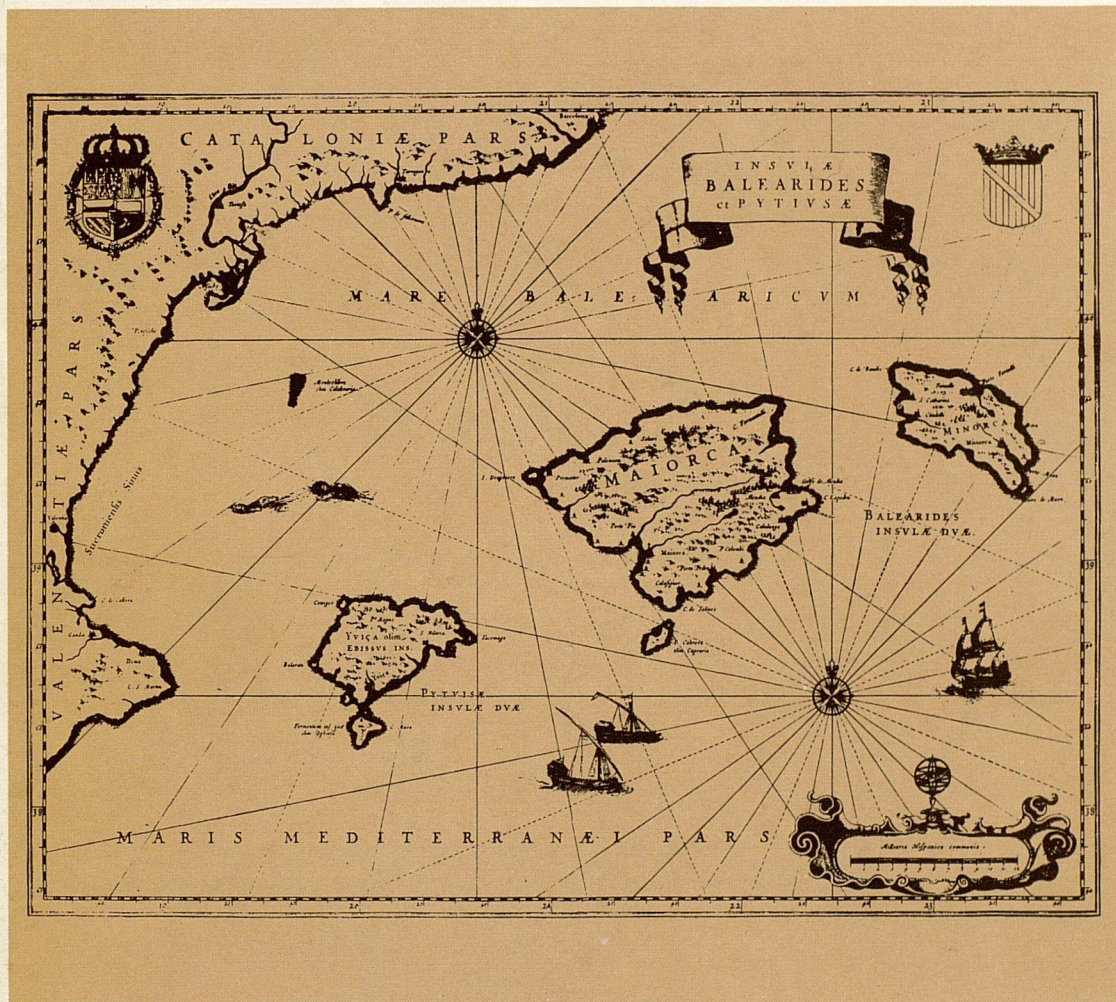


Medicina Balear

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

Volumen 4, Número 3 - Septiembre/Diciembre 1989

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

Volumen 4, Número 3

Septiembre/Diciembre 1989

Presidente

José M. Rodríguez Tejerina

Director:

Arnaldo Casellas Bernat

Secretario de redacción:

Juana M.^a Román Piñana

Comité científico:

Juan Manera Rovira, Santiago Forteza Forteza, Victoriano Fernández Vila
Bartolomé Darder Hevia, Miguel Manera Rovira, Bartolomé Mestre Mestre, Pedro Aguiló,
Santiago Luélmo Román, Miguel Munar Qués, Nicolás Pascual Piris,
José Tomás Monserrat, Miguel Llobera Andrés, Guillermo Mateu Mateu,
B. Cabrer Barbosa, José Miró Nicolau, Antonio Montís Suau, Feliciano Fuster Jaume,
Carlos Viader Farré.

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

Redacción:

Morey, 8. Teléfonos: 721230. 07001 PALMA DE MALLORCA.

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

SUMARIO

- Editorial** Nuevos avances en el tratamiento de las complicaciones arterioescleróticas.
141
- Original** Aplicación de la biología molecular a la detección de portadores de fibrosis quística de páncreas.
B. Jaume Roig, B. Simon-Bouy, A. Taillandier, J. Boué, A. Boué
142
- Original** Patología postural en relación a los puestos de trabajo.
A. Real Horrach, M. Tomás Salvá
148
- Original** Estudio de las consultas de Pediatría Extrahospitalaria en Baleares (invierno 1989).
José M.^a Sevilla
153
- Revisión** Introducción al diagnóstico citogenético.
B. Jaume Roig
166
- Revisión** Analítica básica en Reumatología.
J.A. Ballesteros, J. Orfila, D. Portela, E. Villar, J.M. Méndez
171
- Revisión** Controversias clínicas y terapéuticas en los accidentes isquémicos transitorios.
J.L. Martí-Vilalta
178
- Revisión** Enfermedades de transmisión sexual.
Juan Cartañá Benet
191
- Caso clínico** Un caso de granuloma eosinófilo pulmonar con adenopatías mediastínicas.
Ll. Mir Sagristá, T. Togores Solivellas, J.M. Collado Rodríguez,
B. Togores solivellas, M. Carmen Gallegos Alvarez, J.J. Torres Rovira
194

Historia Severo Ochoa en Mallorca.
J. M. Rodríguez Tejerina
199

«In memoriam» **Dr. D. Francisco Medina Martí.**
Juana María Román
208

SUMARIO

Nuevos avances en el tratamiento de las complicaciones artroscópicas	Edición	141
Aplicación de la biología molecular a la detección de genes de fibrosis quística de páncreas	Original	142
B. Jaume Roig, B. Simon-Bouy, A. Tallandier, J. Boué, A. Boué		
Patología postural en relación a los puestos de trabajo	Original	148
A. Real Borrás, M. Tomás Sáiz		
Estudio de las consultas de Pediatría Extrahospitalaria en España (Invierno 1991)	Original	153
José M.ª Sevilla		
Introducción al diagnóstico citogenético	Revisión	166
B. Jaume Roig		
Análisis básico en Reumatología	Revisión	171
J. A. Ballesteros, J. Oñate, D. Forasté, E. Villar, J. M. Méndez		
Controversias clínicas y terapéuticas en los accidentes traumáticos transitorios	Revisión	178
J. L. Martí-Villata		
Enfermedades de transmisión sexual	Revisión	181
Juan Carlos Benet		
Un caso de granuloma eosinófilo pulmonar con adenopatías mediastínicas	Caso clínico	184
L. Mir Garriga, T. Tógoras Solvellas, J. M. Colado Rodríguez, B. Tógoras Solvellas, M. Garmen Callejas Álvarez, J. L. Torres Rovira		

Editorial

Nuevos avances en el tratamiento de las complicaciones arterioescleróticas

Arnau Casellas

A pesar de que los programas epidemiológicos intentan luchar contra esta terrible enfermedad que es la arterioesclerosis, lo cierto es que nuestros Servicios Hospitalarios, están sobresaturados de pacientes que sufren severas estenosis en distintos territorios vasculares y que al situarse a nivel de los troncos supraaórticos, arterias coronarias, renales o del eje fémoro-poplíteo, crean serias alteraciones en vísceras tan importantes como son el cerebro, corazón y riñón o producen importante incapacidad física al afectar la circulación de los miembros inferiores.

En 1977 el malogrado Andreas Grüntzig, llevó a cabo en Zurich la primera dilatación percutánea de la arteria coronaria, procedimiento que se reconoce como Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP).

La dilatación de la arterioesclerosis se lleva a cabo con un catéter que día a día se está perfeccionando, y que mediante una guía flexible se coloca en el sitio de la estenosis, donde un balón, que ya tiene el calibre mí-

nimo posible, sufre una insuflación del orden de las 10 atm. Con ello las placas de aterosclerosis sufren un proceso de rotura, con la formación de grietas o hendiduras.

Las indicaciones actuales para la ACTP son:

- a) Pacientes con angor.
- b) Prueba de esfuerzo y/o con radioisótopos positiva.
- c) Lesión accesible al catéter.

Los resultados inmediatos son excelentes en un 80 a 90%, pero luego aparecen reestenosis entre un 20 y 30%. Las complicaciones del método son las siguientes:

Mortalidad 1%

Infarto de miocardio 3,5%

Complicaciones vasculares periféricas 1,2%

Oclusión Coronaria Aguda 2,7%

Hay que señalar que el coste del ACTP, es inferior al de la cirugía del By-pass y que el paciente tiene una reincorporación rápida al trabajo.

Para los pacientes con extensas lesiones arterioescleróticas y sobretodo de los vasos distales, las limitaciones de la ACTP, así como la cirugía del By-pass o endarteriectomía, son obvias, de aquí que la aplicación de la endarteriectomía mediante rayo Lasser, esté dando excelentes resultados como, informa, la Emory University Medical School de Atlanta.

En nuestro medio del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo la aplicación de la angioplastia coronaria constituye ya, un medio rutinario, en los casos de lesiones coronarias que la aconsejan. El rayo Lasser de momento está limitado a la estenosis del eje fémoro-poplíteo con excelente resultado, pero ya estamos diseñando el protocolo adecuado para Hemodinámica y Cirugía Cardíaca, para tratar a los pacientes coronarios complicados.

Original

Aplicación de la biología molecular a la detección de portadores de fibrosis quística de páncreas

B. Jaume Roig,^{*}^{**} B. Simon-Bouy,^{**}
A. Taillandier,^{**} J. Boué,^{**} A. Boué^{**}

Resumen

Desde hace unos años, la tecnología del ADN recombinante ofrece un nuevo camino para investigar las enfermedades genéticas. De una forma discreta pues, las técnicas de la biología molecular van entrando paulatinamente en la medicina práctica, y si su campo de aplicación (prevención, diagnóstico...) es aún limitado, el clínico debe ya interesarse y conocer los diferentes aspectos beneficiosos que esa nueva tecnología puede aportar a la genética humana.

En este trabajo de investigación, se presenta una de sus múltiples aplicaciones, como es la detección de portadores heterocigotos en familias con individuos afectados de fibrosis quística de páncreas o mucoviscidosis.

* Laboratorio de Genética. Pabellón Materno-Infantil. Hospital Son Dureta. C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

** Unité 73. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Château de Longchamp. Bois de Boulogne. 75016 Paris (Francia).

Introducción

La fibrosis quística de páncreas (FQ), es una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva. Es decir, los padres de un individuo afecto FQ son portadores obligados del cromosoma alterado. Su frecuencia en la población caucásica es de 1/2.500 recién nacidos vivos, siendo 1 adulto de cada 25, portador del gen anómalo.

El gen, cuya(s) mutación(es) produce(n) la enfermedad se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q.31).¹⁻³ Su defecto bioquímico se desconoce actualmente, creyéndose relacionado con la regulación del transporte de aniones en la membrana epitelial.^{4, 5}

Las manifestaciones clínicas de la FQ se caracterizan por ser altamente variables, siendo básicamente de 2 tipos: respiratorias (broncopatía crónica obstructiva) y/o digestivas.⁸

Enfermedad heterogénea, las manifestaciones respiratorias no se encuentran presentes siempre desde el inicio de la enfermedad (que puede ser simplemente digestiva), pero aparecen con el tiempo en la mayoría de los casos (85%) y condicionarán el mal pronóstico en más de un 95% de los afectados. Una sintomatología respiratoria evocadora de FQ será tos crónica, disnea y bronquitis infecciosas y/o asmátiformes, marcadas sobre todo por su carácter recidivante. Las alteraciones digestivas están caracterizadas básicamente por un síndrome de malabsorción con diarrea crónica, responsable del retraso estaturponderal, que contrasta con el apetito voraz largo tiempo conservado. Las deposiciones son abundantes, pastosas, brillantes y malolientes. Otros síntomas digestivos serán: íleo meconial en período neonatal, con cuadro clínico de oclusión intestinal (10-15%),^{6, 7} retraso en la eliminación del meconio y prolapso rectal. Si bien, en la mayoría de los casos, el cuadro clínico aparece en los primeros meses de vida o dentro del primer año, hay descritas formas tardías de la enfermedad. Finalmente, varios exámenes paraclínicos

serán de gran utilidad para un claro diagnóstico:

— Test del sudor. Es básica una perfecta técnica y puesta a punto para descartar los falsos positivos, requiriéndose un mínimo de 2-3 tests para confirmar el diagnóstico. En la FQ, se considera valor patológico un valor de cloro superior a 60 mEq/l.

— Esteatorrea. Confirma la maldigestión lipásica (valor normal: <3 gr./24 hrs.; FQ: >4-5 grs./24 hrs.).

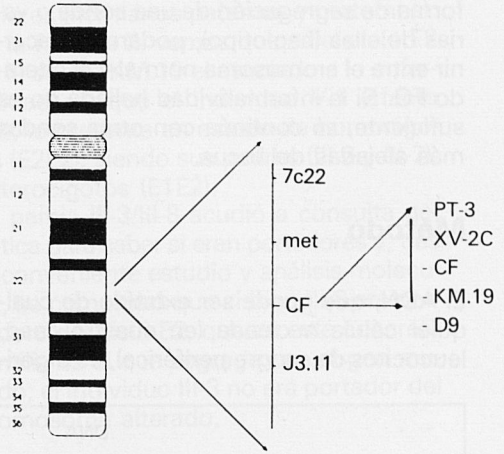
— Determinación neonatal de la tripsina inmunorreactiva.

— Una radiografía torácica permitirá apreciar el estado pulmonar.

Sin embargo, ninguna de dichas manifestaciones y/o pruebas permiten conocer qué individuos, dentro de una familia con un individuo afecto FQ, son portadores del cromosoma alterado. Hay que tener en cuenta que los hermanos de un afecto FQ, tienen un riesgo mayor de ser portadores que la población normal.

Es a partir de la localización en el año 1985, del gen de la FQ, en 7q.31, y gracias a técnicas de genética molecular cuando se realizan más avances en la investigación de la FQ. No ha sido posible hasta ahora conocer el defecto genético responsable de la FQ y no puede realizarse por lo tanto un análisis directo del gen. Sin embargo, puede analizarse de forma indirecta mediante el estudio de sondas moleculares que están muy cerca de dicho locus génico. El estudio con estas sondas moleculares cercanas al gen en familias con un individuo afecto FQ permite, siguiendo la segregación de dichas sondas (marcadores) conocer de que forma se ha transmitido (segregado) la mutación y, con ello, conocer qué individuos dentro de la familia son portadores.

En el esquema 1, se observa el idiograma del cromosoma 7 con algunas de las sondas moleculares que flanquean de uno y otro lado el locus CF (FQ), así como las sondas empleadas en este estudio y las endonucleasas o enzimas de restricción que posibilitan, mediante el reconocimiento de un determinado polimorfismo bialélico, la conveniente interpretación molecular.



CROMOSOMA 7

TABLA I

SONDAS	ENDONUCLEASAS	ALELOS
7c22	Eco RI	1: 7,2 Kb 2: 5,1 Kb
met D	Taq I	1: 5,0 Kb 2: 4,0 Kb
met H	Taq I	1: 7,0 Kb 2: 4,2 Kb
PT-3	Ban II	1: 0,6 Kb 2: 0,5 kb
XV-2c	Taq I	1: 2,1 Kb 2: 1,4 Kb
KM.19	Pst I	1: 7,8 Kb 2: 6,6 Kb
J3.11	Msp I	1: 4,2 Kb 2: 1,8 Kb

Para un estudio familiar dos requisitos son fundamentales:

— Tener un claro diagnóstico clínico de la enfermedad.

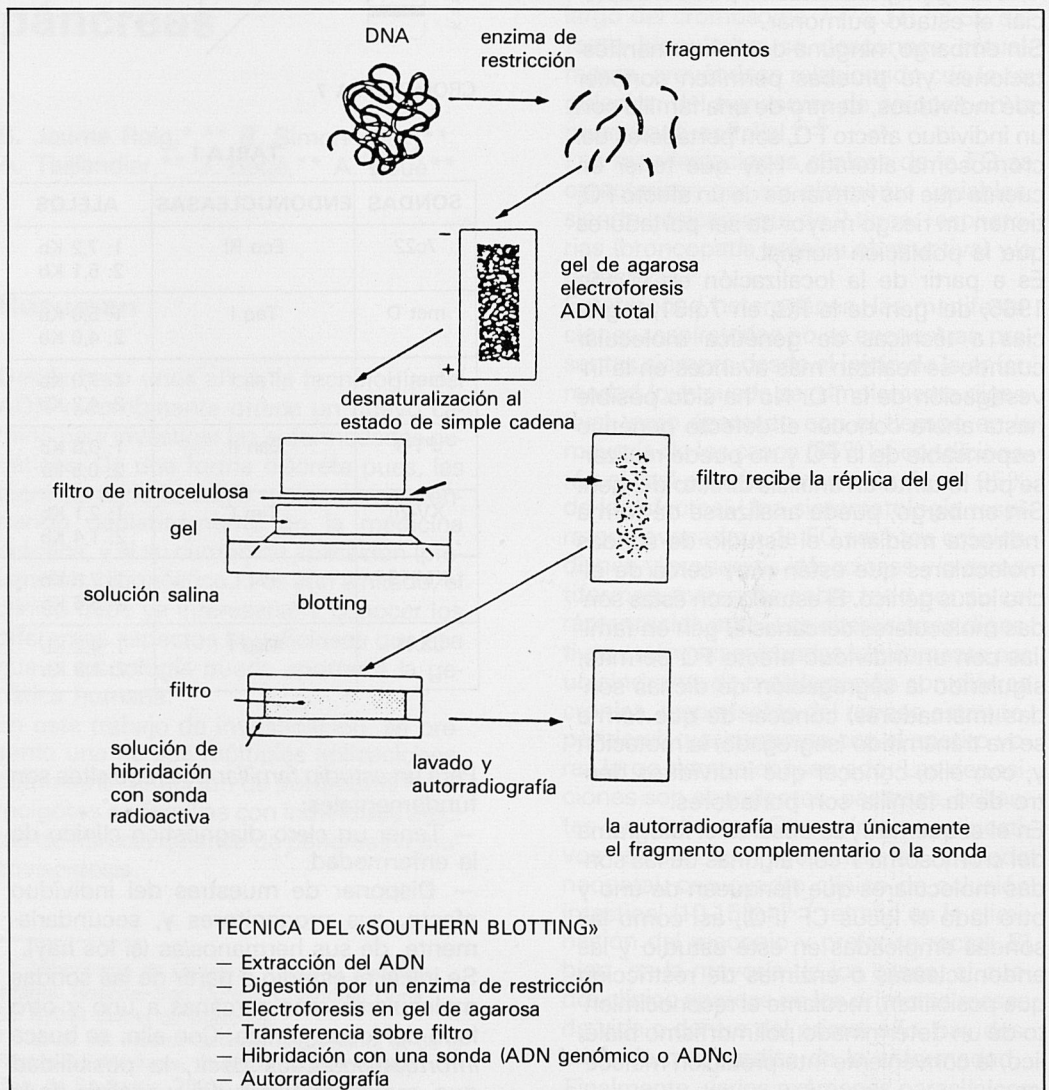
— Disponer de muestras del individuo afecto, sus progenitores y, secundariamente, de sus hermanos/as (si los hay). Se inicia el estudio a partir de las sondas moleculares más cercanas a uno y otro lado del locus génico. Con ello, se busca *informatividad*, es decir, la posibilidad que, mediante el estudio y análisis de la

forma de segregación de una sonda o varias de ellas (haplotipo), podamos discernir entre el cromosoma normal y el alterado FQ. Si la informatividad hallada no es suficiente, se continúa con otras sondas más alejadas del locus.

Método

El ADN, que puede ser extraído de cualquier célula nucleada (en nuestro caso, leucocitos de sangre periférica), es digerido

con las enzimas de restricción Taq I, Pst I, Msp I y Ban II, según técnicas ya descritas.⁵ Tras la separación electroforética en geles de agarosa al 0,8%, los fragmentos de ADN son transferidos a un soporte sólido (nylon o nitrocelulosa), y se hibridan con las sondas met D, met H, XV-2c, KM.19, J3.11 y pT-3 marcadas radioactivamente. Tras la conveniente autorradiografía podrán estudiarse los Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica (FRLP) que nos permitirán realizar el diagnóstico molecular (Tabla II).



Resultados

Como ejemplo de aplicación de las técnicas descritas, se presentan en este trabajo, el análisis molecular de 2 familias que tenían, al menos, un caso-índice FQ. Dicho estudio forma parte de un más amplio trabajo de investigación realizado en familias españolas afectas de tal patología, procedentes mayoritariamente de la Cuenca Mediterránea Española (Cataluña, Valencia, Murcia...) así como las poblaciones insulares (Baleares y Canarias).

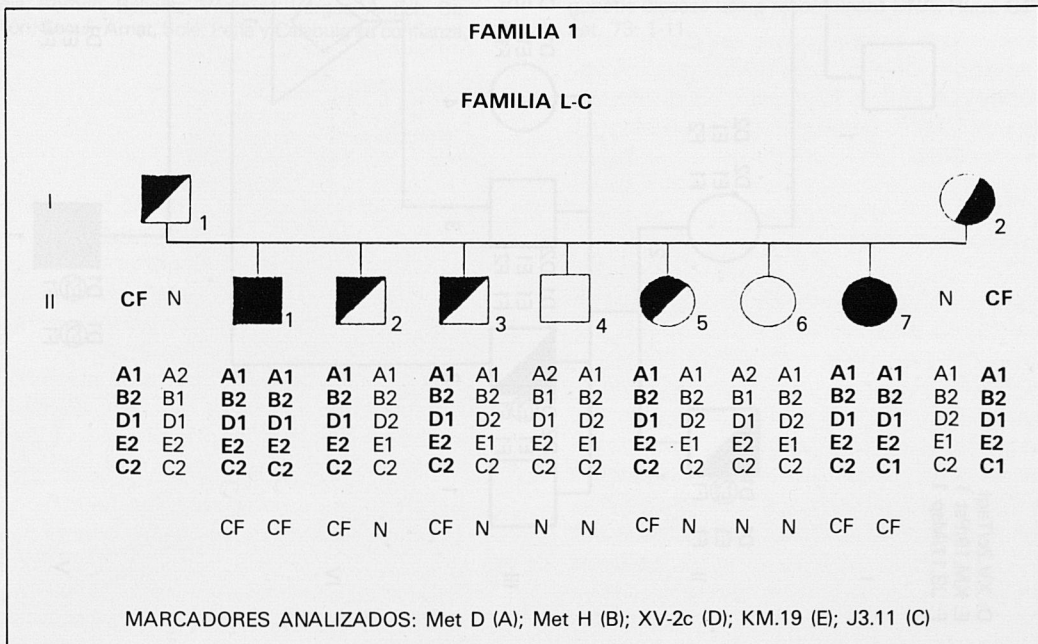
En la **familia 1 (familia L-C)**, la determinación de los haplotipos con 5 sondas moleculares ha permitido identificar, dentro de una misma fratría, los dos cromosomas 7 portadores de la mutación, y en consecuencia, seguir la segregación del gen. Así, los individuos II-1 y II-7 son homocigotos afectados FQ, mientras que los individuos II-2, II-3 y II-5, así como los individuos II-4 y II-6 son heterocigotos paternos y homocigotos sanos respectivamente. Sin embargo, no sólo es importante la detección de portadores del cromosoma mutado en la misma fratría del caso afecto FQ, sino también en las generaciones an-

teriores (hermanos paternos y maternos). En la **familia 2**, vemos que es el alelo E2 de la sonda KM.19 el asociado a la enfermedad, ya que el individuo V-1 (afecto FQ), lo presenta en estado de homocigosis (E2E2), siendo sus padres (III-2 y III-7), heterocigotos (E1E2).

La pareja III-3/III-8 acudió a consulta genética para saber si eran portadores y, tras el conveniente estudio y análisis molecular, se comprobó que si bien III-8 era portadora del alelo E2, que en esta concreta familia es el que segrega con el gen mutado, el individuo III-3 no era portador del cromosoma alterado.

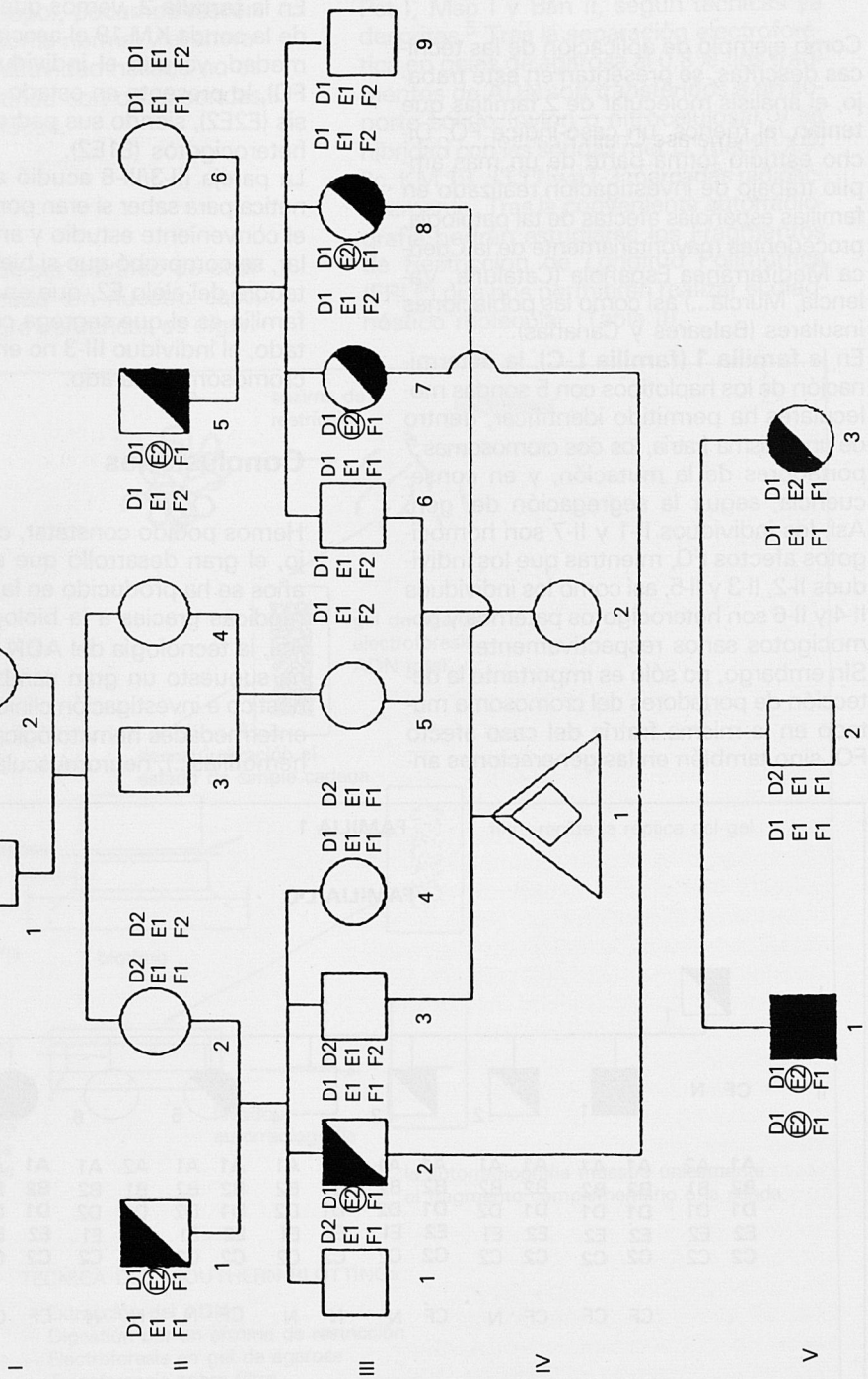
Conclusiones

Hemos podido constatar, con este trabajo, el gran desarrollo que en los últimos años se ha producido en las ciencias biomédicas gracias a la biología molecular. Así, la tecnología del ADN recombinante ha supuesto un gran cambio en el diagnóstico e investigación clínico-biológica de enfermedades hematológicas (talasemias, hemofilias...), neuromusculares (distrofias



FAMILIA 2

D: XV.2c/TaqI
 E: KM.19/Pst 1
 F: J3.11/Msp 1



de Duchenne-Bêcker...), oncológicas...¹⁰ Sin embargo, en muchas de ellas (Corea de Huntington, neurofibromatosis, poliquistosis renal, atrofia espino-muscular...), se continúa investigando mediante esta tecnología y otras nuevas que van apareciendo (Polymerase Chain Reaction...) para mejorar el diagnóstico, prognosis y posible terapia, todo ello tendente a mejorar la calidad de vida del paciente.

La genética molecular ha dado, a lo largo de estos años, prueba del gran potencial que representa, de ahí el necesario apoyo, dentro de un marco objetivo de investigación-diagnóstico que a dicha biotecnología debería dársele para su aprovechamiento y desarrollo.

Agradecimientos

Quiero expresar mi personal agradecimiento a la Obra Social de la Caja de Ahorros de Baleares, Sa Nostra, por su ayuda para la realización de este trabajo en la Unité 73 del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale en París bajo la dirección del Prf. André Boué. Agradezco asimismo a los Dres. García, Román, Ballesta, Vázquez, Vargas, Antich, Bellón, Seculi, Amat, Solé, Peña y Calabuig su confianza,

interés y dedicación al remitirnos familias afectadas de FQ desde varios puntos de nuestro país para su análisis molecular.

Bibliografía

1. White R, Woodward S, Leppert M y cols. (1985). A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. *Nature* 318: 382-384.
2. Waingwright B, Scambler P, Schmidtke J y cols. (1985). Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cen-q22. *Nature* 318: 384-385.
3. Estivill X, Farrall M, Scambler PJ y cols. (1987a). A candidate for the cystic fibrosis locus isolated by selection for methylation-free islands. *Nature* 326: 840-845.
4. Knowles y cols. (1983). Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J. Clin. Invest.* 71: 1410-1417.
5. Quinton PM y cols. (1983). Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 308: 1185-1189.
6. Mornet E, Simon-Bouy B, Serre JL y cols. (1988). Genetic differences between cystic fibrosis with and without meconium ileus. *Lancet* i: 376-378.
7. Mornet E, Simon-Bouy B, Serre JL y cols. (1989). Genetic heterogeneity between two forms of cystic fibrosis evidenced by familial analysis and linked DNA probes. *Clinical Genetics* 35: 81-87.
8. Lloyd-Still J. (1983). *Textbook of cystic fibrosis*. John Wtight, PSG, Boston.
9. Maniatis T. *Molecular cloning: A laboratory manual*. NY, Cold Spring Harbor Laboratory.
10. Cooper DN y Schmidtke J. (1986). Diagnosis of genetic disease using recombinant DNA. *Hum. Genet.* 73: 1-11.

Original

Patología postural en relación a los puestos de trabajo

A. Real Horrach*, M. Tomás Salvá**

Resumen

El objetivo de este estudio es dar a conocer la patología muscular y osteoarticular de los trabajadores sanos que acuden a reconocimiento médico anual en nuestro Centro de Mutua Balear de Palma de Mallorca. Consideramos su profesión y puesto de trabajo, así como las variables: edad y sexo. Tras el análisis estadístico destaca:

El asiento de mayor patología corresponde a la columna vertebral (49,52%), existiendo una estrecha relación con la postura adoptada en su puesto de trabajo. A pesar de no existir diferencias significativas entre ambos sexos, en cuanto a la patología referida, resaltamos que los varones que recoge la muestra ocupan puestos de trabajo de mayores requerimientos musculares.

Introducción

De todos es sobradamente conocida la existencia de puntos y zonas dolorosas en relación a la postura adoptada en el trabajo. No obstante, a menudo, en la práctica médica cotidiana olvidamos plantear al paciente aquellas preguntas que nos llevarían a establecer la relación existente entre los requerimientos físicos del puesto de trabajo y la patología óseo-muscular

que presentan. Por ello, creemos oportuno ocuparnos del tema, a fin de mejorar en un futuro aquellas dolencias que pudieran estar relacionadas con algo tan simple como es la posición del cuerpo durante la jornada laboral.

Métodos

A cada uno de los trabajadores que acudieron al Centro de Mutua Balear de Palma de Mallorca, en el período comprendido entre el 6 de febrero y el 6 de marzo de 1989, se les entregó para su cumplimentación un formulario a través del cual pretendíamos conocer el puesto de trabajo ocupado, las zonas dolorosas corporales relacionadas con el mismo o agravadas por él,¹ gracias a la localización de los mismos por el propio trabajador sobre una silueta, y aquellos aspectos que desde el punto de vista postural modificaría en su ocupación. La información obtenida era posteriormente completada por el médico reconecedor en los puntos que no quedaron perfectamente explicados y complementaba a la obtenida en otros apartados del reconocimiento médico en los que se determinaba los riesgos ocupacionales, antigüedad en la empresa, etc.

Resultados

Se cumplimentaron un total de 117 cuestionarios de los que se excluyeron 12 por corresponder a patología no vinculada al trabajo. De los 105 restantes, objeto del estudio, 59 (56,19%) corresponden a varones y 46 (43,80%) a hembras. En la clasificación de la muestra por edades, mediante intervalos de clase, quedan cuatro grupos designados por V o H, según el sexo del trabajador, con el subíndi-

* Médico de Empresa. Médico Responsable de Medicina Laboral de Mutua Balear de Palma de Mallorca.

** Medicina del Trabajo.

¹ Se excluyeron aquellos encuestados que, a lo largo de la anamnesis, manifestaron algias por patología previa del tipo dolores reumáticos en zonas de fracturas, cefaleas vasomotoras de localización occipital, etc.

ce numérico del 1 al 4 dependiendo del intervalo que abarque.² Así obtenemos:

- Grupo V1: 22 trabajadores, de los que 8 indican patología (36,36%).
- Grupo V2: 16 trabajadores, de los que 7 indican patología (43,75%).
- Grupo V3: 13 trabajadores, de los que 7 indican patología (53,84%).
- Grupo V4: 8 trabajadores, de los que 8 indican patología (62,5%) (Fig. 1).
- Grupo H1: 32 trabajadoras, de las que 15 indican patología (46,87%).
- Grupo H2: 8 trabajadoras, de las que 2 indican patología (25%).
- Grupo H3: 5 trabajadoras, de las que 4 indican patología (80%).
- Grupo H4: 1 persona, que no refiere patología dolorosa (Fig. 2).

De la muestra total de trabajadores, 105, 48 refieren algias musculares y osteoarticulares (45,71%), mientras que el resto,

57, no refieren síntoma alguno (Fig. 3). Desglosado por sexos, 59 trabajadores son varones (56,19% de la muestra): no refieren dolor alguno, 32 (54,23%) y presentan algias musculares y osteoarticulares 27, (45,76%) (Fig. 4).

Completan la muestra 46 trabajadores del sexo femenino (45,80%); asintomáticas, 25 (54,34%) y con algias musculares y osteoarticulares, 21 (45,65%) (Fig. 5).

Según localización y por orden de frecuencia los trabajadores referían dolor en:

- 1.º Zona lumbar: 20 personas (41,66%).
- 2.º Zona cervical: 19 (39,58%).
- 3.º Zona dorsal: 13 (27,08%).
- 4.º Hombro izquierdo: 10 (20,83%).
- 5.º Extremidad inferior izquierda: 9 (18,75%).
- 6.º Extremidad inferior derecha: 7 (14,58%).

PATOLOGIA POSTURAL
EN RELACION A LOS PUESTOS DE TRABAJO

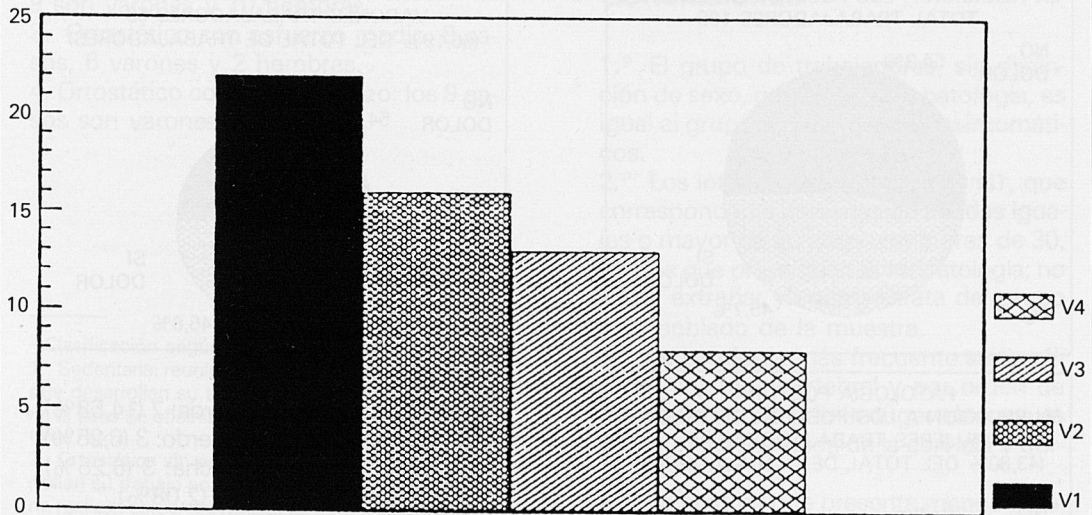


Fig. 1

VARONES
INTERVALOS DE EDAD

— V1 o H1: varones o hembras cuya edad sea igual o mayor de 20 años y menor de 30 años.

— V2 o H2: varones o hembras cuya edad sea igual o mayor de 31 años y menor de 40 años.

— V3 o H3: varones o hembras cuya edad sea igual o mayor de 41 años y menor de 50 años.

— V4 o H4: varones o hembras cuya edad sea igual o mayor de 51 años y menor de 60 años.

PATOLOGIA POSTURAL
EN RELACION A LOS PUESTOS DE TRABAJO

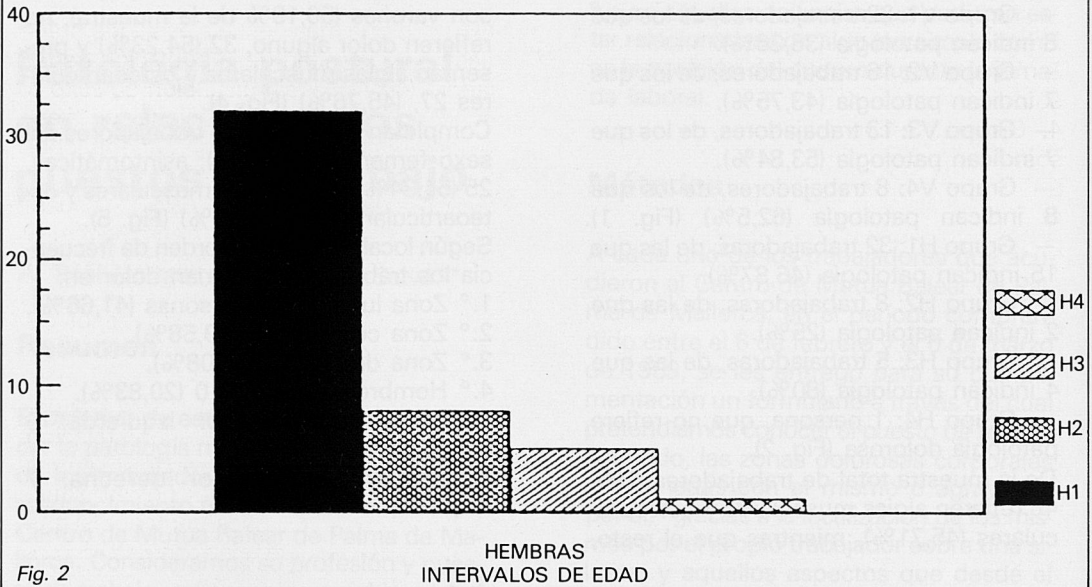


Fig. 2

PATOLOGIA POSTURAL
EN RELACION A LOS PUESTOS DE TRABAJO
TOTAL TRABAJADORES 105

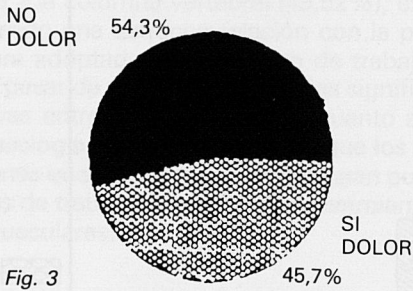


Fig. 3

PATOLOGIA POSTURAL
EN RELACION A LOS PUESTOS DE TRABAJO
VARONES TRABAJADORES 59
(56,19% DEL TOTAL DE TRABAJADORES)

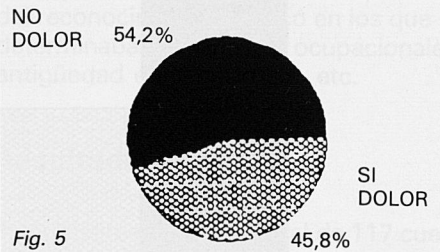


Fig. 5

PATOLOGIA POSTURAL
EN RELACION A LOS PUESTOS DE TRABAJO
MUJERES TRABAJADORAS 46
(43,80% DEL TOTAL DE TRABAJADORES)

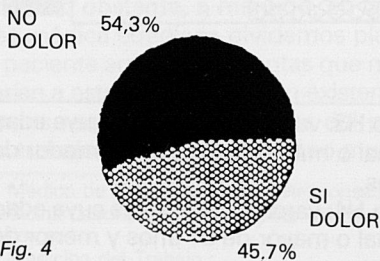


Fig. 4

- 7.º Muñeca y mano izquierda: 7 (14,58%).
- 8.º Brazo y antebrazo izquierdo: 3 (6,25%).
- 9.º Muñeca y mano derecha: 3 (6,25%).
- 10.º Hombro derecho: 1 (2,08%).
- 11.º Brazo y antebrazo derecho: 0.

La zona de mayor frecuencia de asiento de patología corresponde a la columna vertebral:

- Zona lumbar (41,66%)
- Zona cervical (39,58%)
- Zona dorsal (27,08%)

Lo que supone un total de 49,52% de toda la patología.

La distribución de los trabajadores según su profesión y puesto de trabajo³ es:

1. Sedentaria: 25 casos.
2. Ortostática sin esfuerzo: 44 casos.
3. Ortostática con esfuerzo medio: 23 casos.
4. Ortostática con gran esfuerzo: 13 casos.

El número y porcentaje de los trabajadores que presentan algias osteomusculares, respecto al total valorando el puesto de trabajo:

1. Sedentario: 12 casos, lo que representa el 48%.
2. Ortostática sin esfuerzo: 19 casos, (43,18%).
3. Ortostática con esfuerzo medio: 8 casos, (34,78%).
4. Ortostática con gran esfuerzo: 9 casos, (69,23%).

Valorando el sexo de los trabajadores que refieren dolor obtenemos:

1. Sedentario: de los 12 casos, 3 son varones y 9 hembras.
2. Ortostático sin esfuerzo: del total de 19, 9 son varones y 10 hembras.
3. Ortostático con esfuerzo medio: 8 casos, 6 varones y 2 hembras.
4. Ortostático con gran esfuerzo: los 9 casos son varones.

³ Clasificación según el puesto de trabajo:

1. Sedentaria: reunimos todos aquellos trabajadores que desarrollan su trabajo en posición sentada, sería el caso de oficinistas, contables, aux. administrativos, etc.
2. Ortostática sin esfuerzo: trabajadores que desarrollan su trabajo en posición de pie y que, además no realizan esfuerzos físicos, tal es el caso de dependientes de comercio, operarios en controles de calidad, etc.
3. Ortostática con esfuerzo medio: trabajadores que realizan su trabajo en posición de pie, pero además desarrollan un esfuerzo físico medio, cargar objetos cuyo peso no exceda de 20 kg. y por espacio no prolongado, es decir, intermitente, tal sería el caso de mecánicos, carniceros, carpinteros, etc.
4. Ortostática con esfuerzo grande: trabajadores que desarrollan su trabajo de pie y además realizan esfuerzo físico continuado e intenso.

Discusión

El hecho que más destaca es el que prácticamente la mitad de la población trabajadora (45,71%), sin distinción de sexo o edad, refiere dolor que relaciona con la actividad realizada durante la jornada laboral.

Según el tipo de actividad física, los puestos de trabajo con mayor frecuencia relacionados a dolores osteomusculares son aquellos ortostáticos con gran esfuerzo seguidos de los sedentarios; los menos relacionados porcentualmente son los ortostáticos de esfuerzo medio.

El grupo de edad que señala más patología sigue, entre los varones, una relación directa con respecto a la edad, mientras que entre las mujeres, fue el grupo situado entre los 41 y 50 años, seguido del grupo cuyo intervalo de edad comprendía entre los 20 y los 30 años.

Conclusiones

- 1.º El grupo de trabajadores, sin distinción de sexo, que presentan patología, es igual al grupo de trabajadores asintomáticos.
- 2.º Los intervalos de edad V1 o H1, que corresponden a personas de edades iguales o mayor de 20 años y menores de 30, son los que presentan mayor patología; no es de extrañar ya que se trata del grupo más poblado de la muestra.
- 3.º La patología más frecuente se localiza en columna vertebral y por orden de frecuencia, en primer lugar destaca la zona lumbar, seguida de la cervical y dorsal.
- 4.º La postura que presenta menos patología es la de ortostatismo con esfuerzo medio.
- 5.º Hemos observado que un alto número de personas, presentando patología previa muscular y osteoarticular, ocupaban puestos de trabajo inadecuados posturalmente a su alteración esquelética. Ello nos lleva una vez más a insistir en la conveniencia de tomar en consideración el

profesiograma del trabajador y los requerimientos físicos que exige el puesto de trabajo a ocupar.

A pesar del tamaño reducido de la muestra, creemos conveniente el estudio de los problemas derivados de la postura en el puesto de trabajo, por lo que en un futuro ampliaremos el número de casos de la muestra, aplicando entonces las técnicas estadísticas correspondientes.

Bibliografía

1. Desoille H. Medicina del trabajo. Masson, Barcelona 1986.
2. Scherrer J. La motricité. En Scherrer J. Précis de physiologie du travail. Masson, Paris 1981.
3. Mateei N. Pathologie du travail de bureau. Paris, VI, 1974.
4. Col·legi de Metges de Barcelona. El risc laboral. Laia, Barcelona 1982.

Original

Estudio de las consultas de Pediatría Extrahospitalaria en Baleares (invierno 1989)*

José M.^a Sevilla

La Junta Directiva de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la Asociación Española de Pediatría, tomó el acuerdo de realizar durante 1989 un trabajo multicéntrico de investigación sobre el tema que titula esta conferencia, mediante una encuesta con la siguiente **METODOLOGIA**:
1. Fueron designados **investigadores** a aquellos pediatras que voluntariamente aceptaron la invitación a participar en este trabajo, procedentes de todas las Sociedades Regionales de la citada Sección, es decir:

- Sociedad de Andalucía Occidental y Extremadura
- Sociedad de Andalucía Oriental
- Sociedad de Aragón, La Rioja y Soria
- Sociedad Balear
- Sociedad Canaria
- Sociedad Castellana-Astur-Cántabro-Leonesa
- Sociedad Catalana
- Sociedad Gallega
- Sociedad de Madrid-La Mancha y Región Centro
- Sociedad del Sudeste y Región Murciana
- Sociedad Valenciana
- Sociedad Vasco-Navarra.

* Conferencia pronunciada el día 9 de mayo de 1989 en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca.

La coordinación fue llevada a cabo bajo la dirección de los vocales de la Sección en cada una de las Sociedades Regionales.

El número de Pediatras participantes de toda España, ha sido el de 320, siendo presidido el grupo de Baleares por el Dr. Antonio Gayá Tur, Vocal de la citada Sección.

2. Calendario de ejecución:

Se ha previsto realizar el estudio en 4 etapas, correspondiendo a las 4 estaciones del año.

Hasta el momento se ha cubierto la primera etapa, la de invierno, ya que la encuesta inicial se efectuó durante la tercera y cuarta semana del mes de febrero pasado y cuyo contenido más adelante expondré.

La segunda encuesta, la de primavera, está prevista su ejecución los día 22 de este mes y el próximo día 2 de junio.

3. Contenido de la encuesta:

La encuesta contiene 211 ítems o preguntas que son rellenadas, las que corresponden a cada caso, por los investigadores-pediatras en cada uno de los 20 niños o casos encuestados.

Los grandes epígrafes de la encuesta son los siguientes (Figs. 1 y 2):

Edad

Sexo

Medio social de la familia

Tipo de consulta

Contenido de la consulta

Motivo de la consulta

Etiología posible

Evolución

Orientación diagnóstica

Actuaciones-Tratamientos

El modelo está tomado del «Groupe Romand d'Etude en Pédiatrie Ambulatoire» formado por el Prof. P. Girardet de la Universidad de Ginebra y siete pediatras suizos (P. Frutiger, J.P. Christen, J. Delafin, C. Delarme, K. Eggenberger, R. Hynek y D. Wavre) que lo emplearon desde agosto de 1979 a julio de 1980 y con el que encuestaron (en siete etapas) a 7.558 consultas pediátricas, en un área geográfica próxima a la ciudad de Ginebra, contando con la colaboración para el diseño y

SECCION DE PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA
ASOCIACION ESPAÑOLA DE PEDIATRIA

«ESTUDIO DEL CONTENIDO DE LA CONSULTA EN PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA»

CASO: (NO RELLENAR)

Edad: _____ años _____ meses

Sexo: M: F:

Investigador: Provincia: N.º colegiado:
(Como matrícula de vehículos).

MEDIO SOCIAL DE LA FAMILIA

PADRE

- 001 Peón
- 002 Obrero no especializado
- 003 Obrero especializado
- 004 Empleado, funcionario
- 005 Ejecutivo
- 006 Independiente. Prof. liberal
- 007 Económicamente fuerte
- 008 Sin profesión
- 009 Desconozco ocupación

MADRE

- 013 Peón
- 014 Obrera no especializada
- 015 Obrera especializada
- 016 Empleada, funcionaria
- 017 Ejecutiva
- 018 Independiente. Prof. liberal
- 019 Económicamente fuerte
- 020 Sin profesión, sus labores
- 021 Desconozco ocupación

SITUACION FAMILIAR

- 010 Padre presente en el hogar
- 011 Padre fallecido o ausente
- 012 Padre por adopción

- 022 Madre presente en el hogar
- 023 Madre fallecida o ausente
- 024 Madre por adopción

TIPO DE CONSULTA

- 025 Despacho médico privado
- 026 Centro de salud
- 027 Ambulatorio
- 028 Visita a domicilio
- 029 Consulta telefónica

CONTENIDO DE LA CONSULTA

- 035 Paciente visto por primera vez.
- 036 Paciente conocido, nuevo motivo, nuevo episodio de la enfermedad.
- 037 Control de una enfermedad.
- 038 Control de desarrollo o vacunac.
- 039 Descubrimiento de otra enfermedad durante el control.

MOTIVO DE LA CONSULTA

- 045 Examen general.
- 046 Vacunación.
- 047 Consejo.
- 048 Control de una enfermedad.
- 049 Problema de crecimiento.
- 050 Problema de peso.
- 051 Anorexia.
- 052 Cefalea.
- 053 Dolor de localiz. O.R.L.
- 054 Dolor torácico.
- 055 Dolor abdominal (+ cólico).
- 056 Dolor extremidades, columna.
- 057 Dolor otras localizaciones.
- 058 Fiebre.
- 059 Fiebre recidivante.
- 060 Adenopatías.
- 061 Astenia.
- 062 Vértigos, mareos.
- 063 Convulsiones.
- 064 Llanto en el lactante.
- 065 Trast. del sistema nervioso.
- 066 Trastornos ortopédicos.
- 067 Trastornos de la marcha.
- 068 Nerviosismo.
- 069 Trastornos del lenguaje.
- 070 Dificultades escolares.
- 071 Trastornos del sueño.
- 072 Otros trast. psicopediátricos.
- 073 Náuseas, vómitos.
- 074 Diarrea.
- 075 Estreñimiento.
- 076 Otros trast. digestivos.
- 077 Síntomas urinarios.
- 078 Enuresis.
- 079 Trast. órganos genitales.
- 080 Problem. O.R.L. (salvo dolor).
- 081 Tos.
- 082 Otras alteraciones respiratorias.
- 083 Problemas dermatológicos.
- 084 Trast. oftalmológicos.
- 085 Trast. odontoestomatológicos.
- 086 Prob. relación con cirugía.
- 087 Accidente circulación
- 088 Accidente escuela deporte.
- 089 Accidente hogar.
- 090 Otros motivos de consulta.

ETIOLOGIA POSIBLE

- A Alergia.
- I Intoxicación.

- B Infección bacteriana.
- K Infección tuberculosa.
- V Infección vírica.
- P Parasitosis.
- M Micosis.
- G Afección genética.
- N Neoplasia.
- F Malformación.
- T Traumatismo.
- Y Yatrogenia.
- X Otras causas.

EVOLUCION

- AG Aguda.
- CR Crónica.
- RE Recidivante.

ORIENTACION DIAGNOSTICA

- 099 Buena salud.
- 100 Fiebre de origen desconocido.
- 101 Exantema.
- 102 Parotiditis.
- 103 Adenopatías.
- 104 Insuficiencia mental.
- 105 Retraso desarrollo psicomotor.
- 106 Hiper o hipocrecimiento.
- 107 Delgadez.
- 108 Malnutrición.
- 109 Obesidad.
- 110 Anemia.
- 111 Coag. Púrp., Trombopenia.
- 112 Déficit inmunitario.
- 113 Otras alterac. hematológicas.
- 114 Meningitis.
- 115 Epilepsia.
- 116 Convuls. no epilépticas.
- 117 Trastorno neuromuscular.
- 118 Otras alterac. neurológicas.
- 119 Problemas educativos.
- 120 Anorexia.
- 121 Enuresis.
- 122 Cefalea.
- 123 Nerviosismo, oposición.
- 124 Agitación psicomotriz.
- 125 Tics, ritmias.
- 126 Afección psicótica.
- 127 Dificultades escolares.
- 128 Dislexia.
- 129 Déficit de atención con/sin hiperactividad.
- 130 Trastornos del sueño.
- 131 Trast. relación padres-hijo.
- 132 Otros trastornos familiares.
- 133 Niño maltratado.
- 134 Miedo, angustia.
- 135 Tentativas de suicidio.
- 136 Otras alterac. psicopediátricas.
- 137 Rinitis, acenoiditis.
- 138 Faringoamigdalitis.
- 139 Rinofaringoamigdalitis.
- 140 Laringitis.
- 141 Otitis.

- 142 Sinusitis.
- 143 Alt. O.R.L. no infecciosa.
- 144 Déficit auditivo.
- 145 Otros trastornos O.R.L.
- 146 Enferm. vascular periférica.
- 147 Cardiopatía.
- 148 Traqueitis.
- 149 Bronquitis sin reac. asmática.
- 150 Asma bronquial.
- 151 Neumopatía.
- 152 Otras afecciones respiratorias.
- 153 Otras alt. relación con tórax.
- 154 Dolor abdominal de origen desconocido.
- 155 Visceromegalia.
- 156 Síndr. de vómitos y/o diarrea.
- 157 Afecc. hígado, vías biliares.
- 158 Síndrome de malabsorción.
- 159 Otras afecciones digestivas.
- 160 Infección vías urinarias.
- 161 Nefropatía.
- 162 Litiasis renal.
- 163 Proteinuria.
- 164 Hematuria.
- 165 Polaquiur.-disur. sin inf. v.u.
- 166 Otras afecciones urinarias.
- 167 Vulvovaginitis, balanitis.
- 168 Testículo no palpable en escroto.
- 169 Otras afecc. órganos genitales.
- 170 Trast. ortopédico y/o traumat.
- 171 Enfermedad reumatológica.
- 172 Enfermedad endocrina.
- 173 Trastornos de la pubertad.

- 174 Trastorno metabólico.
- 175 Fibrosis quística.
- 176 Trastorno oftalmológico.
- 177 Afección dermatológica.
- 178 Trast. odontoestomatológico.
- 179 Otras orient. diagnósticas.
- 180 Diagnóstico pendiente.

ACTUACIONES-TRATAMIENTOS

- 190 Examen general.
- 191 Laboratorio.
- 192 Radiología.
- 193 Examen detección («screening»).
- 194 Consejo dietético.
- 195 Consejo educativo.
- 196 Otro consejo.
- 197 Vacunación.
- 198 Acto terapéutico.
- 199 Consulta con especialista pediátrico.
- 200 Consulta con organismo o profesional no médico.
- 201 Tratamiento etiológico.
- 202 Tratamiento sintomático.
- 203 Tratamiento profiláctico.
- 204 Tratamiento de complacencia.
- 205 Indicac. de trat. quirúrgico.
- 206 No tratamiento.
- 207 Ingreso hospitalario.
- 208 Otras actuaciones-tratamientos.

procesamiento de los datos con el informático R. Bourdilloud del Hospital cantonal universitario de Ginebra.

Al grupo español nos ha parecido conveniente emplear dicha ficha, con algunas modificaciones, para utilizar un modelo ya probado con éxito y, sobre todo, para poder efectuar comparaciones, e incluso para soslayar posibles críticas que este tipo de trabajos suele suscitar.

4. Modo de realización.

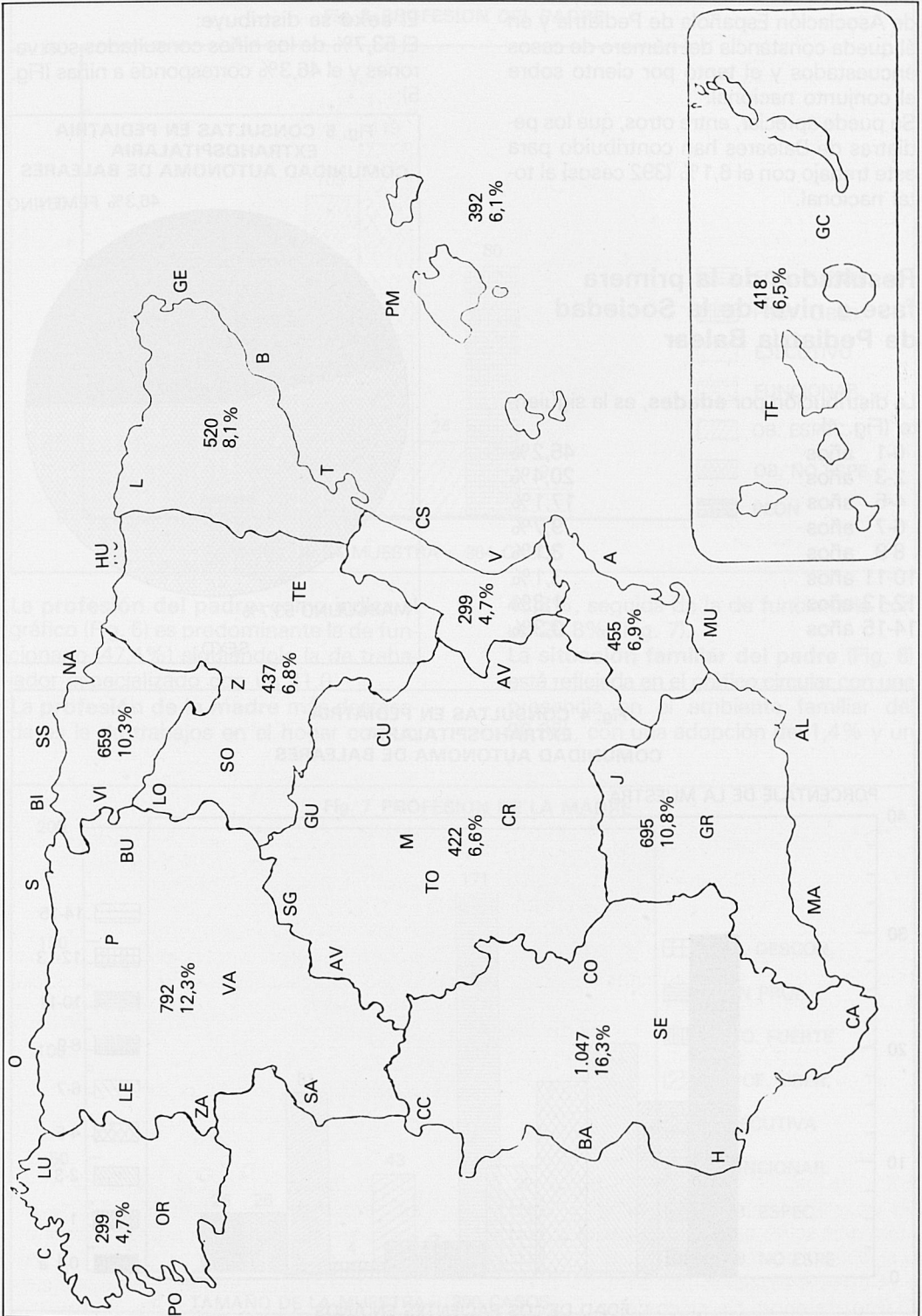
Cada pediatra-investigador a partir del día señalado empieza a contar las consultas siguiendo un orden establecido por una tabla de números aleatorios, hasta un total de 20. De manera que no son seguidos en todos los casos, sino que en determinada secuencia van saltados, por este procedimiento se pretende evitar «elegir los pacientes o acumularlos comodamente» lo que ocasionaría un sesgo.

5. Soporte estadístico e informático: El Departamento científico del laboratorio

Merck-Igoda ha aportado toda la infraestructura logística para la distribución y recogida de encuestas, así como ha facilitado su apoyo para que la introducción y procesamiento de los datos pudiera ser efectuada en el Centro de Cálculo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona bajo la dirección del Prof. Miguel Martín, con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) de gran capacidad y potencia.

Resultados de la primera fase a nivel nacional

Se han encuestado 6.435 casos de consultas pediátricas en toda España, durante la tercera y cuarta semana del mes de febrero de este año, como se puede apreciar por el mapa adjunto (Fig. 3), el cual está dividido por Sociedades Regionales



de Asociación Española de Pediatría y en él queda constancia del número de casos encuestados y el tanto por ciento sobre el conjunto nacional.

Se puede apreciar, entre otros, que los pediatras de Baleares han contribuido para este trabajo con el 6,1% (392 casos) al total nacional.

Resultados de la primera fase a nivel de la Sociedad de Pediatría Balear

La distribución por **edades**, es la siguiente (Fig. 4).

0-1 años	45,2%
2-3 años	20,4%
4-5 años	17,1%
6-7 años	9,7%
8-9 años	3,1%
10-11 años	3,1%
12-13 años	1,3%
14-15 años	0,3%

El **sexo** se distribuye:

El 53,7% de los niños consultados son varones y el 46,3% corresponde a niñas (Fig. 5).

Fig. 5 CONSULTAS EN PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA COMUNIDAD AUTONOMA DE BALEARES

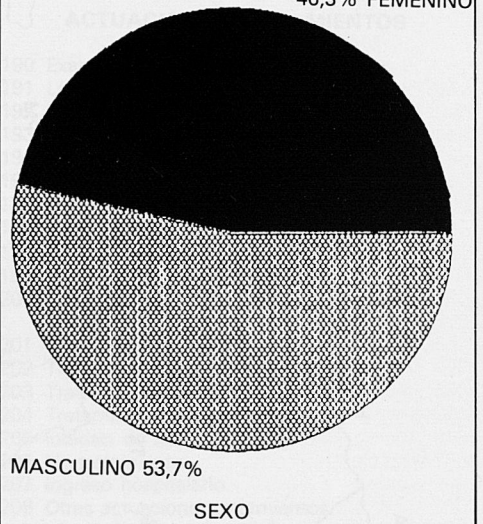


Fig. 4 CONSULTAS EN PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA COMUNIDAD AUTONOMA DE BALEARES

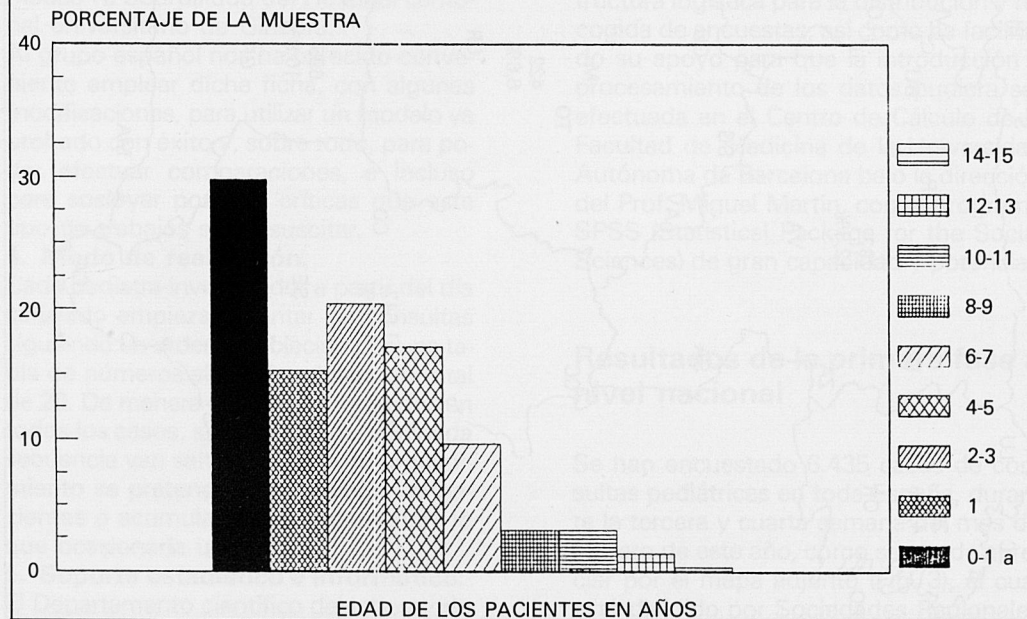
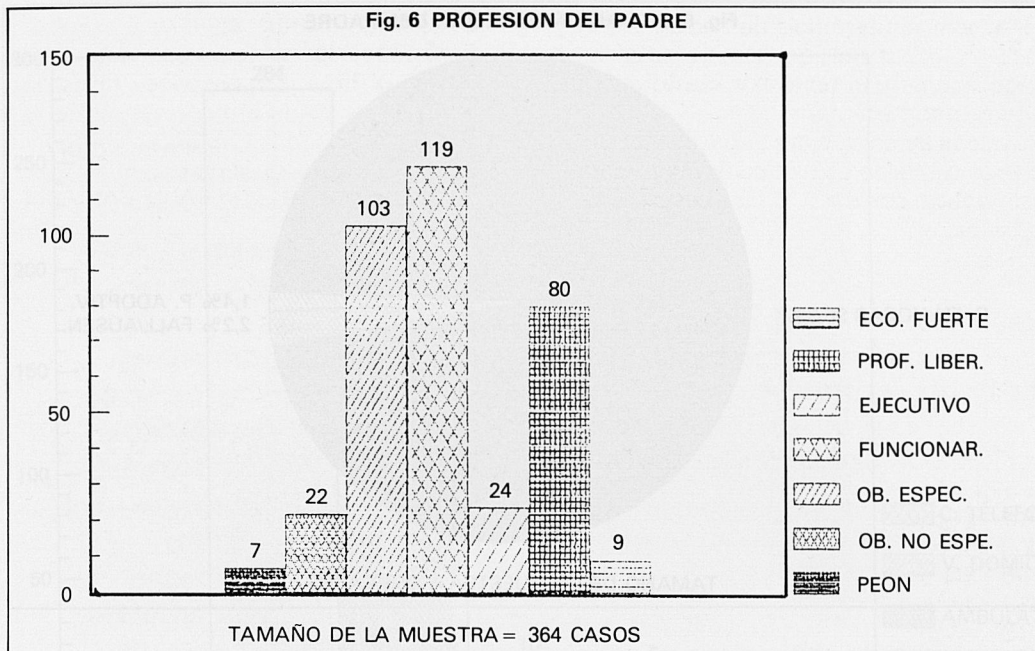


Fig. 6 PROFESION DEL PADRE



La **profesión del padre**: como indica el gráfico (Fig. 6) es predominante la de funcionaria (47,4%) siguiéndole la de trabajador especializado con un 41,0.

La **profesión de la madre** más destacada es la de trabajos en el hogar con un

43,8%, seguida de la de funcionaria con un 20,8% (Fig. 7).

La **situación familiar del padre** (Fig. 8) está reflejada en el gráfico circular con una presencia en el ambiente familiar del 96,3%, con una adopción del 1,4% y un

Fig. 7 PROFESION DE LA MADRE

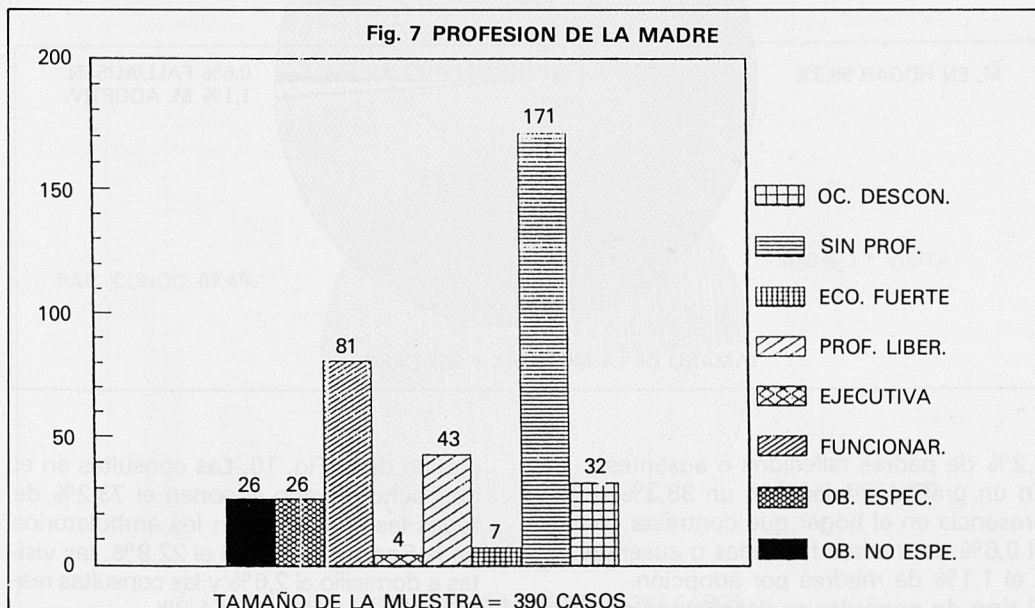
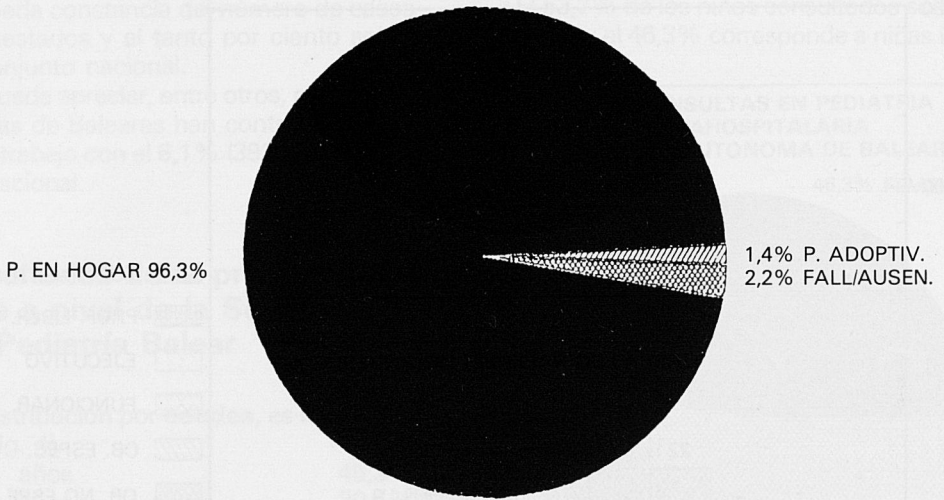
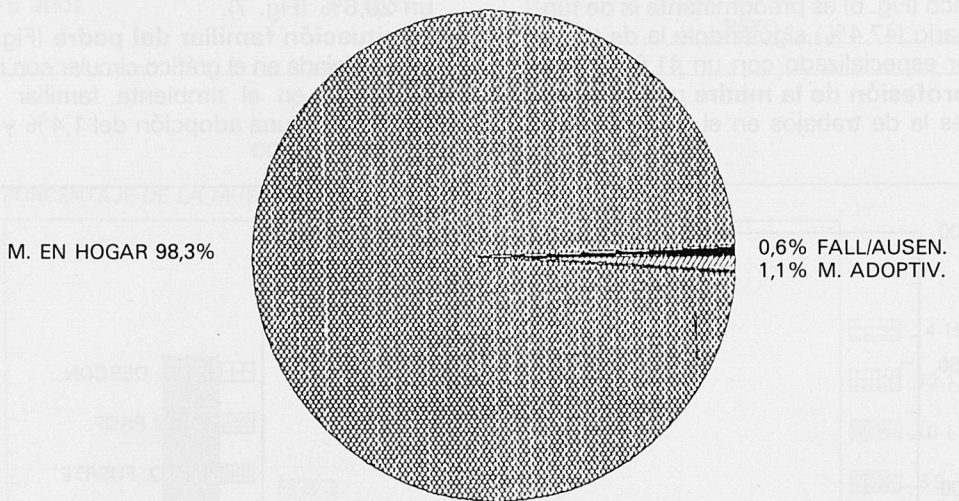


Fig. 8 SITUACION FAMILIAR DEL PADRE



TAMAÑO DE LA MUESTRA = 356 CASOS

Fig. 9 SITUACION FAMILIAR DE LA MADRE

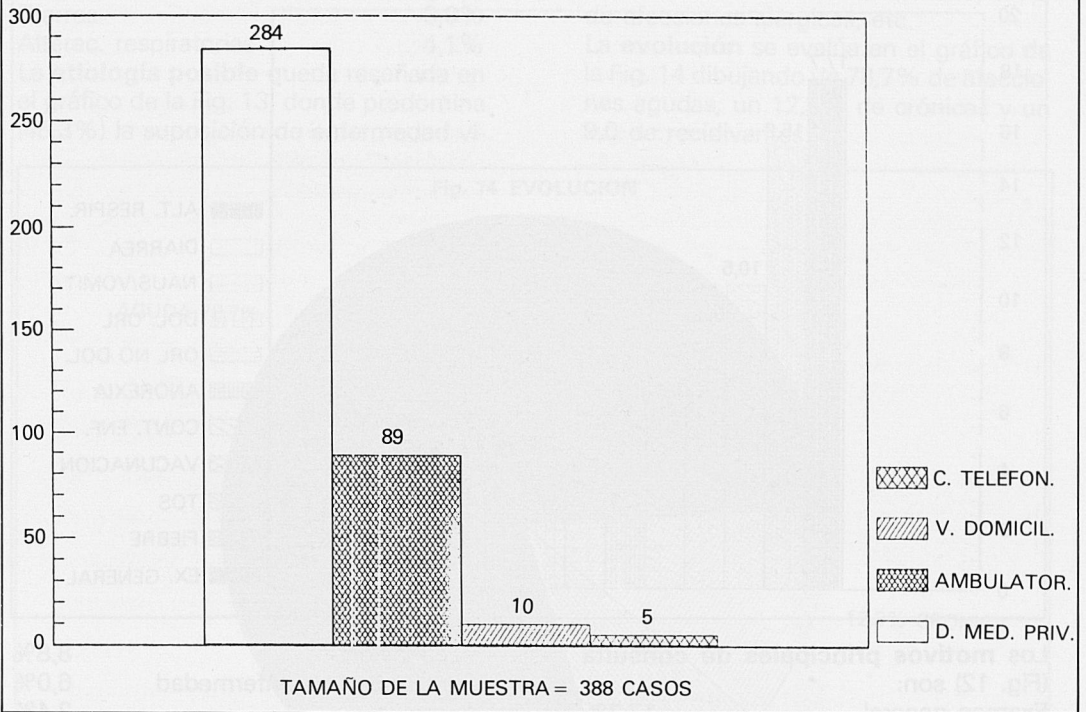


TAMAÑO DE LA MUESTRA = 357 CASOS

2,2% de padres fallecidos o ausentes. En un gráfico similar, con un 98,3% de presencia en el hogar que contrasta con el 0,6% de madres fallecidas o ausentes y el 1,1% de madres por adopción. El **tipo de consulta** es desglosado en el

gráfico de la Fig. 10. Las consultas en el despacho privado suponen el 73,2% de todas las consultas, en los ambulatorios de la Seguridad Social el 22,9%, las visitas a domicilio el 2,6% y las consultas realizadas por teléfono el 1,3%.

Fig. 10 TIPO DE CONSULTA



El **contenido de la consulta** está expuesto en el gráfico de la Fig. 11. Con una división de primeras visitas (10,5%), pacien-

tes ya conocidos (67,4%) y un 22,1% de visitas para el control del desarrollo o vacunación.

Fig. 11 CONTENIDO DE LA CONSULTA

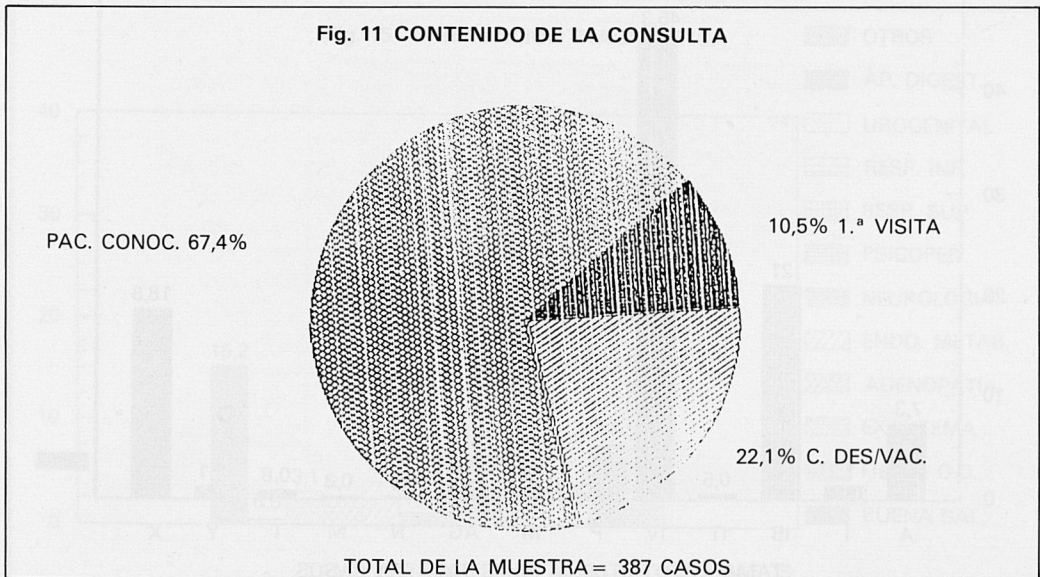
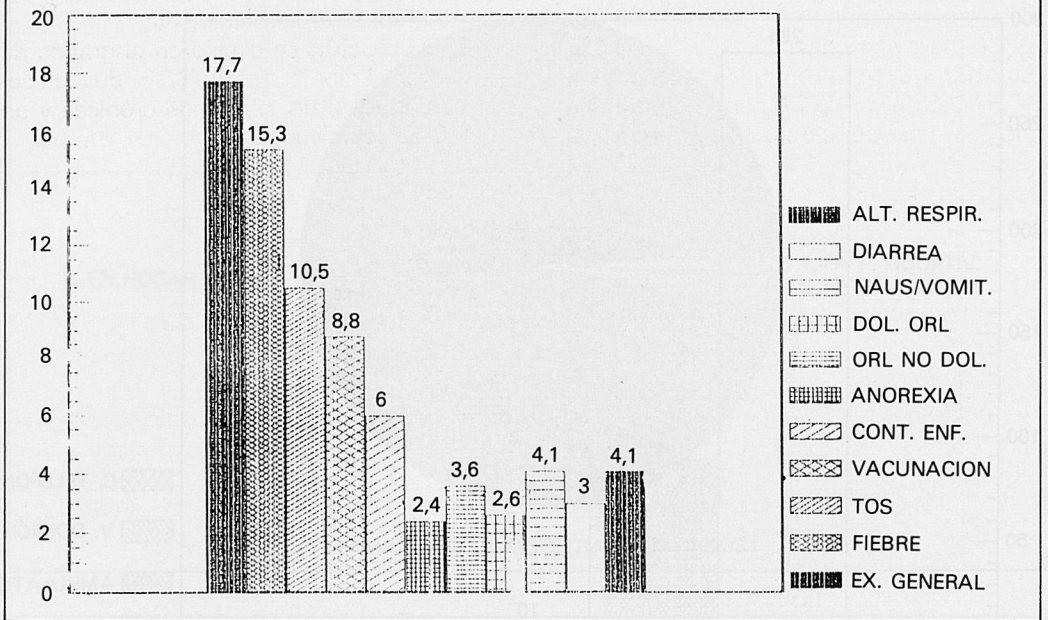


Fig. 12 MOTIVOS PRINCIPALES DE LA CONSULTA



Los motivos principales de consulta

(Fig. 12) son:

Examen general	17,7%
Fiebre	15,3%
Tos	10,5%

Vacunación

Control de una enfermedad

Anorexia

Afecc. O.R.L. (no dolor)

Dolor O.R.L.

8,8%

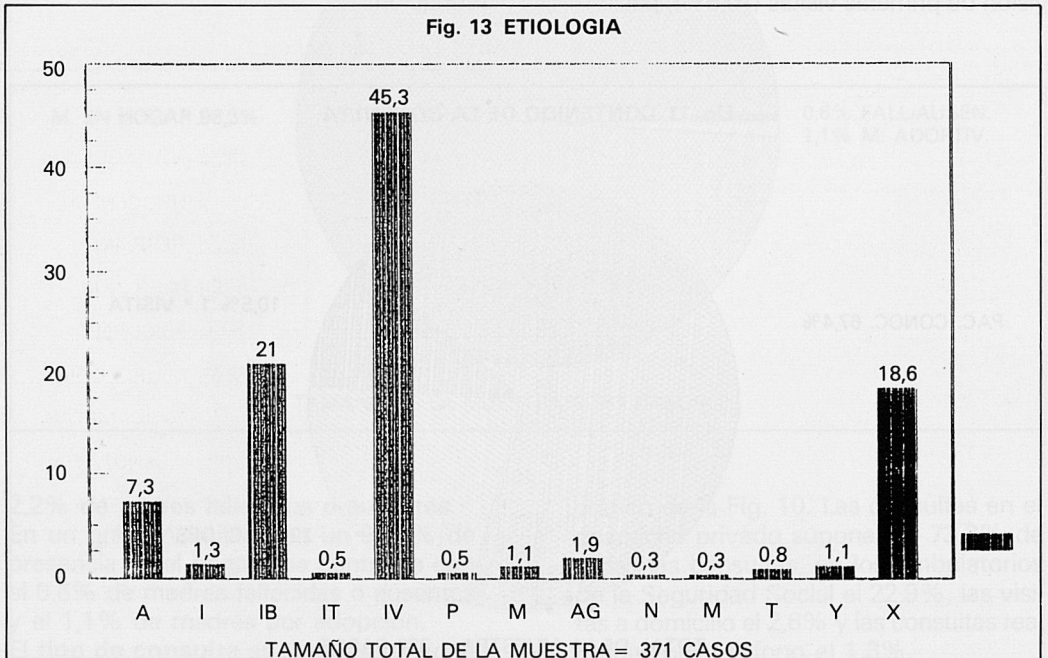
6,0%

2,4%

3,6%

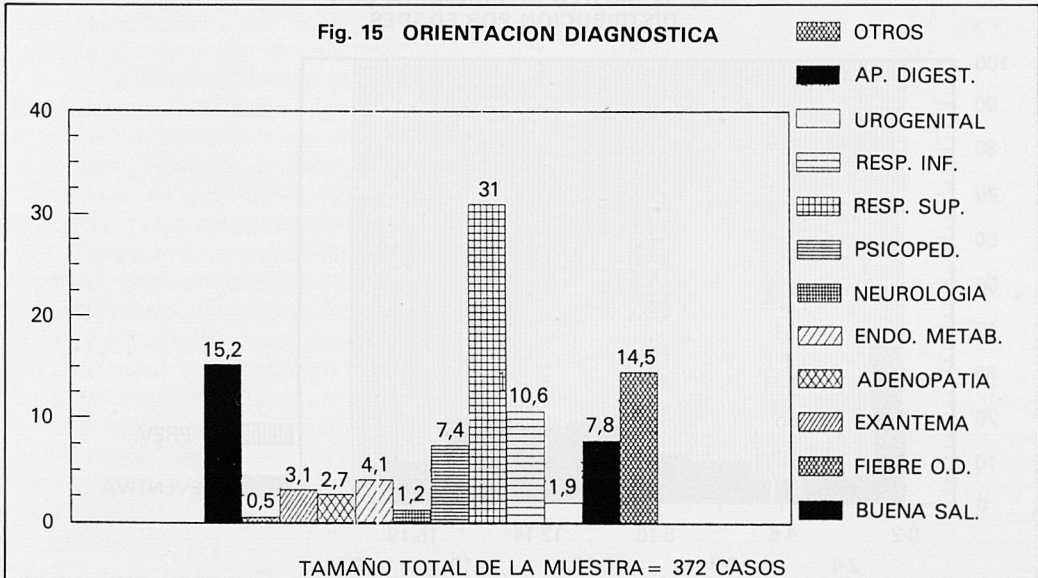
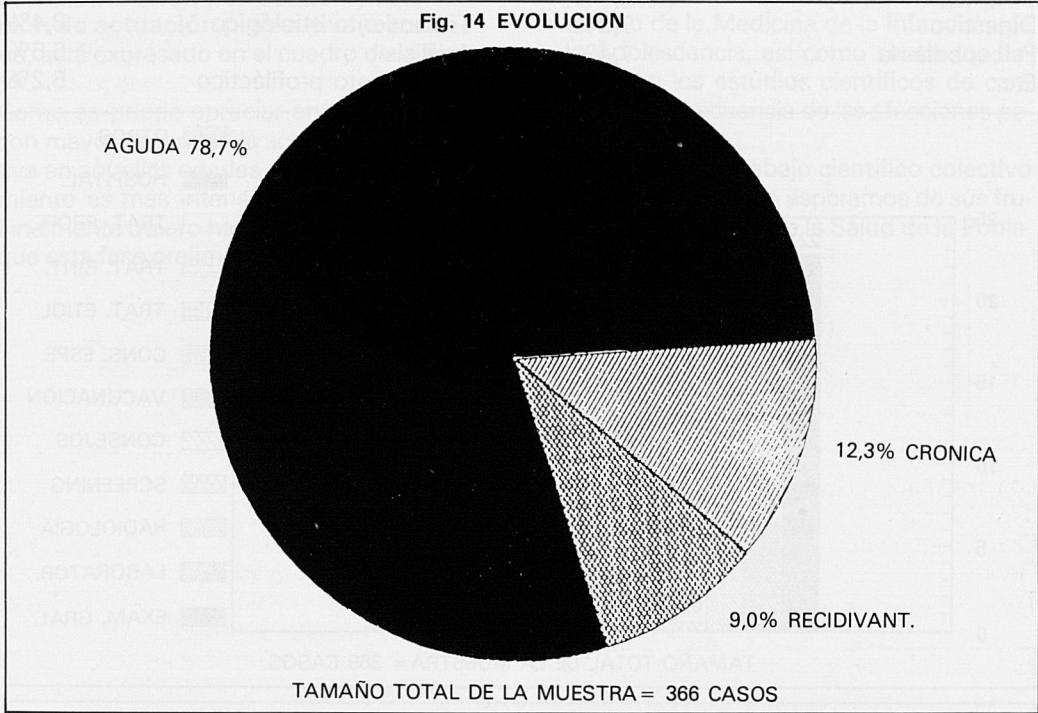
2,6%

Fig. 13 ETIOLOGIA



Náuseas y vómitos 4,1%
 Diarrea 3,0%
 Alterac. respiratorias 4,1%
 La **etiología posible** queda reseñada en el gráfico de la Fig. 13, donde predomina (45,3%) la suposición de enfermedad ví-

rica frente al 21% de la bacteriana, el 7,3 de afecciones alérgicas, etc.
 La **evolución** se evalúa en el gráfico de la Fig. 14 dibujando un 78,7% de afecciones agudas, un 12,3% de crónicas y un 9,0 de recidivantes.



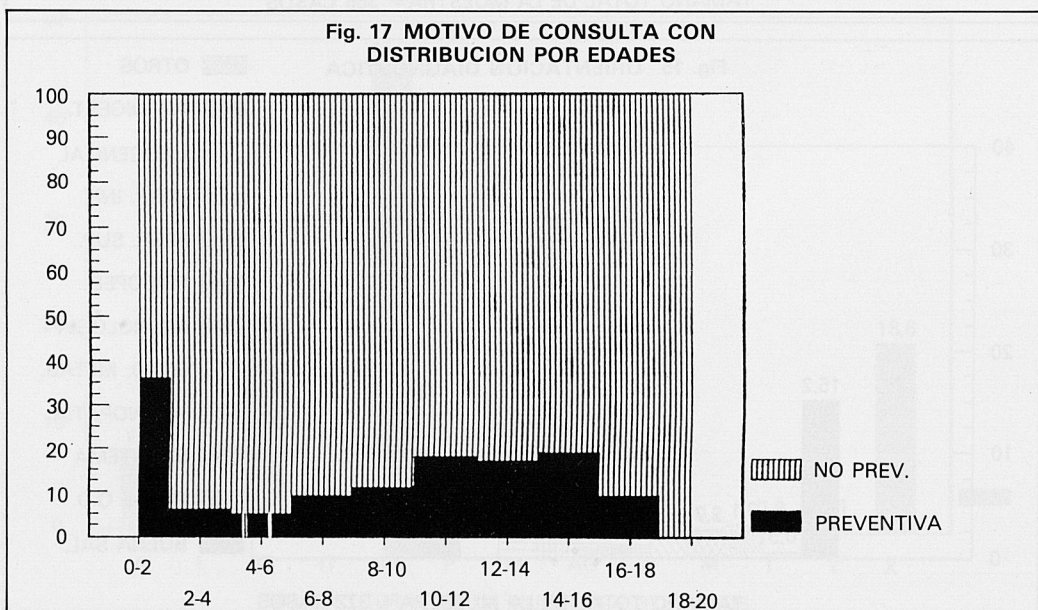
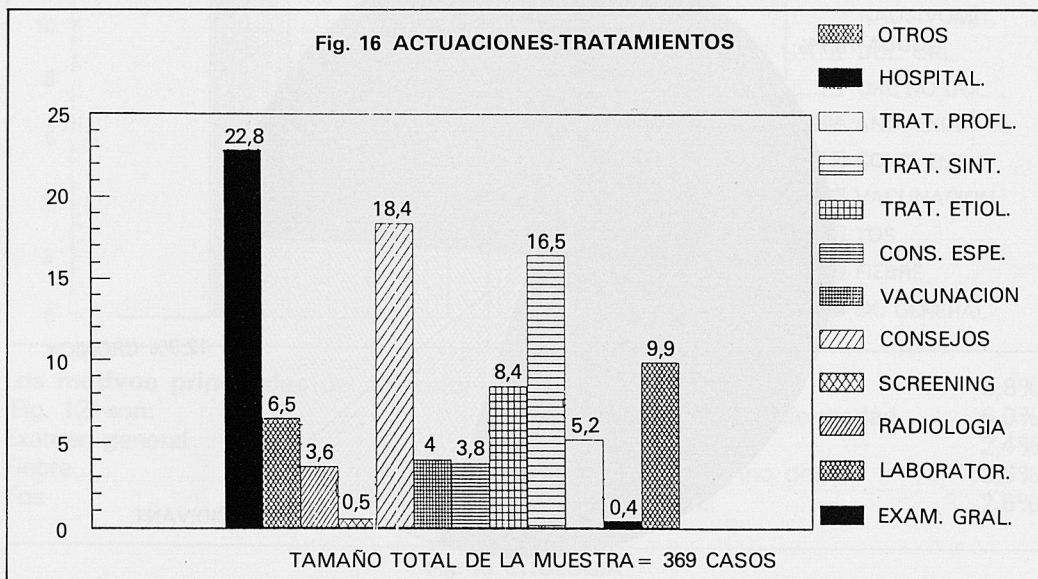
La **orientación diagnóstica** se resume en el cuadro de la Fig. 15 con el siguiente desglose:

Respiratorio superior	31,0%
Buena salud	15,2%
Otros diagnósticos	14,5%
Respiratorio inferior	10,6%
Digestivo	7,8%
Psicopediatría	7,4%
Etc.	

Las **actuaciones-tratamientos** son resumidas en el gráfico de la Fig. 16.

Resultan:

Examen general	22,8%
Consejos	18,4%
Tratamiento sintomático	16,5%
Otras actuaciones	9,9%
Tratamiento etiológico	8,4%
Análisis	6,5%
Tratamiento profiláctico	5,2%



Vacunaciones	4,0%
Consulta a especialista	3,8%
Radiología	3,6%
Screening	0,5%
Ingreso hospitalario	0,4%

Por último el cruce **motivo de consulta con distribución por edades y realización de actuación preventiva o curativa**, está expresado en el cuadro de la Fig. 17.

Como se puede apreciar en él se marca con mayor oscuridad la actuación preventiva en aquellas edades en el que el crecimiento es más intenso.

Finalmente quiero hacer el comentario de que esta fase preliminar, que brevemente

he expuesto a Vds., unida a las otras tres que van a constituir el trabajo completo, va a proporcionar una casuística superior a los 30.000 casos estudiados en toda España y más del millar y medio en Baleares, lo que supondrá una base suficiente para proyectar los recursos a aplicar al campo de la Medicina de la Infancia y de la Adolescencia, así como sentar las bases para los estudios científicos de cara a medir la frecuencia de las afecciones pediátricas.

Se trata de un trabajo científico colectivo y multicéntrico que esperamos de sus frutos para la mejora de la Salud de la Población Española.

Revisión

Introducción al diagnóstico citogenético

B. Jaume Roig

En ciencia no hay progresos, sino propósitos
E. Gombrich

Las anomalías genéticas están frecuentemente asociadas con anomalías específicas de tipo morfológico, bioquímico o cromosómico que proporcionan una base para su posible diagnóstico antes de la aparición de sus manifestaciones clínicas. Con el fin de agilizar la rápida detección de dichas anomalías, se han ido desarrollando gran número de técnicas en los diferentes campos de la Genética Humana, incluyendo las más recientes técnicas de análisis del ADN humano mediante la hibridación molecular.

El doble descubrimiento, en la década de los años 50, que las células de los tejidos humanos podían crecer en medios artificiales y que el número de cromosomas, era de 46 en la especie humana (Tjio y Levan, 1956), posibilitó la moderna era de la citogenética humana, subdisciplina de la genética que trata del estudio de los cromosomas, las anormalidades cromosómicas y la relación entre la constitución cromosómica y el fenotipo.

A partir de ese momento, se estudian las posibles relaciones entre las anormalidades cromosómicas y la etiología de ciertas enfermedades genéticas humanas. Así, en 1959, Lejeune, Gautier y Turpin

describen por primera vez un trastorno en que se demostró y asignó como causa de un determinado síndrome (síndrome de Down) a una específica anomalía cromosómica (trisomía del cromosoma 21).

El avance en las técnicas de diagnóstico citogenético a lo largo de estos años (bandas G, C, NOR, T, R, Q, alta resolución, enzimas de restricción, intercambio de cromátides...) han permitido, a su vez, la caracterización e identificación de otros síndromes y aberraciones citogenéticas, que han sido convenientemente catalogados, asignándoles a cada uno de ellos los aspectos y rasgos clínicos (dismorfias, malformaciones, retraso mental, etc.) con los que dichas anomalías cromosómicas han aparecido con mayor frecuencia (Tabla I). Las autosomopatías (anomalías de los cromosomas autosómicos) producen cuadros clínicos poco específicos, muchos de ellos comunes, entre los que cabría citar: múltiples malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, osificación incompleta, retraso mental, facciones dismórficas y retraso del crecimiento (prenatal y postnatal). Las gonosomopatías (anomalías de los cromosomas sexuales) producen efectos fenotípicos menos graves que las autosomopatías —afectan principalmente a los órganos sexuales— debido principalmente a que el cromosoma Y tiene poca riqueza génica, exceptuando los genes que determinan los caracteres masculinos y a la inactivación del cromosoma X.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, debido a diversos factores, no todas las anomalías cromosómicas presentan siempre el cuadro clínico que se da como característico del síndrome sobre todo cuando las anomalías cromosómicas se presentan en estado de mosaico (líneas normales y anormales). De ahí que el clínico pueda encontrarse con un informe citogenético que no concuerda con el fenotipo por él observado y que debiera concordar con una determinada anomalía cromosómica ya descrita en la bibliografía.

Existen dos **tipos** fundamentales de anomalías cromosómicas, *numéricas* (ganancia o pérdida de cromosomas) y *estructurales* (alteración en la estructura del cro-

Laboratorio de Genética.
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

TABLA I
EXTRACTO DEL ATLAS DE ENFERMEDADES CROMOSOMICAS DE JEAN DE GROUCHY Y
CATHERINE TURLEAU, 1982, PARIS

Trisomía parcial 1q: microftalmia, orejas de implantación baja, criptorquidia, retraso psicomotor.

Monosomía 4p (síndrome de Wolff-Hirschhorn): microcefalia, retraso grave del crecimiento, encefalopatía profunda, facies en casco de guerrero griego, cuello largo, espina bífida, hipospadias.

Monosomía 5p (síndrome de Cri du Chat): microcefalia, facies lunar, estrabismo, epicanto, laringe hipoplásica, hipotonía.

Trisomía 8 (completa): cara alargada, anomalías osteoarticulares, espina bífida.

Trisomía 9p: braquicefalia, tórax en embudo, pliegue palmar único, uñas de pies en garra.

Trisomía parcial 11q: nariz carnosa, filtrum largo, cuello corto, malformaciones osteoarticulares, hipoplasia de pene.

Trisomía 13 (síndrome de Patau): cráneo pequeño, hexadactilia uni o bilateral, labio leporino, piel nuca laxa, malformaciones cerebrales, cardíacas, digestivas, persistencia hemoglobina embrionaria, criptorquidia, útero bicorne.

Trisomía 18 (síndrome de Edwards): cráneo alargado, orejas de fauno e implantación baja, micrognatismo, cuello y esternón corto, malformaciones cardíacas y renales, malformaciones digestivas (divertículo de Meckel), clinodactilia, pie zambo, criptorquidia, hipertrofia clítoris, hipoplasia labios mayores y menores, encefalopatía profunda.

Trisomía 21 (síndrome de Down): cráneo pequeño y redondo, frente abombada, hendiduras palpebrales oblicuas, occipucio aplanado, manchas de Brusfield, orejas de implantación baja, pelvis pequeña, edad ósea retrasada, malformaciones cardíacas y óseas, mano ancha, branquimesofalangia y clinodactilia del meñique, pliegue único de flexión, hipotonía.

Cromosoma 21 en anillo: microcefalia, occipucio saliente, orejas grandes, malformaciones oculares, digestivas, cardíacas y renales, oligofrenia profunda, hipertonía.

47, XXY: ausencia de espermatogénesis, hipogonadismo con túbulos escleróticos, hiperplasia de células de Leydig, nivel de testosterona disminuida, vello facial y púbico escasos, en algunos casos ginecomastia, estatura media superior a la media masculina.

45, X: estatura baja, amenorrea primaria, disgenesia gonadal, caracteres sexuales secundarios poco desarrollados, cúbito valgo, hipoplasia de vértebras cervicales, cuello alado.

Anillo cromosoma X: estatura baja, amenorrea 1.^a y 2.^a.

Isocromosoma brazos cortos Y; i (Yp): variable, desde femenino con gónadas en cinta a masculino con testículos disgenésicos.

Isocromosoma brazos largos Y; i (Yq): fenotipo variable, femenino en general, discretos estigmas de Turner.

mosoma), pudiendo éstas afectar a los autosomas (pares cromosómicos 1-22) y/o a los gonosomas (cromosomas sexuales, X e Y).

El origen y mecanismo de producción de estas anomalías es diferente según el tipo de alteración, así, mientras la aparición de las anomalías estructurales se debe a una defectuosa reparación de una rotura o lesión cromosómica producida espontáneamente, las alteraciones en el nú-

mero de los cromosomas se deben principalmente a un anómalo reparto de dichos cromosomas durante el ciclo y división celular.

La **frecuencia** de estas anomalías cromosómicas es aproximadamente de 1/150 recién nacidos vivos. Sin embargo, la incidencia mayor de anomalías cromosómicas se producen en los abortos espontáneos cuyos análisis citogenéticos, en más de un 50%, son cromosómica-

TABLA II

Subpoblación	%
Abortos espontáneos	50
Muertes perinatales/mortinatos	7
Recién nacidos vivos	0,5
Retraso mental severo	12
Retraso mental severo con malformaciones	25

mente anormales. En las Tablas II y III se presentan la incidencia de anomalías cromosómicas en diferentes subpoblaciones y en la población en general.

En la población han sido descritos además un grupo de síndromes de rara frecuencia y con una herencia de tipo autosómico recesivo, en los que se observa, un anormal nivel espontáneo de roturas y lesiones cromosómicas tanto en fibroblastos como en linfocitos y una incrementada susceptibilidad al desarrollo de neoplasias y cáncer, son los llamados **síndromes de inestabilidad cromosómica**. Dichos síndromes son: la anemia de Fanconi, sín-

drome de Bloom, ataxia telangiectasia y síndrome de Werner. En ciertos casos se incluye también, el Xeroderma pigmentosum, anomalía con gran predisposición al cáncer, pero que sólo presenta cambios cromosómicos tras su exposición frente a ciertos productos mutagénicos.

Cuadro clínico y citogenético en síndromes de inestabilidad cromosómica

Anemia de Fanconi: pancitopenia, hipoplasia de médula ósea, pigmentación anormal de la piel, malformaciones congénitas esqueléticas o renales. Alteraciones citogenéticas: cromosomas acéntricos, anillos, endorreducciones, alteraciones cromátides.

Síndrome de Bloom: nanismo con perfil de pájaro, lesiones telangiectásicas en la cara y otras zonas. Alteraciones citogenéticas: alta tasa de intercambio de cromátides hermanas, quiasmas mitóticos.

Ataxia telangiectasia: ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias oculocutáneas, infecciones sinopulmonares, hipogonadismo. Alteraciones citogenéticas: preferentemente cromosomas 7 y 14, alteraciones en fibroblastos, médula ósea y linfocitos.

Síndrome de Werner: decoloración prematura del pelo, aparición temprana de cataratas, apariencia de vejez prematura.

Finalmente, se pudo observar que las células malignas de muchas neoplasias presentaban anomalías cromosómicas y, gracias al desarrollo de técnicas de alta resolución cromosómica, se analizaron detalles cromosómicos como microdeleciones, translocaciones...

Ciertos ejemplos en los que ya se han observado **cambios cromosómicos en neoplasias humanas son:**

Leucemia mielogénica crónica: el 95% de adultos con dicha enfermedad presentan una translocación recíproca entre los cromosomas 22 y 9, t (9;22) (q34;q11). El cromosoma delecionado recibe el nombre de cromosoma Philadelphia (Ph) en honor a la ciudad de su descubrimiento.

Linfoma de Burkitt: una alta proporción de enfermos presentan una translocación re-

TABLA III

Anomalías	Incidencia/1.000
+ 13 (síndrome de Patau)	0,05
+ 18 (síndrome de Edwards)	0,15
+ 21 (síndrome de Down)	1,15
Marcador/mosaicos	0,31
Deleciones	0,09
Inversiones	0,13
Translocaciones D/D	0,79
Translocaciones D/G	0,20
Translocaciones recíprocas/autosómicas	0,96
Otras	0,04
Sexuales	2,16
Total	5,75

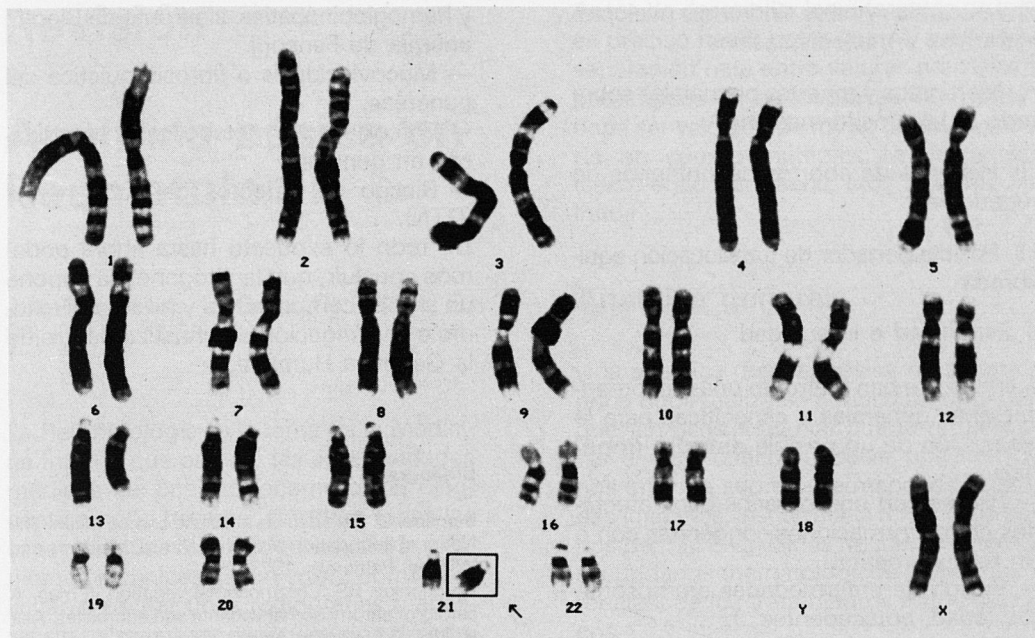


Figura 1
Cariotipo humano de mujer. Se señala el cromosoma 21. Puede observarse además una deleción terminal en uno de los cromosomas 13.

cíproca entre los cromosomas 8 y 14, t(8q;14q).

Retinoblastoma: deleción de una pequeña banda en cromosoma 13, 13q14.

Asociación aniridia-tumor de Wilms: deleción banda cromosómica 11p13.

En general, debieran remitirse al Laboratorio de Genética para su estudio los pacientes con retraso mental de causa desconocida, con o sin malformaciones mayores o menores, mortinatos y muertes perinatales, especialmente si presentan malformaciones, así como individuos con anormal desarrollo sexual y parejas con historias de abortos espontáneos de repetición. No obstante, se han realizado una serie de indicaciones específicas para los **estudios cromosómicos**.

A) Sospecha de alteraciones en los autosomas

Síndromes citogenéticos clásicos.
Malformaciones congénitas múltiples con o sin retraso mental y con retardo en crecimiento intrauterino.
Retraso mental idiopático.

B) Sospecha de alteraciones en los cromosomas sexuales

Ambigüedad sexual.
Masas inguinales en niñas.
Hipogonadismo.
Estigmas turnerianos.
Amenorrea 1.^a y 2.^a.
Linfoedemas de pies al nacimiento.
Talla corta.
Trastornos de conducta y agresividad.
Retraso mental idiopático.
Retraso mental ligado al X.

C) Síndromes génicos que se producen con una fragilidad cromosómica

Síndrome de Bloom.
Síndrome de Fanconi.
Ataxia telangiectasia.

D) Síndromes que se producen con una microdeleción o microduplicación cromosómica.

Síndrome de Prader-Willi.
Síndrome de Miller-Dieker.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
Síndrome de Langer-Giedion.

- E) Leucemias y otros síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos
- F) Mortinatos y muertes perinatales sobre todo si hay malformaciones
- G) Historias de abortos espontáneos de repetición
- H) Posible portador de translocación equilibrada
- I) Esterilidad e infertilidad

A su vez, se han realizado unas recomendaciones generales y específicas para la realización de un posible **estudio genético**.

- Padres con uno o varios hijos afectados de malformaciones congénitas con o sin retraso mental.
- Riesgo de enfermedades cromosómicas (edad, antecedentes...).
- Padres portadores de translocaciones u otras alteraciones cromosómicas equilibradas.
- Enfermedades hereditarias en la familia.
- Consanguinidad.
- Esterilidad e infertilidad.
- Retraso mental inespecífico.
- Exposición a radiaciones u otros agentes teratogénicos.
- Trastornos del sistema nervioso: distrofias musculares.
- Trastornos endocrinológicos: hiperplasia suprarrenal.
- Trastornos hematológicos: talasemias

y hemoglobinopatías, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi.

— Mucoviscidosis o fibrosis quística del páncreas.

— Enfermedades metabólicas y bioquímicas en general.

— Riesgo de defectos del tubo neural (DTN).

De todo lo expuesto hasta ahora podemos concluir, que la citogenética supone un amplio campo actual y futuro del estudio e investigación diagnóstica dentro de la Genética Humana.

Bibliografía

- Bergsma D. Birth defects atlas and compendium. The National Foundation March of Dimes. Williams and Wilkins, Baltimore, 1973.
- Borgaonkar DS. Chromosomal variation in man. A catalog of chromosomal variants and anomalies. Alan R. Liss, 3.^a edición, Nueva York, 1980.
- Grouchy J, de Turleau C. Atlas de Maladies Chromosomiques. París, Expansion Scientifique Française, 1982.
- Hsu TC. Genetic instability in the human population: a working hypothesis. Hereditas, 1983, 98: 1-9.
- Kaffe S, Hsu LYF, Hirschhorn K. Structural abnormalities of the human X chromosome and their clinical features. Cytogenetics of the mammalian X chromosome, B, Alan R. Liss Inc., 1983.
- Sandburg AA. The usefulness of chromosome analysis in clinical oncology. Oncology, 1987, 1: 21-23.
- Therman E. Human chromosomes. Structure, behavior, effects. Nueva York, Springer, 1980.
- Wolman SR. Cytogenetic heterogeneity. Its role in tumor evolution. Cancer Genet Cytogenet, 1986, 10: 129-139.
- Yunis JJ. Molecular structure of human chromosomes. Nueva York, Academic Press, 1977.

Revisión

Analítica básica en Reumatología

J.A. Ballesteros, J. Orfila, D. Portela, E. Villar, J.M. Méndez

La Reumatología es la rama de la Medicina Interna que estudia las enfermedades médicas del aparato locomotor. El diagnóstico debe basarse, como en todas las especialidades médicas en la historia y exploración clínicas. Es un error habitual solicitar o valorar unas radiografías o análisis sin haber interrogado y explorado adecuadamente al paciente.

La utilidad del laboratorio adquiere plena eficacia cuando existe un juicio diagnóstico previo. Como las enfermedades reumáticas tienen una etiopatogenia diversa, no existen «pruebas reumáticas» que permitan confirmar o descartar este grupo de enfermedades en bloque, o delimitar con seguridad un grupo específico de ellas. Aunque en los medios hospitalarios, con fines de investigación, puede estar justificado el realizar sistemáticamente una batería de análisis, en la práctica clínica cotidiana sólo se deben solicitar las pruebas analíticas que nos puedan ser útiles para:

- Confirmar o excluir un diagnóstico.
- Instaurar y vigilar una terapéutica.
- Controlar la evolución del proceso.

En este artículo revisaremos únicamente las pruebas bioquímicas de uso más habitual, y al alcance de los médicos generales, agrupándolas en 4 apartados:

- Analítica general básica.
- Pruebas de actividad inflamatoria.
- Determinaciones específicas.
- Estudio elemental del líquido articular.

Antes de desarrollar los diferentes grupos es preciso hacer notar que no existe una separación neta entre valores normales y patológicos, el concepto de normalidad debe ser valorado de forma flexible teniendo en cuenta múltiples circunstancias (sexo, edad, fármacos, etc.) que pueden influir.

Analítica general

Una analítica general básica de sangre y orina debe realizarse periódicamente porque, en ocasiones nos puede proporcionar el diagnóstico (leucosis, policitemia), nos informa sobre enfermedades asociadas (diabetes, insuficiencia renal) y porque nos permitirá vigilar los frecuentes efectos secundarios (hematológicos, hepáticos y renales) de los tratamientos reumatológicos.

En la primera visita, sobre todo en las personas ancianas, es obligada la práctica de un proteinograma, ya que el Mieloma frecuentemente debuta como un proceso reumático.

Pruebas de actividad inflamatoria

La inflamación es un fenómeno común en gran número de procesos reumáticos. Como consecuencia de la actividad inflamatoria, se eleva un grupo de proteínas plasmáticas (proteínas reactivas de fase aguda) en grado proporcional a la inflamación existente. Las pruebas más comunes para monitorizar estas modificaciones son la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva.

Velocidad de sedimentación globular

Refleja fundamentalmente el nivel de fibrinógeno y en menor grado de otras proteínas de la inflamación. Tiene elevaciones muy importantes, sin existir inflamación, en presencia de Gammapatías Monoclonales (Mieloma, etc.). El aumento del número de los hematíes y sus alteracio-

nes morfológicas (anisocitosis, acantocitosis, etc.) disminuyen la V.S.G. Únicamente es útil valorar la 1.^a hora, el límite superior de la normalidad varía con la edad y el sexo, pudiéndose simplificar de la siguiente forma:

Edad	Hombres	Mujeres
<60	10	15
>60	15	20

Aunque la VSG acelerada es la regla en la mayoría de los reumatismos inflamatorios, no es infrecuente que haya excepciones. Es normal en alrededor del 10% de los casos de Artritis Reumatoide y Fiebre Reumática.

Por otra parte, debe tenerse presente que la elevación puede estar no relacionada con el proceso reumático que se está estudiando y ser consecuencia de cualquier otro proceso intercurrente (Tabla I).

TABLA I
PRINCIPALES CAUSAS QUE MODIFICAN LA V.S.G.

Aumentan:	Infecciones Inflamaciones Neoplasias Grandes traumatismos Anemias Hiperlipidemias severas Embarazo
Disminuyen:	Poliglobulias Crioglobulinemias

Proteína C reactiva

La concentración de esta proteína, que en muy bajas concentraciones existe normalmente, aumenta rápidamente en caso de inflamación aguda. Sus variaciones guardan paralelismo con las de la VSG, cuando se debe a un proceso inflamatorio, con elevación y normalización más precoz. La determinación de la Proteína C reactiva es un técnica semicuantitativa y totalmente inespecífica que no ofrece ventajas frente a la VSG, por ello no está indicada su realización sistemática.

Es de utilidad en el diagnóstico diferencial de un síndrome febril en los pacientes con

Lupus Eritematoso Sistémico, ya que en caso de infección bacteriana intercurrente la elevación es más rápida e intensa que la de la VSG, hecho que no sucede en caso de que la fiebre sea debida a un brote lúpico.

Pruebas específicas

La positividad de algunas determinaciones analíticas tiene valor para el diagnóstico de algunos procesos reumáticos pero este valor es sólo orientativo, y nunca decisivo dentro de un contexto clínico.

Ni su sensibilidad ni la especificidad son totales.

1.º Uricemia

El ácido úrico, que se excreta por el riñón, es el producto final del metabolismo de las purinas. La hiperuricemia puede por ello deberse a varios mecanismos (Tabla II), entre los que conviene resaltar el tratamiento con diuréticos. Hay relación positiva entre obesidad e hipertrigliceridemia con hiperuricemia.

La cifra de ácido úrico normal difiere según la raza, sexo, edad, etc. En España se consideran normales los valores inferiores a 7 mgrs/100 cc. en el hombre y 6 en la mujer.

La interpretación de los valores de ác. úrico debe hacerse con cautela no sólo por la multiplicidad de causas que influyen en

TABLA II
CAUSAS DE HIPERURICEMIA

Primaria:	Gota común Anomalia enzimática del metabolismo del a. úrico
Secundaria:	Insuficiencia renal crónica Cetoacidosis diabética Enfermedades mieloproliferativas Psoriasis Medicación: diuréticos, etambul, citostáticos, salicilatos a pequeñas dosis
Transitoria:	Ayuno Esfuerzo muscular intenso Etilismo agudo

TABLA III
CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ARTRITIS GOTOSA AGUDA

-
- A. Presencia de cristales de urato sódico en el líquido sinovial o depósito de uratos en los tejidos.
B. Presencia de dos o más de los siguientes datos:
1. Por lo menos dos ataques de artritis en una articulación de una extremidad, con comienzo repentino y remisión completa en una o dos semanas.
 2. Ataque de Podagra: Artritis de las características anteriores que afecta el primer dedo del pie.
 3. Presencia de un tofo.
 4. Buena respuesta al tratamiento con Colchicina, definida como reducción importante de los signos inflamatorios en 48 horas.

La existencia de los criterios A y/o B, con o sin hiperuricemia, es altamente sugestiva de Artritis Gotosa. La Asociación Americana de Reumatismo ha propuesto otros criterios más sensibles y específicos que no reproducimos por considerarlos menos útiles en la práctica clínica diaria.

su nivel, sino porque los métodos de determinación colorimétricos (empleados en los autoanalizadores) no son específicos y pueden sufrir interferencias dando cifras falsamente elevadas en pacientes tratados con Alfametildopa, Teofilina, etc.

La hiperuricemia tiene sólo un valor relativo en el diagnóstico de la artritis gotosa (Tabla III). No es infrecuente que un episodio agudo de gota tenga lugar con cifras normales de ácido úrico. Una vez más es preciso insistir en que lo más valorable es la sintomatología; cuando el cuadro clínico no es característico de gota hay que desechar ese diagnóstico, aunque se detecte hiperuricemia, puesto que hay un elevado porcentaje de población con cifras altas de ácido úrico que son asintomáticas y que no precisan tratamiento.

2.º Antiestreptolisinas

La presencia de títulos elevados de estos anticuerpos frente a toxinas estreptocócicas es únicamente indicadora de una infección estreptocócica previa. La mayoría de las veces se trata de faringoamigdalitis pero también se elevan en infecciones de otra localización (Erisipela, etc.).

Puede haber elevaciones inespecíficas de las antiestreptolisinas (ASLO) en Hepatopatías crónicas, Hiperlipidemias, Mieloma, Leucosis, etc.

No todas las infecciones estreptocócicas producen elevaciones significativas del título de ASLO, que permanece normal en el 20% de los casos. Por otra parte, sólo excepcionalmente una faringitis estreptocócica desencadena una Fiebre Reumática (FR).

En la FR se halla una tasa de ASLO por encima del título considerado normal (200-300 U. Todd) en el 85% de los enfermos, pero la demostración de este antecedente de infección estreptocócica tiene un valor relativo en el diagnóstico de esta enfermedad (Tabla IV).

Por lo tanto, una cifra elevada de ASLO no significa que el paciente sufra «reumatismo en la sangre», muchos niños sanos, sobre todo en áreas urbanas tienen títulos de 400 U. o superiores. El valor de una sola determinación es prácticamente nulo. En caso de un cuadro clínico sugestivo de FR los títulos de ASLO crecientes cada 2-3 semanas constituyen una sólida prueba de infección estreptocócica, pero la elevación no refleja el grado de actividad del proceso y las cifras pueden persistir altas de 6 a 12 meses. El curso espontáneo de la curva de ASLO no se modifica de modo significativo con el tratamiento.

3.º Factor Reumatoide

El Factor Reumatoide que se determina habitualmente, es un autoanticuerpo (Ig M) dirigido contra inmunoglobulinas del tipo Ig G. Las técnicas clásicas para detectarlo se basan en su capacidad para aglutinar partículas de Látex o hematías (Waalser-Rose). La prueba del Látex simplificada se expresa en cruces (+ a + + +) y es más sensible y por lo tanto menos específica. Cuando es positiva está indicado al realizar una titulación, mediante diluciones del suero, con la prueba de Waaler-Rose (W-R).

La prueba del Látex es positiva cuando es igual o superior a 1/160 y la del W-R 1/32,

TABLA IV
CRITERIOS DE JONES PARA EL DIAGNOSTICO DE FIEBRE REUMATICA

A. Criterios mayores

Poliartritis de grandes articulaciones, casi siempre migratoria

Corea

Carditis manifestada como insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, pericarditis o soplo orgánico

Nódulo subcutáneo de Meynert

Eritema marginado

B. Criterios menores

— Clínicos

Fiebre

Artralgias

Antecedentes de fiebre reumática o carditis reumática

— Biológicos

VSG elevada

Leucocitosis

P-R alargado

C. Criterio adicional

Evidencia de infección estreptocócica previa en forma de aumento de las ASLO o de otros anticuerpos antiestreptocócicos, frotis faríngeo positivo para el estreptococo del grupo A o Escarlatina reciente.

Según la American Heart Association, la presencia de dos criterios mayores o de dos menores y uno mayor son indicativos de alta probabilidad de padecer fiebre reumática, y más si hay criterio adicional.

cifras de 1/80 y 1/16 respectivamente son dudosas.

La detección del F. Reumatoide es importante para el diagnóstico de la Artritis Reumatoidea pero teniendo en cuenta que sólo es detectable en un 70-80% de casos, denominados formas seropositivas. Además de las formas seronegativas, que

suelen tener mejor pronóstico, puede ser negativa durante los primeros meses de evolución y es frecuente que al entrar en remisión, también desaparezca.

Hay una creciente incidencia de positividad del Factor Reumatoide en personas sanas en relación a la edad. En sujetos sanos de edad avanzada la prueba del Lá-

TABLA V
ENFERMEDADES QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADAS AL FACTOR REUMATOIDE

Enfermedades reumáticas:	Artritis Reumatoidea Lupus Eritematoso Sistémico Síndrome de Sjogren Esclerodermia Conectivopatía Mixta
Infecciones:	Endocarditis Bacteriana Subaguda Sífilis Tuberculosis Lepra Mononucleosis Hepatitis Tripanosomiasis Leishmaniosis
Enfermedades respiratorias:	Asbestosis Silicosis Fibrosis Pulmonar Idiopática
Neoplasias:	Principalmente después de irradiación o quimioterapia
Disproteinemias:	Mieloma Macroglobulinemia de Waldenstrom Púrpura Hipergammaglobulinémica
Leucemias y Linfomas	
Diversas:	Sarcoidosis Cirrosis Hepática Trasplante renal

tex puede ser positiva, a títulos bajos, en más del 40%.

Muchas otras enfermedades, reumatológicas o no, pueden cursar con Factor Reumatoide positivo (Tabla V).

4.º Anticuerpos antinucleares

Normalmente el organismo reconoce a sus propios componentes, si se alteran los mecanismos que previenen la autoagresión se producen los autoanticuerpos, que caracterizan a las denominadas enfermedades autoinmunes. Especial importancia en Reumatología tienen los anticuerpos frente a los distintos constituyentes antigénicos del núcleo celular, que se denominan Anticuerpos Antinucleares (AAN). Las células L.E. son manifestación de la presencia de los A.A.N. Se trata de leucocitos polinucleares que han fagocitado restos de cromatina de núcleos leucocitarios destruidos por la acción de los A.A.N. La búsqueda de estas células mediante la incubación in vitro de sangre periférica o médula ósea es una técnica laboriosa de valoración únicamente cualitativa y por lo tanto de interpretación subjetiva y difícil. Por todo ello ha sido sustituida por la detección de los A.A.N. mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Es una determinación muy sensible, sencilla y

TABLA VI
PATRONES DE FLUORESCENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

<i>Tipo de fluorescencia</i>	<i>Diagnóstico probable</i>
Periférico	LES
Homogéneo	LES Artritis Reumatoidea Esclerodermia
Moteado	LES Sjögren Conectivitis Mixta Polimiositis
Nucleolar	Esclerodermia

cuantificable por diluciones seriadas. El título es significativo a partir de 1/50.

La presencia de diferentes anticuerpos a los componentes nucleares determina unos patrones de inmunofluorescencia que pueden tener cierto valor en la orientación diagnóstica (Tabla VI). No es infrecuente que varios patrones se superpongan al coexistir en el suero anticuerpos de diferente especificidad.

Aunque los A.A.N. son un dato inespecífico que puede dar falsos positivos, su incidencia aumenta con la edad, y falsos negativos, es indudable que se trata de una técnica de gran valor en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas (Tabla VII).

TABLA VII
PORCENTAJE DE AAN EN VARIAS ENFERMEDADES Y EN INDIVIDUOS NORMALES

Lupus Eritematoso Sistémico	95-100%
Conectivopatía Mixta	95%
Hepatitis Lupoide	95%
Esclerodermia	75-80%
Raynaud	30%
Artritis Reumatoidea	25-60%
Artritis Reumatoidea Juvenil	15-30%
Síndrome de Felty	95-100%
Síndrome de Sjögren	40-75%
Lupus Discoide Crónico	15-50%
Dermatomiositis-Polimiositis	10-30%
Periarteritis Nodosa	15-25%
Fiebre Reumática	5%
Miastenia Grave	10-15%
Arteritis de Horton	10-20%
Medicamentos	50%
Neoplasias	20%
Pacientes en Diálisis Crónica	20%
Normales	5%
Normales mayores de 65 años	10-40%
Familiares de pacientes con LES	25%

TABLA VIII
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL LIQUIDO SINOVIAL

<i>Tipo</i>	<i>Normal</i>	<i>No Inflamatorio</i>	<i>Inflamatorio</i>	<i>Séptico</i>
Etiologías	—	Artrosis Traumas	Conectivopatías Gota. Pseudogota	Infección
Aspecto	Transparente	Transparente	Ligeramente opaco	Opaco
Viscosidad	Alta	Alta	Baja	Baja
Coágulo de mucina	Firme	Firme	Friable	Friable
Glucosa	Normal	Normal	Algo descendida	Muy baja
Leucocitos/mm ³	<200	200-2.000	2.000-100.000	>100.000
Polinucleares	<25%	>25%	25-75%	>75%
Cristales	—	—	En Gota y Condrocálcinos	—

La posibilidad de identificar de manera aislada a los diferentes A.A.N. ha demostrado que algunos de ellos aparecen predominantemente en una enfermedad concreta. Por ello ante la positividad de la prueba de los A.A.N., se pueden realizar posteriores técnicas inmunológicas que cuantifiquen los distintos Anticuerpos Antinucleares: Anti-cuerpos anti-D.N.A., anti-E.N.A., anti-nucleolares, etc., de los que a su vez se pueden diferenciar anticuerpos contra diferentes fracciones antigénicas: anti-D.N.A. nativo, anti-Sm, anti-R.N.P., etc. Está fuera de lugar el extendernos en el estudio pormenorizado de estos anticuerpos, pero es oportuno recordar que se puede lograr una alta especificidad diagnóstica al tener cada enfermedad su peculiar perfil serológico.

5.º Antígeno H.L.A. B 27

Este antígeno de histocompatibilidad se asocia con alta frecuencia a la Espondilitis Anquilopoyética (90%) y otras enfermedades afines: Síndrome de Reiter (76%) artropatía de las Enteropatías inflamatorias (75%) etc., que se denominan globalmente Espondartritis Seronegativas, por la negatividad constante del Factor Reumatoide.

La determinación de este marcador genético tiene individualmente una utilidad muy limitada por el alto porcentaje de falsos positivos y falsos negativos. La positividad del H.L.A. B 27 no debe tomarse en consideración como base de ningún

diagnóstico ya que es positivo en el 6% de la población general. Si el diagnóstico clínico es evidente, la presencia o ausencia de este antígeno no cambia nada, ni tiene implicaciones pronósticas o terapéuticas.

Análisis del líquido articular

En condiciones normales las articulaciones contienen pequeñas cantidades de líquido que en el curso de diversas alteraciones, tanto mecánicas como inflamatorias, de las estructuras sinoviales, se incrementa considerablemente originándose derrames sinoviales muy fáciles de evacuar. Además de enviar una muestra a Microbiología, para cultivo si se sospecha una artritis infecciosa, unas elementales determinaciones bioquímicas permiten encuadrar el proceso articular dentro de grandes grupos diagnósticos (Tabla VIII).

Bibliografía

- Beary JF, Christian ChL y Sculzo TP. Manual of Rheumatology and outpatient orthopedic disorders. Little Brown, Boston (1981).
 Duró Pujol JC. Las antiestreptolisinas. Med. Integ., 2: 512-514 (1981).
 Fernández Nebro A, Alfonso Pérez A y Haro Liger M. Diagnóstico de laboratorio en Reumatología. Medicina (5.ª), 19: 800-814 (1988).
 Friedman HH, ed. Problem-Oriented Medical diagnosis, 2nd edition. Little Brown, Boston (1981).

Larrosa Padró M. Pruebas de laboratorio en Reumatología. Med. Integ., 7: 176-180 (1986).
 Lozano F y Font J. Significado clínico y biológico de los anticuerpos antinucleares. Med. Integ. 8: 184-197 (1986).
 McCarty DJ. Arthritis and Allied Conditions. Tenth Edition. Lea-Febiger, Philadelphia (1985).
 Pascual Gómez E. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de enfermedades reumáticas. Medicine (3.ª), 12: 799-815 (1981).

Pascual Gómez E, Batlle Gualda E y Salas Heredia E. Pruebas de laboratorio en Reumatología. Medicina (4.ª), 20: 860-873 (1984).
 Pígrau-Serellach C y Guardia-Massó J. Anticuerpos Antinucleares Med. Clin., 80: 850-858 (1983).
 Roig Escotet D. Exámenes de laboratorio en Reumatología. Medicine (2.ª), 27: 1.703-1.714 (1979).
 Rotes Querol J. Reumatología Clínica. Expas, Barcelona (1983).

Revisión

Controversias clínicas y terapéuticas en los accidentes isquémicos transitorios*

J.L. Martí-Vilalta

Los Accidentes Isquémicos Transitorios (AIT) constituyen un aspecto muy importante en la clínica neurológica debido fundamentalmente a dos hechos, su importancia numérica y su trascendencia y significación clínica.

Los AIT no son un concepto nuevo. Ya fueron indirectamente mencionados por Hipócrates, pero no es hasta el año 1957 en la Segunda Conferencia de Princeton cuando se acuña su nombre actual «accidente isquémico transitorio», siendo el reconocimiento de su importancia y significación clínica uno de los más importantes avances de las últimas décadas.^{1, 2}

Los AIT son uno de los más apasionantes aspectos de la patología vascular cerebral, siendo prueba de ello los centenares de publicaciones a ellos referidas. Como consecuencia de este interés que suscitan, los trabajos sobre los AIT comportan multitud de aspectos controvertidos.

Analizaremos a continuación algunos de

los principales problemas y controversias en relación a los AIT, comentando las actitudes y opiniones existentes en la literatura, así como nuestra opinión personal.

Concepto

El concepto y los criterios para el diagnóstico de los AIT fueron establecidos en 1974 por el Joint Committee for Stroke y publicados en la revista *Stroke*.³

Fueron definidos como episodios de disfunción cerebral focal, de origen vascular, con un comienzo rápido de los síntomas en menos de cinco minutos, una resolución o desaparición de los mismos habitualmente en pocos minutos, y una duración máxima de los ataques de 24 horas, aunque generalmente tiene una duración de 2 a 30 minutos.

Esta definición ha sido aceptada y seguida por la casi totalidad de los neurólogos. Ahora bien, la gran mayoría de neurólogos pensamos que el límite de 24 horas, como todos los límites establecidos en medicina, es arbitrario y excesivo, ya que la mayoría de los AIT tienen una duración inferior.

En nuestra experiencia personal que es análoga a la de otros autores,⁴ el 86% de los AIT tienen una duración inferior a seis horas; el 65% de los AIT tienen una duración inferior a una hora.⁵

Dos autores han sucumbido a la arbitrariedad de establecer nuevos límites; así, Ziegler⁶ señala que los AIT de menos de 15 minutos no deben considerarse como tales y Acheson⁷ que los episodios de más de una hora deben etiquetarse como infartos cerebrales.

Los criterios diagnósticos de los AIT se establecieron en el año 1974, cuando aún no se disponía de ninguna exploración que permitiera conocer la situación del tejido cerebral isquémico, como la tomografía computerizada o la resonancia magnética. El límite de 24 horas fue establecido porque el déficit focal de mayor duración determina habitualmente un infarto demostrable en los estudios necrópsicos.

Profesor de Neurología. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Universidad Autónoma de Barcelona.

* Conferencia pronunciada en el Simposio Internacional de Patología Vascular Cerebral Isquémica. Societat Catalana de Neurologia.

En nuestra opinión, utilizar el criterio de un tiempo límite de 24 horas, ha sido muy útil durante los años en que no disponíamos de medios para obtener información sobre lo acontecido en el parénquima cerebral. Hoy en día, pensamos que no debe ser el factor tiempo el que defina los AIT sino lo que ha sucedido en el tejido cerebral durante el episodio, es decir, si se ha producido una verdadera isquemia transitoria o una necrosis definitiva. Esta información puede proporcionarla en algunos casos la tomografía computerizada o la resonancia magnética.

Importancia y significación clínica

Los AIT constituyen con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad vascular cerebral, y el hecho de su presentación implica un elevado riesgo de Infarto Cerebral (IC). Numerosos estudios estadísticos han relacionado los AIT con los infartos cerebrales.

En los **estudios prospectivos** se indica el porcentaje de pacientes que después de haber sufrido uno o varios AIT presentan un IC. En dichos estudios la incidencia de IC varía desde el 2% hasta el 62% de los casos.^{8, 7}

En los **estudios retrospectivos** se valora el porcentaje de pacientes que presentando un IC han tenido anteriormente AIT. En estos estudios la frecuencia varía desde el 9% hasta el 74%.^{9, 10} En nuestra experiencia personal la frecuencia es del 39%.⁵ La discrepancia de resultados obtenidos en las distintas series es debida a los siguientes hechos: diferencias en los criterios conceptuales de los AIT; análisis conjunto de los AIT carotídeos y vértebro-basilares; prescindir de las diferentes etiologías y mecanismos de producción; diferencias en el período de seguimiento.

A pesar de estas discrepancias de resultados, la importancia clínica de los AIT en su relación con el IC está bien demostrada. Aproximadamente un tercio de los pacientes con AIT presentarán posteriormen-

te un IC, e igualmente, alrededor de un tercio de los pacientes con IC han presentado previamente un AIT.

Los AIT además de ser precursores del IC aterotrombótico y embólico, también han sido reconocidos últimamente como precursores del Infarto de Miocardio (IM).¹¹ El riesgo de IM o muerte súbita en pacientes con AIT en el curso de los cinco años siguientes varía entre el 13% y el 24%.^{12,13} En los pacientes con AIT la principal causa de mortalidad la constituyen las cardiopatías 18-59%, seguidas del IC 12-24%.^{14, 12, 15}

Además de su significación clínica, los AIT son también importantes por su frecuencia de presentación y la necesidad asistencial que comportan. Los AIT representan el 19% de los pacientes vasculares cerebrales ingresados en cuatro hospitales universitarios.¹⁶ En nuestra experiencia personal constituyen el 14% de los pacientes con patología vascular cerebral ingresados en nuestro servicio.

Fisiopatología. Mecanismos de producción

El estudio de la fisiopatología de los AIT ha proporcionado numerosos avances en el conocimiento de las enfermedades vasculares cerebrales.

Inicialmente fueron considerados como secundarios a un **«espasmo arterial cerebral»**. La hipótesis del vasoespasmo no es considerada actualmente, dado que sabemos que el espasmo arterial sólo puede producirse en las siguientes circunstancias: estímulo mecánico de la pared arterial, como sucede en los traumatismos cervicales; crisis de migraña; crisis hipertensiva; y estimulación de la pared arterial por la sangre extravasada como sucede en la hemorragia subaracnoidea.

Unos años más tarde, en 1951, Denny-Brown¹⁷ introdujo una segunda hipótesis, alternativa a la del vasoespasmo, que denominó **«crisis o trastornos hemodinámicos»**. Dichos trastornos son produci-

dos por la caída de la presión de perfusión en el territorio de un vaso estenosado u ocluído, determinando una isquemia transitoria. Este mecanismo de producción de los AIT implica la existencia de una estenosis u oclusión arterial y una disminución de la presión de perfusión sanguínea, bien sea sistémica, como ocurre en la hipotensión ortostática, los síncope vagales o la disminución de la perfusión cardíaca; bien sea local, como ocurre en los giros cefálicos o en la actividad braquial. Los AIT por trastornos hemodinámicos son poco frecuentes y afectan principalmente el territorio vértebro-basilar.¹⁸

Actualmente existe evidencia que la mayor parte de los AIT, al menos en el territorio carotídeo, son debidos a «**embolismo**» de material originado principalmente en los grandes vasos del cuello y en menor cuantía a nivel cardíaco.

En los AIT secundarios a aterosclerosis, la estenosis arterial, la trombosis u oclusión total, la ulceración de la placa aterosclerótica y la hemorragia en la misma, son las principales lesiones determinantes.¹⁹

Un aspecto problemático es la **cuantificación del grado de estenosis arterial**. La casi totalidad de los trabajos consideran que la estenosis de más del 50% también llamada «significativa o crítica» es la estenosis clínicamente valorable, más peligrosa en relación a la isquemia cerebral y la susceptible de tratamiento quirúrgico. Las estenosis de menor cuantía, inferior al 50%, son minusvaloradas en relación a la isquemia cerebral.

El término estenosis significativa es impreciso e incierto, dado que no sabemos exactamente cuál es el mínimo grado de estenosis de mayor riesgo. En alguna serie, como la de Harrison y Marshall, el grado de estenosis es independiente del riesgo de IC, mientras que en otras es mayor a mayor grado de estenosis.²⁰ En mi opinión, si el mecanismo principal de los AIT es el embolismo y no los trastornos hemodinámicos, cualquiera que sea el grado de estenosis carotídea relacionable con la clínica del paciente, es susceptible de producir AIT.

Otro aspecto controvertido es la relación

entre la **hemorragia en la placa de ateroma** y la aparición de síntomas de isquemia cerebral. Algunos autores señalan que la hemorragia contribuye al desarrollo de la estenosis y ulceración carotídea, con aparición de manifestaciones clínicas. En un reciente trabajo del Instituto Neurológico de New York, en el que se analizan 200 endarterectomías carotídeas consecutivas, no se demuestra tal relación.²¹

Otro problema no resuelto es la explicación fisiopatológica de los **AIT repetitivos con idéntica sintomatología** en todos los episodios. Los émbolos a partir de una fuente determinada, arterial o cardíaca, pueden seguir el mismo trayecto y producir en un mismo paciente síntomas idénticos en los sucesivos AIT. No obstante, ha sido señalada otra explicación de los AIT repetidos e idénticos; la existencia de un trastorno local del flujo sanguíneo con alteración de la vasoregulación hasta tres meses después del AIT, da lugar a una zona vascular alterada, clínicamente asintomática, más vulnerable a las alteraciones del flujo sanguíneo, que es capaz de determinar nuevos episodios de AIT no sólo frente a nuevos embolismos, sino también por disminución de la presión de perfusión.^{22, 23}

Un aspecto de gran importancia es el de la existencia o no de **lesiones estructurales en el parénquima encefálico** en los pacientes con AIT. Si la función neurológica alterada en el curso de los AIT se recupera de modo completo, sería lógico suponer que el parénquima cerebral no presente alteraciones estructurales después de un AIT. Pero ello, no ocurre siempre de dicha forma, habiéndose observado en pacientes con AIT alteraciones del flujo sanguíneo cerebral varios meses después del episodio clínico; y en estudios mediante scanner cerebral y resonancia magnética, se han demostrado pequeñas zonas de IC relacionables con la clínica del AIT.²³⁻²⁶

Etiologías

La causa más frecuente de los AIT es la **arteriosclerosis**, habitualmente acompa-

ñada de estenosis, trombosis o embolismo. La existencia de una lesión arterial relacionable con los AIT carotídeos ha sido demostrada en la angiografía en porcentajes variables entre el 57% y el 87%.²⁷ La segunda etiología en orden de frecuencia la constituyen las **cardiopatías**, que se objetivan en porcentajes variables hasta el 32% de los pacientes con AIT carotídeo.²⁸

En aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con AIT carotídeo existe una posible fuente de émbolos de origen cardíaco.²⁷ En el 6% de dichos pacientes la cardiopatía embolígena es la única etiología demostrable, pero en el 19% de casos la cardiopatía está asociada a una lesión arterial carotídea.²⁷ Esta coexistencia de arteriopatía y cardiopatía embolígenas, determina que la etiología responsable no pueda establecerse con certeza.

Las coronariopatías determinantes de isquemia miocárdica y las valvulopatías son las alteraciones que con mayor frecuencia determinan AIT. La fibrilación auricular es la etiología del AIT en el 1.6% de casos.^{29, 30} En el 3% de endocarditis bacteriana subaguda³¹ y en el 12% de valvulopatías³² se producen AIT. El prolapso de la válvula mitral (PVM) es una posible etiología de los AIT. En nuestra experiencia personal, en todos los pacientes con PVM la isquemia cerebral afectaba al territorio carotídeo.³³ Dado que la incidencia de PVM en la población general ha sido señalada entre el 5-10%, su papel etiológico en los AIT puede ser difícil de determinar cuando existen otros factores de riesgo.

Existen además **otras posibles etiologías** de los AIT, arteriales o hematológicas. Entre ellas tenemos las siguientes. **Arteriales:** displasia fibromuscular, disección arterial, traumatismo carotídeo o vertebral, síndrome del arco aórtico, arteritis de células gigantes, periarteritis nodosa y lupus eritematoso sistémico.

Hematológicas: anemia, policitemia, hiperglobulinemia, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, homocistinemia.

La **etiología no es demostrable** entre el 13% y el 25% de pacientes con AIT.^{27,28}

Clínica

Las manifestaciones clínicas de los AIT son habitualmente diferentes según que la isquemia transitoria tenga lugar en el territorio carotídeo o en el vértebro-basilar. Los síntomas referibles a ambos territorios fueron bien establecidos en los criterios diagnósticos del Joint Committee for Stroke.³⁵

Igualmente fueron señalados aquellos síntomas cuya presentación aislada no permite considerarlos como AIT, dado que los mismos son habitualmente expresión de otro proceso diferente a la isquemia cerebrovascular transitoria. Dichos síntomas son los siguientes: alteración de la conciencia, confusión, amnesia, crisis motoras tónico y/o clónicas, déficit sensitivo y/o motor con evolución progresiva, trastorno visual asociado con alteración de la conciencia, síntomas focales asociados con cefalea migrañosa, vértigo aislado con o sin náuseas y vómitos, escotomas centelleantes, diplopia, disfagia, disartria, incontinencia vesical o rectal.

La casi totalidad de los autores estamos de acuerdo en que los AIT carotídeos son más frecuentes que los AIT vértebro-basilares. No obstante algunos autores⁶ tienen un criterio opuesto.

Los AIT carotídeos se distinguen con facilidad de los AIT vértebro-basilares, pero existen tres síntomas cuya presentación aislada y unilateral, no permite determinar cuál es el sistema vascular afectado; son el déficit motor, el déficit sensitivo y la hemianopsia homónima, que pueden ser expresión de una isquemia en el territorio carotídeo o vértebro-basilar.

Una serie de **manifestaciones clínicas**, de presentación aislada o acompañando a otros síntomas, han sido señaladas por algunos autores como expresión de AIT. Son las siguientes: cefalea,^{34, 35} convulsiones,^{36, 37} pérdida de conciencia,³⁸ drop

attacks³⁹ y amnesia global transitoria.³⁹ En nuestra opinión, sólo los drop attacks y la cefalea pueden ser expresión de AIT, cuando acompañan a otros síntomas propios de la isquemia transitoria carotídea o vértebro-basilar.

La auscultación de los troncos supraórticos puede demostrar la existencia de un **soplo**. Un soplo localizado en la arteria carótida sugiere una estenosis o una oclusión en el 70% de los casos.²⁷ Un soplo con correlación clínica ha sido objetivado en el 17% de los AIT carotídeos y en el 7% de los AIT vértebro-basilares;⁴ otros autores demuestran porcentajes diferentes.

Un soplo carotídeo puede existir en pacientes sin AIT, o en pacientes con AIT vértebro-basilares; además, un porcentaje importante de pacientes con AIT carotídeos no tienen soplo con correlación clínica. Por ello, la presencia de un soplo carotídeo no es condición obligada para considerar un AIT como carotídeo. Inversamente, la existencia de un soplo carotídeo homolateral al cuadro clínico del AIT tiene una clara correlación, aunque no absoluta, con la etiología carotídea.

Se ha intentado correlacionar las **peculiaridades clínicas** de los AIT con la **naturaleza y etiología de los émbolos**, el grado de **estenosis arterial** y el mayor o menor **riesgo de IC**. Los resultados obtenidos en las series publicadas son muy contradictorios y es realmente difícil establecer una etiología de la fuente de émbolos en relación a los síntomas del AIT. En relación a la **duración del AIT** ha sido señalado que los AIT de breve duración, menos de 15 minutos, se acompañan más frecuentemente de soplos carotídeos,¹¹ de una mayor estenosis carotídea^{29, 40} y de un mayor riesgo de IC. Inversamente, los AIT de mayor duración, más de 60 minutos, se han relacionado con ausencia de estenosis u oclusión carotídea, siendo atribuidos a émbolos de origen cardíaco.²⁹ Estos datos no han sido confirmados en otras series.^{41, 29}

El **número de episodios de AIT** sufridos por un mismo paciente no se relaciona con el grado de estenosis carotídea,⁴⁰ mien-

tras que otros autores señalan el hecho inverso.⁴² En nuestra opinión, el número de AIT no es un indicador de mayor riesgo de IC; el 72% de los pacientes con AIT previos al IC, sufrieron un único episodio.⁴³

En cuanto a la **sintomatología de los AIT** han sido señalados los siguientes datos. La amaurosis unilateral transitoria es sugestiva de una alteración carotídea (30%), pero ocurre también en un elevado porcentaje de casos como consecuencia de cardiopatías (22%);⁴⁴ las alteraciones carotídeas en la angiografía (66%) son más frecuentes que en el resto de AIT (51%);⁴⁵ el riesgo de IC es menor (14%) que en el resto de AIT (27%);⁴⁵ la recurrencia de la amaurosis fugax, el riesgo de infarto de miocardio y de muerte súbita es análogo a los restantes tipos clínicos de AIT.⁴⁵

Los AIT manifestados por síntomas sugestivos de afectación de pequeños territorios corticales, como afasia o parálisis limitada a una sola extremidad, han sido atribuidos a émbolos de pequeño tamaño procedentes de estenosis carotídea; por el contrario, los AIT determinantes de parálisis facial y hemicorporal han sido atribuidos a émbolos de mayor tamaño, siendo en estos casos menos frecuentes las lesiones carotídeas.⁴⁶

La coexistencia, simultánea o no, de AIT hemisférico y AIT en forma de amaurosis fugax, se ha relacionado con una mayor estenosis carotídea.⁴⁰

Los AIT que afectan a varios territorios en episodios sucesivos, o se repiten de forma análoga en un mismo paciente, o se acompañan de uno o múltiples infartos en el scanner cerebral, no presuponen una etiología cardíaca, pues han sido demostrados con estas características en los AIT secundarios a patología carotídea.⁴⁴

Solamente la existencia de un soplo carotídeo homolateral al cuadro clínico del AIT, tiene una clara correlación con la etiología carotídea; y sólo la existencia de palpitaciones o angor en el inicio del episodio de AIT es claramente sugestiva de una etiología cardíaca.⁴⁴

Diagnóstico

Los AIT constituyen con frecuencia la **primera manifestación de la enfermedad vascular cerebral**, y el hecho de su presentación implica un elevado riesgo de IC y de IM. El AIT representa para el paciente la primera y muchas veces la única oportunidad para elaborar un plan terapéutico que intente evitar la aparición de IC e IM.

El AIT es un **síndrome clínico y no una entidad patológica**. La labor del clínico debe consistir en intentar demostrar en primer lugar la **naturaleza isquémica** del síndrome, descartando la existencia de otras entidades no isquémicas que pueden simularlo, como un tumor, un hematoma, una malformación vascular; y confirmando en algunos casos la existencia de una lesión isquémica no transitoria sino definitiva en forma de un infarto.

En segundo lugar el clínico debe determinar cuál es la **etiología** del proceso isquémico transitorio, arterial, cardíaca o hematológica.

Finalmente debe intentar establecerse el **mecanismo de producción** de la isquemia, embolismo arterial, embolismo cardíaco, trastorno hemodinámico o trastorno hematológico.

El diagnóstico clínico inicial del AIT se basa en la casi totalidad de los casos (91%) en la historia clínica del paciente, dado que sólo en el 9% de casos las manifestaciones clínicas son observadas por el médico. Al estar basado el diagnóstico inicial en los síntomas referidos por el paciente y en la interpretación realizada por el médico, se ha estudiado la **fiabilidad diagnóstica** en una serie de 1.328 pacientes con AIT de seis hospitales, siendo del 84%,⁴⁷ en otra serie la fiabilidad fue del 86%.⁴⁸

Analizaremos a continuación algunos de los aspectos problemáticos o controvertidos en relación a las cuatro principales exploraciones complementarias en los pacientes con AIT: estudio angiográfico, estudio cardiológico, tomografía computarizada y resonancia magnética.

Estudio angiográfico

La angiografía en los pacientes con AIT debe incluir el estudio de los troncos arteriales supraórticos y el estudio del segmento intracraneal, carotídeo o vertebral, correspondiente a la clínica del paciente. Un aspecto problemático en los estudios angiográficos y frecuentemente olvidado, es la existencia de lesiones ateromatosas localizadas en el **arco ascendente de la aorta**. Los estudios patológicos han mostrado que la lesión ateromatosa a este nivel es frecuente.⁴⁹

Otro aspecto problemático y de difícil demostración es la estenosis de la **arteria oftálmica**, que pueden presentar como único dato anormal algunos pacientes con amaurosis fugax.⁵⁰

También es un aspecto problemático la inexactitud de la angiografía en el diagnóstico de la **ulceración de una placa** carotídea. Dicho diagnóstico es realizado con mayor frecuencia de la realmente existente.⁵¹

Las **complicaciones** del estudio angiográfico son infrecuentes, pero no inexistentes. La mortalidad es cifrada en el 0,25%.³⁷ La morbilidad es variable entre el 5,4%³⁷ y el 13%.⁵² Las complicaciones neurológicas definitivas se han señalado en el 0,65% de casos.⁵²

En los pacientes con AIT carotídeos se observan **alteraciones angiográficas** relacionables o no con la clínica, en porcentajes variables entre el 28%⁵³ y el 88%.⁵⁴ La mayoría de autores objetivan porcentajes de anormalidad entre el 40 y el 50%.⁵⁵

La frecuencia de alteraciones angiográficas es muy variable en las diferentes series, siendo ello debido a los siguientes hechos: diferentes edades de los pacientes, exclusión de pacientes para la angiografía si no presentaban soplos carotídeos o no eran candidatos a la cirugía, prescindir de las diferentes etiologías y mecanismos de producción de los AIT; diferentes criterios utilizados para considerar la existencia de lesiones carotídeas según sea el grado de estenosis.⁵⁶

Se han intentado establecer **correlaciones** entre las alteraciones angiográficas,

la clínica de los AIT y el pronóstico de los mismos.

En relación al tipo clínico de AIT, la amaurosis fugax aislada²⁷ o en asociación con AIT hemisféricos⁴⁰ se acompaña de un mayor grado de estenosis en la angiografía carotídea.

El número de episodios de AIT sufridos no tiene correlación con las alteraciones angiográficas.⁴⁰

La menor duración de los episodios de AIT se relaciona con un mayor grado de estenosis en la angiografía, e inversamente la mayor duración con menor grado de estenosis.⁴⁰ Otros autores no han obtenido resultados análogos.²⁷

La presencia de alteraciones ateroscleróticas en la angiografía carotídea ha sido señalada como el factor de riesgo más importante en relación al infarto de miocardio ulterior.⁵⁰ Otros autores no han demostrado resultados similares.

Estudio cardiológico

Los AIT constituyen una señal de aviso de la cardiopatía isquémica, cuya detección y tratamiento debe ser uno de los objetivos terapéuticos.

En el paciente con AIT el estudio cardiológico debe ser completo, incluyendo radiografía de tórax, ECG, Holter y Ecocardiograma, dada la posible existencia de una etiología cardíaca no conocida clínicamente y susceptible de un tratamiento específico.

En los pacientes con AIT existen alteraciones coronarias en el 58% de casos.⁵⁷ Dichas alteraciones son conocidas por el paciente o bien detectadas mediante el ECG, de reposo o de esfuerzo, la gammagrafía con talio o la angiografía coronaria. En pacientes de edad análoga, pero sin AIT, el porcentaje de alteraciones coronarias varía entre el 7-14%.

Las alteraciones del **ECG** son dos veces más frecuentes en los pacientes con AIT que en la población general de la misma edad sin AIT.⁴¹

El estudio con **Holter** en pacientes con AIT demuestra alteraciones transitorias del nodo sinusal en el 32% de pacientes, aun-

que sin poder establecer la relación causal o no de dicho trastorno.⁵⁸

El **Ecocardiograma** permite detectar una fuente de émbolos entre el 13%⁵⁹ y el 15%⁶⁰ de pacientes cuyo examen clínico y electrocardiográfico fue normal.

El estudio cardiológico en pacientes con AIT asintomáticos desde el punto de vista cardíaco, demuestra anomalías en el 17,6% mediante el test de esfuerzo y en el 41% con la ventriculografía isotópica.⁵⁷ En pacientes con cardiopatía conocida el posible origen cardíaco de los AIT puede demostrarse en aproximadamente la mitad de los casos; en los pacientes sin historia conocida de cardiopatía, la fuente de émbolos se puede demostrar en el 7%.²⁷

Tomografía computerizada cerebral

La Tomografía Computerizada (TC) es la primera exploración complementaria neurológica que debe practicarse a un paciente con AIT, con el objetivo de descartar la posible existencia de otras patologías diferentes a la isquemia.

Una vez descartadas dichas patologías, la TC es normal en algunas series de pacientes con AIT; en otras se demuestra la existencia de un IC en porcentajes variables entre el 2%⁶¹ y el 52%.²⁴

La discrepancia de resultados positivos en la TC es debida a los siguientes hechos: inclusión de pacientes con AIT de duración muy variable, diferentes etiologías de los AIT, momentos distintos en la realización de la TC, ausencia de correlación clínica en algunas series, inclusión de hemorragias.

En nuestra opinión, los pacientes con AIT cuya TC muestra una zona de baja atenuación o hipodensidad, relacionable con la clínica del paciente, deben considerarse como infartos cerebrales. En numerosos trabajos se ha señalado también este criterio.^{16, 61-65} Por lo tanto, el término AIT debería reservarse para aquellos pacientes cuyo cuadro clínico de déficit neurológico focal, tiene una duración inferior a 24 horas y no existe evidencia de IC en la TC.

Resonancia magnética

La Resonancia Magnética (RM) en pacientes con AIT se ha realizado en dos series publicadas. En una de ellas,²⁵ demuestra la existencia de una alteración en el 77% de pacientes con AIT; en dicha serie no se especifica si la alteración se objetiva en las imágenes potenciadas en T1, en T2, o en ambas, y sólo indica que existe correlación con el hemisferio afectado en el AIT.

En otra serie, la RM demuestra la existencia de una alteración con correlación clínica en el 81% de los pacientes.²⁶

En nuestro servicio estamos realizando actualmente un trabajo prospectivo con RM (0.25 Tesla) en los pacientes con AIT; realizamos la RM en el curso de las primeras 48 horas del inicio del cuadro clínico, y posteriormente a las tres semanas. La existencia de una alteración aislada en el T2 es sugestiva de isquemia, mientras que una alteración en T2 inicial y en T2 y T1 a las tres semanas sugiere la existencia de un infarto definitivo.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del paciente con AIT son:

- Evitar la presentación de nuevos AIT.
- Reducir el riesgo de infarto cerebral.
- Reducir la mortalidad debida a enfermedad vascular cerebral o cardíaca.

En el tratamiento de los AIT es importante tener en cuenta que la etiología y la patogenia de los mismos no es uniforme, por lo que un único tratamiento no será útil para todos los tipos de AIT.

El tratamiento médico con fármacos anti-trombóticos o el tratamiento quirúrgico mediante endarterectomía, son las principales medidas terapéuticas utilizadas en los pacientes con AIT.

Hoy en día, la verdadera utilidad de ambos tratamientos todavía no ha sido demostrada, dado que no existe un ensayo randomizado con un diseño correcto, que haya demostrado con una significación estadística el valor exacto de uno u otro tra-

tamiento. Analizaremos algunos de los aspectos controvertidos en relación a estos tratamientos.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con AIT está casi limitado a los referibles al territorio carotídeo.

La **endarterectomía carotídea** es un tema muy debatido en el que existen detractores y defensores a ultranza.^{66, 67} Sólo existen tres estudios randomizados en relación a la endarterectomía carotídea y en ellos, sólo los pacientes con estenosis carotídea unilateral y AIT, muestran una ligera eficacia del tratamiento quirúrgico en relación al tratamiento médico, pero sin significación estadística.⁶⁸⁻⁷⁰ Además del importante problema de su eficacia, la endarterectomía carotídea tiene controversias en relación a otros aspectos. Analizaremos algunos de ellos.

La suma de **morbilidad y mortalidad** del tratamiento quirúrgico se considera actualmente que debe ser inferior al 3%.^{71, 20} No obstante las cifras señaladas en la literatura varían entre el 2% y el 24%.²⁰ En USA el riesgo de mortalidad y morbilidad varía entre el 6% y el 10%.^{72, 73} En el ensayo norteamericano de la endarterectomía carotídea se considera que dicha cifra debe ser inferior al 6%.⁷⁴

Uno de los aspectos controvertidos en relación a la endarterectomía carotídea es la utilización o no de un **shunt** durante la intervención, con el objeto de mantener la perfusión cerebral durante el pinzamiento o clampaje de la arteria carótida. Existen opiniones diversas que consisten en la utilización sistemática, la no utilización, o la utilización selectiva. La mayor parte de autores están de acuerdo en la utilización selectiva del shunt, bien en los pacientes de alto riesgo, bien en los que el EEG muestra alteraciones o la presión es inferior a 25 mm Hg tras el clampaje carotídeo.^{75, 76}

Cuando se valora la utilidad de la endarterectomía carotídea es habitualmente olvidado un aspecto muy importante, cual es la aparición de una **nueva estenosis u oclusión** en la zona donde se ha reali-

zado la endarterectomía. Los estudios realizados para valorar la reestenosis han sido practicados mediante métodos no invasivos como el Doppler, el cual proporciona menor información que la angiografía convencional. En dichos estudios se valora solamente la estenosis recurrente llamada significativa, es decir, con una reducción de más del 50% del diámetro. La estenosis recurrente de más del 50% ha sido señalada entre el 9% y el 19% de los casos.⁷⁷ Si se consideran todas las reestenosis carótideas, significativas o no, la incidencia señalada ha sido del 28%.⁷⁸ Dada la frecuente coexistencia de alteraciones coronarias en los pacientes con AIT y dado que la principal causa de mortalidad de los mismos es la cardiopatía, sería razonable practicar simultáneamente a la endarterectomía carótidea un **by-pass aortocoronario** en los pacientes en que se demuestren lesiones coronarias. Esta nueva estrategia, tan lógica, no ha proporcionado los resultados esperados, ya que la mortalidad del tratamiento quirúrgico combinado ha sido superior al 13%.⁷³ A pesar de la multitud de problemas y controversias en relación a este tratamiento, en USA se realizan 433 **endarterectomías por cada millón de habitantes y año**, en la Gran Bretaña se realizan 20⁷² y en España (año 1986) diez.⁷⁹ En nuestra opinión, y así lo realizamos en nuestro Servicio, la endarterectomía carótidea puede estar indicada en los pacientes con AIT carótideo, que presentan una estenosis o placa ulcerada de la arteria carótida interna extracraneal relacionable con la clínica del paciente. Dichos pacientes deben además cumplir las siguientes condiciones: 1) ausencia de síntomas o signos deficitarios, expresión de una alteración definitiva del parénquima encefálico; 2) buen estado general; 3) edad inferior a los 65-70 años; 4) ausencia de enfermedades sistémicas mal controladas, como hipertensión, diabetes o cardiopatía; 5) ausencia de alteraciones en el estudio angiográfico intracraneal correspondiente a la arteria carótida susceptible de endarterectomía.⁸⁰ La selección estricta de los pacientes con

AIT para la endarterectomía, se basó inicialmente en los resultados de la Mayo Clinic, y actualmente, en nuestra experiencia personal. Con dichas indicaciones el riesgo de complicaciones es del 1%. Si se amplían las indicaciones, con inclusión de pacientes con mínimo déficit neurológico, factores de riesgo médicos (cardiopatía, neumopatía, hipertensión arterial, edad) o factores de riesgo angiográficos (estenosis asociada de sifón carótideo, oclusión carótidea contralateral), las complicaciones aumentan hasta el 10%.⁸¹

Tratamiento médico. Anticoagulantes

La heparina y los anticoagulantes orales (acenocumarina) inhiben la formación de fibrina, por lo que reducen el riesgo de embolización de los trombos cardíacos, pero inhiben en mucha menor cuantía el trombo arterial dado que el principal componente del mismo son las plaquetas y no la fibrina. No obstante, en los trombos blancos, ricos en plaquetas, la fibrina es también elemento importante para la estabilización del agregado plaquetario.

El tratamiento con anticoagulantes en los pacientes con AIT reduce la incidencia de nuevos AIT y de IC, pero no la mortalidad.^{83-85, 54} No obstante otros autores han señalado la ineffectividad del tratamiento anticoagulante.^{86, 87}

Conocemos la eficacia del tratamiento anticoagulante en los pacientes con AIT cuando se compara con las series iniciales de pacientes no tratados, pero no existe ningún estudio con una serie amplia, randomizado y con un grupo control en que demuestre su utilidad con significación estadística.

Uno de los motivos de la anticoagulación inmediata radica en la alta incidencia de embolismo recurrente en pacientes no tratados y con una fuente de émbolos cardíaca. La recurrencia de embolismo varía entre el 2% y el 22% de los casos en las dos primeras semanas.⁸²

Uno de los problemas del tratamiento anticoagulante es la incidencia de complicaciones. En nuestro hospital la incidencia de complicaciones neurológicas es de

0,8% en los últimos 2.000 pacientes revisados.⁸⁸

En el momento actual estamos realizando un estudio terapéutico, prospectivo, randomizado, en el que los pacientes con AIT de etiología aterosclerosa, reciben tratamiento anticoagulante oral o bien tratamiento antiagregante plaquetario, durante un período de tres meses, con el objetivo de valorar la eficacia en dicho período de ambos tratamientos; los parámetros de valoración de la eficacia son la aparición de nuevos AIT, de infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte súbita.

Tratamiento médico. Antiagregantes plaquetarios

De todos los fármacos antiagregantes plaquetarios, sólo la aspirina ha demostrado su eficacia «in vivo».

El efecto antiagregante de la aspirina es debido a la acetilación e inactivación irreversible de la **ciclo-oxigenasa plaquetaria**, la cual es responsable de la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A₂ (TXA₂) poderosa substancia agregante plaquetar.

La situación terapéutica de la aspirina se ha complicado por el descubrimiento de que ella misma también inhibe la **ciclo-oxigenasa del endotelio vascular** que es la responsable de la conversión del ácido araquidónico en **prostaciclina (PGI₂)**, el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria.

La ciclo-oxigenasa plaquetaria es inactivada más fácilmente por la aspirina que la ciclo-oxigenasa del endotelio vascular. La actividad plaquetar está por tanto mediada por el balance entre la prostaciclina (PGI₂) producida por el endotelio vascular, que es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, y el tromboxano (TXA₂) producido por las propias plaquetas y que tiene acciones opuestas. Por todo ello, la dosis terapéutica ideal de la aspirina es actualmente desconocida.^{89, 90}

Dosis de 40 mg. al día pueden ser efectivas sobre la función plaquetar,⁹¹ pero in vivo la eficacia de la aspirina precisa dosis superiores. Actualmente se ha sugerido que la dosis de 300 mg. o de 1.200 mg.

al día son igualmente eficaces en la prevención del infarto cerebral o de la muerte cardíaca (UK-TIA Study).⁹²

La aspirina en pacientes con AIT determina una reducción del IC subsiguiente entre el 25-30% de pacientes.⁹³ Su eficacia ha sido señalada en algunos estudios principalmente en pacientes del sexo masculino, pero otros estudios han demostrado su eficacia en ambos sexos.⁹³

Algunos autores han señalado que el tratamiento con aspirina puede determinar una mayor frecuencia de hemorragias en la placa de ateroma carotídea, lo cual no ha sido demostrado en otros trabajos.⁹⁴

El conocimiento de que la aspirina tiene un efecto antiagregante plaquetario y por lo tanto antitrombótico ha sido uno de los principales avances en el tratamiento de las enfermedades vasculares cerebrales isquémicas.

He realizado hasta aquí un análisis de los principales aspectos relacionados con los AIT, las controversias y problemas de los mismos y mi experiencia personal en algunos puntos.

Como **resumen y conclusión** pienso que la confusión existente en la literatura, en relación a los AIT, con una gran discrepancia de resultados, es debida en parte a los siguientes hechos: 1) Considerar como AIT síntomas cuya presentación aislada no es sugestiva de isquemia, como por ejemplo, el vértigo 2) Considerar al AIT como una entidad patológica idéntica en todos los casos, y no como lo que realmente es, un síndrome clínico que puede ser debido a diferentes etiologías y a diferentes mecanismos de producción 3) Prescindir de la evidencia existente de que una parte de los AIT corresponden a verdaderas isquemias transitorias, pero otros AIT son la expresión de un infarto cerebral.

Creo que para evitar en parte la confusión actual los AIT no deben estar basados en el factor tiempo o duración del episodio deficitario, sino en dos factores distintos, la existencia o no de lesión en el tejido cerebral, es decir, la existencia de infarto o de verdadera isquemia transitoria, y la etiología del proceso.

Por ello, al referirnos a los AIT no debe-

mos estudiar, tratar y analizar pacientes con déficit neurológico de menos de 24 horas de duración, sino pacientes con alteraciones vasculares, cardíacas o hematólogicas que producen un déficit neurológico que no es un infarto cerebral.

Bibliografía

1. Fisher CM. Intermittent cerebral ischemia. In: Cerebral Vascular Disease. The Second Princeton Conference. Editor: C.H. Millikan. 1958, p. 81, Grune and Stratton. New York.
2. Loeb C. Cerebral reversible ischemic attack: a critical review. En: Studies in Cerebrovascular Disease. Edited by Carlo Loeb. Masson Italia. pp. 161-180. Milan 1981.
3. Heyman A, Leviton A, Millikan CH, et al. Report of the Joint Committee for Stroke Facilities. XI. Transient focal cerebral ischemia: epidemiological and clinical aspects. *Stroke*, 1974, 5: 277-287.
4. Dyken ML, Conneally PM, Haerer AF, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. I. Background, organization, and clinical survey. *JAMA* 1977, 237: 882-886.
5. Martí-Vilalta JL, López S, Grau JM, et al. Transient ischemic attacks. A retrospective study of 150 cases of ischemic infarction in the middle cerebral artery. *Stroke* 1979; 10: 259-262.
6. Ziegler DK, Hassanein RS. Prognosis in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1973; 4: 666-671.
7. Acheson J. Factores affecting the natural history of «focal cerebral vascular disease». *Q. J. Med.* 1971; 40: 25-46.
8. Marshall J. The natural history of transient ischaemic cerebrovascular attacks. *Quart. J. Med.* 1964; 33: 309-324.
9. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. Transient cerebral ischemic attacks in a community. Rochester. Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin. Proc.* 1973; 48: 194-198.
10. Fields WS, Remington RD. Progress report of the Joint Study of extracranial arterial occlusion. pp. 260-268. In: cerebral Vascular Diseases. Sixth Princeton Conference. Editors: C.H. Millikan, R. Siekert, J. Whisnant. Grune and Stratton. New York. 1968.
11. Humphrey PRD, Marshall J. Transient ischemic attacks and strokes with recovery prognosis and investigation. *Stroke* 1981; 12: 765-769.
12. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al. Risk of ischemic herat disease in patients with TIA. *Neurology* 1984; 34: 626-630.
13. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1983; 250: 2.942-2.946.
14. Adams HP, Kassell NF, Mazuz H. The patient with transient ischemic attacks. Is this the time for a new therapeutic approach? *Stroke* 1984; 15: 371-375.
15. Simonsen N, Christiansen HD, Heltberg A, et al. Long-term prognosis after transient ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 156-168.
16. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al. The pilot stroke data bank: definition, design and data. *Stroke* 1984; 15: 740-746.
17. Denny-Brown D. The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of «vasospasm». *Med Clin North Am* 1951, 35: 1.457-1.474.
18. Naritomi H, Sakai F, Meyer JS. Pathogenesis of transient ischemic attacks within the vertebrobasilar arterial system. *Arch Neurol* 1979; 36: 121-128.
19. Fisher M, Blumenfeld AM, Smith TW. The importance of carotid artery plaque disruption and hemorrhage. *Arch Neurol* 1987; 44: 1.086-1.089.
20. Warlow C. Carotid endarterectomy: Does it work? *Stroke* 1984; 15: 1.068-1.070.
21. Lennihan L, Kupsky WJ, Mohr JP, et al. Lack of association between carotid plaque hematoma and ischemic cerebral symptoms. *Stroke* 1987; 18: 879-881.
22. Marshall J. Histoire naturelle des accidents ischémiques transitoires carotidiens. En: L'ischémie cérébrale dans le territoire carotidien. Ed. J. Geraud pp 345-348. Toulouse. 1973.
23. Vorstrup S, Hemmingsen R, Henriksen L, et al. Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks studied by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Stroke* 1983; 14: 903-910.
24. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarct in apparent transient ischemic attack. *Neurology* 1985; 35: 1.501-1.503.
25. Awad I, Modic M, Little JR, et al. Focal parenchymal lesions in transient ischemic attacks: Correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Stroke* 1986; 17: 399-403.
26. Salgado ED, Weinstein M, Furlan AJ, et al. Proton magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 502-507.
27. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1986; 43: 223-228.
28. DeBono DP, Warlow Ch. Potential sources of emboli in patients with presumed transient cerebral or retinal ischaemia. *Lancet* 1981; 1: 343-346.
29. Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke* 1984; 15: 441-442.
30. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvulararterial fibrillation. A retrospective study. *Stroke* 1983; 14: 688-697.
31. Siekert RG, Jones HR. Transient cerebral ischemic attacks associated with subacute bacterial endocarditis. *Stroke* 1970; 1: 178-183.
32. Hutchinson EC, Stock JPP. Paroxysmal cerebral ischaemia in rheumatic heart-disease. *Lancet* 1963; 2: 653-656.
33. Martí-Vilalta JL, Dalmau J. Patología vascular cerebral y prolapso de la válvula mitral. Estudio preliminar. *Medicina Clínica* 1984; 82: 484-486.
34. Grindal AB, Toole JF. Headache and transient ischemic attacks. *Stroke* 1974; 5: 603-606.
35. Medina J, Diamond S, Rubino F. Headaches in patients with transient ischemic attacks. *Headache* 1975; 15: 194-197.

36. Barnett HJM. The Canadian cooperative study of platelet-suppressive drugs in transient cerebral ischemia. In: *Cerebrovascular Diseases*. Eds: T.R. Price, E. Nelson. pp 221-236. Raven Press. New York. 1979.
37. Ross Russell RW. Transient cerebral ischaemia. In: *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Second edition. Edited by R.W. Ross Russell. pp 204-223. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1983.
38. Futory DE, Conneally PM, Dyken ML, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. V. Symptom analysis. *JAMA* 1977; 238: 2.386-2.390.
39. Millikan CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*. Lea and Febiger. Philadelphia. 1987.
40. Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, et al. Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296: 358-362.
41. Friedman GD, Wilson WS, Mosier JM, et al. Transient ischemic attacks in a community. *JAMA* 1969; 210: 1.428-1.434.
42. Calandre L, Alonso A, Bermejo F. Ataques isquémicos transitorios con mal pronóstico. *Medicina Clínica* 1983; 80: 104-107.
43. Martí-Vilalta JL. Las enfermedades vasculares cerebrales. Estudio clínico y asistencia. Ediciones Novag. Barcelona. 1983.
44. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Clinical predictors of cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1986; 43: 229-233.
45. Hurwitz BJ, Heyman A, Wilkinson WE, et al. Comparison of amaurosis fugax and transient cerebral ischemia: A prospective clinical and arteriographic study. *Ann Neurol* 1985; 18: 698-704.
46. Harrison MJG, Lansek R, Marshall J. Clinical identification of TIAs due to carotid stenosis. *Stroke* 1986; 17: 391-392.
47. Calanchini PR, Swanson PD, Gotshall RA, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. *JAMA*. 1977, 238: 2.029-2.030.
48. Kraaijeveld CL, VanGijn J, Schouten HJA, et al. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984; 15: 723-725.
49. Schwartz CJ, Mitchell JRA. Atheroma of the carotid and vertebral arterial systems. *British Medical Journal* 1961; 2: 1.057-1.063.
50. Weinberger J, Bender AN, Yang WC. Amaurosis fugax associated with ophthalmic artery stenosis: Clinical simulation of carotid artery disease. *Stroke* 1980; 11: 290-293.
51. Eikelboom BC, Riles TR, Mintzer R, et al. Inaccuracy of angiography in the diagnosis of carotid of ulceration. *Stroke* 1983; 14: 882-885.
52. Swanson PD, Calanchini PE, Dyken ML, et al. Performance of angiography among six centers. A Cooperative Study of Hospital Frequency and Character of Transient Ischemic Attacks. *JAMA* 1977; 237: 2.202-2.206.
53. Bradshaw P, Gumpert J. Small strokes in the carotid territory associated with a normal carotid arteriogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 810-817.
54. Toole JF, Janeway R, Choi K, et al. Transient ischemic attacks due to atherosclerosis. *Arch Neurol* 1975; 32: 5-12.
55. Warlow Ch. Transient ischaemic attacks. In: *Recent Advances in Clinical Neurology*. Edited by W.B. Matthews, G.H. Glaser. pp 191-214. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1982.
56. Croft RJ, Ellam LD, Harrison MJG. Accuracy of carotid angiography in the assessment of atheroma of the internal carotid artery. *Lancet* 1980; 1: 997-1.000.
57. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. *Ann Neurol* 1984; 16: 50-53.
58. Koudstaal PJ, VanGijn J, Klootwijk APJ, et al. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 1986; 17: 192-195.
59. Todnem K, Vik-Mo H. Cerebral ischemic attacks as a complication of heart disease: the value of echocardiography. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 323-327.
60. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985; 16: 950-956.
61. Biller J, Laster DW, Howard G, et al. Cranial computerized tomography in carotid artery transient ischemic attacks. *Eur Neurol* 1982; 21: 98-101.
62. Loeb C. Protracted transient ischemic attacks. *Eur Neurol* 1980; 19: 1-11.
63. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction with transient signs (CITS): Do TIAs correspond to small deep infarcts in internal carotid artery occlusion? *Stroke* 1984; 15: 536-539.
64. Waxman SG, Toole JF. Temporal profile resembling TIA in the setting of cerebral infarction. *Stroke* 1983; 14: 433-437.
65. Caplan LR. Are terms used as completed stroke of RIND of continued usefulness? *Stroke* 1983; 14: 430-433.
66. Jonas S. Can carotid endarterectomy be justified? *Arch Neurol* 1987; 44: 652-654.
67. Patterson RH. Can carotid endarterectomy be justified? *Arch Neurol* 1987; 44: 652-654.
68. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion: V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211: 1.993-2.003.
69. Bauer RB, Meyer JS, Gotthman JE, et al. A controlled study of surgical treatment of cerebrovascular disease: forty-two months experience with 183 cases. In: C.H. Millikan, R.G. Siekert, J.P. Whisnant (Editors) *Cerebral Vascular Diseases*. pp 254-272. Grune and Stratton. New York. 1966.
70. Shaw DA, Venables GS, Cartledge NEF, et al. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 1984; 64: 45-53.
71. Sandok BA, Furlan AJ, Whisnant JP, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Mayo Clin. Proc.* 1978, 53: 665-674.
72. Dyken ML, Pokras R. The performance of endarterectomy for disease of the extracranial arteries of the head. *Stroke* 1984; 15: 948-950.
73. Fode NC, Sundt TM, Robertson JT, et al. Multi-

center retrospective review of results and complications of carotid endarterectomy in 1981. *Stroke* 1986; 17: 370-376.

74. Hachinski V. The North-American Carotid endarterectomy trial *Cerebrovascular Diseases*. Edited by M.E. Raichle, W.J. Powers. pp 237-238. Raven Press. New York. 1987.

75. Ferguson GG. Carotid endarterectomy. To shunt or not to shunt? *Arch Neurol* 1986; 43: 615-617.

76. Ojemann RG, Heros RC. Carotid endarterectomy. To shunt or not to shunt? *Arch Neurol* 1986; 43: 617-619.

77. Stratton JR, Zierler RE, Kazmrs A. Platelet deposition at carotid endarterectomy sites in humans. *Stroke* 1987; 18: 722-727.

78. DeGroot RD, Lynck TG, Jamil Z, et al. Carotid restenosis: Long-term noninvasive follow-up after carotid endarterectomy. *Stroke* 1987; 18: 1.031-1.036.

79. Viver E. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Comunicación personal.

80. Martí-Vilalta JL. Tratamiento de las enfermedades vasculares cerebrales agudas. Según Congrés Català de Medicina Interna. Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya. pp 31-37. Ed. Boada. Barcelona. 1985.

81. Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP. Carotid endarterectomy. Complications and preoperative assessment of risk. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 301-306.

82. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43: 71-84.

83. Report of the Veterans Administration Cooperative Study of atherosclerosis. An evolution of anticoagulant therapy in the treatment of cerebral vascular disease. *Neurology* 1961; 11: part 2, 132-138.

84. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. The effect of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with transient cerebral ischemic attacks in

a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 844-848.

85. Brust JCM. Transient ischemic attacks: natural history and anticoagulation. *Neurology* 1977; 27: 701-707.

86. Putman SF, Adams HP. Usefulness of heparin in initial management of patients with recent transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1985; 42: 960-962.

87. Pearce JMS, Gubbay SS, Walton JN. Long-term anticoagulant therapy in transient cerebral ischaemic attacks. *Lancet* 1965; 1: 6-9.

88. Martí-Vilalta JL. Patología yatrógena del sistema nervioso por anticoagulantes. *Anales de Medicina Interna* 1986; Suppl II, 25-26.

89. Lefkowitz DS, Toole JF. Cerebrovascular disease. Update. In: *Current Neurology*. Vol. 6 pp 207-234. Ed by S. Appel. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1986.

90. VanGijn J. What dose of aspirin is most likely to reduce the risk of stroke? In: *More dilemmas in the management of the neurological patient*. Edited by Ch. Warlow, J. Garfield. pp 145-155. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1987.

91. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, et al. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16: 5-9.

92. UK-TIA Study Group. The UK-TIA aspirin trial: interim results. *British Medical Journal* 1988; 296: 316-320.

93. Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *New Eng J Med* 1987; 317: 1.505-1.516.

94. Ernst RL, Ammar AD, Lin JJ, et al. The effect of antiplatelet therapy on the incidence of carotid plaque hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 540-541.

Revisión

Enfermedades de transmisión sexual

Juan Cartañá Benet

Definiremos las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) como aquellas que se contagian y transmiten mediante las relaciones sexuales. Están diseminadas por todo el planeta, su grado de infección es muy elevado y la lucha contra ellas está contemplada en todos los programas sanitarios de la mayoría de los países. Por su gran proliferación es fundamental que todos conozcamos su existencia, sepamos prevenirlas, y en caso necesario, sepamos como actuar.

El nombre de ETS es una denominación reciente y, a la vez, poco conocida. Son más popularmente conocidas como enfermedades venéreas, nombre que hace referencia a Venus, diosa romana del amor. Su origen se pierde en la noche de los tiempos, algunas aparecen ya descritas en algunos pasajes de la Biblia. La sífilis, la más conocida de todas, tiene un origen incierto. Para algunos historiadores, llegó al Viejo Mundo con los conquistadores españoles; para otros parece ser que ya existía en Europa antes de la llegada de Colón a América. Sea cual sea su origen, fue a partir del siglo XVI cuando empezó a extenderse, al parecer por las tropas francesas que propagaron la infección por toda Europa, por lo que era conocida como mal francés o mal gálico.

Existen distintas ETS y cada una está producida por un agente causal distinto res-

ponsable de la enfermedad. Los Virus son los causantes de las Verrugas genitales o Condilomas acuminados (HPV), Herpesvirus genital (HSV), Citomegalovirus, Hepatitis B, Molluscum contagiosum, SIDA (HIV). Otras ETS, las más comunes, están producidas por bacterias: Gonococia, Sífilis, Linfagranuloma venéreo, Chancro blando, Clamydias, Mycoplasma, etc. Por último, hay otros agentes causales de estructura más compleja, Trichomonas vaginales, Hongos, Piojos, etc. que también pueden ser transmitidos sexualmente.

Como se ha dicho, el contagio se produce durante el acto sexual entendido de la forma más amplia posible, incluyendo tanto las relaciones heterosexuales como las homosexuales y no sólo el coito vaginal sino el sexo oral o anal.

El tiempo transcurrido desde el momento del contagio de la enfermedad y la aparición de los primeros síntomas recibe el nombre de período de incubación. Este período no suele ser el mismo; para algunas serán horas, y para otras días e incluso meses. Todas tienen algo en común; durante este período, la persona infectada no manifiesta los síntomas de la enfermedad pero puede transmitirla, ya que todas las ETS son contagiosas durante el período de incubación. Una persona puede contagiar a otra manteniendo relaciones sexuales sin saberse infectada.

La importancia de este punto en la transmisión de las ETS es fundamental, es la principal dificultad para conseguir la erradicación total. Es necesaria la localización de todos los contactos sexuales del individuo infectado, posiblemente la mayoría asintomáticos, para poder romper la cadena epidemiológica de contagios, fundamental en la diseminación de las ETS. Para una persona infectada lo más importante es curarse; para la comunidad, no es suficiente curar un caso aislado, hay que romper la cadena, seguir la pista a los contactos y curarlos. Esta es la única forma de evitar nuevas ramificaciones y expansión de la infección.

A principios de siglo, la incidencia de las ETS en los países industrializados era muy alta. El tratamiento sólo era eficaz en ca-

Médico Adjunto del Servicio de Ginecología.
Hospital Son Dureta.
Miembro del Grupo Español para la Investigación de las ETS. (GEIETS).

sos aislados. A mitad de este siglo, gracias al descubrimiento de la penicilina, esta situación cambió rápidamente. Los enfermos empezaron a ser tratados adecuadamente, se curaban, descendían los contagios.

A partir de los años sesenta la incidencia aumenta bruscamente hasta la actualidad. Este aumento suele estar relacionado con factores culturales, demográficos, sociales, médicos y otros que explican la actual evolución de las ETS.

Cualquier viaje puede incidir en la propagación de las ETS. Tanto los viajes profesionales, como los viajes de estudios, trabajo y, principalmente, los turísticos y de placer. No es raro que en estos casos se puedan mantener relaciones sexuales esporádicas con personas prácticamente desconocidas. Pero puede ser al contrario, que sea el turista, deseoso de aventuras, el que esté infectado y que contagie a la pareja ocasional con la que ha mantenido una relación sexual esporádica. Es por estos motivos que los viajes han tenido una gran influencia en el aumento y la propagación de las ETS.

Las modificaciones de la conducta sexual es otra causa relacionada con el incremento de la ETS. No hay duda que la persona que mantiene múltiples relaciones sexuales tiene mayores posibilidades de contraer una ETS. En las últimas décadas las costumbres sexuales se han flexibilizado poco a poco. Actualmente existe una mayor tolerancia respecto a las relaciones prematrimoniales y extraconyugales, al igual que con las relaciones homosexuales. Los jóvenes cada vez inician las relaciones sexuales en edades más tempranas, y con la popularización de los métodos anticonceptivos se ha perdido el miedo al embarazo.

Otra causa que ha influido en el aumento está relacionada con el desconocimiento, por parte de muchos médicos, de la importancia de estas enfermedades, de los métodos de diagnóstico y tratamiento. La gran eficacia de la penicilina frente a ellas determinó un drástico descenso de las mismas y el médico y la población en general creyó que habían desaparecido. La

utilización de la penicilina en el tratamiento de muchas enfermedades produjo la curación de muchos pacientes afectados por las ETS, aunque ignorantes de que las padecían (efecto profiláctico involuntario). En los últimos años se han desarrollado resistencias a la penicilina principalmente por el gonococo y se están utilizando otros antibióticos en el tratamiento de las infecciones no sexuales, menos activos frente a las ETS, lo que produce la desaparición de la acción profiláctica involuntaria. Por último, la gran rapidez en la curación de la mayoría de ETS ha provocado: Posibilidad de reanudar antes los contactos sexuales, y por tanto, nuevas infecciones; desaparición de observar una cuarentena postenfermedad; y no aparición de la más mínima inmunidad a la infección al tener tan poca duración el proceso infeccioso.

Hay una serie de circunstancias que favorecen que un determinado grupo de población esté más expuesta al contagio. Estos son los denominados Grupos de Riesgo. Están integrados por aquellos individuos que tienen cierta tendencia a sufrir repetidas veces la enfermedad.

Los jóvenes son un grupo expuesto a las ETS por falta de información sobre el tema, y por la inhibición y vergüenza frente a este tipo de infecciones. Es habitual que los jóvenes, por su edad, mantengan mayor números de contactos sexuales y sean más promiscuos.

Un grupo de riesgo, muy específico, es el de las personas que ejercen la prostitución. Lógicamente, el gran número de contactos sexuales que mantienen hace que el riesgo de infectarse sea elevadísimo, mucho mayor que en la población normal. Además, la prostitución está rodeada de un clima de ilegalidad que hace que cualquier medida de control de las cadenas de contagio sea prácticamente imposible. Muchísimo más marginada está la prostitución masculina.

Los homosexuales forman un grupo importantísimo de riesgo, muchos de ellos mantienen una vida sexual con múltiples y variadas parejas. Hay que pensar, en este grupo, en la localización anal o faríngea, que en la mayoría de los casos, es

asintomática, pero lo más trágico es el clima de clandestinidad, vergüenza y complejo de culpabilidad de este colectivo que los hace recelosos a la consulta médica. Otros grupos de riesgo son los soldados, marinos y cualquier persona sin información o que viva en condiciones de higiene deplorables.

Conducta a seguir ante la sospecha de una ETS. En primer lugar realizaremos una exhaustiva historia clínica encaminada a detectar o excluir una sífilis precoz o una gonococia precoz y en ambos casos realizar la búsqueda de los contactos, a continuación realizaremos el diagnóstico clínico y microbiológico de las demás ETS, siempre que nos sea posible, en tercer lugar procuraremos orientar sobre métodos anticonceptivos, conducta sexual, etc. y finalmente procuraremos solucionar aquellos problemas que suelen acompañar a las ETS. Una asistencia social puede ser de gran ayuda en este punto.

La sintomatología principal, en la mayoría de ETS, suele ser en la mujer la aparición de flujo vaginal anormal tanto en cantidad, color u olor, aparición de fisuras, úlceras o verrugas, con o sin molestias en la zona genital. En el hombre la presencia de secreción uretral, con o sin pus y con o sin dolor, con disuria, y al igual que en la mujer la presencia de ulceraciones, erosiones o verrugas en el aparato genital. Ante la observación de cualquiera de estos síntomas hay que sospechar la posibilidad de una ETS.

Ante el diagnóstico de una ETS han de prohibirse las relaciones sexuales e investigar todos los contactos, sólo así evitaremos su propagación. Importantísimo es el

diagnóstico y el tratamiento precoz y eficaz, las ETS que son diagnosticadas y tratadas a tiempo no presentan síntomas ni complicaciones graves al paciente.

La utilización del preservativo o condón es la mejor protección en estos casos. Es cada vez más utilizado en los países nórdicos y en EE.UU. En Finlandia desde que se puso en práctica esta medida ha disminuido la incidencia de ETS de forma notable, y como es notorio, los finlandeses siguen disfrutando de la misma libertad sexual que tenían antes. Recordar que el preservativo hay que utilizarlo desde el preludio de acto sexual y no retirarlo hasta que se haya completado.

Resulta eficaz orinar después del coito ya que la orina puede arrastrar los gérmenes que hayan quedado en la uretra. Las medidas higiénicas son fundamentales. Es desaconsejable el tratamiento preventivo con antibióticos, puede decapitar la respuesta serológica de la sífilis y producir resistencias bacterianas.

En conclusión:

1. Es necesario conocer la existencia de las ETS.
2. Existen grupos de riesgo: jóvenes, prostitutas, homosexuales.
3. Hay que sospecharla ante cualquier sintomatología en el aparato genital aconsejando, inmediatamente, suspender las relaciones sexuales.
4. Fundamental es un diagnóstico y un tratamiento precoz.
5. El uso del preservativo es la mejor forma preventiva.
6. Es determinante el exhaustivo control de los contactos sexuales.

Caso clínico

Un caso de granuloma eosinófilo pulmonar con adenopatías mediastínicas

Ll. Mir Sagristá*, T. Togores Solivellas**, J.M. Collado Rodríguez***, B. Togores Solivellas*, M. Carmen Gallegos Alvarez****, J.J. Torres Rovira*****

El granuloma eosinófilo de pulmón (GEP) o histiocitosis X pulmonar primaria es una enfermedad intersticial difusa infrecuente. Histopatológicamente relacionada con 3 enfermedades: enf. de Letterer-Siwe, enf. de Hand-Schüller-Christian y granuloma eosinófilo óseo, a las que Lichtenstein acuñó en 1953 con el nombre de histiocitosis X.¹⁻¹⁵ En 1951 Farinacci et al. ya habían publicado dos pacientes con granuloma eosinófilo de afectación exclusiva pulmonar. Aunque todas estas entidades citadas presentan una anatomopatología similar, sus cuadros clínicos y cursos evolutivos varían considerablemente. Presentamos este caso de GEP, por haber encontrado adenopatías mediastínicas

asociadas a la afectación parenquimato-sa pulmonar difusa, asociación rara (3% en algunas series)⁴ y que orienta a pensar en otras entidades más frecuentes como granulomatosis infecciosas (tuberculosis pulmonar), sarcoidosis, neoplasias metastásicas pulmonares, etc. Llegamos al diagnóstico de esta entidad por biopsia pulmonar abierta, técnica necesaria en muchas ocasiones para obtener dicho diagnóstico.

Caso clínico

Paciente varón de 28 a., fumador de 30 cig./día, fumador de cannabis diario, esporádicamente cocaína inhalada (1 a 2 veces al mes). No adicto a drogas por vía parenteral. Bebedor de 80 gr. de alcohol/día. Casado, trabajador en el transporte de muebles. Antecedentes de hepatitis en su infancia. Ingresa por un cuadro de 2 meses con astenia, anorexia, pérdida de peso (5 Kg.), tos con broncorrea mucopurulenta, febrícula y disnea de medianos a grandes esfuerzos. A la exploración: no afectación del estado general, escasos crepitantes en campos pulmonares superiores a la auscultación respiratoria. T.^a de 37,8°, taquicardia, hepatomegalia de un través, no adenopatías periféricas. RX Tórax (Fig. 1): enfermedad pulmonar difusa, bilateral, de preferencia en campos superiores, presentándose como patrón mixto retículo-nodular y ocupación del espacio aéreo, con áreas quísticas así como ocupación de la ventana aortopulmonar y zona paratraqueal derecha por adenopatías. No derrame pleural. RX de manos, pies y cráneo: normales. RX de cadera izda.: imagen lítica con anillo escleroso (patrón I-a). ECG normal. Analítica: VSG: 9-29. Serie blanca: Leucocitos 14.200. Fórmula leucocitaria, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, iones, Quick, GOT, GPT, bilirrubina, F. alcalinas, GGT, LDH, proteinograma y orina: normales. Mantoux: 18 mm. AgHB_s: (-). AntiHB_c: (+). AntiHB_s: (+). Serologías de VIH, legionella, toxoplasma, ornitosis, fiebre Q, mycoplasma, EBV, virosis

* Sección Neumología. Hospital «Juan March». Bunyola (Baleares)

** Sección de Medicina Interna. Hospital «Juan March». Bunyola (Baleares)

*** Sección Radiología. Hospital «Juan March». Bunyola (Baleares)

**** Sección Microbiología. Hospital «Juan March». Bunyola (Baleares)

***** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «Son Dureta». Palma Mallorca.



Figura 1
Radiografía P.A. Tórax.
Enfermedad difusa bilateral de predominio en campos superiores con adenopatías hiliares, paratraqueales derechas y ventana aorto pulmonar.

respiratorias: negativas. BAAR y cultivo de Lowenstein del esputo: negativos. Ca^{++} : normal. Enzima conversor de la angiotensina (ECA): 526 (normal de 115-419). Inmunoglobulinas, autoanticuerpos, complemento e inmunocomplejos: normales. Latex: (-). Prot. C reactiva: (+). Broncofibroscopia: normal, microbiología del broncoaspirado (BAS): (-); Citología del BAS: frotis inflamatorio leve; Lavado broncoalveolar (BAL): eosinófilos (11%), neutrófi-

los (10%), linfocitos (4%), macrófagos (75%), microbiología BAL: (-). Funcionalismo Respiratorio: Volúmenes pulmonares estáticos y flujos espiratorios forzados dentro de la normalidad; Transferencia pulmonar al monóxido de carbono ($DL\ CO_{ss}$): 63%. Gammagrafía ósea sin alteración significativa. Gammagrafía pulmonar con Galio (Ga): acúmulos no fisiológicos del citrato de Ga. a nivel de ambos campos pulmonares, sobretudo afec-

tando a zonas perihiliares y centrosuperiores.

Ante todos estos datos se realizó biopsia pulmonar abierta y la anatomía patológica fue diagnóstica de GEP (Fig. 2 y 3). El paciente se trató con corticoides (metil prednisolona) a dosis de 1 mg./Kg./día un mes con disminución lenta posterior. La evolución clínico-radiológica ha sido favorable, estando el paciente quince meses después del diagnóstico, asintomático y con un ligero patrón reticular difuso estable residual, sin adenopatías mediastínicas y sin cambios en el funcionalismo respiratorio. Asimismo al paciente se le administró quimioprofilaxis con hidracidas al ser joven, tener el mantoux (+), y recibir corticoterapia crónica.

Discusión

El GEP se da con mayor frecuencia en varones jóvenes, raramente se asocia a afec-

ción extrapulmonar (hueso, ganglio, SNC) en el adulto. Es de etiología desconocida, aunque en recientes revisiones, el tabaco parece tener importancia en el origen de esta enfermedad. En estos últimos años han surgido técnicas inmunocitoquímicas y microscópicas que demuestran la presencia de células de Langerhans (CL) (pertenecientes al sistema mononuclear-fagocítico) en las muestras tisulares, y que intervienen de una manera fundamental en la patogenia del daño inflamatorio pulmonar de esta enfermedad.¹⁻⁴ Las características citológicas e inmunocitoquímicas de dichas células de Langerhans son: núcleo grande ovalado e indentado, gránulos citoplasmáticos periféricos pentalaminares de Birbeck (cuerpos X), presencia de proteína S-100 intracitoplásmica, reactividad al anticuerpo (Ac) monoclonal CD6.

Los datos histopatológicos más importantes del GEP son: existencia focal y poco demarcada de nódulos granulomatosos difusos, bilaterales, fibrosos en su centro y

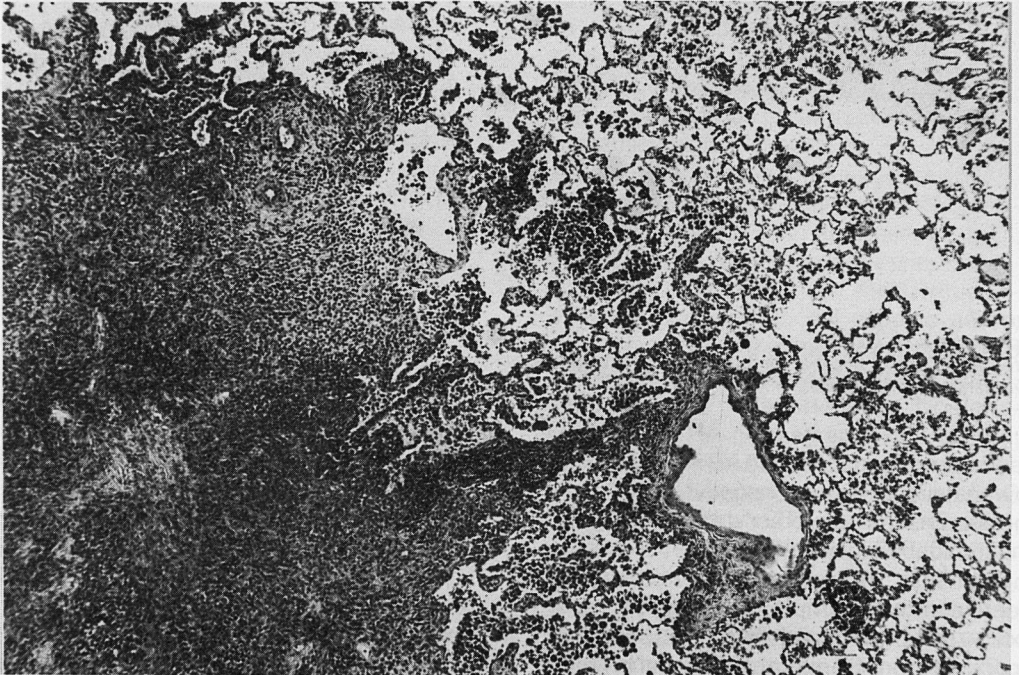


Figura 2
Afectación pulmonar nodular. Ensanchamiento del intersticio por un infiltrado celular preferentemente histiocitario con ocasionales eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos.

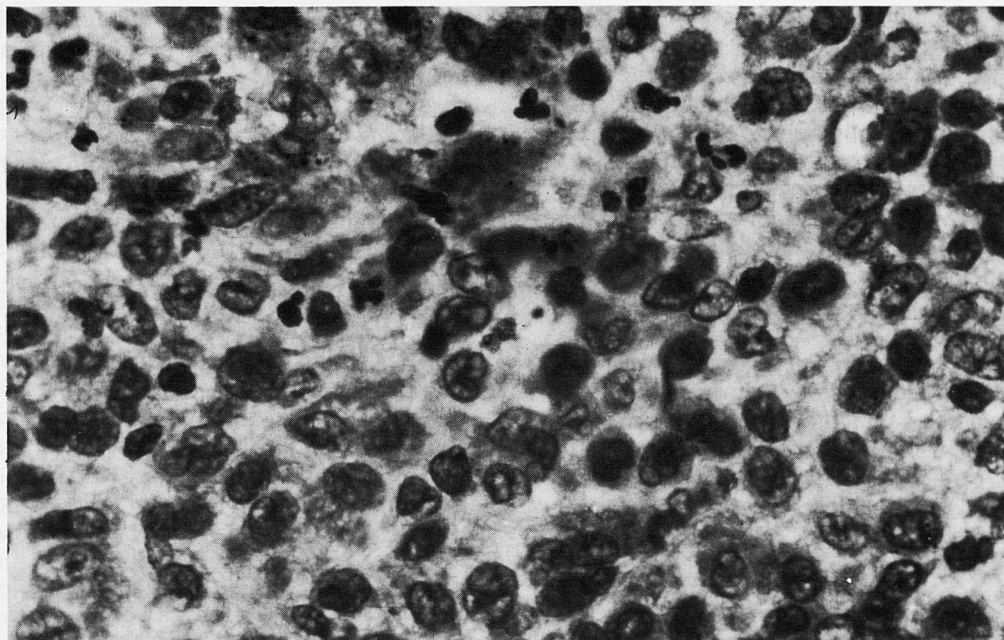


Figura 3
 Denso infiltrado histiocitario con células de Langerhans provistas de abundante citoplasma acidófilo e identificación nuclear característica (centro de la imagen).

con celularidad en su periferia, consistente en CL, linfocitos, histiocitos (muchas veces cargados de pigmentos) eosinófilos, cel. plasmáticas y en ocasiones cel. gigantes. Es común el hallazgo asociado de bronquiolitis y vasculitis.^{1-4, 9} Con el progreso de la enfermedad, dichos nódulos incrementan su componente fibroso, perdiendo celularidad, produciendo retracción enfisematosa y cicatrices en «estrella». La obstrucción de los bronquiolos produce formaciones quísticas y cavitarias distales, y finalmente de forma infrecuente, «pulmón en panal».

Dicha evolución histopatológica nos explica los hallazgos radiológicos del GEP^{3, 5, 6} que consisten en: fases iniciales con patrón de densidades multifocales nodulares mal definidas (por infiltración alveolointersticial); fases intermedias con patrón nodular asociado a patrón reticular fino; en fases más avanzadas se puede llegar a un retículo más grueso con espacios quísticos y finalmente, panalización en estadios terminales, cosa que es por fortuna infrecuente. Otros datos radiológicos del GEP

son: rareza de derrame pleural, y de adenopatías hiliomediastínicas (éstas se visualizan con mayor frecuencia en las fases agudas del GEP); predominio de afectación en campos pulmonares superiores y medios; ocasionalmente neumotórax asociado (10-20%); indemnidad de zonas pulmonares vecinas a los ángulos costofrénicos.

Clínicamente, estos adultos jóvenes se presentan o bien asintomáticos (50%) con hallazgo casual radiológico, o bien con síntomas inespecíficos respiratorios o sistémicos como tos seca, disnea de esfuerzo, febrícula, astenia, pérdida de peso, etc.¹⁻⁶ Es típica del GEP la disociación clínico-radiológica con predominio radiológico. La exploración física ofrece pocos datos de interés; la analítica es inespecífica, siendo lo más significativo el encontrar en ocasiones, hiponatremia (por Diabetes insípida asociada), Látex anticuerpos antinucleares e inmunocomplejos positivos. El trastorno del funcionalismo respiratorio hallado, depende del estadio evolutivo del GEP y del tabaquismo asociado que sue-

le existir, lo que explica encontrar tanto alteraciones ventilatorias obstructivas (60%), restrictivas o mixtas. Frecuentes en esta enfermedad son, la disminución de la capacidad vital (VC) en relación a la capacidad pulmonar total (TLC) debido a un aumento del volumen residual (RV), la hipoxemia tras esfuerzo por un aumento en la diferencia alveolo-arterial de O_2 , y la disminución de la transferencia del CO (DL CO).¹⁻⁵

Como hemos citado previamente, para diagnosticar el GEP se precisa en muchas ocasiones la biopsia pulmonar abierta, pero no obstante, gracias a las técnicas recientes microscópicas e inmunocitoquímicas relacionadas con anterioridad para reconocer las CL, y aplicándolas a muestras neumológicas como el BAL y biopsias pulmonares transbronquiales, en algunos casos podríamos diagnosticar el GEP, evitando la biopsia por toracotomía, siempre eso sí, que el porcentaje de CL hallado fuese significativo, esto es, mayor del 3% de los macrófagos alveolares. Estas CL se pueden encontrar en porcentajes muy inferiores al GEP en varias neumopatías como son: Neumonía intersticial común (NIC), Neumonía intersticial descamativa (NID), Alveolitis alérgica extrínseca (AAE), Sarcoidosis, Linfangitis carcinomatosa, y Adenocarcinoma pulmonar, así como también pueden aparecer en sujetos normales fumadores.³⁻⁹

El enzima conversor de la angiotensina (ECA) puede estar aumentado, pero es inespecífico. La gammagrafía pulmonar con Ga. al contrario que la Sarcoidosis, suele ser negativa y su positividad (como en nuestro caso) serviría para valorar la actividad y su curso evolutivo.² El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con sarcoidosis, NIC, NID, neumoconiosis, neumonía eosinófila crónica (NEC), neoplasias metastásicas pulmonares, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), granulomatosis infecciosas (tuberculosis, hongos). El pronóstico es variable, existiendo un buen número de casos con remisión espontánea, otros se estabilizan y los menos terminan en un pulmón fibrótico «en panal».¹⁻⁵ En el tra-

tamiento son importantes el abandono del tabaco y el empleo de corticoides (que es motivo de controversia en la actualidad), en general se usarán en pacientes sintomáticos y con afectación funcional respiratoria, controlando su eficacia en cada caso de GEP.¹

Datos significativos de nuestro caso son pues: existencia de adenopatías mediastínicas; gammagrafía con Ga. y ECA positivos.

Bibliografía

1. Dale Prophet MD. Primary Pulmonary Histiocytosis X. Clinics in Chest Medicine. Vol 3 n.º 3. Sept. 1982.
2. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause (Second of two parts). N Eng J Med 1984; 310: 235-244.
3. Garau X, Mark EJ. Conferencia clínica patológica. Med Clin (Barc) 1988; 90: 33-39.
4. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary pulmonary histiocytosis in the adult. Medicine 1981; 60: 385-396.
5. Fraser RG, Pare JA. Enfermedades pulmonares de origen desconocido. Histiocitosis X en diagnóstico de las enfermedades del tórax 2.ª Ed. Barcelona Salvat Editores S.A. 1.982: 1.972-1.980.
6. Reed IC. Densidades reticulares finas. Enfermedad inflamatoria intersticial crónica en: Radiología Torácica. Ediciones Doyma S.A. 1.985: 161-163.
7. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary Histiocytosis X lung 1985; 163: 129-150.
8. Castellá J. Lavado Alveolar en la clínica neumológica. Arch Bronconeumol 1986; 22: 274-281.
9. Agustí C, Xaubet A, Picado C, Moises JA, Agustí Vidal A. Utilidad de los marcadores inmunológicos en el diagnóstico de la histiocitosis X. Arch bronconeumol 1988; 24: 3-4.
10. Vereas-Hernando H, Fontan-Bueso J, Martín-Egaña MT, Arnal-Monreal F. Langerhans Cells in Bronchoalveolar lavage in late stages of pulmonary histiocytosis X (letter). Chest 1982; 81: 130.
11. Basset F, Corrin B, Spencer H, et al. Pulmonary histiocytosis X. Am Rev Resp Dis. 1978; 118: 811-820.
12. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. Hum Pathol 1983; 14: 847-856.
13. Bravo C, Orriols R, Alegre J, Bernando L, Ruiz J, Morrell F. Granuloma eosinófilo pulmonar. Estudio de 14 casos. Arch Bronconeumol 1987; 23: 60-61.
14. Tarancón MC, Rodríguez de Gúzman C, Tatay Martí. Métodos diagnósticos de enfermedades intersticiales del pulmón (I). Lavado Broncoalveolar. PAR 1987; 58: 43-53.
15. Palau Benavent M, Perales Marín F, Alberola Carbonell C, Marco Martínez V. Granuloma eosinófilo de pulmón. Presentación de 5 casos. Arch Bronconeumol 1986; 22: 119-123.

Historia

Severo Ochoa en Mallorca*

José María Rodríguez Tejerina

Cuando mi admirado amigo y querido presidente el doctor *Félix Pons* me invitó a pronunciar una charla con motivo de la fiesta de nuestra Patrona, Nuestra Señora del Perpétuo Socorro, pensé hacerla sobre algún Colegiado de Honor de los varios que, a lo largo de su historia, ha nombrado este Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Baleares. Caí enseguida en la cuenta de que *Severo Ochoa de Albornoz* lo es; precisamente por estas fechas, se cumplen los veinte años de su nombramiento.

Luarca y Málaga

En efecto, hace ahora cuatro lustros que don *Severo* estuvo en Mallorca. Permaneció entre nosotros desde el 2 de junio, lunes, hasta el 7, sábado, del mismo mes de 1969. Llegó al aeropuerto de Son Sant Joan de Palma a las 11 de la noche. Venía acompañado de su esposa. Fueron a recibirlo, *Javier Garau Armet*, *José M.^a del Valle Fité*, *Juan Caldentey*, *Santiago Forteza Forteza*...

Era la segunda vez que *Ochoa* venía a la Isla Dorada.

— Estuve aquí el año 23. Con una expedición de *Odón de Buen* — Nos dijo — Visitamos el Laboratorio Oceanográfico. ¿Existe todavía?

— Sí, donde entonces, en Porto Pi. Cerca del Hotel Victoria en el que se alojan *Carmen* y usted.

— Otros compañeros siguieron viaje a Mónaco. Yo, me quedé en Mallorca.

En 1923 *Ochoa* empezaba a estudiar la carrera de Medicina en Madrid. Tenía apenas 18 años. Había nacido el 23 de septiembre de 1905 en Luarca un pintoresco pueblecillo de pescadores de Asturias. Vino al mundo en una casona de estilo colonial que había hecho construir su padre cuando volvió, muy rico, de Ultramar. La casa, que aún se conserva, está en el Villar de Arriba, en un alcor.

El padre murió muy joven. *Severo* tenía sólo siete años. Eran seis hermanos, tres niñas y tres niños. La madre, a poco de morir su esposo, enfermó. Los médicos le aconsejaron pasara los inviernos lejos de la humedad sombría de Asturias. Y se trasladó toda la familia a Málaga.

Pero todos los veranos volvían a Luarca, y *Severo* correteaba con los chicos del pueblo por la playa y por los muelles donde estaban atracados los barcos de pesca con sus cascós, rojos y azules.

«Mi patria es mi infancia», decía *Rilke*. En *Severo Ochoa* se observa, desde muy niño, una ambivalencia espiritual. Una dualidad de hijo del Sur, acostumbrado a la luz del Mar Mediterráneo, y un carácter asturiano melancólico, como el cielo brumoso que cubre el Océano Atlántico. Cualidades matizadas por la angustia de una temprana orfandad.

Madrid

Llega a Madrid, para estudiar Medicina, en 1922. La capital de España es un pueblo grande, castizo, con rumores de verbena y olor a churros. Parecido al descrito en sus primeras novelas por *Pío Baroja*.

Se aloja *Severo* en sucesivas casas de huéspedes; en una de la calle del Barco, en otra de la de Infantas. Estudia el tercer curso de la carrera y ya es ayudante de clases prácticas de Fisiología. Comienza a dar lecciones particulares a varios estudiantes de Medicina. *Ochoa* explicaba muy bien, con gran sencillez. Ha sido siempre un gran pedagogo; desde su más temprana juventud. Las disertaciones del catedrático, *Negrín*, en la Facultad eran muy confusas. *Severo* procuraba aclarar

* Conferencia pronunciada en el Colegio de Médicos de Baleares el día 23 de junio de 1989.

los modernos secretos de la Bioquímica a sus condiscípulos; *Vega Díaz* y otros muchachos asturianos. Enseñar, suele afirmarse, es aprender.

El prestigio de *Ochoa* ante sus compañeros era grande y derivaba, no sólo de sus dotes pedagógicas, sino de su aureola de alguien, «que ya hacía investigación». Y es que *Severo*, había estado en Glasgow, durante el verano de 1925, con el fisiólogo *Noel Paton*, estudiando el metabolismo de las bases guanídnicas y de la creatina en relación con las paratiroides.

Paton quedó asombrado de la inteligencia del muchacho asturiano, y así se lo escribió a don *Juan Negrín*.

Ochoa, estudiante todavía, descubrió asimismo, en 1927, un efecto, desconocido hasta entonces, que producía la inyección de preparados guanidínicos sobre las células melanóforas de la rana.

Bernardo Alberto Houssay, el maestro de la Fisiología argentina, que también llegaría a ser Premio Nobel, vino por aquellas calendas a Madrid, a dar una conferencia. *Severo Ochoa* se «sintió deslumbrado por la categoría humana del sabio». Habló con él y sus consejos pesaron mucho para que cristalizara, definitivamente, su vocación de investigador.

Severo estudiaba las asignaturas de la Licenciatura de Medicina con verdadero interés. No iba nunca a una sala de billar ni fue jamás al fútbol o a los toros. Pero no era un joven mojigato. Le gustaba divertirse. Bailaba muy bien. Tenía mucho éxito con las mujeres. «Era un mozo alto, espigado, pernilargo, de pelo corto, liso, peinado hacia atrás, con la mirada fija, siempre, en algo. Tenía cara infantil, de niño bueno, barba poco poblada, voz semiaguda».

Durante los fines de semana, y en vacaciones, se iba con algún amigo, *Vega Díaz*, *Grande Covián*, de excursión, en su automóvil, a Soria, Burgos, Santo Domingo de Silos, Colindres.

También le gustaba mucho la música, incluso la moderna y el «jazz». Y montar a caballo, nadar. Mas, casi todo su tiempo lo dedicaba a estudiar o hacer experimentos en el laboratorio de Fisiología de la Fa-

cultad de Medicina de San Carlos. *Ochoa* se pasaba la mayor parte de las noches en claro, leyendo libros y apuntes de clase.

Don Odón de Buen y del Cos

Aquél joven estudiante es el que va a llegar, al filo de sus 18 años, en 1923, a Mallorca, con una expedición de alumnos de Biología organizada por el celeberrimo profesor *De Buen*.

Don *Odón de Buen y del Cos*, por un raro designio histórico, será quien traiga a Mallorca a nuestros dos únicos Premios Nobel de Medicina y Fisiología; *Santiago Ramón y Cajal* y *Severo Ochoa de Albornoz*. Don *Santiago* recibió el Premio Nobel en 1906. El Colegio Médico Farmacéutico de Palma le nombró Socio de Honor y organizó una velada, en el Teatro Principal, el 3 de marzo de 1907, para testimoniar el entusiasmo que sentía Mallorca por el sabio aragonés.

Se leyeron «trabajos de verdadero interés» y un poema de *Rubén Darío* alabando los quehaceres del popular histólogo.

Pero don *Santiago* no visitaría Mallorca hasta enero de 1910. Llegó acompañado de su gran amigo el senador del Reino don *Odón de Buen*. Que era director del Laboratorio Oceanográfico de Baleares por aquellas fechas. *Cajal* quería estudiar las neuronas, las «mariposas del alma», de la retina de los cefalópodos de la bahía de Palma.

El 24 de enero el Colegio Médico Farmacéutico proclamó a don *Santiago*, Presidente de Honor. El presidente del Colegio, don *Bernardo Riera*, pronunció un discurso protocolario al que contestó, «con loable humildad», el Maestro, quien parecía muy cansado. Dio las gracias a la clase médica mallorquina y manifestó, una vez más, su amor a la patria y su vocación científica. A continuación se sirvió un «lunch» en la planta baja del Colegio, servido por el restaurante Orient.

La Residencia de Estudiantes

Hacia la mitad de su carrera, durante el curso 1927-28, *Ochoa* ingresa en la Residencia de Estudiantes de Madrid. *Severo* acababa de perder a su madre.

Como no había habitación disponible ocupó, durante cerca de dos años, la misma de *Rafael Méndez*, un prometedor estudiante de Farmacología, discípulo de don *Teófilo Hernando*, con el que entabló estrecha amistad. También se hizo muy amigo de *Grande Covián*, asturiano como él. *Severo Ochoa* pronto se sintió fascinado por las obras de *Cajal*; *Reglas y consejos sobre investigación* y *Recuerdos de mi vida*. Y por la de *Claudio Bernard*, titulada, *Introducción al estudio de la Medicina Experimental*.

Seguía pensando en su encuentro con *Houssay* y rememoraba su estancia en Glasgow, con *Paton*. Soñaba con irse a Alemania, a trabajar con *Meyerhof*. En colaboración con *Hernández Guerra*, publica un opúsculo, *Elementos de Bioquímica*, cuya primera edición aparece en noviembre de 1932.

Ochoa se sintió integrado enseguida en el espíritu juvenil, tolerante, creador, de la Residencia. Hacía ya 12 años que había fallecido don *Francisco Giner de los Ríos*, «la figura más notable del siglo XIX». Pero perduraba su mensaje, plasmado en los versos de D. *Antonio Machado*:

Hacedme un duelo de labores y esperanzas

Sed buenos y no mas, sed lo que he sido entre vosotros; alma.

Alberto Jiménez Fraud era el director de la nueva Residencia, que estaba por los Altos del Hipódromo, en la calle del Pinar n.º 21, cerca del Canalillo, en una suave colina, poblada de chopos, sembrada de césped, que dominaba el final del Paseo de la Castellana. Un Madrid posible e imposible. Allá, en el fondo, la Sierra del Guadarrama. «Los azules montes del ancho Guadarrama», de *Giner*.

Tenía don *Alberto*, a quien recuerda *Ochoa* con emocionado afecto, algo de

misterioso. Parecía flotar, sin hacer ruido, por los pabellones de la Residencia. Nunca levantaba la voz, ni corría. Lo hacía todo sin esfuerzo aparente.

— *Recuerdo a don Alberto Jiménez Fraud, tranquilo, gobernándolo todo como quien no hace nada.*

Dirá, años después, *Gabriel Celaya*.

Severo Ochoa pasaba los días en los laboratorios de la Residencia, que estaban dirigidos por *Madinaveitia*, *Calandre*, *Lafora*, *Del Río Hortega*. El de Fisiología contaba con unos pequeños departamentos dedicados a los investigadores, una biblioteca y un simpático rincón donde, después de comer, se reunían algunos residentes a degustar un café, preparado al uso de la Gran Canaria, por el malogrado *Hernández Guerra*. A veces asistía a la pequeña tertulia, don *Juan Negrín*, siempre extraordinariamente ocupado. En ocasiones solemnes se invitaba a tomar aquel café «perfecto», a personajes de paso por la Residencia; *Unamuno*, *Frobenius*, *Le Corbusier*, *Max Jacob*, *Blas Cabrera*.

Bajo el «torrencial dinamismo» de don *Juan Negrín*, se formó un entusiasta equipo de jóvenes investigadores; *Severo Ochoa*, *García Valdecasas*, *Grande Covián*. El tema de sus primeros trabajos, que les señaló el propio *Negrín*, fue el de, «Estado de las variaciones de la creatina muscular».

Residentes famosísimos por aquél tiempo fueron, *Federico García Lorca*, *Rafael Alberti*, *Luis Buñuel*, *Moreno Villa*. Y, visitantes habituales, *Juan Ramón Jiménez*, *Ortega y Gasset*, *Miguel de Unamuno*, *Antonio Machado*, *Xavier Zubiri*, *Pío Baroja*, *Gerardo Diego*, *Dámaso Alonso*, *Pedro Salinas*, *Manuel de Falla*...

Entre los ciento cincuenta residentes, de todas las regiones españolas y aun extranjeros, había un grupo de estudiantes mallorquines; *José Feliu*, *Martín Pou*, *Javier y Antonio de la Rosa*, *Ramón Rotger*, *Luis Alemany*, *Antonio Morey Bauzá*; *Javier Garau Armet*.

Cuando se reunían hablaban siempre en mallorquín.

Carmen García Covián

Al fin, en 1929, *Severo Ochoa* termina la licenciatura y se doctora, con premio extraordinario. Y logra realizar su sueño dorado. Le concede una pensión la Junta de Ampliación de Estudios y se traslada, primero a Berlín y luego a Heidelberg, al *Kaiser Wilhelm Institut*. A estudiar con *Otto Meyerhof*, el premio Nobel de 1922.

Ochoa impresiona vivamente al profesor alemán quien llega a nombrarle *Privatdozent*.

Vuelve a España rebosante de entusiasmo. En el laboratorio de Fisiología de la Junta de Ampliación de Estudios que dirige también *Negrín*, y en colaboración con *Grande Covián*, inicia un trabajo sobre «La dinámica energética del músculo en la insuficiencia suprarrenal experimental». Estudio que será la base de su tesis doctoral.

En 1931 se casa con *Carmen García Covián*, una bella muchacha asturiana como él, de familia acomodada, muy amiga de la suya. Habían coincidido varios veranos en Luarca. Salieron juntos, comprobaron que tenían aficiones comunes, gustos similares. Se casaron en la basílica de Covadonga. *Carmen Covián* fue el único, apasionado amor de *Severo* durante toda su vida. Con ella marcha otra vez a Inglaterra. A Plymouth, a laborar con *Harold W. Dudley* en un trabajo sobre las enzimas. Viven en una modesta casa de huéspedes. *Carmen* acompaña cada día a *Severo* al laboratorio del Instituto de Biología Marina, que está junto al mar. A media mañana dejan los experimentos y corren, los dos, a la playa. A nadar. Fue una de las temporadas más felices de sus vidas. Trabajaron juntos durante ocho inolvidables meses.

— Aprendí unas cuantas técnicas y pude ayudar a *Severo*. — Dice *Carmen*.

Fruto de aquellos estudios sobre «Los músculos de los invertebrados y su contenido en coenzimas», fue un trabajo publicado en una revista, firmado por *Severo Ochoa* y *Carmen Covián*.

— Sí, lo hicimos *Carmen* y yo, bajo la di-

rección del profesor *Dudley* — Confirma, orgulloso, don *Severo*.

— Acabábamos de casarnos — Añade, coqueta, *Carmen*, con su voz suave, que aún conserva un dulce acento asturiano. — A pesar de que mi marido ha trabajado siempre tantísimo, hemos procurado pasarlo muy bien, aprovechar todas las oportunidades.

— Lo que hice de allí en adelante — confiesa *Ochoa* — no hubiera sido posible sin la comprensión, el aliento constante, los acertados consejos de mi mujer, que supo hacer suyos mis anhelos y aspiraciones.

Al cabo de unos meses el matrimonio retorna a España. *Severo* es nombrado Ayudante de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Medicina. Y, en 1933, Profesor Auxiliar. Trabaja también en otro laboratorio que *Negrín* acaba de instalar en la Ciudad Universitaria.

Unas oposiciones a cátedra

Y sobreviene ahora el momento crucial de la existencia de *Severo Ochoa de Albornoz*. Se presenta a las oposiciones a una cátedra de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela. Y es derrotado, «material y moralmente», como refiere *Vega Díaz*, testigo de excepción del lance.

Ochoa, aunque muy joven, no había cumplido los treinta años, concurría a las oposiciones con un «curriculum vitae» impresionante. Con una vida, tras de sí, corta, pero saturada de trabajos científicos, realizados en España y en el extranjero. Con el título de *Privatdozent* otorgado por el Premio Nobel *Meyerhof*. Ante un tribunal idóneo, que tenía por presidente a su maestro *Negrín* y en el que figuraba un miembro de su Escuela, *Hernández Guerra*, colaborador de *Severo*, catedrático desde hacía muy poco tiempo.

Ochoa estaba seguro de obtener la cátedra. En la trínca no atacó a nadie. Tampoco fueron criticadas sus publicaciones. Sus ejercicios de oposición resultaron tan

brillantes como sencillos. Cuando *Severo Ochoa* vio entrar en el aula a los miembros del tribunal para proceder a la votación y observó el gesto «raro, entre hosco y apesadumbrado de su maestro», y el esquivo del hasta hacía unos meses compañero suyo, comprendió que iba a ser derrotado.

Como así fue. Pasados los naturales momentos de desesperación, lo primero que hizo *Ochoa* fue abrazar al que había conseguido la cátedra.

Luego de unos días, superado el doloroso estupor, resolvió seguir trabajando y juró no opositar nunca más a cátedra. Se reafirmó, además, en su decisión de marcharse a estudiar al extranjero.

Don *Carlos Jiménez Díaz*, cordial, abrió las puertas de su Instituto a *Severo Ochoa*. Le nombró Jefe de la Sección de Fisiología del Instituto de Investigaciones Médicas. *Severo*, resentido con su maestro *Negrín*, no volvió a cruzar la palabra con él. Se entregó de lleno a sus nuevos experimentos. Con tal frenesí que casi no se enteró de que había estallado la Guerra Civil. Siguió trabajando, imperturbable, en un edificio de la Ciudad Universitaria. Un día, al fin, se da cuenta de que aquello ya no es un pabellón universitario, sino una Escuela de Instrucción del Ejército Republicano. Y decide irse inmediatamente a otro país. Nada le importa lo que puedan opinar los demás. Ni siquiera le intimida el tener que pasar por el trance, violento, de entrevistarse con su antiguo maestro, el profesor *Negrín*, a la sazón ministro de Hacienda, que puede facilitarle un pasaporte para el extranjero.

Juan Negrín López se emociona.

Se justifica por lo sucedido en las oposiciones, el año anterior. Le abraza.

— Sí, *Severo*, su sitio está en otro lugar. La guerra no es para usted, que debe salvarse de ella. ¿Dónde quiere usted ir?

— A Heidelberg, a Alemania, con *Meyerhof*.

Alemania es una potencia enemiga, que ayuda a los nacionales. Es una petición osada. Mas *Negrín* no duda un momento. Entrega a *Carmen* y *Severo* sendos pasaportes para Alemania.

Y en el primer año de la Guerra Civil, el año del asedio del Alcázar de Toledo, de la entrada de las tropas de *Franco* en Oviedo y Gijón, de la tenaz resistencia de Madrid, *Severo Ochoa de Albornoz* y su esposa, *Carmen García Covián*, abandonan España.

Severo Ochoa y Javier Garau

Javier Garau Armet tuvo, durante largos años, soterrado, el prurito de poder reivindicar, públicamente, algún día, la excelencia de los métodos pedagógicos seguidos en la Residencia de Estudiantes de Madrid. Y de proclamar, a los cuatro vientos, su amistad con hombres tan célebres como *Federico García Lorca*, *Salvador Dalí*, *Gerardo Diego*, *Rafael Méndez*; *Severo Ochoa*.

Pero los años de la posguerra no eran propicios a la defensa de los valores espirituales de la Residencia y de sus famosos huéspedes.

En 1969, sin embargo, el panorama político de nuestro país comienza a cambiar. El ministro de Educación y Ciencia, *José Luis Villar Palasí* redacta una Ley de Reforma de la Enseñanza acorde con los nuevos tiempos y en cuya elaboración participa *Ochoa*.

Javier Garau, presidente por entonces de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, considera oportuno el momento y propone, en sesión extraordinaria, a la Junta de Gobierno de la Corporación, nombrar Académico de Honor de la misma a don *Severo Ochoa de Albornoz*. La propuesta es aprobada por unanimidad. Y, el 3 de junio de aquél mismo año, tiene lugar la solemne sesión de ingreso en la Academia palmesana, de nuestro último Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

Presidió el acto *Javier Garau Armet*, acompañado de autoridades provinciales y locales, representantes de organizaciones sanitarias, la casi totalidad de Académicos Numerarios, algunos Corresponsales, un nutrido público. Los académicos vestían



Severo Ochoa en la Real Academia de Medicina de Palma de Mallorca, el día de su investidura como Académico de Honor.

de frac. Ochoa portaba un traje oscuro. Santiago Forteza Forteza, Secretario General Perpétuo, leyó el acta del nombramiento y, a continuación, penetró en el Salón de Actos el recipiendario, acompañado por los Académicos Numerarios más antiguos; Jaime Escalas Real y Francisco Medina Martí; y de los más modernos,

Bartolomé Mestre Mestre y Gonzalo Aguiló Mercader.

Los asistentes, puestos en pie, tributaron una larga ovación a Severo Ochoa.

En el discurso de bienvenida, Garau no hizo demasiadas referencias a la Residencia de Estudiantes de Madrid. Habló, en cambio, extensamente, de la vocación

científica de *Ochoa* y resumió su vida y su obra.

Severo Ochoa y *Carmen Covián* —dijo— luego de estar en Heidelberg cerca de un año, escapan de nuevo ante la proximidad de la Guerra Mundial y vuelven a Inglaterra, a Plymouth, donde reviven su feliz estancia anterior. Y, después, a Oxford. Allí trabaja nuestro futuro Premio Nobel con sir *Rudolph A. Peters*, sobre el metabolismo cerebral.

En agosto de 1940 la Segunda Guerra Mundial está en su apogeo. La batalla de Inglaterra adquiere caracteres apocalípticos. No cesan los bombardeos aéreos. Y *Severo*, «hombre distinto», «homo theoreticus» de la tipología de *Sprangel*, deja una serie de trabajos por realizar y se va, en barco, con su esposa a los EE.UU. de América, a encontrarse con el matrimonio *Cori, Gertrude (Gertyl)* y *Carl Ferdinand*, dos bioquímicos que, aunque nacidos en Praga, se hicieron súbditos americanos en 1928 y trabajan en la Facultad de la *Washington University Medical School*; en San Luis.

El matrimonio *Ochoa* se hace íntimo amigo de los *Cori*.

Los *Cori*, en 1947, alcanzarán el Premio Nobel, junto con *Houssay*, el sabio argentino que tan honda huella dejara en *Severo Ochoa* cuando su visita a Madrid.

Dos años permanece la pareja *Ochoa* en San Luis. Hasta que se trasladan, ya definitivamente, a Nueva York. *Severo* es nombrado agregado a la *New York University Center*. Y en Nueva York permanecerán muchos años. En aquella Universidad alcanzará el doctor *Ochoa* nuevos puestos; en 1944 es ya Profesor Auxiliar de Farmacología y Bioquímica. En 1946 fue promovido a Profesor y Director del Departamento de Farmacología. En 1952 ocupa el mismo cargo en el Departamento de Bioquímica. Se hace súbdito norteamericano.

Su trayectoria científica está jalonada por la concesión de numerosos premios; medalla *Bewberg*, premio *Mayer*, premio *Borden*. En 1959, en fin, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, que comparte con un antiguo discípulo suyo, muy joven,

Arthur Kornberg, «por sus descubrimientos del mecanismo de la síntesis biológica de los ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos».

Al final de su discurso se refirió *Javier Garrau* a la próxima reforma de la Universidad, que tal vez, mitigara la vieja tristeza, trocada ya en melancolía, de sentir que, también nosotros, podemos hacer Ciencia. Como los demás pueblos.

Y citó aquellos versos, tan «im placables», al decir de *Lain Entralgo*, de *Antonio Machado*:

*¡Ay de la melancolía
que llorando se consuela!*

Severo Ochoa contestó a *Javier* emocionadamente. Le recordó su estancia común en la Residencia de Estudiantes de Madrid, «un Centro inspirador, de disciplina de la inteligencia, de cultivo de la estética, de las Artes, de las Ciencias». «De la que se podía haber hablado mucho más». Recordó a su director, don *Alberto Jiménez Fraud*, «alma de aquella Institución». Comentó, seguidamente la llamada «fuga de cerebros», que no existía ya en España, «curada hacía veinte años de sus heridas». Se puede hablar, únicamente, de «una acción pasiva», de «indiferencia». Pero estos defectos «se solucionarán con la inteligente reorganización de la enseñanza universitaria en curso».

A continuación el Presidente entregó el título de Académico de Honor a don *Severo Ochoa de Albornoz* y le impuso la medalla de la Corporación entre grandes aplausos de la concurrencia.

Colegiado de Honor

El siguiente día, 4 de junio, *Ochoa* fue nombrado Colegiado de Honor de este Colegio Oficial de Médicos de Baleares. Era entonces su presidente *José M.^a del Valle Fité*, quien presentó al sabio investigador asturiano.

Don *Severo*, en esta ocasión, pronunció una lección magistral acerca de, «Acción viral de algunos ácidos nucleicos», que fue seguida con mucha atención por los nu-

merosos médicos asistentes al acto. *Del Valle* entregó a *Ochoa* una placa conmemorativa. Luego se celebró una cena-homenaje de compañerismo, en honor del Premio Nobel «y su distinguida esposa», en el restaurante La Caleta.

El 5 de junio de 1969, en dos automóviles, un reducido grupo de amigos, *Javier Garau* y su hija *Amelia*, *Juan Eugenio Braziš*, *Miguel Llobera*, mi esposa y yo, acompañamos al matrimonio *Ochoa* al Hotel Formentor.

Don *Severo*, la tez cetrina, el pelo blanco, como una aureola, alrededor de su alargada cabeza, la nariz prominente, la frente amplia, el labio inferior grueso y caído, los ojos tristes, viste chaqueta azul, camisa roja desabrochada, pantalones caqui. Calza mocasines de color. Fuma, fuma sin cesar pitillos rubios emboquillados.

Después de comer, escribe, en el libro de oro del Hotel:

«Recuerdo de una deliciosa visita a Formentor, entre viejos y nuevos amigos, todos queridos. Severo Ochoa. 5 de junio de 1969».

En los jardines, rebosantes de flores, nos encontramos con una pareja de enamorados. Ella, muy joven, muy bonita, va vestida a la moda «hippie». Cuál no será nuestra sorpresa al verla abrazada, de repente, al cuello de *Ochoa*. ¡Cómo reían los dos, con qué alegría!

— Es *Alix*, la hija de *Ramón Castroviejo*.

— Nos explica don *Severo*— Acaba de casarse. Somos grandes amigos de su familia. Estamos siempre juntos en Nueva York. *Nosotros no tenemos hijos*.

El 6 de junio, la clase médica, ofreció al Premio Nobel una excursión, en ferrocarril, a Sóller. El convoy salió de Palma a las 4 y media de la tarde. Luego, seguimos viaje al Puerto en un tranvía con jardinera. Tras una merienda, iniciada con una «coca amb verdura», en el Hotel Marisol, volvimos en el mismo tren especial, formado por tres vagones y una locomotora Diesel acabada de estrenar. Efectuamos numerosas paradas en el trayecto de regreso. Para que el ilustre matrimonio contemplara el paisaje y pudiera el Profesor hacer muchas fotografías.

Retornamos, pues, muy lentamente a *Ciutat*. Queríamos prolongar, el mayor tiempo posible, aquél encuentro excepcional. Al día siguiente, a la caída de la tarde, *Carmen* y *Severo* partieron, en avión, rumbo a Madrid, Benidorm, Berna, Nueva York. Y se rompió el hechizo de unas horas irrepetibles.

Veinte años después

En el transcurso de estos veinte años, ¡cuántas cosas han sucedido! Tal vez la más importante de todas ellas sea la de haber aprendido los españoles la lección de la tolerancia.

Muchos de los colegas que vivieron aquellos momentos con *Ochoa* en Mallorca, ya no están entre nosotros. Recordemos, devotamente, los nombres de tres de ellos: *Javier Garau*, *José M.^a del Valle*, *Juan Caldentey*...

En 1986 falleció *Carmen Covián*. Y don *Severo* se encontró anciano y solo. Quedaron atrás sus afanes de investigador, la ilusionada búsqueda de la bioquímica molecular en las más recónditas urdimbres del cuerpo humano. La muerte creó, súbitamente, un vacío en torno a su vida.

Con *Carmen* desaparecía la compañera de tantos años de asendereada singladura científica. Perdían, de pronto, todo su valor los trabajos realizados; los premios, las medallas, los honores.

Algunas esposas de matrimonios sin hijos son, a un tiempo, madres, amantes, hijas; compañeras. Como si con su dedicación al marido quisieran hacerse perdonar su esterilidad.

Cuando murió *Zenobia Camprubí*, *Juan Ramón Jiménez* pidió, «una píldora, un revólver, algo para suicidarse».

Al profesor *Ochoa* le visitan, continuamente, sus antiguos discípulos y los viejos amigos. Procuran distraerle con sus charlas y le ofrecen repetidos testimonios de admiración y cariño. Voces fraternas le invitan, asimismo, con insistencia, a que se refugie en los consuelos de la religión.

Mas, *Severo Ochoa de Albornoz*, agnós-

«In memoriam» al Dr. D. Francisco Medina Martí

Juana María Román
Académico Numerario

Durante meses he sentido su larga ausencia. Su sillón en la Academia permanecía vacío hacía mucho tiempo ya. Su presencia se iba desvaneciendo progresivamente y su figura se difuminaba en el recuerdo, pero su carisma permanecía entre nosotros y su realidad seguía existiendo para todos. Siempre albergamos en lo más profundo el deseo de volver a verle...

... y en las primaveras, cuando su quebrantada salud cobraba el más ténue de los matices, el Dr. Medina, Paco, volvía otra vez a su sillón, siempre majestuoso y cálido.

... una profunda tristeza nos embarga a todos. El ya no volverá. Su sillón quedó desalmado y vacío... Con su caminar firme se adentró en el ignorado camino de la eternidad en un día de primavera...

... y los recuerdos se agolpan...

Le conocí en el año 1962 cuando él era Presidente del Colegio de Médicos. Yo acababa de colegiarme y mi colegiación —la primera femenina del Colegio de Baleares— fue entonces una nota singular que me permitió el conocimiento y el diálogo de su Presidente. Era un hombre carismático, con la firmeza y la seguridad de los hombres libres, con la exquisitez y la «clase» de los señores, con la sencillez y la riqueza humana de los privilegiados. A partir de entonces contó con mi más profunda admiración.



Prestigioso pediatra, nacido en Mallorca en 1905. Licenciado en Medicina en la Universidad de Salamanca. Forjado en el campo de la Pediatría en la escuela madrileña junto al Prof. Garrido Lestache y el Prof. Arce.

Ingresa en la Real Academia de Medicina de Palma en junio de 1945 con su extraordinario discurso «Kalazar infantil en Mallorca».

Una ingente actividad profesional domina su etapa activa. Fue el artífice de la Pediatría balear. Su gran competencia queda reflejada en su labor científica. Es condecorado con la Gran Cruz Civil de Sanidad, Cruz de la Real Orden de Cisneros, Oficial de la Orden de la «Santé Publique» en Francia.

La Academia está de luto. Ha perdido un gran hombre, un profesional auténtico, un luchador carismático... pero sobretodo ha perdido uno de sus Académicos más querido.

Mayo 1989.

Disgren



Bloquea el proceso trombótico



Diseño de J. Marqués

Descripción:

DISGREÑ es un inhibidor de la agregación plaquetaria sintetizado y desarrollado en el Centro de Investigación Uriach, que posee una acusada actividad antitrombótica puesta de manifiesto en la experimentación farmacológica y clínica. La actividad antiagregante y antitrombótica de DISGREÑ constituye la base fisiológica de su eficacia en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades tromboembólicas y de los procesos patológicos originados o que cursan con una hiperactividad de las plaquetas.

Composición:

300 mg de trifusal (DCI) por cápsula.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la **enfermedad tromboembólica** y de todos los procesos patológicos asociados con hiperactividad de las plaquetas. Tratamiento y profilaxis de los **trastornos vasculocerebrales isquémicos** y de sus recidivas. Tratamiento y profilaxis de las **vasculopatías periféricas**.

Prevención de las **trombosis venosas profundas** y de los accidentes trombóticos en el postop-

eratorio de la cirugía vascular periférica y de la cirugía traumatológica.

Situaciones de riesgo trombótico.

Complemento de la terapia anticoagulante en pacientes mal descoagulados.

Hipercogulabilidad.

Posología:

1-3 cápsulas diarias, durante o al final de las comidas.

Dosis preventiva: 1 cápsula diaria.

Dosis de mantenimiento: 2 cápsulas diarias.

Dosis en situaciones de alto riesgo: 3 cápsulas diarias.

Presentaciones:

Disgren 50 cápsulas (P.V.P. 4.677,— ptas.)

Disgren 30 cápsulas (P.V.P. 2.811,— ptas.)

Disgren Envase Clínico 500 cápsulas.

Interacciones:

Potencia a los anticoagulantes, AAS y sulfonilureas. Asociado al dipiridamol se potencia la acción de ambos fármacos.

Contraindicaciones:

Deberá administrarse con precaución en la úlcera péptica y en pacientes con sensibilidad a los

salicilatos. No está demostrada su inocuidad en el embarazo.

Efectos secundarios:

En raros casos molestias gástricas que se evitan administrando el medicamento con las comidas y que ceden con antiácidos.

Intoxicación:

No se han descrito fenómenos tóxicos incluso a dosis de 1.800 mg diarios. En caso de intoxicación accidental los síntomas son: excitación o depresión del SNC, alteraciones circulatorias y respiratorias y del equilibrio electrolítico, hemorragias digestivas y diarreas. Tratamiento con carbón activo, eliminación del fármaco (vómito, aspiración, lavado), prestando atención al equilibrio electrolítico e instaurando tratamiento sintomático.



J. URIACH & Cía, S.A.
Decano Bahí, 59
08026 Barcelona