càrdio-vascular».

## Nuevo académico

Desde el día 18 de febrero de 1993 cuenta esta Real Academia con un nuevo académico numerario, el M.I.Sr.Dr.D. Francesc Bujosa Homar quien, en la también solemne sesión de ingreso, disertó acer-

ca de: «Ment i cervell a la Història de la Medicina».

Le dio la bienvenida y contestó a su parlamento el Excmo. Sr.Dr.D. José Tomás Monserrat, presidente de esta Corporación.

## Cumpleaños

El 28 de marzo último cumplió 89 años de edad nuestro querido compañero el Excmo. Sr. Dr. D. Juan Manera Rovira, Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca. Es el doctor Juan Manera, sin duda alguna, el académico numerario de la Corporación que ha alcanzado una existencia más fecunda y dilatada en la ya larga crónica de nuestra Entidad.

Con tan feliz motivo la Academia le rindió un emotivo homenaje de afecto y simpatía.

# Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca

## Programa científico para el curso de 1993

- 21 enero **Sesión Solemne Inaugural. Mort inesperada d'origen càrdio-vascular**, por el M.I. Sr. Dr. D. Arnaldo Casellas Bernat, Académico Numerario.
- 28 enero **Alteraciones cardiológicas en la Enfermedad de Andrade**, por el Sr. Dr. D. José F. Forteza Albertí, Académico Correspondiente.
- 2 febrero **Nuevas dimensiones del Asma. De la controversia al consenso**. Por la M.I. Sra. Dra. Dña. Juana M. Román Piñana, Académico Numerario.
- 18 febrero **Ment i cervell a la Història de la Medicina. Sesión Solemne de recepció del M.I. Sr. Dr. D. Francisco Bujosa Homar**, Académico Electo.
- 2 marzo **Resonancia Magnética**, por el Sr. Dr. D. Rafael Ramos Losada.
- 16 marzo **Cirugía de la Cardiopatía Isquémica**, por el Sr. Dr. D. Oriol Bonnín.
- 6 abril **Aluminio en el recién nacido**, por el Sr. Dr. D. Antonio Moreno Gallo.
- 20 abril **Síndrome antifosfolipídico**, por el Sr. Dr. D. Lucio Pallarés.
- 4 mayo **Encefalopatía espongiiforme bovina**, por el M.I. Sr. Dr. D. Bartolomé Anguera Sansó, Académico Numerario.
- 18 mayo **La comunicación en Medicina**, por el Sr. Dr. D. Bartolomé Beltrán.
- 1 junio **Trasplante Hepático en la Enfermedad de Andrade**, por el M.I. Sr. Dr. D. Miguel Munar Qués, Académico Numerario.
- 15 junio **Las cuentas en Medicina. De la libreta de notas a la economía sanitaria**, por el Sr. Dr. D. Julio Marcos Franco.
- 29 junio **Signos cutáneos de enfermedades internas**, por el M.I. Sr. Dr. D. Antonio Montis Suau, Académico Numerario.
- 5 octubre **Hepatocarcinoma**, Mesa Redonda por los Sres. Dres. Monner, Dolç y Pueyo. Moderador M.I. Sr. Dr. D. Alfonso Ballesteros Fernández, Académico Numerario.
- 19 de octubre **Análisis de factores desencadenantes del nivel de salud de la población española**, por el Sr. Dr. D. Mariano Guerrero.
- 2 noviembre **La informática en Psiquiatría**, por el Sr. Dr. D. Miguel Roca Bennasar.
- 16 noviembre **Ergometría en la Cardiopatía Isquémica**, por el Sr. Dr. D. Miguel Triola Fort.
- 30 noviembre **La Fundación Balear Trasplant**, por el M.I. Sr. Dr. D. Carles Viader Farré, Académico Numerario.
- 7 diciembre **El balneario de la Font Santa de Campos**, por la Sra. Dra. D. Juana M. Sureda Trujillo, Académico Correspondiente.
- 21 diciembre **Los recursos marinos y la Micropaleontología en los programas europeos. Euromarge y Palecomar**, por el M.I. Sr. Dr. D. Guillermo Mateu Mateu, Académico Numerario.



# Programa de Premios para el Curso 1993

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca abre Concurso para conceder, durante el 1993, el PREMIO DE ESTA REAL ACADEMIA, de TÍTULO DE ACADÉMICO CORRESPONDIENTE y ciento cincuenta mil pesetas, al autor del mejor trabajo presentado sobre un tema de MEDICINA O CIRUGÍA EN CUALQUIERA DE SUS ESPECIALIDADES.

También se concederá el PREMIO D. JUAN FEMENÍA PERELLÓ, de TÍTULO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE y ciento cincuenta mil pesetas, al autor del mejor trabajo presentado sobre un tema de CIRUGÍA O ESPECIALIDAD QUIRÚRGICA.

## Bases

1.<sup>a</sup> Los aspirantes a los Premios deberán remitir sus trabajos antes del 1.º de noviembre del año en curso, en sobre cerrado y lacrado, en cuya parte exterior se escribirá el tema del mismo y consignando además a cual de los dos premios opta y sólo uno de los anunciados en este Programa. En sobre aparte, cerrado y lacrado, irá en su interior una cuartilla con el nombre, apellidos, residencia, domicilio y título profesional del aspirante y en su exterior el mismo lema que lleve el trabajo.

2.º Los trabajos se presentarán en **cuatuplicado ejemplar**, escritos a máquina por un solo lado, a dos espacios y en lengua castellana o catalana. Serán inéditos

y deberán remitirse a la Secretaría General de esta Corporación (Calle de Morey, 8, Palma de Mallorca).

3.<sup>a</sup> A estos Premios podrán concursar todos los Doctores o Licenciados en Medicina y Cirugía o en ciencias afines.

4.º En caso de que un trabajo premiado fuera de más de un autor, el Título de Académico Correspondiente sólo será otorgado obligatoriamente al primer firmante.

5.<sup>a</sup> Los Premios no podrán dividirse. La Junta de Gobierno podrá además conceder accésit, consistente en el Título de Académico Correspondiente, a los autores de aquellos trabajos que crea merecedores de tal distinción.

6.<sup>a</sup> Los trabajos premiados en este Concurso serán propiedad de la Academia y se publicarán en nuestra revista «Medicina Balear», siempre que su extensión no rebase el normal volumen de la misma.

7.<sup>a</sup> El resultado de este Concurso será dado a conocer por la prensa local. Igualmente será comunicado oficialmente a los autores premiados, cuya entrega tendrá lugar en la Solemne Sesión Inaugural del próximo Curso Académico de 1994.

8.<sup>a</sup> La interpretación de estas bases será exclusiva de esta Real Academia y su fallo inapelable.

Palma de Mallorca, 21 de enero de 1993.  
— El Secretario General Perpetuo, *Santiago Forteza*. — V.ºB.º — El Presidente, *José Tomás Monserrat*.



NERGADAN (lovastatina) es la forma inactiva de la lactona del correspondiente hidroxiácido abierto, potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno, y por tanto, fármaco hipocolesterolemizante. Tras su absorción gastrointestinal se hidroliza y convierte en la forma activa, que es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que cataliza la biosíntesis de colesterol. Nergadan reduce el colesterol total plasmático, las lipoproteínas LDL y VLDL-colesterol y los triglicéridos, al mismo tiempo que aumenta el HDL-colesterol. **INDICACIONES:** Reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL-colesterol en la hipercolesterolemia primaria y cuando la dieta y otras medidas han sido insuficientes. **POSOLOGÍA:** El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolemizante estándar antes de recibir NERGADAN y debe continuar con esta durante el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 20 mg al día, como dosis única, en la cena. Si se precisan, los ajustes se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios, administrados en 1-2 tomas al día, con el desayuno y la cena. La dosis debe ser reducida si los niveles de colesterol total descienden por debajo de 140 mg/100 ml (3,6 mmol/L). En pacientes tratados con inmunosupresores, la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. **Terapia Concomitante:** NERGADAN es eficaz solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas, embarazo y lactancia. **PRECAUCIONES:** **Efectos hepáticos:** Al igual que con otros hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas durante el tratamiento con lovastatina. Estos cambios aparecieron tras el inicio de la terapia, fueron usualmente transitorios, no se acompañaron de síntomas ni se requirió la interrupción del tratamiento. Se recomienda determinar niveles de transaminasas antes del tratamiento, y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes con pruebas hepáticas anormales y/o que ingieran cantidades sustanciales de alcohol. Esta determinación debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe discontinuarse el fármaco. **Efectos Musculares:** Se han observado con frecuencia elevaciones leves y transitorias de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados con lovastatina, pero habitualmente no han tenido significado clínico. La aparición de mialgias también se ha asociado al tratamiento con lovastatina. En raras ocasiones se ha producido miopatía. Se han informado casos de rhabdomiolisis grave que precipitaron una insuficiencia renal aguda. El tratamiento debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o diagnostica miopatía. La mayoría de pacientes que desarrollaron miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, estaban recibiendo terapia inmunosupresora que incluía ciclosporina, gemfibrozil o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico. Se ha descrito rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, en pacientes graves tratados con eritromicina concomitante con lovastatina. En pacientes tratados con lovastatina y que no recibieron estas terapias, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,1%. **Empleo en el Embarazo:** NERGADAN está contraindicado durante el embarazo. Sólo se administrará a mujeres en edad fértil cuando sea muy improbable vayan a quedar embarazadas. **Lactancia:** No se sabe si NERGADAN se excreta por la leche materna. **Uso en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. **Advertencia:** Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. **INCOMPATIBILIDADES:** No se conocen. **INTERACCIONES:** Fármacos inmunosupresores, gemfibrozil, ácido nicotínico, eritromicina. **Derivados cumarínicos:** Cuando se administran de forma conjunta lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. **Digoxina:** En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de lovastatina y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina. **Otros Tratamientos Concomitantes:** En estudios clínicos, lovastatina se administró conjuntamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** NERGADAN es generalmente bien tolerado, la mayoría de efectos secundarios han sido leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, los efectos secundarios que ocurrieron con una frecuencia mayor al 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambres musculares, mialgia, rash cutáneo y dolor abdominal. Otros efectos secundarios que ocurrieron en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: fatiga, prurito, sequedad de boca, insomnio, trastornos del sueño y disgeusia. Desde la comercialización del fármaco se han descrito los siguientes efectos secundarios adicionales: hepatitis, ictericia colostática, vómitos, anorexia, parestesia y trastornos psíquicos incluyendo ansiedad. En raras ocasiones se ha informado de un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluía uno o más de los siguientes síntomas: anafilaxia, angioedema, síndrome lupus-like, polimialgia reumática, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre y malestar. **Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio:** En raras ocasiones se han comunicado incrementos marcados y persistentes de las transaminasas. También se han comunicado otras anomalías en los tests de función hepática, incluyendo elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han comunicado aumentos en la creatinfosfoquinasa sérica (atribuibles a la fracción muscular de la CPK). Estas elevaciones han sido habitualmente ligeras y transitorias. Rara vez se han comunicado elevaciones marcadas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Se han comunicado pocos casos de sobredosificación accidental. Ningún paciente presentó síntoma específico ni secuela. Se deben tomar medidas generales y monitorizar la función hepática. **PRESENTACION Y COMPOSICION:** Envases de 28 comprimidos de 20 mg de lovastatina: 4.571 pts. (PVP IVA).



# **Nergadan** **nergadan**

**Lovastatina:**  
**inhibidor específico**  
**de la HMG-CoA reductasa**

**Una**  
**nueva era**  
**en la**  
**terapia del**  
**colesterol**  
**elevado**



J. URIACH & CIA, S.A.  
Degà Bahi 59  
08026 Barcelona