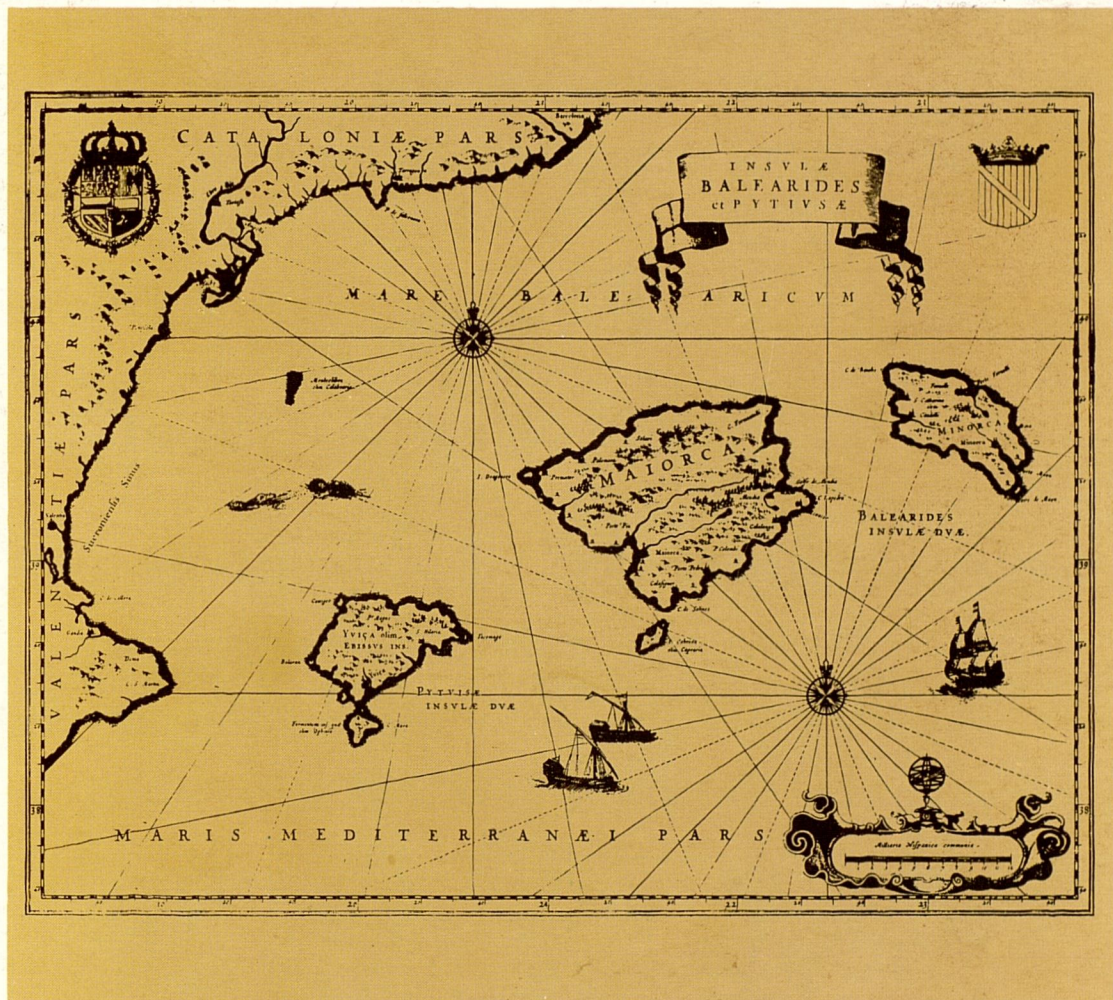


# Medicina Balear

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 8, Número 3-Septiembre/Diciembre 1993



# Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

---

Volumen 8, Número 3

Septiembre/Diciembre 1993

---

**Presidente:**

José Tomás Monserrat

**Director:**

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

**Secretario de redacción:**

José Alfonso Ballesteros Fernández

**Redactores:**

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

**Comité Científico:**

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

CON LA COLABORACIÓN DE LA CONSELLERIA DE SANIDAD DEL GOBIERNO  
DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LAS ISLAS BALEARES

---

**Redacción:**

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



# Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

## SUMARIO

---

- Editorial** **Bartolomé Cabrer Barbosa, nuevo Conseller de Sanitat i Seguretat Social**  
José Tomás Monserrat  
**109**
- Revisión** **Resultados de la mortalidad perinatal en el Pabellón Materno-Infantil del Hospital Son Dureta desde su inauguración en 1978**  
M. Usandizaga, J.M. Román  
**111**
- Revisión** **Pasado, presente y futuro de la gestión sanitaria**  
Julio E. Marco  
**115**
- Original** **Inmunohistoquímica**  
José M.<sup>a</sup> Mas Delgado, Miguel Llompart Ferrer  
**119**
- Original** **Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (I): Estudio clínico y de laboratorio**  
L. Pallarés, I. Usandizaga, A. Payeras  
**127**
- Original** **Cirugía por toracoscopia y videoasistida**  
Carlos Montero Romero  
**134**
- Original** **Tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia**  
Manuel Usandizaga, Neus Moll  
**138**
- Caso clínico** **Codeína en la insuficiencia renal. A propósito de un caso**  
Pilar Lafarga, Capilla Cruz  
**147**

<b>Humanidades</b>	<b>Loa sentimental del pie</b> José M. <sup>a</sup> Rodríguez Tejerina <b>153</b>
<b>Noticias</b>	<b>Nombramiento. El doctor Bernat Nadal</b> <b>155</b>
<b>Necrológica</b>	<b>El Excmo. Sr. Dr. D. Severo Ochoa de Albornoz</b> José M. <sup>a</sup> Rodríguez Tejerina <b>156</b>
	<b>Compañeros desaparecidos. El Muy Ilustre Sr. D. Pedro Aguiló Aguiló</b> José M. <sup>a</sup> Rodríguez Tejerina <b>158</b>
<b>Índices</b>	<b>Índice de artículos. Índice de autores. Índice de materias. Vol. 8, 1933</b> <b>160</b>

# Editorial

## Bartolomé Cabrer Barbosa. Nuevo Conseller de Sanitat i Seguretat Social

En la remodelación del Gobierno de las islas, efectuado el pasado 18 de julio, el Presidente de la Comunidad Balear M.H. Sr. Gabriel Cañellas Fons, nombró Conseller de Sanitat al M.I. Sr. Dr. Bartolomé Cabrer Barbosa, académico numerario de la Real Academia de Medicina.

El nuevo Conseller, que ocupaba el cargo de Director General de Sanidad desde el 11 de julio de 1991, sustituye al Dr. Gabriel Oliver Capó el cual, a lo largo de once años, ha dirigido con eficacia la política sanitaria de la Comunidad, ha diseñado un proyecto a seguir, ha favorecido la divulgación de los avances e innovaciones médicas y ha apoyado incondicionalmente a nuestra revista *Medicina Balear*.

Bartolomé Cabrer Barbosa (Palma, 19 septiembre 1943) estudió Medicina en Barcelona (1961-1967) donde obtuvo el grado de licenciado con la calificación de sobresaliente (1967) y el de doctor con la tesis *Bioquímica de los líquidos pleurales y su valor diagnóstico*, que mereció un sobresaliente *cum laude* (1976). Especialista en Medicina Interna y en Aparato Respiratorio (1970) ha desempeñado, entre otros, los cargos de jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Son Dureta, jefe de Estudios, Presidente de la Comisión de Docencia y presidente del Comité de Expertos para el SIDA.

Tras una fecunda etapa de investigación científica sobre hepatología y enfermedades sistémicas el Dr. Cabrer Barbosa fue

elegido Académico Numerario de esta Real Academia de Medicina (1983) en la que ingresó con un documentado discurso titulado *Geriatría, una nueva especialidad* (24 noviembre 1984).

Al conocer nuestra Real Academia su nombramiento de Conseller, la Junta General del 6 de julio, le rindió un homenaje de admiración y le entregó una placa conmemorativa de la efeméride y, a la vez, le deseó toda clase de éxitos en el nuevo cargo.

El Dr. Bartolomé Cabrer, tras emocionadas palabras de agradecimiento, expuso, brevemente, su futuro programa de actuación al frente de la Consellería que piensa basar en potenciar la Dirección General de Acción Social y la de Consumo y crear una Secretaría General Técnica.

Esta será la base del nuevo modelo de prestación sanitaria para la Comunidad pues de ella dependerá el *Servicio Balear de la Salud*, organismo autónomo que coordinará las funciones asistenciales y de promoción sanitaria incluyendo la salud laboral, la mental y la atención a grupos de riesgo.

A partir del *Servicio Balear de la Salud* se iniciará un nuevo modelo sanitario asistencial que incluirá:

1. Separar financiación de prestación de servicios.
2. Establecer un mercado interno que posibilite la elección de la atención sanitaria.
3. Posibilidad de utilizar fórmulas de derecho privado en la contratación.

4. Transformar a medio y a largo plazo, el personal estatutario y funcional en personal laboral.

Para el nuevo Conseller el *Servicio Balear de la Salud* nace con voluntad integradora y espera sea un instrumento de control para que la financiación sea pública y universal la prestación, que se proveerá mediante empresas de derecho público sometidas a derecho privado.

Al tiempo que damos las gracias al Conseller saliente Dr. Gabriel Oliver Capó por la ayuda prestada, deseamos toda clase de éxitos a quien comparte, desde 1984, las tareas de esta Real Academia de Medicina.

José Tomás Monserrat  
— Presidente —



# Resultados de la mortalidad perinatal en el Pabellón Materno-infantil del Hospital Son Dureta desde su inauguración en 1978

M. Usandizaga (\*), J.M. Román (\*\*)

En los momentos actuales, no puede negarse la necesidad de evaluar los resultados de la atención médica que se presta. Los grandes hospitales, precisamente por el impacto que su magnitud provoca en la comunidad a la que sirve, son objeto de particular atención de usuarios, medios de comunicación y responsables políticos y sanitarios. Bajo esta óptica, debería existir una sistemática de evaluación continua de los resultados asistenciales, que respondiera a las tres preguntas clásicas de una auditoría: ¿Qué creemos que estamos haciendo? ¿Qué estamos haciendo realmente? ¿Cómo podemos mejorar lo que estamos haciendo?<sup>1</sup>.

En el campo de la Ginecología son todavía muy pocos los esfuerzos para auditar resultados y hasta resulta difícil plantearse indicadores útiles, en parte porque los resultados de muerte, utilizados en otras especialidades quirúrgicas, son inusuales en Ginecología, y en parte porque algunos tan interesantes como la estancia media postoperatoria o la proporción de interven-

ciones ambulatorias, pueden ser difíciles de interpretar. En cambio en Obstetricia hace muchos años que se recoge y se publica información sobre resultados, tanto de servicios aislados como de grupos de hospitales. Los dos indicadores que se manejan con mayor frecuencia son la mortalidad materna y la mortalidad perinatal. La mortalidad materna se define como el número de muertes maternas de causa relacionada con el embarazo, el parto o el puerperio, por cada mil nacidos vivos<sup>2</sup>. La tasa de mortalidad perinatal, clásicamente se ha calculado dividiendo el número de recién nacidos muertos al nacer o durante los 7 primeros días de vida, por todos los recién nacidos, vivos y muertos, con 1.000 g o más de peso al nacer, expresada por mil nacidos y durante el tiempo considerado. La mejoría de la supervivencia de los recién nacidos con menos de 1 kilo de peso al nacer, hace que en los últimos tiempos se tienda a ampliar el concepto de mortalidad perinatal incluyendo los recién nacidos con 500 g o más de peso al nacer y los fallecidos durante los primeros 28 días de vida<sup>3</sup>. Dado que es frecuente encontrar resultados expresados de las dos formas, diferenciaremos a la pri-

---

(\*) Servicio de Obstetricia y Ginecología.

(\*\*) Servicio de Pediatría.

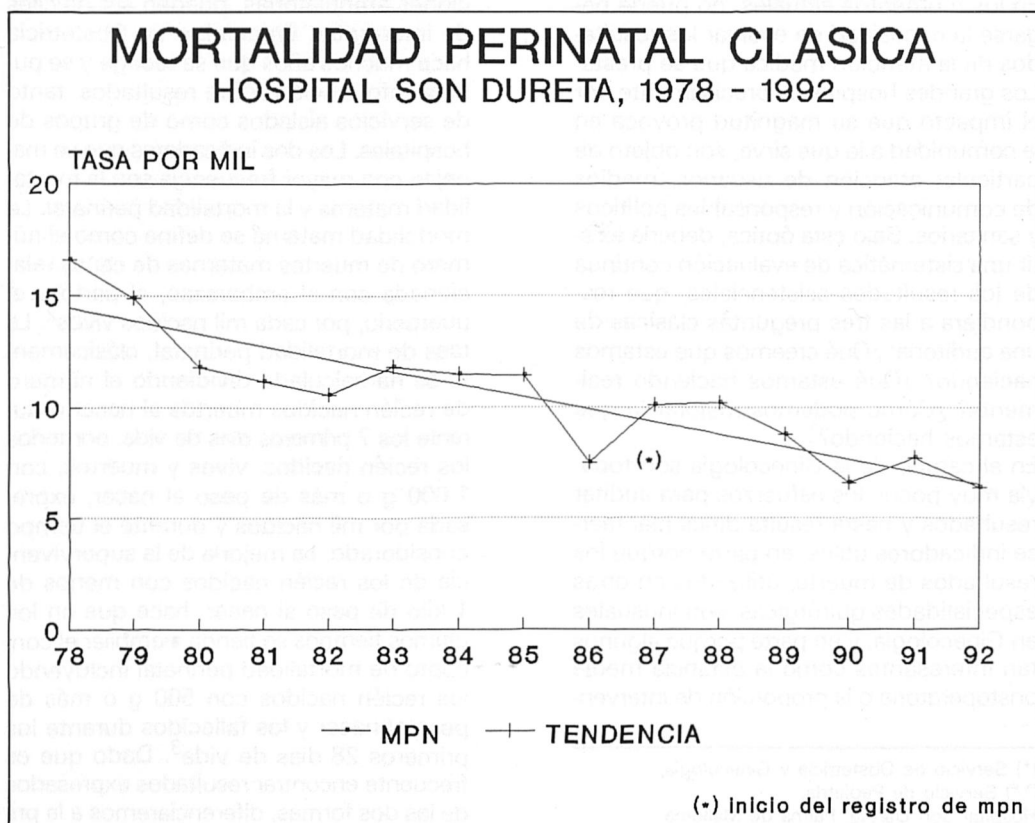
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

mera como Tasa de Mortalidad Perinatal Clásica y a la segunda como Tasa de Mortalidad Perinatal Ampliada.

En los países de nuestro entorno, la mortalidad materna es un acontecimiento absolutamente excepcional y datos significativos son difíciles de obtener de un único hospital, mucho más si tenemos en cuenta que, en la actualidad, prácticamente ningún hospital español atiende a más de 5.000 partos al año. En cambio, la mortalidad perinatal es el mejor indicador de la calidad de la asistencia obstétrica y neonatal, por varias razones: 1) Se trata de un indicador muy sensible, es decir mide adecuadamente aquello que pretende medir, en este caso la adecuada asistencia al embarazo, parto y al neonato. 2) Es un indicador de recogida fácil y económica; todas las salas de parto disponen de un libro, con carácter de registro oficial, en el que constan los datos que interesan para la elab-

boración del indicador, y la recogida de información se realiza de forma exhaustiva y fidedigna. 3) El análisis de los datos puede hacerse de forma no excesivamente compleja, aún sin técnicas informáticas. 4) Las características anteriores hacen que este indicador esté casi universalmente extendido y con una amplia historia de uso, por lo que se dispone de «estándares» de comparación adecuados para cada tipo de hospital (de referencia o comarcal, docente o no, comunidades de mayor o menor renta per cápita, etc.). En resumen, en el campo de la Obstetricia se dispone de un indicador muy sensible, económico, fiable y con «estándares» de comparación aceptados, para auditar la calidad de la asistencia que un Servicio de Obstetricia presta a su Comunidad<sup>4</sup>.

En esta perspectiva, nos ha parecido oportuno, cuando se han cumplido 15 años de funcionamiento de la Maternidad del Hos-



pital Son Dureta, comunicar la evolución de la Tasa de Mortalidad Perinatal, desde su inauguración en 1978 hasta la actualidad. En la figura 1 se representa la evolución de la Mortalidad Perinatal Clásica en estos 14 años; en la tabla 1 se recogen todos los datos necesarios para su cálculo. No hemos utilizado la Mortalidad Perinatal Ampliada por dos razones: 1) No se inicia la recogida de información sobre fetos nacidos con menos de 1.000 gramos hasta mediados de 1987 y 2) La Mortalidad Perinatal Ampliada todavía no se ha generalizado en nuestro país, por lo que la Clásica permite realizar mejor las comparaciones con otros Hospitales.

En la figura se observa una clara tendencia a la disminución de la mortalidad, hasta alcanzar unos niveles comparables a los de otros grandes hospitales españoles de referencia<sup>5, 6, 7</sup>. En un período largo de tiempo como el recogido en este estudio,

es muy difícil saber cuáles son los hechos que más han podido influir en la disminución del número de muertes perinatales; con objeto, tanto de conocer mejor estos hechos como de garantizar una recogida de datos fiables, en 1987 se creó un registro exhaustivo de muertes perinatales en nuestro Servicio, en el que se recoge información en todos los casos de exitus, sobre los factores de riesgo asociados a la mortalidad perinatal (económicos, sociales, culturales, etc.) y las posibles causas próximas (anteparto, intraparto, postparto) de la muerte perinatal. No obstante, y aún sin saber el peso exacto que factores tales como la mejoría en el nivel de renta y cultura de nuestra sociedad, acaecido en los últimos lustros, pueden tener en esta disminución, resulta satisfactorio comprobar cómo los esfuerzos humanos y técnicos, progresivamente mayores, se asocian a unos mejores resultados.

**TABLA I**  
**DATOS NECESARIOS PARA EL CÁLCULO DE LA TASA DE MORTALIDAD PERINATAL CLÁSICA (MPNC)**

<i>Año</i>	<i>Exitus</i>	<i>Total RN</i>	<i>Tasa MPNC por mil</i>
1978	76	4.553	16,60
1979	69	4.628	14,90
1980	56	4.745	11,80
1981	56	4.627	11,20
1982	43	4.332	10,60
1983	48	4.426	11,84
1984	50	4.325	11,50
1985	49	4.275	11,46
1986	34	4.547	7,47
1987(*)	47	4.647	10,11
1988	46	4.498	10,22
1989	40	4.560	8,77
1990	30	4.556	6,58
1991	35	4.540	7,70
1992	27	4.243	6,36

Hospital Son Dureta.

(\*) Inicio del Registro de Mortalidad Perinatal.

**Bibliografía**

1. Barron SL. Audit in Obstetrics, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 1065-1066.  
 2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. 2ª Ed. Madrid. 1991.  
 3. Chiswick ML. Commentary on current World Health Organization definitions used in perinatal statistics. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1986; 93: 1236-1238.  
 4. Block BS. Evaluating the quality of perinatal health care. *Am. J. Perinatol.* 1990; 7: 146-153.

5. Fernández Sanguino L, Usandizaga JA, González A. Mortalidad Perinatal en el año 1988 en el Hospital Maternal «La Paz» de Madrid. *Actual Obstet. Ginecol.* 1988; 1: 33-39.  
 6. Sacristán A, Hernández García JM, Jiménez JS, Gozávez A, Martínez V, Siles C, Rodríguez Peralto J, de la Fuente P. Mortalidad Perinatal en el Hospital Materno Infantil «12 de Octubre» en los años 1985-1989: etiología *Actual Obstet. Ginecol.* 1990; 2: 337-345.  
 7. Bennassar M, Gijón L, Juncosa N, Usandizaga M. Mortalidad Perinatal en el Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca en el año 1989. *Med. Bal.* 6: 1, 6.

MORTALIDAD PERINATAL CLASICA  
 HOSPITAL SON DURETA PALMA DE MALLORCA 1989

TABLA I  
 DATOS REZE BARBOS PARA EL CUADRO DE LA TABLA DE MORTALIDAD PERINATAL CLASICA

Edad	Nº de Embarazos	Nº de Partos	Nº de Muertes	% de Muertes
15-19	100	100	10	10%
20-24	150	150	15	10%
25-29	200	200	20	10%
30-34	250	250	25	10%
35-39	300	300	30	10%
40-44	350	350	35	10%
45-49	400	400	40	10%
50-54	450	450	45	10%
55-59	500	500	50	10%
60-64	550	550	55	10%
65-69	600	600	60	10%
70-74	650	650	65	10%
75-79	700	700	70	10%
80-84	750	750	75	10%
85-89	800	800	80	10%
90-94	850	850	85	10%
95-99	900	900	90	10%
TOTAL	4500	4500	450	10%

# Pasado, presente y futuro de la gestión sanitaria (\*)

Julio E. Marco

Aunque la intención de apoyo a los miembros de la comunidad, en caso de enfermedad o infortunio, puede ser tan antigua como la propia solidaridad o la caridad, tenemos que esperar hasta finales del siglo XIX para encontrar el genuino antecedente social de los actuales sistemas de previsión. Probablemente podría considerarse que ese primer eslabón lo constituyó el Sistema Administrativo Zemstvo implantado por el zar Alejandro II en 1864 tras la abolición de los siervos.

Al final del pasado siglo se desarrollaron los gérmenes de muchas de las ideas que cristalizarían luego, en ocasiones en violenta contraposición, a lo largo del actual. Una de las teorías que ha suscitado la aceptación por parte de amplios colectivos ha sido la del Estado del Bienestar. El canciller Von Bismarck lee en 1881 una carta de manifestación de intenciones del Emperador en el parlamento alemán y poco después se desarrolla la política social en la mencionada línea del Estado del Bienestar que conduce en 1883 a la aprobación de la ley del Seguro Obligatorio de Enfermedad.

En España, la amplia actividad normativa de la regencia (Código Civil, de Comercio, etc.), tiene su continuidad con el joven nacido rey, Alfonso XIII, y en 1908 se crea el Instituto Nacional de Previsión, institución que, con algunas modificaciones, se ha mantenido prácticamente hasta el presente.

En Gran Bretaña, en 1911 la *Law Com-*

*mission* establece las bases del sistema asistencial. Francia se incorpora algo más tarde, en 1930 al seguro de enfermedad. Tras la segunda guerra mundial en Europa y la Civil en España, aparecen cambios legislativos relativos a la salud. Así en 1942 se crea el Seguro Obligatorio de Enfermedad en España, y poco después el *National Health Service* británico. En 1948 se crea la Organización Mundial de la Salud, absorbiendo instituciones previas dedicadas a actividades afines a la salud.

Sentadas así, sucintamente las bases legales de las prestaciones en caso de infortunio en los países de nuestro entorno, no debemos ir más allá sin antes destacar que al considerar la salud desde el punto de vista colectivo y no individual, es decir al plantearse a través del estado una actividad sanitaria con enfoque social, el planteamiento obligado es analizar los factores que determinan el nivel de salud de la comunidad.

Ya es bien conocida la dificultad para definir y medir la salud, pero existen ya gran número de indicadores, cuya utilización combinada proporciona informaciones de extraordinario interés en la planificación sanitaria. Sorprendentemente y dado el enfoque tradicionalmente asistencialista de la sanidad, numerosos estudios reiteran, señalan la preeminencia de otros factores no asistenciales en el nivel de salud de la comunidad. Señalaremos a continuación algunos de los factores más destacados. Evidentemente la biología es un factor decisivo en el nivel de salud. Es de sobra conocido como ya en la antigüedad determinadas personas permanecían indemnes

---

(\*) Conferencia pronunciada el 25 de mayo de 1993 en la Real Academia.

ante epidemias devastadoras. También se ha acreditado la longevidad en salud de determinadas comunidades. El hecho biológico queda por tanto reseñado, por más que nada se pueda hacer por el momento para modificarlo. El factor crucial en la salud de una comunidad ha demostrado ser el nivel económico y social, con las implicaciones en el entorno correspondientes. Cuando determinados colectivos y minorías en los EEUU presentan en sus estadísticas el homicidio y el suicidio como causas destacadas de mortalidad de adolescentes, es evidente que la mejora de ese indicador no pasa por mejorar la asistencia sanitaria, que es de alto nivel en el país, sino por mejorar las condiciones de esas comunidades de los ghettos. La relación entre indicadores socioeconómicos y sanitarios ha quedado establecida reiteradamente en numerosos estudios, incluyendo uno del autor (véase figura en apéndice). De todos los trabajos en este sentido, cabe destacar por su rigor científico y estadístico y por el gran número de países incluidos y el hecho de incluir 200 variables, la publicación de Robert Grosse y Barbara Perry (Health Policy and Education 1982). La renta per cápita y la alfabetización se presentan reiteradamente como factores que se relacionan fuertemente con la salud.

Otro aspecto importante a considerar es el ambiental incluyendo contaminantes y aspectos psicosociales, y el relacionado con las conductas (drogas, tabaquismo, alcoholismo, etc.), muy relacionado con el anterior.

Todavía tenemos que considerar otro factor antes que la asistencia sanitaria y es la educación sanitaria. La demanda sanitaria depende en gran medida de la educación de la población, y también la aplicación de las medidas preventivas o tendentes a la recuperación de la salud. Dos datos pueden ser ilustrativos en este sentido. Una campaña de planificación familiar desarrollada en la India, explicando el método Ogino mediante un disco de colores señalando las diferentes fases del período resultó en un gran fracaso, al utilizar las mujeres

el disco como amuleto con la creencia de que les evitaría el embarazo. En África, resulta a veces imposible evitar que el enfermo se tome toda la prescripción de golpe, pues una vez convencido el paciente de la bondad del antibiótico o fármaco que sea, no alcanza a entender el por qué de su administración en pequeñas cantidades. Las figuras que se adjuntan señalan los porcentajes en los que se estima que influyen los distintos factores en la salud, y los de los recursos económicos empleados a cada respecto.

Siguiendo a Milton Terris (Foro Mundial de la Salud, 1, 93, 1980), podemos clasificar los sistemas asistenciales en sistemas de asistencia pública (beneficencia), sistemas de seguridad social (caja de aportaciones), sistemas nacionales de salud (impuestos) y mixtos. Todos ellos se enfrentan a un incremento de la demanda sanitaria que conduce a un gasto sanitario

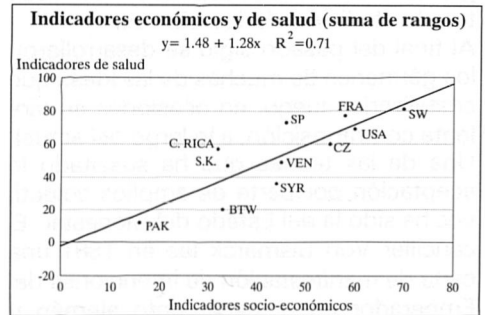


Figura 1. Relación de factores económicos y de salud. Trabajo del autor.

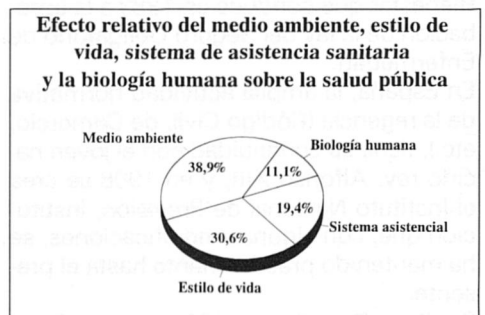


Figura 2. Fuente: Lalonde M. A New perspective on the Health of Canadians. Ottawa: Office of the Canadian Minister of National Health and Welfare Abril 1974.

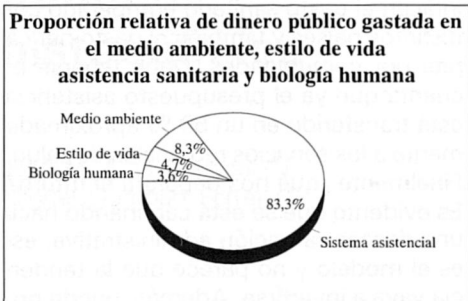


Figura 3. Fuente: Lalonde M. *A New perspective on the Health of Canadians*. Ottawa: Office of the Canadian Minister of National Health and Welfare Abril 1974.

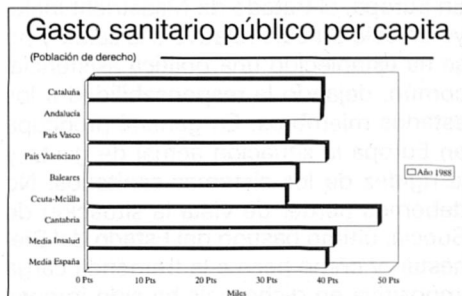


Figura 6. Gasto sanitario público por Comunidades Autónomas. Fuentes: Ministerio de Sanidad y Consumo/INSALUD. Anuario Estadístico 1988.

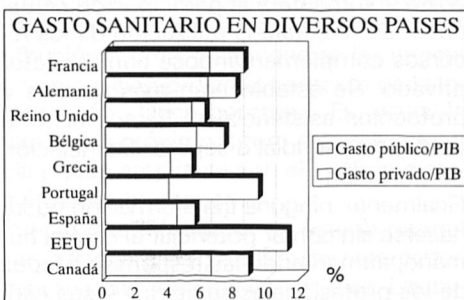


Figura 4. Proporción del PIB en gasto sanitario de determinados países. Fuente OCDE Care Data File 1989.

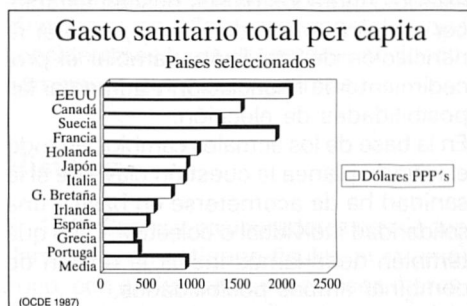


Figura 7. Gasto sanitario total per cápita en determinados países. Fuente: OCDE Health Care Data File. Paris 1989.

### FUENTES DE INGRESO DEL PRESUPUESTO ASISTENCIAL 1993

#### ESPAÑA

Impuestos	70.7%
Ministerio Sanidad	0.2%
Cotizaciones de S.S.	27.8%
Ingresos de Terceros	0.7%
Amortizaciones	0.6%
<b>Total (100%)</b>	<b>2.632.263 millones</b>
Presupuesto asistencial ISM	10.880 millones
Presupuesto de Mutualidades	73.585 millones
Diferencias de consolidación	[429] millones
<b>Total Asistencia pública</b>	<b>2.716.300 millones</b>

Figura 5. Fuentes de financiamiento de la asistencia sanitaria. Fuente: P. Presupuestos de la Seguridad Social. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.

creciente, condicionado por el envejecimiento de la población, el desarrollo de nuevos servicios y tecnología, la mejora del nivel de vida y el desarrollo social. La victoria frente a enfermedades, hasta hace poco mortales, transforma al afectado en un demandante crónico de servicios, a ve-

ces de alto costo (tal es el caso de la insuficiencia renal con respecto a la diálisis, de determinadas hemopatías, etc.). La presión del gasto por un lado, y la conciencia social por otro, estimulan en el momento presente cambios innovadores en muchos países. Es de actualidad la febril actividad de la primera dama de los EEUU, país en el que pese a haber un sentimiento mayoritario de solidaridad en la atención sanitaria, 39 millones de ciudadanos se encuentran sin cobertura y un número superior con cobertura francamente insuficiente, mientras que el gasto sanitario se sitúa en torno al 14 % del PIB. No obstante los esfuerzos de Hillary Clinton, parece difícil que los norteamericanos estén dispuestos a incrementar mucho más el gasto y, difícilmente, en un país con un alto nivel de individualismo a disminuir sus actuales prestaciones individuales.

En Europa, el tratado de Maastricht incluye un solo artículo relativo a la salud y no se ha establecido una política asistencial común, dejando la responsabilidad a los estados miembros. En general preocupa en Europa la situación actual de gasto y la rigidez de los sistemas sanitarios. No debemos perder de vista la situación de Suecia, último bastión del Estado del Bienestar, y cómo pese a la tremenda carga impositiva en dicho país ha sido imposible seguir la espiral alcista del gasto público, dando como resultado la caída del gobierno, y con ello de la filosofía del *papá estado*. Ahora los países buscan establecer un cierto mercado interno, separar financiación de provisión, cambiar el procedimiento de financiación y aumentar las posibilidades de elección.

En la base de los actuales cambios en todo el mundo planea la cuestión clave de si la sanidad ha de acometerse en base a una solidaridad individual o colectiva. Creo que también deberíamos incluir la opción de combinar ambas posibilidades.

Volviendo a España, la tabla que se adjunta señala la estimación del presupuesto sanitario para 1993. Los cuadros siguientes

indican el gasto sanitario comparado con distintos países y también el gasto per cápita por comunidades. Debe tenerse en cuenta que ya el presupuesto asistencial está transferido en un 50 % aproximadamente a los servicios regionales de salud. Finalmente ¿qué nos deparará el futuro? Es evidente que se está caminando hacia una descentralización administrativa, ese es el modelo y no parece que la tendencia vaya a invertirse. Además, puede preverse un aumento de la competitividad, con una remuneración más flexible y en función de la capacidad. Los profesionales adquirirán sin duda mayor noción del coste y aumentará la participación ciudadana. Se mejorará la utilización de los recursos complementándose con el sector privado. Se establecerán más normas y protocolos asistenciales. Parece clara la tendencia mundial a separar financiación de provisión.

Finalmente, ninguna transformación podrá hacerse sin contar potenciar el capital humano, aumentando las responsabilidades de los profesionales sanitarios y sus estímulos. Tampoco podrán lograrse adelantos sin considerar una atención integral e incluir los aspectos sociosanitarios.



# Inmuno- histoquímica

José M. Mas Degano (\*)  
Miguel Llompart Ferrer (\*)

## Introducción

La Anatomía Patológica tiene como método de trabajo la observación macro y microscópica de los órganos enfermos. El patólogo realiza una valoración de la distribución, forma, y cantidad de los constituyentes, siempre en el contexto de la información clínica oportuna. Es probable que en un próximo futuro esta metodología pueda ampliarse con el análisis matemático de la imagen.

Puesto que los tejidos en estado natural son transparentes, deben ser coloreados para su observación microscópica. Las tinciones consideradas como clásicas, utilizan sustancias que actúan estableciendo enlaces físicos y químicos hacia componentes tisulares afines. En general, son poco específicas y, salvo algunas excepciones como las histoquímicas, son de poca ayuda en el amplio campo de los integrantes proteicos.

La Inmunohistoquímica es precisamente la técnica que permite la identificación selectiva de sustancias en los tejidos, localización y cuantía. Ha abierto para la Anatomía Patológica unas posibilidades equivalentes a las que en su día se abrieron con el uso de la microscopía electrónica dando lugar a la mayor revolución de la especialidad en los últimos 50 años<sup>1</sup>. En el presente trabajo trataremos de exponer las posibilidades que la Inmunohistoquímica ofrece en la actualidad cara al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Los fundamentos teóricos

deben ser comprendidos y algunos condicionantes mayores conocidos por el clínico, dado que exigen su colaboración. Pasaremos por alto los aspectos puramente técnicos y aquellos experimentales que consideramos fuera del entorno socioeconómico en que nos movemos.

## Historia

En 1942 Coons y colaboradores consiguen demostrar un antígeno tisular, el neumococo, con anticuerpos específicos marcados con una sustancia fluorescente<sup>2</sup>. Las limitaciones técnicas impiden durante muchos años la divulgación del sistema en Anatomía Patológica, quedando en la práctica restringido al campo de la patología renal.

En 1966 Nakane y Pierce utilizan con éxito la peroxidasa de rábano como marcador enzimático<sup>3</sup>.

En 1970 Sternberger describe la técnica de PAP y se inicia una rápida progresión<sup>4</sup>. En 1972 Milstein y Kohler producen los primeros anticuerpos monoclonales y en 1977 Heggerens y Ash la técnica de avidina-biotina. Desde entonces el avance ha sido continuo en la mejora y estandarización de cada uno de los pasos metodológicos.

En la actualidad contamos con una población de anticuerpos en constante desarrollo, estable y de alta especificidad. La técnica, de gran potencia de demostración, está suficientemente estandarizada, con progresivos niveles de reproductibilidad y limitaciones cada día menores. Incluso se inician sistemas de cuantificación objetiva.

---

(\*) Servicio de Anatomía Patológica. Clínica Rotger. Palma de Mallorca.

## Fundamentos técnicos

La Inmunohistoquímica tiene por objeto la identificación de componentes biomoleculares presentes en los tejidos por medio de reacciones AG-Ac realizadas «in situ»<sup>5</sup>. Haciendo referencia exclusivamente a la Inmunohistoquímica enzimática podemos establecer tres niveles en el proceso:

### A) Reacción antígeno-anticuerpo

Es la etapa crucial del sistema. En ella se establece la unión específica del antígeno, o mejor, el determinante antigénico de la molécula a identificar y el anticuerpo correspondiente.

El antígeno puede ser cualquier molécula capaz de inducir una respuesta inmunogénica, bien sola o unida a otras macromoléculas o haptenos. Dependiendo de sus características fisicoquímicas y su localización en los tejidos, los antígenos varían en solubilidad, estabilidad térmica, afinidad en reacciones, etc. Todos estos parámetros deben ser tenidos en cuenta durante los procesos de fijación y procesamiento del tejido para asegurar la integridad y accesibilidad adecuada de los determinantes antigénicos.

El otro componente de la reacción es el anticuerpo. Utilizamos los fragmentos Fab y Fab2 de las inmunoglobulinas, casi siempre IgG. Según la manera de obtenerlos distinguimos entre anticuerpos policlonales y monoclonales.

Los anticuerpos policlonales se obtienen por inmunización de un animal, casi siempre conejo, con el antígeno purificado. El resultado es una mezcla de anticuerpos específicos contra diferentes determinantes antigénicos de la molécula. La ventaja principal de su uso reside en que al ser capaces de reconocer varios epitopos distintos, es suficiente que alguno de ellos mantenga su integridad para obtener resultados favorables. Por el contrario este tipo de sueros exige complicadas técnicas de purificación para evitar la presencia de

anticuerpos naturales inespecíficos contaminantes. También pueden aparecer reacciones cruzadas frente a radicales similares presentes en el tejido.

Los anticuerpos monoclonales se obtienen a partir de células de mieloma de ratón fusionadas con células B humanas o de un animal, productoras del anticuerpo deseado (hibridomas). De esta manera se consigue una población celular de crecimiento indefinido productora de un solo anticuerpo específico. Estos son de extrema pureza, afinidad y avidéz, pero su uso exige un exquisito cuidado en el tratamiento del tejido para evitar que se altere el único determinante a reconocer. De forma general son los anticuerpos más recomendables y con los que se obtienen mejores resultados.

### B) Sistema de amplificación

Son sistemas de expansión de la señal obtenida, de tal forma que por cada molécula de anticuerpo fijado al antígeno tisular pueda obtenerse muchas otras de marcador, que permitan alcanzar el nivel de resolución del microscopio óptico.

Existen diferentes métodos como los de PAP, ABC, proteína A, etc., con numerosas variaciones<sup>6</sup>, siendo los más utilizados aquellos que emplean un anticuerpo secundario modificado de la manera adecuada. En determinadas situaciones, en las que se supone suficiente cantidad de antígeno en el tejido, puede prescindirse del sistema, como en la inmunofluorescencia directa.

Nosotros atendiendo a razones de sensibilidad, costo y estandarización utilizamos en todas nuestras técnicas el método puesto a punto por Hsu y colaboradores en 1981 basado en la Avidina-Biotina<sup>7</sup>. La avidina es una glicoproteína básica que tiene la característica de poseer una extraordinaria afinidad por la biotina, vitamina distribuida ampliamente en los tejidos de los mamíferos. Cada molécula de avidina puede unirse a cuatro moléculas de biotina. Además la biotina puede ser

conjugada con el fragmento Fc de las Inmunoglobulinas y la avidina con enzimas, fluorocromos, etc. Estos procesos de conjugación no afectan su afinidad mutua ni alteran significativamente la actividad de anticuerpos y enzimas.

De esta forma el sistema de expansión queda como sigue:

Sobre el anticuerpo primario unido al antígeno tisular se incuba un anticuerpo policlonal biotinizado, específico para inmunoglobulinas del animal productor del primer anticuerpo. Es de esperar que varias moléculas de este anticuerpo reconocen diferentes epitopos del primario. A continuación se incuba el sistema con complejos preformados de avidina-biotina-enzima. Estos complejos han sido preparados en exceso relativo de avidina por lo que poseen zonas libres de unión que se pueden unir a la biotina del anticuerpo secundario. El resultado es una cadena ramificada de uniones específicas en las que por cada molécula de anticuerpo primario fijado al tejido se obtienen múltiples de enzima.

### **C) Demostración visual. Cromógenos**

En este nivel se consigue que las moléculas de enzimas ya fijadas al tejido tomen coloración y puedan ser observadas al microscopio.

La enzima más utilizada en los diferentes sistemas es la peroxidasa de rábano. También se utilizan la glucosa oxidasa y la fosfatasa alcalina, esta última cada vez con mayor asiduidad<sup>8</sup>. Sea cual fuere, se la hace reaccionar con un sustrato particular en presencia de cromógeno. La enzima y el sustrato forman un complejo que reacciona con el cromógeno, oxidándolo y haciéndolo insoluble, con lo que se logra su fijación estable en el tejido. De esta forma hemos conseguido cantidades suficientes de sustancia coloreada y estable en el lugar de localización del antígeno y por tanto la técnica está concluida.

Nosotros utilizamos la peroxidasa y fosfatasa alcalina y como cromógeno la diaminobencidina y el rojo rápido.

Entre las diferentes posibilidades existen razones que nos han llevado a diseñar nuestra técnica tal y como la utilizamos: Hemos escogido un sistema de reconocida sensibilidad, acoplable al esquema rutinario del laboratorio y que no requiere inversiones tecnológicas significativas para su puesta en marcha.

Se utilizan reactivos biológicos de precio elevado, con limitaciones de mantenimiento y caducidad. Consideramos por tanto imprescindible presupuestar el consumo previsto para cada uno de los anticuerpos, atendiendo al tipo de patología más frecuente en el laboratorio.

Preferimos anticuerpos monoclonales. Mantenemos algunos policlonales que nos dan mejor rendimiento sin problemas de fondo o inespecificidad.

Los de uso más frecuente los adquirimos prediluidos. Son de costo ligeramente superior pero facilitan sensiblemente el trabajo y disminuyen las posibilidades de error.

Desechamos aquellos que exigen tratamientos muy especializados fuera de la rutina del laboratorio. Tampoco utilizamos los que tienen excesivas limitaciones de caducidad o mantenimiento.

Salvo en programas concretos de estudio sólo nos proveemos de aquellos aplicables con un mínimo de frecuencia y que aporten mejoras tangibles al diagnóstico. Uno de los problemas prácticos actuales viene dado por la avalancha de anticuerpos nuevos que constantemente se comercializan. Algunos de ellos son tan selectivos que sólo se utilizan en situaciones excepcionales, mientras que otros no están suficientemente caracterizados demostrando en breve plazo una insuficiente precisión<sup>9</sup>. Incorporamos un sistema de amplificación universal independiente del tipo de anticuerpo primario. Simplifica el conjunto, disminuye equivocaciones y rebaja el stock de reactivos almacenados.

Estas directrices técnicas deben ir acompañadas de una indicación de uso racio-

nal. Es de responsabilidad del patólogo solicitar los anticuerpos que en el caso en cuestión tengan poder discriminante, tener en cuenta las limitaciones circunstanciales de los que desee utilizar y sobre todo saber valorar los resultados dentro del contexto en estudio. De otra forma corre el riesgo de llegar a situaciones equívocas e incluso cometer errores diagnósticos graves<sup>10</sup>. Es por esto por lo que en los servicios más cualificados del mundo se ha creado la figura de Patólogo especialista en Inmunohistoquímica, encargado de todo aquello referente a la indicación, uso e interpretación del método. En cuanto al clínico también juega un papel original. Numerosas indicaciones de la Inmunohistoquímica deben ser sugeridas por el internista ante una sospecha diagnóstica. Más aún, el clínico puede biopsiar un órgano exclusivamente para investigar la presencia de una determinada sustancia en un tejido morfológicamente no alterado. De esta forma la Inmunohistoquímica se sale del entorno exclusivo de la Anatomía Patológica, formando parte del armamentarium diagnóstico del clínico. Con todo ello la Inmunohistoquímica ha demostrado proporcionar una relación costo/rendimiento excelente.

## **Inmunohistoquímica en patología diagnóstica**

La Inmunohistoquímica aporta a la Anatomía Patológica mayor precisión diagnóstica y añade información de interés pronóstico o terapéutico. Resulta fundamental en tres apartados:

- I. Patología tumoral.
- II. Enfermedades de patogenia inmune.
- III. Enfermedades infecciosas.

### **I. Patología tumoral**

Es sin duda el campo de mayor desarrollo y a él nos referiremos preferentemente. Pueden valorarse diferentes aspectos:

A) Identificación celular de estirpe. Fenotipo morfofuncional.

La identificación celular precisa es básica en cualquier situación. Los diferentes tipos y subtipos celulares que constituyen el organismo vivo han sido establecidos atendiendo a las estructuras que forman y a la función que realizan, condicionadas ambas por los programas genéticos de diferenciación y especialización. Así se establecen características estructurales propias, producción de sustancias para la función o secreción, expresión de antígenos especiales, etc. Todos estos aspectos se manifiestan de forma plena en condiciones normales, estando moduladas por su estado funcional, pero pueden ser alteradas o cambiadas en estados patológicos, en particular si son neoplásicos.

El reconocimiento basado exclusivamente en estrictos criterios morfológicos puede no ser suficiente y ha quedado superado por la posibilidad de determinar componentes bioquímicos específicos según una óptica morfofuncional.

Varios grupos de anticuerpos pueden ser utilizados con este fin:

#### **1. Péptidos estructurales:**

Algunas proteínas citoplásmicas llamadas estructurales gozan de la propiedad de ser características de determinados tejidos o tipos celulares:

##### **1a. Filamentos intermedios<sup>11, 12, 13, 14</sup>:**

Son proteínas del citoesqueleto con diámetros ultraestructurales entre 7 y 11 nm. Existen 5 clases.

— Citoqueratinas:

Familia de por lo menos 19 miembros diferentes. Son características de los epitelios, que las manifiestan en grupos diferentes atendiendo al tipo (simple, estratificado, complejo...), origen (piel, esófago, bronquio...) o estado actual (diferenciación, nivel hormonal o vitamínico, neoplasia...).

— Vimentina:

Presentes aunque no de manera exclusiva en células de derivación mesenquimal. Es un marcador celular primitivo de escasa diferenciación y puede ser manifestada por algunos epitelios en particular si son neoplásicos.

— Desmina:

Expresada por músculo estriado y algunas poblaciones de músculo liso.

— GFAP:

Marcador bastante específico de astrocitos oligodendroglia y ependimo. También se manifiesta en sistema nervioso periférico.

— Neurofilamentos:

Característico de neuronas o células de derivación neural. Marca los miembros del sistema neuroendocrino periférico.

1b. Otros péptidos<sup>15, 16</sup>:

— EMA:

Expresada en numerosos epitelios glandulares. Marca típicamente algunos adenocarcinomas y rara vez carcinomas escamosos o sarcomas.

— TPA:

Producidos por tejidos en rápido crecimiento como placenta y neoplasias. Es positivo en los revestimientos de cavidades huecas, ductos glandulares o trofoblasto, así como numerosas neoplasias de origen epitelial.

— S-100:

Tiene un amplio espectro de distribución. Se utiliza para identificar componentes de nervio periférico, mioepitelio, anexiales, sarílvares y células de Langerhans.

— Actina y variantes, troponina, tubulina. Son marcadores de diferenciación muscular.

La distribución referida ha de tomarse con carácter genérico y no son raras las excepciones. La expresividad puede verse alterada por el estado funcional o las variaciones del entorno celular.

Las neoplasias pueden cambiar o combinar su expresión y en situaciones extremas presentar fenotipos ambiguos o perder por completo cualquier identificador.

No son marcadores exclusivos de neoplasia, pero utilizados en conjunto y con la estrategia adecuada se puede concluir razonablemente la estirpe de la mayor parte de las poblaciones celulares problema<sup>17</sup>.

2. Marcadores específicos tisulares<sup>18-21</sup>: Serie de marcadores no relacionados característicos de poblaciones celulares concretas:

— Ag leucocitario común:

Manifestado por cualquier tipo de leucocito normal o activado así como por la mayor parte de sus contrapartidas neoplásicas.

— Encimas histiocitarios:

Lisozima, alfa1antitripsina, a1antiquimiotripsina CD 68.

Buenos marcadores de histiocitos reactivos o neoplasias histiocitarias bien diferenciadas. Se pierden con facilidad en procesos neoplásicos agresivos.

— Marcadores endoteliales:

Antígeno relacionado a factor VIII y UEA 1 Positivos en endotelios y sus derivados neoplásicos. El primero también se manifiesta en megacariocitos.

— Marcadores germinales y trofoblásticos: HCG, LPH, FAP, SP-1 (glicoproteína específica del embarazo).

A veces se expresan en carcinomas con o sin diferenciación morfológica a trofoblasto confirniéndoles en estos casos un peor pronóstico.

— Péptidos neuroendocrinos:

Bombesina, cromogranina, polipéptido pancreático, VIP, somatostatina, neurotesina, etc.

Se utilizan para identificar neoplasias del sistema neuroendocrino periférico o carcinomas mixtos con diferenciación parcial en esta dirección. Su presencia en estos últimos altera significativamente la respuesta al tratamiento oncológico.

— Aminas biogénicas:

Serotonina, catecolaminas.

— Antígenos neurales:

NSE, cromogranina, sinaphtofisina, proteína mielínica básica.

B) Origen neoplásico primitivo. Marcadores tumorales de órgano<sup>22, 23, 24, 25, 26</sup>.

En ocasiones, ante procesos neoplásicos diseminados el problema consiste en averiguar el lugar de origen de la tumoración. Junto a algunos de los AC ya reseñados pueden sernos de utilidad:

— Marcadores oncofetales:

Alfafetoproteína, CEA y ferritina.

Son antígenos tumorales ampliamente utilizados en la clínica, también adecuados para delimitar el origen histogenético de

algunas familias tumorales. La ferritina puede manifestarse en tumores de la línea hematopoyética y algunos carcinomas (hígado, páncreas, mama) aunque también en situaciones no neoplásicas (cirrosis).

— Marcadores tumorales monoclonales: Algunas neoplasias como mama, colon, ovario, páncreas o melanomas pueden expresar con mayor o menor especificidad Ag característicos. No sólo sirven para identificar su origen sino que en ocasiones se relacionan a su agresividad biológica.

— Proteínas placentarias: Positivas en algunos tumores de línea germinal.

— PSA. Fosfatasa ácida prostática. Se expresan en neoplasias del epitelio prostático.

C) Subclasificación tumoral funcional<sup>27, 28</sup>. La posibilidad de identificar diferentes estadios funcionales celulares ha permitido establecer subclasificaciones tumorales morfofuncionales más acordes con la biología tumoral. Dos ejemplos son las neoplasias endocrinas y los linfomas.

— Marcadores hematopoyéticos: Marcadores de superficie celular. Agrupados actualmente en 45 grupos CD (cluster designation) definen células linfocitarias (CD 45), linfocitos T (CD2 CD8), linfocitos B (CD19), monocitos macrófagos (CD11 CD13 CD33) o células NK (CD16), así como sus variantes y estadios funcionales.

Otros son sólo manifestados en situaciones neoplásicas (CD 10). Diferentes grupos de antígenos definen cada uno de los pasos de la diferenciación linfoide y dentro de ciertos límites sus contrapartidas neoplásicas. Estas últimas pueden manifestar característicamente fenotipos aberrantes.

— Hormonas: Permiten catalogar y cuantificar células según el tipo de hormona que fabrican, así como su estado funcional. También nos ayudan a identificar la presencia de secreciones ectópicas en procesos neoplásicos. Hipofisarias: GH, TSH, ACTH, LH, Prolactina.

Tiroideas: Tiroglobulina, calcitonina.

Paratiroides: PTH.

Esteroides: Testosterona, estradiol, progesterona.

D) Infiltración estromal. Embolización neoplásica<sup>29</sup>.

El que una neoplasia adquiera la capacidad de infiltrar el estroma o sea capaz de embolizar vasos es interpretado como una situación biológica cualitativamente distinta, por lo que es conveniente una demostración fuera de duda. La identificación exacta de la membrana basal o el límite vascular con Ac específicos resuelve las situaciones dudosas que frecuentemente se presentan con la morfología.

— Membrana basal: Colágeno IV, Lamina.

— Endotelio vascular: Ag relacionado a F-VIII.

E) Factores pronóstico. Sensibilidad al tratamiento<sup>30, 31, 32</sup>.

En la actualidad numerosos esfuerzos están encaminados a identificar parámetros que nos permitan establecer con mayor certeza el comportamiento neoplásico y su respuesta al tratamiento.

Entre el amplio número existente y relacionados a aspectos muy diferentes de la biología tumoral se encuentran los siguientes:

— Receptores Hormonales: De estrógenos y progesterona.

— Factores de proliferación celular: PCNA, P-105, Ki 67.

— Proteínas oncogénicas: C-erbB-2.

— Expresividad de grupos sanguíneos: sistema ABH.

— Heat shock protein.

— Factor de crecimiento epidérmico, transformante, nervioso, etc.

— Respuesta al tratamiento. C-219.

— Oncogenes: c-myc, c-ras, p21-ras, etc. Demostrables por técnicas de hibridación «in situ».

Todos ellos son marcadores tumorales relacionados a las diferentes facetas evolutivas de la célula transformada, desde alteraciones del DNA hasta anomalías de la matriz extracelular, pasando por núcleo, citoplasma y membrana. Otros se refieren

a aspectos de replicación y metástasis. Nos informan de importantes cualidades intrínsecas de las neoplasias, que escapan al puro aspecto morfológico.

## II. Enfermedades de patogenia inmune<sup>33, 35</sup>

Es el campo clásico de aplicación de las técnicas de Inmunoquímica, realizadas en este caso con Ac fluorescentes, y facilitadas hoy día con el uso de enzimas.

En patología glomerular y cutánea resultan imprescindibles para el diagnóstico diferencial de numerosas entidades y en el primer caso son, junto con la morfología, la base de su clasificación.

Los Ac utilizados suelen ser aquellos que identifican las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, fibrinógeno y los factores iniciales del complemento.

El análisis de las poblaciones linfocitarias presentes son útiles en el seguimiento de trasplantes, patología pulmonar, tiroidea y patología ostearticular.

## III. Enfermedades infecciosas<sup>34</sup>

La dificultad de identificar los agentes biológicos presentes en los tejidos ha sido uno de los focos de frustración de los patólogos. La escasa especificidad y resolución de nuestras técnicas impedía obtener un mínimo de rentabilidad.

La utilización de Ac específicos ha cambiado el panorama sobre todo en lo que se refiere a enfermedades virales, bien mediante la identificación de AGs de la cápside o secuencias de DNA.

Ac de uso corriente son los dirigidos a Adenovirus, Citomegalovirus, Herpes simple (I y II), Hepatitis B (core y superficie), HPV, etc.

Otros utilizados son Toxoplasma, Pneumocistis, Chlamydia, etc.

Sólo hemos expuesto los aspectos prácticos más comunes en la actualidad.

Las esperanzas están puestas en la identificación de marcadores tumorales que nos permitan detectar las lesiones previas al desarrollo de neoplasias, así como criterios de diagnóstico, pronóstico y sensibilidad a los tratamientos. La Patología por tanto está en los albores de una nueva era en la cual mayor mejor información podrá ser obtenida de una misma biopsia. A medida que los eventos moleculares que conlleva la carcinogénesis y las características que definen lesiones de alto riesgo sean identificadas, la IHQ jugará un papel cada vez más trascendente en la decisión clínica.

### Bibliografía

1. Mukay K, Rosai J. Applications of immunoperoxidase techniques in surgical pathology. In Wolff M, Fenoglio CM (eds): Progress in surgical pathology, Masson Publishing USA Inc. New York. 1980; 1: 15-99.
2. Coons AH. The beginnings of immunofluorescence. *J. Immunol.* 1961; 87: 499-503.
3. Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigen. *J. Histochem. Cytochem.* 1966; 14: 929-931.
4. Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody enzyme method for immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in the identification of spirochetes. *J. Histochem. Cytochem.* 1970; 18: 315-333.
5. Sheibani K, Tubbs RR. Enzyme immunohistochemistry. Technical aspects. *Semin. Diagn. Pathol.* 1984; 1: 235-250.
6. Notani GW, Parsons JA, Erlandsen SL. Versatility of staphylococcus aureus protein A in immunocytochemistry. Use in unlabeled antibody enzyme system and fluorescent methods. *J. Histochem. Cytochem.* 1979; 27: 1438-1444.
7. Hsu SM, Ree HJ. Self sandwich method. An improved immunoperoxidase technique for the detection of small amount of antigen. *Am. J. Clin. Pathol.* 1980; 74: 32-40.
8. Cardell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, McDonald S, Pulford KAF, Stein H, Mason DY. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP) complexes. *J. Histochem. Cytochem.* 1984; 32: 219-229.
9. Gatlter KC, Mason DY. The use of monoclonal antibodies for histopathological diagnosis of human malignancy. *Semin. Oncol.* 1982; 9: 517-525.

10. Lewis RE, Johnson WW, Cruse JM. Pitfalls and caveats in the methodology for immunoperoxidase staining in surgical pathologic diagnosis. *Surv. Synth. Pathol. Res.* 1983; 1: 134-152.
11. Osborn M, Weber K. Tumor diagnosis by intermediate filament typing. A novel tool for surgical pathology. *Lab. Invest.* 1983; 48: 372-394.
12. Cooper D, Schermer A, Sun T-T. Classification of human epithelia and their neoplasm using monoclonal antibodies to keratin: Strategies, applications, and limitations. *Lab. Invest.* 1985; 52: 243-256.
13. Gould VE. The coexpression of distinct classes of intermediate filaments in human neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985; 109: 984-985.
14. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filaments proteins. III. Analysis of tumor. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985; 84: 413-424.
15. Thomas P, Battifora H. Keratins versus epithelial membrane antigen in tumor diagnosis. An immunohistochemical comparison of five monoclonal antibodies. *Hum. Pathol.* 1987; 18: 728-734.
16. Drier JK, Swanson PE, Chervitz DL, Wick MR. S 100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111: 447-452.
17. DeLellis RA, Dayal Y. The role of immunocytochemistry in the diagnosis of poorly differentiated malignant neoplasms. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 173-192.
18. Miettinen M. Synaptophysin and neurofilaments proteins as markers for neuroendocrine tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111: 813-818.
19. Kurtin PJ, Pinkus GS. Leukocyte common antigen. A diagnostic discriminant between hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms in paraffin sections using monoclonal antibodies. Correlation with immunologic studies and ultrastructural localizations. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 353-365.
20. Ordóñez NG, Batsakis JG. Comparison of Ulex Europaeus I lectina and factor VIII related antigen in vascular lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1984; 108: 129-132.
21. Heitz PU, von Herbay G, Koppel G, Komminoth P, Kasper M, Hofler H, Muller KM, Oberholzer M. The expression of subunits of human chorionic gonadotropin (hCG) by nontrophoblastic, nonendocrine, and endocrine tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 88: 467-472.
22. Kurman RJ, Ganjei P, Nadji M. Contributions of immunocytochemistry to the diagnosis and study of ovarian neoplasms. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1984; 3: 3-26.
23. Ballesta AM. Marcadores tumorales: Definición, clasificación y utilidad clínica. *Rev. Reial. Acad. Barcelona* 1986; 1: 3-10.
24. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostatic-specific antigen. An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1984; 48: 1229-1232.
25. Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas. *Am. J. Pathol.* 1983; 110: 105-112.
26. Wick MR, Swanson PE, Rocamora. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumor. *J. Cutan. Pathol.* 1988; 15: 201-207.
27. Deegan MJ. Membrane antigen analysis in the diagnosis of lymphoid leukemias and lymphomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113: 606-618.
28. Solcia E, Capella C, Buffa R, Usellini L, Fiocca R, Sessa F, Tortora O. The contribution of immunocytochemistry to the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 1984; 1: 285-296.
29. Foellmer HG, Madri JA, Furthmayr H. Monoclonal antibodies to type IV collagen. Probes for the study of structure and function of basement membranes. *Lab. Invest.* 1983; 48: 639-649.
30. Robbins BA, de la Vega D, Ogata K, Tan EM, Nakamura RM. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111: 841-845.
31. Tsuda H. Correlation between Histologic Grade of Malignancy and Copy Number of C-erbB-2 Gene in Breast Carcinoma. A Retrospective Analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
32. Sirvent JJ, Calvadó MT. Receptores de estrógenos en cáncer de mama. Estudio inmunohistoquímico en material congelado e incluido en parafina. *Clin. Invest. Gin. Obs.* 1990; 17: 181-186.
33. Burg G, Kandewitz P, Eckert F. Immunohistochemie. Diagnostik in der dermatologie. *Hantarzt* 1987; (suppl) 38: 69-75.
34. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, Lane HC, Ognibene FP, Shelhamer J, Parrillo JE, Gill VJ. Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 589-593.
35. Bishop GA, Hall BM, Duggin GG, Horvath JS, Sheil AG, Tiller DJ. Immunopathology of renal allograft rejection analyzed with monoclonal antibodies to mononuclear cell markers. *Kidney Int.* 1986; 29: 708-717.



# Síndrome de los anticuerpos antifosfolípido (I): estudio clínico y de laboratorio

L. Pallarés, I. Usandizaga, A. Payeras (\*)

## Introducción

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, de isotipos IgG, IgM o IgA, que se caracterizan por dirigirse contra estructuras fosfolípídicas fundamentalmente de carga negativa. Los fenómenos trombóticos y los abortos espontáneos y muertes fetales son las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a estos anticuerpos. No obstante, diversos autores han relacionado también los AAF con otros procesos, como afección del sistema nervioso central, trombocitopenia, anemia hemolítica o lesiones valvulares cardíacas<sup>1-5</sup>.

En la actualidad, la lista de manifestaciones clínicas relacionadas con los AAF es bastante amplia, y pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo. En la mayoría de las manifestaciones se ha podido demostrar una patogenia trombótica de base, pero en otras, como la mielopatía transversa, corea, síndrome de Guillain-Barré, o necrosis ósea avascular, esto no ha sido posible, por lo que su relación con los AAF no se ha podido confirmar (Tabla I). Entre los cuadros clínicos en cuya base radica un fenómeno trombótico se han descrito manifestaciones cardíacas, pulmonares, cerebrales, renales, suprarrenales y hepá-

TABLA I  
MANIFESTACIONES POSIBLEMENTE  
RELACIONADAS CON LOS AAF

Neurológicas
Corea
Mielitis transversa
Guillain-Barré
Psicosis
Óseas
Necrosis avascular
Pulmonares
Hipertensión pulmonar no tromboembólica
Hepáticas
Hiperplasia nodular regenerativa
Hematológicas
Trombocitopenia
Anemia Hemolítica
Neutropenia
Síndrome de Evans

ticas, entre otras (Tabla II). La presencia de estas manifestaciones clínicas en los pacientes portadores de este tipo de anticuerpos ha recibido el nombre de «síndrome de los AAF» o «síndrome antifosfolípido» (SAF)<sup>1, 2</sup>.

Esta afección fue descrita inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y, ocasionalmente, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y vasculitis<sup>3-7</sup>. Sin embargo, pronto llamó la atención de muchos investigadores la detección de AAF en pacientes con fenómenos trombóticos y/o abortos de repetición pero que no reunían criterios diagnósticos de ninguna enfermedad autoinmune conocida. Este es el caso, por ejemplo, de pacientes jóvenes con trom-

(\*) Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

**TABLA II**  
**MANIFESTACIONES CON PATOGENIA**  
**TROMBÓTICA RELACIONADAS CON LOS AAF**

- Neurológicas  
 AVC, AIT, Demencia multiinfarto  
 Síndrome de Sneddon  
 Encefalopatía isquémica aguda
- Retinianas  
 Trombosis arterial y venosa
- Cardíacas  
 IAM, Endocarditis abacteriana  
 Libman-Sacks, Valvulopatías,  
 Miocardiopatía isquémica  
 Trombos endocavitarios
- Hepáticas  
 Enfermedad venooclusiva, Budd-  
 Chiari, Infartos vasculares
- Pancreáticas  
 Pancreatitis agudas
- Eje espleno-portal  
 Trombosis portal y mesentérica  
 Infarto intestinal...
- Suprarrenales  
 Enfermedad de Addison
- Renales  
 Trombosis arteria renal,  
 Microangiopatía trombótica
- Troncos venosos profundos  
 Trombosis venosas, TEP
- Cutáneas  
 Úlceras, Púrpura necrotizante  
 Gangrena, Livedo reticularis
- Obstétricas  
 Abortos y Muertes fetales

AVC: accidente vascular cerebral  
 AIT: accidente isquémico transitorio  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 TEP: tromboembolismo pulmonar

bosis venosas en las extremidades, infartos de miocardio o accidentes vasculares cerebrales, sin factores de riesgo, y de mujeres con abortos y muertes fetales de etiología no aclarada, en los cuales se objetiva la presencia de AAF como única alteración autoinmune destacable. Estos pacientes son considerados actualmente como afectados de un «síndrome antifosfolípido primario» (SAP)<sup>8-10</sup>.

Actualmente es conocido que los AAF pueden aparecer en el curso de diversas enfermedades autoinmunes, infecciones y neoplasias (Tabla III). No obstante, el LES y el SAP son las dos situaciones en que mejor se han estudiado estos anticuerpos, y en las que se han relacionado de forma más significativa con las manifes-

**TABLA III**  
**ENFERMEDADES EN LAS QUE SE HAN**  
**DETECTADO AAF**

- Inmunológicas  
 Lupus eritematoso sistémico  
 Lupus inducido por fármacos  
 Enf. mixta tejido conectivo  
 Esclerodermia  
 Dermatomiositis  
 Artritis reumatoide  
 Enfermedad de Behçet  
 Síndrome de Sjögren  
 Anemia hemolítica autoinmune  
 Tiroiditis de Hashimoto  
 Púrpura trombopénica idiop.  
 Miastenia gravis  
 Vasculitis  
 Diabetes mellitus
- Infecciosas  
 Lepra  
 Tuberculosis  
 Sífilis  
 Rickettsiosis  
 Enfermedad de Lyme  
 Mononucleosis infecciosa  
 Hepatitis  
 Infección por VIH y SIDA
- Neoplásicas  
 Mieloma múltiple  
 Linfomas  
 Tricoleucemia  
 Carcinomas (esófago, pulmón,  
 colon, cervix, próstata)  
 Timoma
- Otras enfermedades  
 Aterosclerosis  
 Mielofibrosis  
 Policitemia Vera  
 Linfedema congénito  
 Condromalacia  
 Enfermedad de Degos  
 Enfermedad de Von Willebrand

taciones clínicas.

A pesar de que la asociación entre los AAF y los fenómenos trombóticos está ampliamente establecida, el mecanismo patogénico es todavía desconocido. Dado que los fosfolípidos son constituyentes esenciales de las membranas celulares y participan activamente en el sistema hemostático, la mayoría de las teorías patogénicas se basan principalmente en el estudio de la acción de dichos anticuerpos sobre las células endoteliales y las plaquetas<sup>11, 12</sup>. En la Tabla IV se numeran las teorías patogénicas propuestas en la actualidad.

**TABLA IV  
MECANISMOS PATOGENÉTICOS  
PROPUESTOS PARA EL SAF**

1. Alteración de la síntesis y secreción de prostaciclina por el endotelio vascular.
2. Disminución de la fibrinólisis.
3. Alteración de los inhibidores de la coagulación (proteína C, trombomodulina y antitrombina III).
4. Acción de los AAF sobre las plaquetas.
5. Interacción con un cofactor sérico.

## Asociaciones clínicas

El SAF puede ser la forma de presentación de una enfermedad autoinmune sistémica, generalmente el LES. Si bien no existen parámetros que identifiquen a aquellos pacientes con SAF que evolucionarán hacia un proceso autoinmune, respecto a aquellos que permanecerán con un SAP, determinados síntomas clínicos y datos de laboratorio pueden ser de gran ayuda.

Así, si bien se ha descrito en el SAP la presencia de artralgias, mialgias y lesiones cutáneas, estos pacientes no desarrollan síntomas como artritis, aftas, eritema malar, alopecia, serositis o fenómeno de Raynaud, más relacionados con el LES. También pueden observarse en el SAP anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos bajos, inmunocomplejos circulantes, positividad para el factor reumatoide y crioglobulinas. Sin embargo, la presencia de ANA a títulos altos, anticuerpos anti-DNA nativo o anticuerpos anti-ENA, de forma aislada o asociados a algunos de los síntomas descritos, delimitan a un subgrupo de pacientes, que si bien no cumplen los suficientes criterios de la American Rheumatism Association (ARA), evolucionarán con el tiempo hacia una enfermedad autoinmune, como el LES<sup>20</sup>. En este sentido, se considera prudente un seguimiento de 5 años para poder descartar la evolución hacia una enfermedad autoinmune asociada.

Actualmente sabemos que no todos los pacientes con AAF desarrollarán fenómenos trombóticos. Sólo una tercera parte

de los pacientes con AAF presentarán manifestaciones clínicas. No sabemos hasta el momento por qué esto sucede así, ni tampoco por qué en unos casos las trombosis afectan al territorio arterial, y en otros al venoso. Esto hace suponer que cuando hablamos de AAF nos referimos a un amplio grupo de anticuerpos, con diferentes cualidades, que vendrán determinadas por las características estructurales del anticuerpo. La concurrencia de determinadas características serían las determinantes y responsables de la capacidad trombogénica y el consiguiente desarrollo de manifestaciones clínicas.

En ese sentido, se han observado diferencias respecto a los isotipos, subclases, niveles séricos, avidéz por el antígeno, y en el idiotipo de los diferentes AAF<sup>3, 12-19</sup>. Así, algunos autores han observado una estrecha asociación entre el desarrollo de fenómenos trombóticos y la presencia de niveles altos y persistentes de AAF del isotipo IgG<sup>3, 5</sup>. También la trombopenia se ha relacionado con este isotipo, mientras que la anemia hemolítica y la neutropenia se han asociado con el isotipo IgM. En algunas entidades como el síndrome de Sjögren y el síndrome de Guillain-Barré, se ha observado un predominio del isotipo IgA, pero sin un claro significado clínico.

Otros autores han hallado una mayor prevalencia de las subclases IgG<sub>2</sub> y de IgG<sub>4</sub> en aquellos casos de AAF asociados a LES, mientras que las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> prevalecen en los casos de AAF asociados a Lúes o de autoinmunidad inducida por fármacos<sup>13, 14</sup>.

Recientes estudios han demostrado la necesidad de un cofactor sérico, identificado como la B<sub>2</sub>-glucoproteína I, también denominada apolipoproteína H, para la correcta unión de los AAF con su antígeno (Ag)<sup>15-19</sup>. Esta necesidad del cofactor para la unión AAF-Ag se ha observado en los casos de AAF asociados a procesos autoinmunes, y no se ha constatado, por ejemplo, en aquellos casos relacionados con patologías infecciosas, o en personas sanas<sup>15, 16</sup>.

Hasta el momento presente no existen da-

tos concluyentes, y todo paciente con AAF tiene riesgo de presentar manifestaciones clínicas. Sin embargo, en base a los estudios comentados se puede definir un grupo de mayor riesgo para el desarrollo de trombosis. Este grupo incluye a los pacientes con niveles altos y persistentes de AAF del isotipo IgG.

Es posible que en el futuro puedan definirse mejor los diferentes subgrupos de pacientes, y obtener parámetros predictivos clínicos y/o de laboratorio, que den respuesta a estas preguntas.

## Criterios clínicos

Tal como sucede en otras muchas enfermedades autoinmunes, el diagnóstico del SAF debe basarse en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y biológicos. Por el momento, si bien se ha establecido de forma evidente la asociación entre determinadas manifestaciones clínicas y la presencia de estos anticuerpos, es difícil conocer la dimensión exacta de este hecho. Las distintas entidades nosológicas, y los diferentes cuadros clínicos que se han relacionado con estos anticuerpos, han dificultado la tarea de definir y encuadrar este síndrome dentro de la patología médica.

En un esfuerzo para unificar el diagnóstico de estos enfermos, se han propuesto varias clasificaciones. Harris<sup>21</sup> define unos criterios que incluyen las manifestaciones clínicas que desde un principio han sido observadas con una mayor frecuencia y constancia en relación con los AAF. Por otro lado, Alarcón-Segovia<sup>22</sup> diferencia unos criterios mayores y otros menores, en los que incluye síntomas que no han sido confirmados por otros autores. Asimismo, exige la presencia de los anticuerpos anticardiolipina (AAC), pero no la del anticoagulante lúpico (AL). Ello traduce la amplia variedad y heterogeneidad de los pacientes con SAF. Actualmente se aceptan los criterios definidos por Harris (Tabla V). Se requieren como mínimo un criterio clínico y otro analítico, con la condición de que los

TABLA V  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SAF

- **Manifestaciones clínicas**
  - Trombosis arterial sin causa evidente
  - Trombosis venosa sin causa evidente
  - Abortos y/o muertes fetales de repetición
  - Trombocitopenia de etiología desconocida
- **Parámetros de laboratorio**
  - AAC-IgG (títulos moderados/altos)
  - AAC-IgM (Títulos moderados/altos)
  - Actividad AL

Un criterio clínico más otro de laboratorio. La presencia de AAF debe demostrarse en más de una ocasión, con un intervalo superior a 2 meses.

AAF sean positivos en dos determinaciones, separadas por un intervalo superior a 2 meses. La determinación aislada y transitoria de AAF, como sucede por ejemplo en relación con un proceso infeccioso intercurrente, tiene un escaso significado clínico.

## Determinación de los AAF

El anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina son los AAF mejor estudiados y sobre los que se dispone de técnicas de detección estandarizadas. Actualmente, la determinación de los AAC mediante técnica de ELISA está al alcance de la mayoría de los laboratorios hospitalarios y constituye, junto a las pruebas coagulométricas para la detección del AL, las técnicas de elección en el estudio de los AAF<sup>23, 24</sup>. El tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (TVVRD) y el tiempo de inhibición de la tromboplastina tisular diluida (TITTD), son las dos pruebas coagulométricas que han mostrado una mayor sensibilidad en la detección del AL. Ante la sospecha clínica de SAF y/o en cada control clínico, deben determinarse los *anticuerpos anticardiolipina* y el *anticoagulante lúpico*. Es necesario destacar que no siempre se asocian ambos AAF, y que en muchos pacientes se objetivan únicamente AAC o AL. Ello es debido a la heterogeneidad de estos anticuerpos, los cuales van dirigidos contra epítopes

fosfolipídicos diferentes. Es por ello que deben solicitarse siempre ambas determinaciones.

Es posible que exista la sospecha clínica de SAF, pero que la determinación de los AAF sea negativa en el momento agudo del cuadro clínico. Esto puede ser debido a un consumo de los AAF por el fenómeno trombótico, por lo que ante una sospecha franca de SAF y AAF negativos, deben realizarse nuevas determinaciones en controles posteriores.

Se han desarrollado nuevas técnicas de ELISA que detectan anticuerpos dirigidos contra otras estructuras fosfolipídicas de carga neutra y negativa distintas a la cardiolipina. Entre los mejor estudiados están los anticuerpos antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antiácidofosfatídico, antifosfatidiletanolamina, antitromboplastina y antiesfingomielinina. La prevalencia de estos AAF, no obstante, es variable y su presencia está estrechamente ligada a la de los AAC. Estos AAF también se han asociado con las mismas manifestaciones clínicas que los AAC y el AL, y si bien se han descrito complicaciones trombóticas en pacientes con estos AAF en ausencia de AAC, éste es un hecho inusual, y no está justificado su estudio como prueba de rutina para la detección de AAF.

## Indicaciones para la determinación de los AAF

A la luz de los conocimientos actuales y dada la diversidad de procesos con los que se han relacionado los AAF, las principales indicaciones para su determinación pueden resumirse en los siguientes apartados (Tabla VI):

**1. Pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo:** El LES es la enfermedad en la que se ha observado una mayor prevalencia de AAF (20-40 %) <sup>3, 4</sup>. Su detección a títulos altos en pacientes con esta enfermedad o con otra afección autoinmune del tejido conectivo constituiría un factor de riesgo para

TABLA VI  
INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS AAF

### Manifestaciones clínicas

1. Pacientes con LES y otras conectivopatías.
2. Trombosis arteriales o venosas sin causa evidente.
3. Abortos y muertes fetales de repetición.
4. Lesiones valvulares cardíacas de causa no filiada.

### Alteraciones de laboratorio

5. Trombocitopenia periférica de causa no aclarada.
6. Tiempo de cefalina alargado.
7. Serología lúes falsa positiva.

desarrollar las manifestaciones clínicas descritas, lo cual inducirá a extremar su control. Asimismo, su monitorización en los pacientes que ya han presentado estas manifestaciones puede ser de utilidad para el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, su detección precoz en individuos con manifestaciones clínicas sugestivas de LES, pero que no reúnen los criterios diagnósticos propuestos por la American Rheumatism Association (ARA), puede constituir un marcador de sospecha franca de esta entidad. Algunos autores consideran que podría constituir una alternativa válida a la clásica serología lútica falsamente positiva en los criterios de la ARA <sup>25</sup>.

**2. Pacientes con fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos:** Diversos estudios preliminares han detectado AAF en el 10-20 % de los pacientes con trombosis arteriales y/o venosas y sin ninguna otra enfermedad de base conocida <sup>2, 5, 8-10</sup>. Ello ha motivado la descripción del SAP, con la finalidad de incluir en él aquellos pacientes con estas manifestaciones clínicas, y que no cumplen criterios de ninguna otra entidad.

**3. Pacientes con abortos y muertes fetales de repetición:** La prevalencia de AAF en las pacientes que han presentado abortos y muertes fetales de repetición ha sido estimada alrededor del 10-20 % en una población no seleccionada <sup>26</sup>, si bien algunos autores han observado que alcanza el

80 % entre las pacientes con LES.

La posibilidad de conseguir embarazos a término con la administración de pautas efectivas de tratamiento ha remarcado el interés por la detección de este grupo de pacientes.

**4. Pacientes con trombocitopenia periférica de etiología no aclarada:** Ha sido descrita la presencia de AAF en pacientes con trombocitopenia autoinmune asociada al LES y a otras enfermedades del tejido conectivo<sup>2, 3, 5-7</sup> y también en algunos pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y púrpura trombótica trombocitopénica. Es posible que estos pacientes presenten en realidad una variedad del síndrome antifosfolípido y, algunos de ellos, desarrollen con el tiempo un LES definido.

**5. Serología luética falsa positiva y/o alargamiento del TTP:** Las pruebas reagínicas para la lúes (VDRL, RPR), y el tiempo de cefalina (TTP) no son útiles en la detección rutinaria de los AAF, dada su baja sensibilidad y especificidad<sup>23, 24</sup>. No obstante, la presencia de AAF puede asociarse a una serología luética falsamente positiva, o un alargamiento en el tiempo de cefalina no justificada. Por ello, estos hallazgos son una indicación para su estudio.

**6. Otras indicaciones:** Aunque se han descrito de forma aislada otros muchos fenómenos asociados a la presencia de AAF, falta estudios prospectivos y que posean una casuística suficiente para concretar el alcance de estas asociaciones. Sin embargo, recientemente se ha confirmado la existencia de una elevada prevalencia de lesiones valvulares cardíacas en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario y asociado al LES<sup>27, 28</sup>. Ello obliga a descartar también la existencia de este síndrome en los pacientes con lesiones valvulares de etiología no aclarada.

## Discusión

Tras la observación de los AAF en diversas entidades clínicas, sobre todo en procesos autoinmunes, y en concreto en el

LES, y una vez definido el síndrome antifosfolípido, el primer interrogante que se plantea es su significado clínico. En los pacientes con LES, no hay duda de que estos anticuerpos delimitan un subgrupo clínico que viene definido por el riesgo de fenómenos trombóticos, abortos y plaquetopenia, entre otros.

Sin embargo, el significado clínico de los AAF en aquellos pacientes sin ninguna enfermedad de base conocida (SAP) ha tardado más en definirse. La presencia en algunos de estos pacientes de manifestaciones clínicas como artritis o fenómeno de Raynaud, y la positividad de algunas pruebas inmunológicas como los ANA, llevó en un principio a pensar que estos pacientes eran portadores de un LES, y que el SAP era su forma de presentación. La evolución posterior de algunos de estos pacientes hacia un LES completo, no hizo sino confirmar estas sospechas, y abonar la creencia de que con el tiempo todos los pacientes con SAP terminarían por desarrollar un LES.

No obstante, si bien esto es así en un determinado número de casos, un porcentaje variable de estos pacientes no desarrollará ninguna enfermedad del tejido conectivo. Con los límites que nos imponen los pocos años transcurridos desde la definición de este síndrome hasta el momento presente, el seguimiento de las diferentes series de SAP así lo confirma. En conclusión, es posible ya considerar al síndrome antifosfolípido como una entidad con unas características clínicas y biológicas propias. Sin embargo no hemos de olvidar que esta entidad presenta todavía muchas incógnitas, y que los diferentes grupos de trabajo que actualmente dedican sus esfuerzos al estudio de esta afección, y los nuevos conocimientos que éstos continuamente nos aportan, pueden cambiar los criterios y las conductas que en la actualidad se consideran válidas.

## Bibliografía

1. Hughes GRV, Harris EN, Ghavari AE. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 486-489.

2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS) (abstract). *Br. J. Rheumatol.* 1987; 26: 19.
3. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals FJ, Pellarés L, Bové A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 109-113.
4. Ordi J, Vilardell M, Barquinero J, Selva A, Alijotas J, Bosch J. Fenómenos trombóticos y anticoagulante lúpico en una serie de 112 enfermos con lupus eritematoso sistémico. *Rev. Clin. Esp.* 1987; 180: 66-70.
5. Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1778-1781.
6. Font J, Cervera R, López-Soto A, Pellarés L, Bosch X, Ampurdanés S, Casals FJ, Ingelmo M. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin. Rheumatol.* 1989; 8: 475-483.
7. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies. Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 682-698.
8. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 482-488.
9. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
10. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pellarés L, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. The 'primary' antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmun* 1991; 9: 69-75.
11. Khamashta MA, Asherson RA, Hughes GRV. Possible mechanisms of action of the antiphospholipid binding antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1989; 7 (suppl 3): 85-89.
12. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin. Arthritis Rheum.* 1990; 20: 81-96.
13. Tsutsumi A, Koike T, Ichikawa K et al. IgG subclass distribution of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 1764-1767.
14. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano LR et al. Characteristics of IgG antiphospholipid antibodies in patients with SLE and syphilis. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1036-1041.
15. Galli M, Comfurius P, Maassen C et al. Anticuerpos anticardiolipina (ACA) dirigidos no contra la cardiolipina sino contra un cofactor proteico plasmático. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
16. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: B2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 4120-4124.
17. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a classification. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1166-1169.
18. Jones JV, James H, Tan MH, Mansour M. Antiphospholipid antibodies require B2-glycoprotein I (apolipoprotein H) as cofactor. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1397-1402.
19. Rauch J, Janoff AS. The nature of antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1782-1785.
20. Asherson RA, Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En: Wallace DJ, Dubois EL (ed). *Lupus erythematosus*. Lea-Febiger, Philadelphia, 1991.
21. Harris EN. Anti-phospholipid antibodies. An overview. III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Palma de Mallorca. 28-30 de abril, 1987.
22. Alarcón-Segovia D. Síndrome antifosfolípido primario. III Congrès Català de Medicina Interna. *Ann. Med. (Barc)* 1988; 74.
23. Font J, Casals FJ, Cervera R et al. Sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico. *Biol. Clin. Hematol.* 1988; 10: 79-86.
24. Triplett DA. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 1990; 16: 182-192.
25. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1835-1837.
26. Balasch J, Font J, López-Soto A et al. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Human Reprod.* 1990; 5: 43-46.
27. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991; 1: 43-47.
28. Font J, Cervera R, Paré C, López-Soto A, Pellarés L, Azqueta M, Khamashta MA. Non-infective verrucous endocarditis in a patient with 'primary' antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 1991; 30: 305-307.

# Cirugía por toracoscopia videoasistida

Carlos Montero Romero (\*)

## Resumen

La finalidad de este trabajo es reportar el gran auge que está tomando la llamada cirugía mínimamente invasiva en el campo de la cirugía torácica y nuestras primeras experiencias en el medio hospitalario de Mallorca.

Este tipo de cirugía está viviendo un verdadero renacimiento gracias a la aplicación de microcámaras de vídeo a la toracoscopia tradicional y a la extensión de sus indicaciones y posibilidades por la creación de nuevo instrumental que posibilita la práctica de numerosas intervenciones en el tórax con un traumatismo quirúrgico mínimo.

Hemos utilizado la videotoracoscopia en 10 pacientes con diferentes indicaciones y muy buenos resultados iniciales tanto diagnósticos como terapéuticos.

## Introducción

En la cirugía sobre la cavidad torácica existen unos condicionantes anatómicos que obligan en la mayoría de los procedimientos a la práctica de amplias incisiones con sección de potentes masas musculares y resecciones costales que alargan el tiempo operatorio y conllevan serias repercusiones postoperatorias sobre la función ventilatoria por el dolor y la lesión de la bomba muscular respiratoria.

Aun que somos conscientes de que la se-

guridad del paciente debe primar sobre cualquier otra consideración en cirugía, siempre ha sido objetivo de los cirujanos el minimizar estos efectos adversos; ello nos ha llevado a practicar minitoracotomías y toracotomías axilares siempre que es posible y más tarde ensayamos resecciones pulmonares a través de esternotomía media con buenos resultados en el Servicio de Cirugía Torácica del H. Son Dureta (Dr. M. Llobera, FACS)<sup>1</sup>.

En esta misma línea hemos obtenido efectiva paliación del dolor postoperatorio con la colocación de catéteres epidurales para la administración de cloruro mórfico con la colaboración de los anestesiólogos.

El haber participado asiduamente en la práctica de cirugía laparoscópica en la Policlínica Miramar (Dr. J. Calafell) me ha permitido el necesario entrenamiento para la práctica de procedimientos quirúrgicos mediante toracoscopia videoasistida con muy buenos resultados iniciales, lo que motiva esta primera comunicación dado lo novedoso de la técnica y sus amplias indicaciones.

## Historia

Después de la práctica de la primera toracoscopia efectiva por H.C. Jacobsen<sup>2</sup> en 1910 para la sección de bridas en los neumotórax terapéuticos esta quedó como un procedimiento con finalidades fundamentalmente exploradoras y de toma de muestras o biopsias.

Más tarde algunos autores desarrollaron una utilidad terapéutica en procesos en los que se requería una intervención mínima sobre el pulmón o la cavidad pleural como

---

(\*) Cirujano General y Torácico.  
Policlínica Miramar.  
Palma de Mallorca.



en el caso de neumotórax o derrames pleurales recidivantes (coagulación de bullas, talcaje, etc.)<sup>3, 4, 5, 6</sup>.

Actualmente y gracias al desarrollo de pequeñas videocámaras la cirugía endoscópica (o mínimamente invasiva) ha experimentado un gran auge en todo el mundo occidental que ha sido parejo al desarrollo cada vez más sofisticado de suturas mecánicas e instrumental adecuado para practicar cirugía a través de mínimas incisiones<sup>7, 8, 9, 10</sup>.

## **Indicaciones, ventajas y requisitos**

Las ventajas de este tipo de cirugía son evidentes.

El campo visual quirúrgico es tan amplio o más (las imágenes en el monitor quedan ampliadas dependiendo de la distancia del objetivo) que en la cirugía convencional. Se practican pequeñas incisiones con escaso dolor y menos posibilidades de contaminación e infección y por lo tanto postoperatorios más benignos y breves. Posibilidad de ofrecer solución quirúrgica a enfermos con capacidad ventilatoria límite ya que, al minimizar el dolor postoperatorio y no destruir la bomba muscular torácica, la disminución de los valores de su función respiratoria es mínima en comparación con la cirugía convencional. Tampoco son de desechar los excelentes resultados estéticos de las cicatrices.

Requisitos:

Debe ser practicada por cirujanos de experiencia pues la habilidad requerida es grande, previo un conveniente entrenamiento en este tipo de cirugía<sup>9</sup>.

Debe tenerse siempre a punto el instrumental para la práctica de una toracotomía estándar en caso de necesidad.

Es necesario un perfecto conocimiento de la patología y del procedimiento a seguir para una buena situación de las incisiones ya que la rigidez de la pared torácica permite menos maniobrabilidad que en el abdomen.

Principales indicaciones de la toracoscopia: Toracoscopia exploradora con posibilidad de toma de biopsias (de cualquier tamaño que sea preciso) de pleura, pulmón y mediastino (incluido pericardio).

Tratamiento quirúrgico definitivo del neumotórax espontáneo mediante la cauterización de bullas con electrocoagulación o láser y abrasión pleural.

Tratamiento del enfisema bulloso complicado.

Técnicas de pleurodesis (derrames pleurales paraneoplásicos, fístulas broncopleurales, empiemas crónicos, etc.).

Resecciones pulmonares y de tumores mediastínicos gracias a los nuevos instrumentos de sutura mecánica desarrollados para este tipo de cirugía.

Pericardiectomía parcial (ventana pericárdica) en patología de ocupación del espacio pericárdico.

Simpatectomía torácica (causalgia, hiperhidrosis miembro superior, síndrome de Reynaud).

Estadaje y estudio de operabilidad de neoplasias broncopulmonares y mediastínicas.

## **Material y métodos**

Hemos practicado desde febrero de 1992 a febrero de 1993 un total de diez procedimientos por videotoracoscopia que resumo a continuación.

### **Técnica**

Con el paciente en decúbito lateral e intubación bronquial selectiva con tubo de doble luz y bajo anestesia general se practicaron de dos a cuatro incisiones de 5 a 12 mm por las que se introducen la óptica de 10 mm con una cámara CCD de vídeo acoplada y el instrumental necesario. Todos los procedimientos fueron grabados en cinta magnética de vídeo lo que constituye un valiosa «hoja operatoria» que permite mejorar las técnicas y es un valioso material docente.

## Casos

Caso 1. Paciente de 29 años con tumora-  
ción pleural dolorosa. La toracoscopia  
diagnostica mesotelioma difuso maligno.  
Posteriormente es sometido a toracotomía  
y pleurectomía.

Caso 2. Paciente de 74 años con trastor-  
no neuromuscular de la deglución ingre-  
sado en la UCI con absceso pulmonar  
en lóbulo sup. dcho. por pseudomona  
aeruginosa de 45 días de evolución sin  
respuesta a los antibióticos. Sometido a  
toracoscopia se practica la abertura del  
absceso, limpieza del mismo y drenaje  
pleural con resolución del cuadro infeccioso  
y salida de la UCI. Presentó hemotórax  
coagulado que se resolvió con estrepto-  
quinasa a través de drenaje pleural.

Caso 3. Varón de 65 años con derrame  
pleural de etiología no aclarada por cito-  
logía del líquido. Toracoscopia: adenocar-  
cinoma con diseminación pleural.

Caso 4. Varón de 72 años. Derrame pleu-  
ral de etiología no aclarada. Toracoscopia:  
carcinoma escamoso de pulmón no qui-  
rúrgico.

Caso 5. Varón de 29 años. Exudado pleu-  
ral de características dudosas con ADA li-  
geramente elevado. Toracoscopia y biop-  
sia pleural: tuberculosis pulmonar.

Caso 6. Varón de 62 años. Derrame pleu-  
ral recidivante. Toracoscopia: exploración  
y biopsias negativas. Se practica pleuro-  
desis química con buen resultado.

Caso 7. Varón de 68 años. Masa pulmo-  
nar con PAAF por TAC negativa. La tora-  
coscopia diagnostica carcinoma escamoso  
pulmonar con carcinomatosis pleural.

Caso 8. Varón de 59 años. Masa hilar  
dcha. con probable metástasis en sacro.  
Toracoscopia y biopsias: carcinoma esca-  
moso de pulmón con invasión mediastí-  
nica.

Caso 9. Mujer de 31 años. Neumotórax  
izq. persistente con fuga aérea por drenaje  
pleural de 7 días. Toracoscopia: complejo  
bulloso apical y fístula broncopleural. Elec-  
trocoagulación de bullas y abrasión pleu-  
ral con resolución del proceso.

Caso 10. Varón de 42 años. Fumador de

40 cigarrillos día desde hacía 22 años. Do-  
lor torácico. Rx. Tórax: grandes bullas de  
enfisema insufladas que ocupan la mitad  
superior del hemitórax derecho atelecta-  
sias laminares de parénquima vecino. To-  
racoscopia: bullas de enfisema que des-  
truyen la práctica totalidad del LSD. Extir-  
pación de bullas mediante sutura  
mecánica (Endoghia Autosuture). Tamaño  
de la pieza quirúrgica 15 cm de diámetro  
mayor. Buena evolución.

En todos los casos el dolor postoperato-  
rio fue mínimo, no hubo en ningún caso  
insuficiencia respiratoria y la única com-  
plicación fue el hemotórax leve del 2º  
caso.

## Comentario

La cirugía llamada mínimamente invasiva  
constituye un indudable y revolucionario  
avance como lo demuestran el gran nú-  
mero de comunicaciones en las más pres-  
tigiosas revistas y congresos internaciona-  
les. También es cierto que lo atractivo de  
este nuevo campo ha desatado una carre-  
ra, a veces desenfrenada, para ensayar  
nuevos procedimientos forzando a veces  
la indicación en aras de la brillantez y mo-  
vidos por el deseo de ser los primeros en  
practicar una nueva técnica.

Está demostrado que estos procedimien-  
tos pueden evitar un gran porcentaje de  
toracotomías exploradoras tanto en los ca-  
sos en que se busca establecer el diagnós-  
tico etiológico como en aquellos en los  
que existen dudas sobre la operabilidad de  
una neoplasia intratorácica.

En los procedimientos diagnósticos la to-  
racoscopia tiene un índice de rentabilidad  
del 99 %, por encima de cualquier otro  
procedimiento y con una baja mortalidad  
(1 %). En la actualidad se están practican-  
do lobectomías pulmonares por estos mé-  
todos añadiendo una minitoracotomía fi-  
nal de 10 cm para la extracción de la pie-  
za quirúrgica<sup>10, 11</sup>.

Creemos que siguiendo las normas que se  
han establecido para la práctica de la ci-  
rugía videoasistida<sup>9</sup> se llegarán a sentar

unas determinadas indicaciones sin sacrificar la seguridad que debe presidir toda práctica médica y «sin que las nuevas tecnologías nos hagan olvidar la vieja sabiduría».

Es nuestra intención seguir practicando este tipo de cirugía en los casos en que se considera indicada así como efectuar un estudio más amplio que incluya las modificaciones de las pruebas funcionales respiratorias comparándola con la cirugía tradicional.

### Bibliografía

1. Montero C, Llobera M, Aguiló R. Empleo de esternotomía media para resección pulmonar. Nuestra experiencia. *Rev. Esp. de Cir. Cardíaca, Torácica y Vascular*. Mayo 1991; vol 9, 3: 481-483.
2. Jacobs HC. Die thorakoskopie und ihre praktische bedeutung. *Ergebn. Ges. Med.* 1925; 7: 112-166.
3. Chandler FG, Morlock MV. Thoracoscopy in diagnosis. *Br. Med. J.* 1938; 2: 982-984.
4. Turaine R. La pleuroscopie dans le diagnostic des épanchements pleuraux. *Rev. Prat.* 1962; 12: 180-185.
5. Anderson CB, Philpott GW. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-918.
6. Cantó A, Blasco E, Paris F y otros. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. *Thorax* 1977; 32: 550-554.
7. Wayand W, Woisetschlanger R. Resultados iniciales de la cirugía pulmonar mínimamente invasiva. *Chirurg.* Jul. 1992; 637:55-7 (10 casos).
8. LoCicero J. Minimally invasive thoracic surgery, video assisted thoracic surgery and thoracoscopy. (Editorial). *Chest* Agosto 1992; 102(2), 330-331.
9. McKneally MF, Lewis RJ, Anderson RJ, Fosburg Gay WA Jr, Jones RH, Orringer MB. Statement of the AATS/STS Joint Committee on Thoracoscopy and Video Assisted Thoracic Surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Jul. 1992; 104(1), 1.
10. Wakabayashi A. University of California. Expanded applications of diagnostic and therapeutic thoracoscopy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Nov. 1991; 102(5), 721-723.
11. Lewis RJ, Caccavale RJ et al. Video-assisted thoracic surgical resection of malignant lung tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Dic. 1992; 104, 6: 1679-1687.

# Tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia

Manuel Usandizaga, Neus Moll (\*)

El climaterio es la etapa de la vida de la mujer en la que ocurre la transición entre la madurez sexual y la vejez. La menopausia, o cese de las reglas, es su fenómeno central y divide al climaterio en dos fases bien definidas: la premenopausia, que puede durar hasta tres años, y la postmenopausia de duración más difícil de establecer porque su final se confunde con el inicio de los fenómenos involutivos característicos de la vejez. A pesar de que menopausia y climaterio son distintos conceptos, de la misma forma que también son cosas distintas la menarquia y la pubertad, es frecuente que ambos términos se utilicen como sinónimos. Esta confusión es la regla en el lenguaje coloquial y cada vez es más frecuente en el lenguaje científico, como consecuencia de la gran influencia de la literatura anglosajona, por lo que parece muy difícil resistirse y defender el uso diferenciado de ambos términos. El cese de la capacidad reproductora tiene una importancia innegable desde el punto de vista de la valoración de las condiciones de vida de la mujer, con repercusiones tanto físicas como psíquicas y tanto personales como sociales. Un dato que debemos tener siempre presente es que en los países desarrollados el aumento progresivo de la esperanza de vida, sin cambios de la misma importancia en la edad a la que ocurre la menopausia, hace que cada vez haya más mujeres postme-

nopáusicas y que cada vez sea mayor la parte de la vida de una mujer que transcurre en una situación de carencia de hormonas sexuales. Los problemas que se asocian a esta situación tienen la suficiente envergadura como para prescindir de la discusión de si debemos comportarnos como frente a una enfermedad endocrina causada por el déficit de estrógenos, o si por el contrario debemos considerar que estamos en presencia de fenómenos naturales que se inscriben dentro del inevitable envejecimiento. La disminución en la producción de estrógenos causa los síntomas vasomotres típicos de la menopausia, es responsable de la atrofia del aparato genital y produce la aparición de osteoporosis. Otros problemas, como las alteraciones tróficas de la piel y las enfermedades cardiovasculares, tienen múltiples causas y el déficit de estrógenos se identifica como un factor contribuyente de primera importancia.

En líneas generales puede afirmarse que en los últimos años cada vez es más evidente la necesidad de considerar el tratamiento sustitutivo hormonal como una forma eficaz de evitar, no sólo molestias como los sofocos y la sequedad vaginal, sino también causas de muerte como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Sólo para facilitar la exposición del problema podríamos considerar que el tratamiento hormonal sustitutivo puede plantearse con una finalidad curativa o con una finalidad preventiva. En el primer caso se encontrarían las pacientes con una sin-

---

(\*) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital «Son Dureta». Palma de Mallorca.

tomatología muy molesta y dependiente del déficit de estrógenos, siendo la queja que lleva a las mujeres con mayor frecuencia a consultar un médico la aparición de sofocaciones con frecuencia e intensidad variables. En el segundo caso, tratamiento preventivo, se incluirán aquellas que tienen un mayor riesgo de presentar problemas a largo plazo, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares. Los problemas de este planteamiento entre curación y prevención se ponen de manifiesto al considerar que el 75 % de las postmenopáusicas padecen o han padecido síntomas desagradables y dependientes del déficit de estrógenos, al mismo tiempo una cuarta parte de las mujeres que han superado los 60 años tendrán fracturas vertebrales por aplastamiento, un tercio de las que cumplan 90 años tendrán una fractura de cadera y la cifra de muertes por enfermedad cardiovascular dobla la de muertes por cáncer ginecológico de cualquier localización.

Una proporción creciente de ginecólogos somos partidarios de utilizar el tratamiento hormonal sustitutivo en gran número de mujeres, pero las cifras disponibles sobre el empleo de este tratamiento pueden considerarse hasta cierto punto como desalentadoras. En 1987 en EE.UU. sólo el 10 % de las mujeres sin función ovárica recibían un tratamiento hormonal<sup>1</sup>, por lo que no es difícil imaginarse cuáles deben ser las cifras en nuestro país. Quienes proponemos con frecuencia un tratamiento hormonal a mujeres climatéricas, antes o después de la menopausia, nos encontramos con un cierto rechazo de las pacientes o de los médicos de cabecera que las atienden por sus posibles efectos secundarios desfavorables. A veces puede faltar información, pero otras veces el problema es que se ha recibido información errónea, en ocasiones a través de medios de comunicación dirigidos a la población general. Hace pocos meses que la menopausia ocupaba la portada de una revista semanal española de amplia difusión, que en pocas líneas pontificaba sobre problemas que han ocupado decenas de edito-

riales de revistas científicas de gran prestigio. Para tomar una decisión razonada hay que sopesar cuidadosamente ventajas e inconvenientes. Como datos objetivos, a favor del tratamiento, estarían la mejoría de la sintomatología vasomotora, una frecuencia menor de dispareunia asociada a atrofia vaginal, una reducción del número de fracturas de cadera, vertebrales y de Colles y una mortalidad menor por cardiopatía isquémica. Los aspectos desfavorables del tratamiento hormonal sustitutivo serían una mayor frecuencia de cáncer de endometrio si los estrógenos no se asocian a gestágenos, un riesgo potencial de aumentar la mortalidad por cáncer de mama, las hemorragias periódicas por privación en tratamientos cíclicos y la incomodidad de tener que recordar muy a menudo la ingesta de medicamentos. Para intentar que la recomendación o no del tratamiento hormonal sustitutivo a nuestras pacientes sea lo más objetiva posible vamos a repasar sus efectos favorables sobre dos problemas inmediatos de la menopausia y dos problemas a largo plazo, así como los efectos desfavorables sobre la aparición de tumores hormonodependientes. La revisión es deliberadamente limitada, porque no incluye factores importantes como problemas psíquicos del climaterio o el beneficio indirecto que representa someterse a las revisiones ginecológicas periódicas que son necesarias si se realiza un tratamiento hormonal sustitutivo.

## **Efectos favorables del tratamiento hormonal sustitutivo**

### **Síntomas vasomotores**

Los sofocos constituyen el síntoma más frecuente y más precoz de la menopausia, estimándose que afectan a una proporción de mujeres que oscila entre un 50 % y un 75 %. Se inician como una sensación de calor intenso en la cara, cuello

o tórax que se extiende a la mitad superior del cuerpo, apareciendo habitualmente después una sudoración profusa. La frecuencia con la que aparecen estas crisis es muy variable y la duración de cada una de ellas oscila entre pocos segundos hasta casi una hora. De las mujeres que tienen sofocos el 85 % los refieren por un período de tiempo superior al año y de un 25 % a un 50 % los tienen durante más de cinco años. Las crisis son más frecuentes durante la noche y se relacionan con las tensiones emocionales y algunos estimulantes como especias, café, alcohol, etc. A diferencia de lo que sucede con otros problemas asociados a la menopausia, las crisis de sofocación tienden a ceder y hacerse menos frecuentes a medida que pasa el tiempo.

El sofoco es debido a un aumento repentino del flujo sanguíneo en la piel de la mitad superior del cuerpo, que es responsable de la hipertermia y enrojecimiento en las zonas afectadas. La etiopatogenia exacta del proceso es desconocida aunque se ha relacionado con los niveles en sangre de gonadotropinas y estrógenos. Las crisis de sofocación coinciden con aumentos bruscos en la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona hipotalámica que la libera (GnRH), esta última será la responsable de la vasodilatación cutánea. En el hipotálamo el centro termorregulador y el área donde se produce la GnRH están en zonas próximas; se supone que alteraciones en los neurotransmisores (sistemas dopaminérgico y adrenérgico) y opiáceos endógenos, producen al mismo tiempo la liberación de LH y la crisis de sofocación. La existencia de conexiones nerviosas entre el hipotálamo anterior y el ganglio cervical superior justificaría la típica distribución del sofoco en cara, cuello, tórax y brazos<sup>2, 3</sup>.

La sintomatología vasomotora de la menopausia constituye una indicación para el tratamiento hormonal sustitutivo que apenas se discute, sobre todo porque es muy eficaz para evitar molestias que pueden ser muy mal toleradas. Las dosis elevadas de estrógenos eliminan la aparición

de sofocos en casi todas las mujeres, pero se desconoce cuál es la dosis mínima que consigue este efecto. La existencia de una relación entre dosis y respuesta ha sido comprobada valorando la intensidad y la frecuencia de las crisis de sofocación<sup>4</sup>. Debe señalarse que la mejoría en los síntomas vasomotores, cuando se realiza un tratamiento con estrógenos, se asocia a una disminución de problemas relacionados con insomnio e irritabilidad. Es dudoso si esta mejoría se debe sólo a que las pacientes no son despertadas por los sofocos, pero se ha comprobado que aun en ausencia de crisis de sofocación el tratamiento hormonal sustitutivo modifica la fase REM del sueño<sup>5, 6</sup>.

## Atrofia genital

La disminución de los niveles estrogénicos después de la menopausia se asocia a cambios en el trofismo de los tejidos diana de estas hormonas, observándose alteraciones en todo el aparato genital, incluidas las mamas. Los mayores problemas suele plantearlos la atrofia vaginal, porque puede asociarse a dispareunia. Este problema es más frecuente en las nulíparas, en las mujeres con relaciones sexuales esporádicas, o en aquellas que reinician la actividad sexual después de unos años sin realizar coitos. Ocasionalmente la atrofia afecta a la porción baja del aparato urinario apareciendo uretritis atróficas con sintomatología miccional. El tratamiento hormonal sustitutivo es eficaz para mejorar la sintomatología subjetiva asociada a estas alteraciones tróficas y su efecto puede objetivarse valorando las características de la citología vaginal, con aumento de las células superficiales y disminución de las parabasales.

## Osteoporosis

La osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas es un fenómeno muy evidente

cuya descripción se hizo hace más de 50 años<sup>7</sup>, pero en años recientes se ha convertido en un problema sanitario grave en los países desarrollados, donde cada vez es mayor la esperanza de vida. En EE.UU. se estima en más de un millón al año el número de fracturas en mujeres postmenopáusicas y son muy preocupantes tanto la morbilidad y mortalidad asociadas a estas fracturas, como los costes relacionados con el tratamiento o con el alivio de las secuelas que producen y que ascienden a miles de millones de dólares cada año<sup>8</sup>. La disminución de los estrógenos se asocia a una pérdida neta de masa ósea por un aumento en la actividad de los osteocastos, responsables de la reabsorción del hueso, y una disminución de la eficacia de los osteoblastos responsables de la formación del hueso. Los cambios en la masa ósea son distintos en diferentes cortes del esqueleto, y no se afectan por igual las porciones cortical y trabecular del hueso. Los factores que influyen sobre la aparición de osteoporosis son múltiples: genéticos, endocrinos, nutricionales, ligados al modo de vida o a ejercicio, etc., pero en las mujeres la caída de los estrógenos después de la menopausia produce siempre una pérdida de masa ósea mucho más rápida que la que se observa en hombres de la misma edad. Esta pérdida acelerada de masa ósea se inicia con la menopausia y se mantiene durante un período de ocho a diez años. La medición de la pérdida de masa ósea puede ser difícil y conviene recordar que una conferencia de consenso del National Institute of Health (N.I.H.) citaba nueve procedimientos radiológicos diferentes que podían ser útiles en situaciones confusas<sup>9</sup>. Es posible que distintas indicaciones (p. ej. despistaje y valoración de eficacia terapéutica) requieran también procedimientos específicos e incluso mediciones en diferentes partes del esqueleto. Unas líneas generales para la utilización de la densitometría son difíciles de establecer, fuera de que no parece razonable emplearla para el despistaje en grandes masas de población, pero en la literatura existe al-

guna publicación que pretende establecer pautas para la utilización clínica de esta exploración<sup>10</sup>. Un punto de vista que no debe perderse en ningún momento es el de los costos y es posible que pueda tener interés la valoración bioquímica de la velocidad con la que una determinada paciente puede perder masa ósea<sup>11</sup>.

Se ha demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo puede evitar la aparición de osteoporosis, siempre que se inicie poco después de la menopausia, antes de que la mujer haya perdido una parte importante de su masa ósea<sup>12-17</sup>. Este período de tiempo en el que puede ser útil iniciar el tratamiento con estrógenos se ha estimado en aproximadamente tres o cuatro años. La eficacia del tratamiento se ha comprobado con distintos preparados estrogénicos y distintas vías de administración, comprobando no sólo una masa ósea superior en las mujeres tratadas, sino también un descenso de distintos tipos de fracturas.

El conocimiento de que los estrógenos pueden evitar un problema tan frecuente como las fracturas, en pacientes con osteoporosis, provocó hace algunos años un vuelco en la conducta de los ginecólogos en relación con el tratamiento hormonal sustitutivo. Unas cifras que deben hacernos reflexionar son las de las fracturas proximales de fémur, afectan al 16 % de las mujeres de 75 años frente a un 6 % de hombres de la misma edad, la mortalidad durante el año que sigue a la fractura puede ser del orden de un 15 % a un 30 %, generalmente por complicaciones como neumonía o tromboembolia. A la mortalidad hay que añadir la pérdida de calidad de vida, por un período de tiempo más o menos largo, en personas que lo que menos tienen es tiempo. Todo esto hace que las consideraciones sobre el costo de tratamiento deban pasar a un segundo término muy distante, pero hay que recordar que los costes del tratamiento hormonal sustitutivo son inferiores a los generados por la osteoporosis, que puede evitarse. Dos momentos muy importantes en los cambios en el empleo de estrógenos en

la menopausia han sido la publicación de una conferencia de consenso del N.I.H. en 1984 y la aprobación de la indicación de prevención de la osteoporosis para los estrógenos por la Food and Drug Administration de EE.UU.<sup>9, 18</sup>.

## Enfermedad cardiovascular

Recientemente se han publicado algunos artículos que demostraban la existencia en EE.UU. de diferencias en el tratamiento de los pacientes con enfermedades coronarias, dependiendo de si eran hombres o mujeres<sup>19</sup>. Estas evidencias suscitaron una gran polémica y el N.I.H. puso en marcha un proyecto de investigación sobre las causas de mortalidad y morbilidad en las mujeres mayores incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer y osteoporosis<sup>20</sup>. El interés sobre la relación entre estrógenos y enfermedades cardiovasculares se avivó como consecuencia de la aparición de publicaciones que constataban una mortalidad menor en mujeres que recibían tratamiento hormonal sustitutivo<sup>21-24</sup> y se refleja en la proliferación de editoriales y revisiones de conjunto sobre el tema<sup>25-28</sup>.

Se ha comprobado que el tratamiento hormonal sustitutivo reduce la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria y por accidente cerebrovascular agudo, con una reducción del riesgo relativo frente a mujeres no tratadas próxima al 50 %<sup>29, 30</sup>. En total se han comunicado los resultados de 31 estudios de los cuales 16 son prospectivos<sup>31</sup>. Un único trabajo se cita siempre como la voz discordante dentro de un coro unánime que canta las ventajas del tratamiento estrogénico, pero suele criticarse la metodología empleada y se duda de los resultados encontrados<sup>32</sup>.

El efecto favorable del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la enfermedad coronaria se atribuye generalmente a las modificaciones inducidas en los niveles de colesterol LDL y HDL, aunque probablemente exista también un efecto sobre el endotelio quizás mediado por cambios en

las concentraciones locales de tromboxano y prostaciclina<sup>33, 34</sup>. Las mujeres con hipertensión antes del inicio del tratamiento hormonal sustitutivo obtienen un mayor beneficio, tal vez porque parten de una situación de riesgo más alto.

A pesar de que la inmensa mayoría de los datos disponibles indica que el tratamiento hormonal sustitutivo disminuye el riesgo relacionado con las enfermedades cardiovasculares, es necesario recordar que no se han publicado resultados a largo plazo de ningún estudio prospectivo y randomizado, aunque se han iniciado ya ensayos clínicos de este tipo, sólo valoran los cambios en las determinaciones analíticas y no consideran el riesgo de enfermedad cardiovascular como el objetivo central del estudio<sup>25, 28</sup>. Algunos autores afirman que sin este tipo de estudio no puede recomendarse la administración de estrógenos a todas las menopáusicas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y casi simultáneamente otras publicaciones incluyen el tratamiento estrogénico dentro de los procedimientos de prevención primaria del infarto de miocardio<sup>25, 31</sup>. Un punto oscuro en el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre las enfermedades coronarias es la acción sobre el perfil lipídico de los distintos tipos y dosis de gestágenos, que se asocian habitualmente a los estrógenos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Tampoco está claro si algún tipo de estrógeno o alguna vía de administración es más beneficiosa que otras, con la excepción de que se sabe que los estrógenos naturales son muy superiores a los sintéticos.

## Efectos desfavorables del tratamiento hormonal sustitutivo

La idea de comportarse frente a la menopausia como frente a una enfermedad causal por déficit de estrógenos, e instaurar un tratamiento sustitutivo, se remonta a hace casi 50 años, pero cuando la fre-



cuencia de tratamiento de las mujeres postmenopáusicas experimentó un crecimiento explosivo fue en la década de 1960, tras la aparición de algunas publicaciones entusiastas. Frente a quienes consideraban que el tratamiento hormonal sustitutivo era una panacea, capaz casi de evitar de forma indefinida el envejecimiento, otros médicos consideraban que el tratamiento con estrógenos debía utilizarse sólo en pacientes con manifestaciones inmediatas del climaterio muy intensas, especialmente de tipo vasomotor, y durante un tiempo limitado. Los mayores riesgos que los críticos asociaban con un tratamiento hormonal prolongado y que podía considerarse como profiláctico, era el de la aparición de tumores que fuesen hormonodependientes.

## Cáncer de endometrio

La hiperplasia del endometrio se observa con mayor frecuencia entre las mujeres cuyo endometrio está sometido a una estimulación estrogénica mantenida, sin la oposición periódica de gestágenos. Esto sucede tanto en las mujeres que reciben durante largo tiempo un tratamiento solamente con estrógenos, cómo en pacientes con anovulación crónica. No todas las hiperplasias endometriales tienen el mismo significado, pero algunas de ellas pueden considerarse como precursoras del cáncer de endometrio. En los últimos 20 años han aparecido multitud de trabajos que encuentran una relación entre cáncer de endometrio y tratamiento estrogénico<sup>35</sup>. En estudios de casos y controles se ha comprobado que la frecuencia de cáncer de endometrio se multiplica en las mujeres que han recibido un tratamiento con estrógenos, encontrando que el riesgo relativo de padecer cáncer de endometrio oscila entre 2 y 12, modificándose en relación con la dosis de estrógenos y la duración del tratamiento. Un aspecto muy importante es que el adenocarcinoma de endometrio que se asocia con el tratamiento estrogénico suele ser bien diferen-

ciado y se diagnostica en estadios iniciales, lo que condiciona una mortalidad muy baja<sup>36</sup>.

La administración cíclica de los estrógenos, dejando algunos días sin tratamiento cada mes, no protege frente al cáncer de endometrio, probablemente porque los estrógenos pueden almacenarse en la grasa y liberarse durante los días sin tratamiento con lo que no se consigue el objetivo de dejar unos días sin que el endometrio esté expuesto a la acción estrogénica. En cambio la administración de gestágenos sí evita el aumento en la frecuencia de cánceres de endometrio, afirmandose que reduce la incidencia de esta enfermedad por debajo de las cifras observadas en la población general<sup>37, 38</sup>. El efecto favorable de los gestágenos depende también de la dosis, 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona serían más eficaces que 5 o 2,5 mg, y de la duración del tratamiento, que debe ser al menos 10 o 12 días al mes. La pauta más utilizada inicialmente fue de 21 días de tratamiento con estrógenos seguidos por 10 días con estrógenos y gestágenos y después una semana de descanso. Este tipo de tratamiento tiene el inconveniente de que aparecen hemorragias cíclicas por privación, de intensidad menor que una regla, pero hasta edades próximas a los 60 años. Algunas mujeres toleran más estas hemorragias, o tienen sintomatología vasomotora en los días sin tratamiento estrogénico, por lo que se han propuesto pautas alternativas como la administración continua de estrógenos y cíclica de gestágenos o la administración continua de ambas sustancias utilizando dosis bajas de gestágenos. Este último tratamiento pretende conseguir una atrofia endometrial y evitar en absoluto las hemorragias.

## Cáncer de mama

Hace mucho tiempo que se sabe que algunos cánceres de mama son tumores hormonodependientes y la actividad de los ovarios se relaciona con el riesgo de cán-

cer de mama. La menarquia precoz, la esterilidad, el parto del primer hijo después de los 30 años, la obesidad, la anovulación y la menopausia tardía son factores de riesgo para el cáncer de mama. A pesar de todo ello, parece que la relación entre el tratamiento estrogénico y el cáncer de mama es muy pequeña, o al menos muy difícil de demostrar. En un metaanálisis reciente revisando 556 artículos publicados en 18 años se seleccionaron 48 referencias que estimaban el riesgo de cáncer de mama en pacientes con tratamiento estrogénico y se encuentra un riesgo relativo global de 1,07 para las mujeres con tratamiento estrogénico<sup>39</sup>. A pesar de sus resultados los autores consideran probable la relación entre cáncer de mama y tratamiento hormonal sustitutivo, con posible influencia de la duración del tratamiento y las dosis de estrógenos conjugados equinos de 1,25 mg diarios. Las dosis de 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados equinos, aunque sea durante varios años, no aumentan de forma apreciable el riesgo de cáncer de mama. Otro metaanálisis similar publicado por unos españoles encuentra un riesgo relativo de 1,06 y los autores concluyen que el tratamiento hormonal sustitutivo podría ser un promotor del cáncer de mama, especialmente en mujeres con menopausia natural, pero que este hallazgo no debe impedir el empleo del tratamiento sustitutivo<sup>40</sup>. Parte del interés de este artículo radica en la exposición de los problemas que pueden afectar a este tipo de análisis y en la diferenciación del papel de los estrógenos como iniciadores o como promotores del cáncer de mama. También debemos considerar el posible papel de los gestágenos en relación con el cáncer de mama, pero parece que el efecto protector observado en relación con el cáncer de endometrio no existe en relación con el cáncer de mama. La mayor parte de los expertos no recomiendan actualmente el uso de gestágenos para reducir la frecuencia de cáncer de mama en pacientes histerectomizadas y que no tienen por tanto riesgo de cáncer de endometrio, pero este puede con-

siderarse un punto insuficientemente aclarado.

## Conclusiones

Es relativamente fácil decidirse a iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo en una paciente menopáusica con una sintomatología molesta, pero precisar cuánto tiempo debe mantener el tratamiento puede costar bastante trabajo. Otra situación confusa puede plantearla la mujer que tolera bien la menopausia, en la que el tratamiento con estrógenos tiene una finalidad exclusivamente preventiva. Si consideramos aisladamente las fracturas osteoporóticas y las enfermedades cardiovasculares es posible tener dudas, pero teniendo en cuenta que el tratamiento hormonal sustitutivo mejora simultáneamente ambos problemas, parece que el beneficio supera ampliamente los riesgos. Tratándose de una terapéutica a largo plazo y cuyos beneficios pueden ser difíciles de apreciar individualmente para una paciente, es necesario dar una información amplia y cuidadosa antes de iniciarlo. Un dato importante es la frecuencia de abandonos del tratamiento, que parece próxima al 70 %<sup>41</sup>. Esta tasa elevada de abandonos justifica en parte el que se beneficie del tratamiento hormonal sustitutivo sólo una pequeña parte de las mujeres menopáusicas, y refleja el miedo a las complicaciones por un tratamiento hormonal a largo plazo. No debe imponerse a ninguna paciente este tipo de tratamiento y debe explicárseles que no se trata de un procedimiento inocuo, sino de un tratamiento cuyas ventajas superan ampliamente a los inconvenientes. Estos inconvenientes tampoco deben minimizarse y hay que recalcar también las servidumbres del tratamiento hormonal sustitutivo: reaparición de hemorragias regulares en muchas mujeres, recordar el tratamiento a menudo y con un esquema más o menos complicado si se hace un tratamiento cíclico y necesidad de realizar controles médicos y periódicos.

Por último hay que señalar que el tratamiento hormonal durante el climaterio no se inicia sólo después de la menopausia. Antes de esa fecha hay mujeres con síntomas de privación estrogénica y son frecuentes los ciclos anovulatorios con períodos de amenorrea a los que puede seguir una hemorragia por disrupción más o menos intensa. El ideal sería iniciar el tratamiento hormonal antes de la menopausia utilizando gestágenos o una combinación de estrógenos y gestágenos. En realidad la conducta a seguir puede resumirse diciendo que aunque la menopausia afecta a todas las mujeres, no debe considerarse como un fenómeno asociado al inevitable envejecimiento y aceptar todas las molestias que aparezcan. Muchos de los problemas que se asocian a la menopausia tienen solución y puede conseguirse un aumento en la duración y la calidad de vida de gran número de mujeres. Los médicos podemos contribuir a esta mejoría en las condiciones de vida, no sólo indicando y controlando tratamientos hormonales sustitutivos, sino también informando correctamente a las mujeres.

## Bibliografía

- Judd H, Utian WH. Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1279-1281.
- Balasz J. Cambios endocrinos en el climaterio y menopausia. *Rev. Iberoam. Fertil.* 1991; 7: 9-15.
- Haas S, Schiff I. Symptoms of estrogen deficiency. En: Studd WW, Whitehead MI eds. *The Menopause*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1988.
- Ettinger B. Overview of the efficacy of hormonal replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1928-1931.
- Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979; 242: 2450-2453.
- Erlyk Y, Tataryn IV, Meldrum DR et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA* 1981; 245: 1741-1743.
- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465.
- Hall FM, Davis MA, Baran DT. Bone mineral screening for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 212-216.
- National Institute of Health. Consensus conference: osteoporosis. *JAMA* 1984; 252: 799-807.
- Johnston CC, Siemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *New Engl. J. Med.* 1991; 324: 1105-1109.
- Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; i: 1105-1111.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C et al. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; ii: 1151-1153.
- Mazess RB, Gallagher JC, Notelowitz M et al. Monitoring skeletal response to estrogen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 843-845.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD et al. Estrogen replacement therapy. A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet. Gynecol.* 1979; 53: 277-280.
- Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 759-761.
- Riis BJ, Thomsen K, Strom V et al. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 61-69.
- Ettinger B. Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72 (Suppl 5): 12S-16S.
- Oral estrogen for postmenopausal osteoporosis; drug efficacy study implementation: reevaluation. *Fed Regist (Food and Drug Administration)* 1986; 51: 12568.
- Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 221-225.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 274-276.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 756-783.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased migration in users of estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 75-78.
- Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of longterm users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 1080-1088.
- Wolf PH, Madans JH, Finucane FF et al. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: Evidence from a national cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 489-494.
- Moon TE. Estrogens and disease prevention. *Arch Intern. Med.* 1991; 51: 17-19.
- Kaplan NM. A plea for two actions that need to be taken. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 641-642.
- Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (Suppl): 18S-25S.
- Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Henderson

BE. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 1301-1306.

30. Paganini Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br. Med. J.* 1988; 297: 519-522.

31. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1406-1416.

32. Wilson PWF, Garrison PJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1038-1044.

33. Knopp RH. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72 (Suppl): 23S-25S.

34. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 925-930.

35. González-Merlo J. Tratamiento de la menopau-

sia, ventajas e inconvenientes. *Rev. Iber. Fertil* 1989; 6: 138-144.

36. Collins J, Donner A, Allen LH et al. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 2: 961-965.

37. Whitehead MI, Fraser D. The effects of estrogens and progestogens on the endometrium. Modern approach to treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1987; 14: 299-307.

38. Gambrell RD. Use of progestogen therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1304-1308.

39. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 67-69.

40. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 286-304.

41. Ravnikar VA. Compliance with hormone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1332-1335.

# Codeína en insuficiencia renal. A propósito de un caso

Pilar Lafarga (\*)  
Capilla Cruz (\*\*)

## Resumen

El metabolismo de los fármacos opiáceos es fundamentalmente hepático, no obstante, los metabolitos activos pueden acumularse en insuficiencia renal y producir narcosis y depresión respiratoria.

Se presenta un caso clínico de intoxicación por codeína administrada a un paciente renal como pauta analgésica para cefalea postpunción dural.

Se revisa la farmacocinética de la codeína en relación con la función renal y se describen los métodos diagnósticos para la detección de opiáceos y sus metabolitos. Consideramos necesario reducir las dosis de opiáceos, adaptándose a las características del paciente y a su función renal, evitando establecer una pauta fija en su administración.

**Palabras clave: Analgésicos opiáceos. Codeína. Morfina 6-glucurónido. Fallo renal.**

## Summary

The metabolism of the opiates is basically hepatic, this notwithstanding, their active metabolites can accumulate in renal failure and produce narcosis and respiratory

depression.

A case is reported of intoxication by codeine given as an analgesic to a renal patient for headache after dural puncture. The pharmacokinetics of codeine is reviewed in relation to renal function and diagnostics methods are described for the detection of opiates and their metabolites. We considerer it necessary to reduce the doses of opiates, adjusting then to the characteristics of any given patient and his renal function, therefore avoiding a fixed established dose.

**Key words: Opiates analgesics. Codeine. Morphine 6-glucuronide. Kidney failure.**

## Introducción

Se han descrito cuadros de analgesia, sedación y depresión respiratoria, prolongados y profundos, en pacientes con insuficiencia renal que recibieron tratamiento con mórficos<sup>1,2,3</sup>. En principio estos efectos fueron atribuidos al propio fármaco. Un hecho comprobado es que los pacientes en fallo renal no son capaces de eliminar normalmente los analgésicos opiáceos y sus efectos resultan prolongados. Es la morfina el opiáceo más ampliamente estudiado y, tras su administración a estos pacientes, puede observarse un estado de narcosis en ausencia o con bajos niveles de morfina en plasma<sup>4,5</sup>. Son los metabolitos de la morfina los que se hallan en

(\*) Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

(\*\*) Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Fundación Puigvert. Barcelona.

concentraciones elevadas, demostrando los estudios farmacocinéticos cómo la mayor duración de la morfina se debe a un fallo en la excreción renal de estos metabolitos con actividad opioide, dado que la vida media y el clearance de la morfina no se modifican en fallo renal<sup>6, 7, 8</sup>.

Un opiáceo de uso clínico común es la codeína. A pesar de haberse observado también estados de narcosis severa tras dosis terapéuticas en fracaso renal, son menores los conocimientos farmacocinéticos acerca de este fármaco de uso habitual<sup>9</sup>. El estudio de sus metabolitos no está totalmente aclarado y quizá se deba atribuir la aparición de efectos adversos al defecto en su eliminación renal cuando ésta se halla comprometida<sup>10, 11</sup>.

Se presenta un caso de depresión respiratoria y narcosis, tras la administración oral de codeína a dosis terapéuticas, en un paciente con fallo renal crónico.

## Caso clínico

Varón de 63 años, bajo terapia de hemodiálisis periódica por nefropatía secundaria a hipertensión, es sometido a resección transuretral por adenoma prostático bajo anestesia intradural.

Como medicación habitual se le administraban fármacos antihipertensivos y una benzodiacepina (cloracepato dipotásico, 5 mg/24 h, vía oral).

Los datos bioquímicos previos a la intervención reflejaban anemia normocrómica y moderada hipoproteinemia, siendo la función hepática normal.

A las 24 horas del postoperatorio, el paciente presentó cefalea postpunción, recibiendo fosfato de codeína 30 mg/6 h, vía oral, y Paracetamol 650 mg/6 h, vía oral. Cuando habían transcurrido 48 horas de iniciarse el tratamiento, el paciente sufre deterioro progresivo del nivel de conciencia y afectación de la función respiratoria. A la exploración física se observa miosis bilateral y simétrica, hipotonía e hiporreflexia, alternando con movimientos mioclónicos incontrolados, acompañados de

hipotensión arterial, bradicardia y bradipnea. A la auscultación pulmonar destacaba la presencia de abundantes roncus dispersos por todos los campos pulmonares.

Ante el cuadro de intoxicación por codeína, ingresa en la Unidad de Reanimación para recibir soporte ventilatorio y hemodinámico.

En la analítica general realizada no existían alteraciones significativas, salvo la gasometría arterial que mostraba acidosis respiratoria (Figura 1).

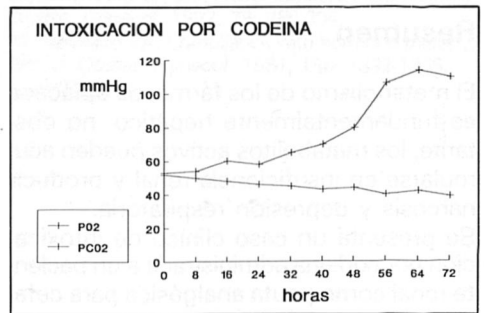


Figura 1. Afectación de gases arteriales en las 72 horas iniciales en Unidad de Reanimación.

Iniciamos la reversión de la depresión respiratoria mediante la administración de clorhidrato de naloxona 0,4 mg en bolus, apreciándose una mejoría de la respiración y aumento del diámetro pupilar, así como una leve recuperación del nivel de conciencia. Fue necesaria una dosis adicional igual a la anterior a los veinte minutos para obtener una similar respuesta (Figura 2). A continuación se instauró una perfusión de naloxona a dosis iniciales de 3  $\mu$ g/kg/h, junto a medidas generales de fisioterapia respiratoria, hasta conseguir la normalización de la frecuencia respiratoria a las 48 horas (Figura 3).

Con la administración de naloxona se presentó hipertensión arterial que controlamos mediante fármacos antagonistas y vasodilatadores (Figura 4).

La confirmación diagnóstica se realizó por inmunoanálisis, detectándose la presencia de morfínicos en las muestras de sangre y orina.

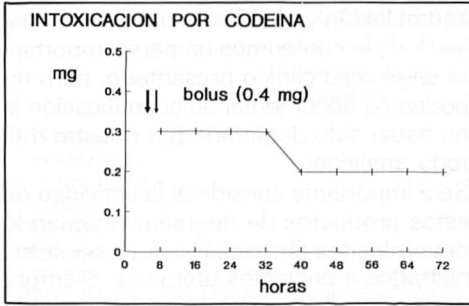


Figura 2. Tratamiento con Naloxona. Dos bolos iniciales seguidos de perfusión continua.

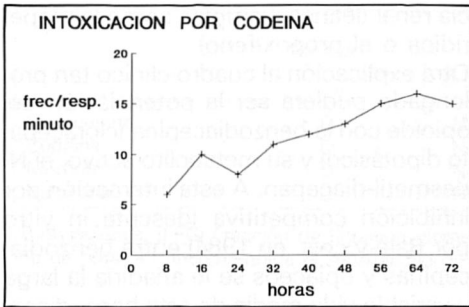


Figura 3. Descenso de la frecuencia respiratoria en las 72 horas iniciales en Unidad de Reanimación.

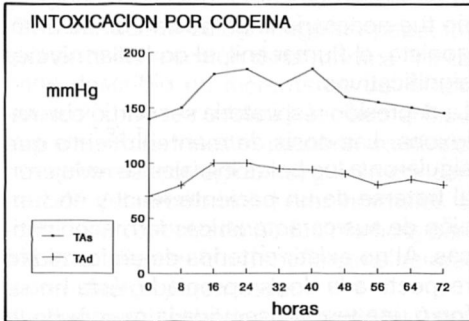


Figura 4. Hipertensión arterial durante tratamiento con Naloxona.

A los ocho días de su estancia en Reanimación, fue dado de alta.

## Discusión

Las propiedades analgésicas del opio se conocen desde hace más de 5.000 años,

pero fue Robriquet en 1832 quien aisló la codeína de su alcaloide natural.

Numerosos fármacos se han sintetizado hasta la actualidad, siendo su característica común la de poseer afinidad por receptores opiáceos de cuya unión se derivan efectos similares a los de la morfina.

La codeína es metilmorfina, utilizada como analgésico, sola o asociada a otros analgésicos-antiinflamatorios, o como antitúxico y antidiarreico.

Pocos opiáceos poseen una potencia analgésica tan elevada como la codeína por vía oral. Una vez absorbida, es metabolizada por O y N desmetilación en el hígado y excretada por el riñón en forma de metabolitos activos e inactivos. Una pequeña fracción (aproximadamente el 10 %) de la codeína administrada se desmetila, convirtiéndose en morfina, y ésta puede encontrarse en orina, bien en forma libre o conjugada con glucuronido tras dosis terapéuticas<sup>12, 13</sup>.

Existen en la literatura descritos cuadros clínicos de intoxicación codeínica similares en cuanto a la gravedad de los signos y duración de la terapéutica; en ellos, o las dosis han sido superiores a las que recibió nuestro paciente (240 mg de codeína en total) o bien se asociaba a fármacos potenciadores<sup>14, 15</sup>.

Fue Taylor, en 1975, quien observó por primera vez, en tres pacientes con insuficiencia renal crónica, depresión respiratoria de larga duración por un opiáceo, sulfato de morfina. Cabe especular sobre la causa que originó esta depresión, puesto que no se determinaron los valores del fármaco ni de sus metabolitos<sup>1</sup>. Desde entonces, diversos trabajos se han orientado al estudio de la morfina en fracaso renal<sup>6, 7, 16</sup>.

Ya en 1983, Barnes y Goodwin<sup>17</sup> muestran narcosis y depresión respiratoria en pacientes renales tras administración de codeína, atribuyendo lo observado a la acumulación de metabolitos activos y a una posible interacción entre la codeína y los péptidos opiáceos endógenos.

Recientemente (1987), Guay y cols. realizan un estudio farmacocinético de la codeína y sus metabolitos: normorfina,

morfina 6-glucuronido y codeína 6-glucuronido, en pacientes sometidos a hemodiálisis y pacientes con función renal normal. Estos autores obtienen alterados el volumen de distribución (casi el doble) y el tiempo medio de eliminación de los metabolitos en los pacientes en hemodiálisis, no encontrando cambios significativos en el clearance corporal total respecto a los sanos<sup>10</sup>. Resaltan la variable respuesta farmacológica de los pacientes sometidos a hemodiálisis por la existencia de factores característicos como el estado de hidratación, su menor compartimento central, los disturbios electrolíticos, patología asociada y terapia concomitante, destacándose además las variaciones individuales propias de estos pacientes, tal como reflejan otros trabajos<sup>11</sup>.

Los estudios cinéticos realizados en pacientes con fallo renal<sup>18, 19</sup>, muestran las características siguientes:

- a) La vida media de la codeína es de 2,5 a 3,5 horas, igual que en voluntarios sanos.
- b) El volumen de distribución está aumentado a 3-4 l/kg.
- c) No se elimina por hemodiálisis (inapreciable clínicamente).
- d) Sus efectos son antagonizados por la naloxona.
- e) Las dosis de codeína deberán reducirse según la fracción de filtración glomerular.

Postulamos que una causa de la depresión respiratoria y narcosis prolongada pudo deberse a la persistencia de metabolitos activos de la codeína, concretamente a la morfina 6-glucuronido<sup>20</sup>. Este metabolito de alta polaridad se elimina normalmente por filtración glomerular, pero al estar retrasada su eliminación en insuficiencia renal pasa lentamente la barrera hemoencefálica, accediendo a zonas del tejido cerebral que, mediados por receptores  $\mu$ -opiáceos, inducen depresión respiratoria y analgesia. Cuando se compara con la morfina, su potencia analgésica es 3,7 veces superior y es entre 5 a 10 veces más potente como inductora de depresión respiratoria<sup>21, 22</sup>.

Debido, pues, a la elevada potencia de

este metabolito y al estar demostrados su acumulación y efectos en pacientes renales<sup>11, 20</sup>, le conferimos un papel importante en el caso clínico presentado, pero no podemos documentar su cuantificación al no haber sido detectado por nuestro método analítico.

Será importante considerar la actividad de estos productos de degradación cuando determinados fármacos vayan a ser administrados a pacientes urémicos. Siempre que sea posible se tratarán con drogas eliminadas primariamente por metabolismo y que los metabolitos sean inactivos, dada su tendencia a acumularse en insuficiencia renal (léanse ejemplos como la meperidina o el propoxifeno).

Otra explicación al cuadro clínico tan prolongado pudiera ser la potenciación del opioide con la benzodiazepina (cloracepato dipotáxico) y su metabolito activo, el N-desmetil-diazepan. A esta interacción por inhibición competitiva (descrita *in vitro* por Rale y cols. en 1984) entre benzodiazepinas y opiáceos se le añadiría la larga y variable vida media de esta benzodiazepina y la no eliminación por hemodiálisis (Tabla I). Se descartó por inmunoanálisis la presencia de este fármaco en sangre y no fue necesaria la utilización de su antagonista, el flumazenil, al no hallar niveles significativos.

La depresión respiratoria se revirtió con naloxona. Las dosis de mantenimiento que siguieron a los bolus iniciales se redujeron al tratarse de un paciente renal y en función de sus características farmacocinéticas. Al no existir criterios de uniformidad respecto a la dosis apropiada, ésta no se forzó una vez conseguida la mejora de la función respiratoria (Figura 4).

Ya hemos constatado, como efecto secundario de la naloxona, hipertensión arterial, que controlamos con calcioantagonistas y vasodilatadores (Figura 3). En un principio, esta hipertensión junto con los movimientos distónicos podían invocar lesión cerebral, debido a la situación hipóxica. La exploración neurológica descartó focalidad, ausencia de signos meníngeos, siendo normal el análisis del líquido cefalorra-



**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS**

	Eliminación y metabolismo	Vida media (normal/IRCT) h	Unión a proteínas plasmáticas %	Volumen de distribución L/Kg
Cloracepato (convertido a N. desmetildiacepan)	H (R)	36-200/?	?	?
Codeína	H	2,5-3,5/?	7	3-4
Morfina	H	3-4/no varía	35	3-4
Naloxona	H	1-1,5/?	54	3

Abreviaciones: (IRCT) Insuficiencia renal crónica terminal. (H) Hepático. (R) Renal.

**TABLA II**  
**AJUSTE A LA FUNCIÓN RENAL**

	Método	FFG ml/min			Suplemento para Diálisis
		> 50	10-50	< 50	
Cloracepato	D	No	No	No	?
Codeína	D	No	75 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	?
Morfina	D	No	75 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>	No (He)
Naloxona	D	No	No	No	?

Abreviaciones: (FFG) Fracción de filtración glomerular. (D) Método de reducción dosis. (He) Hemodiálisis.  
Pie de nota: a - (incrementada la sensibilidad de la droga en IRC).

quídeo. No se procedió a continuar con exploraciones más específicas dada la favorable evolución del cuadro clínico.

Se cree que el calcio juega un papel importante en la acción de la morfina. Ya Levine describió un incremento del efecto narcótico de la codeína asociado a hipocalcemia<sup>23</sup>. En nuestro paciente los niveles de calcemia corregidos según la concentración de seroalbúmina eran normales. El calcio sérico ionizado no fue medido, pero de estar disminuido debería considerarse como factor potenciador.

La disfunción hepática no modifica el metabolismo de los mórficos. Patwardhan y cols.<sup>24, 25</sup> mostraron cómo con cirrosis moderada o severa no hay cambios en la cinética de la morfina; puede haber modificaciones si coexisten con otras drogas que interfieran el flujo hepático o alteren la actividad del citocromo hepático P-450, enzima que interviene en el metabolismo opiáceo<sup>26, 27</sup>. No se dio esta situación en el caso presentado, ni hubo alteración en el funcionalismo hepático.

Utilizamos como método diagnóstico el inmunoanálisis, del cual disponíamos, solicitado para los fármacos que el paciente recibía como tratamiento previo al cuadro: codeína y benzodiacepinas, resultando sólo positivo para opiáceos. Continuamos diariamente con este método hasta que no detectó opiáceos y la situación clínica se resolvió favorablemente (ocho días).

No obstante, ante la sospecha de intoxicación por opiáceos, habrá que conocer y recurrir a técnicas más precisas, como son: fluorimetría, cromatografía de placa fina, cromatografía de gases, HPLC o cromatografía líquida de alta precisión y radioinmunoensayo diferencial (RIE).

Se pueden seleccionar dos para la confirmación diagnóstica, siendo la HPLC y el RIE los más utilizados por su mayor sensibilidad y/o especificidad<sup>28, 29</sup>. Ambos métodos pueden diferenciar y cuantificar el opiáceo y sus metabolitos.

Es tanto más útil saber las limitaciones del método del que se disponga a la sofisticación técnica, pues nos ayudará a un se-

guro tratamiento y a una mejor aproximación a la realidad clínica.

Podemos concluir:

— Es esencial conocer los signos clínicos de intoxicación codeínica para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces.

— Deberán reducirse las dosis de opiáceos en insuficiencia renal. Evitar pautas fijas.

— Los metabolitos activos de determinados opiáceos pueden causar efectos similares o superiores al propio fármaco.

— Los niveles plasmáticos no siempre se corresponden con la clínica.

— No dar dosis suplementarias de morfina, codeína y naloxona en pacientes renales sometidos a diálisis.

#### Bibliografía

1. Don HF, Taylor P et al. Narcotic analgesic in anuric patients. *Anesthesiology* 1975; 42: 115-117.
2. Hand CW et al. Bupremorphine disposition in patients with renal impairment: simple and continuous dosing with special reference to metabolites. *Br. J. of Anesth.* 1990; 64: 276-282.
3. Park G et al. Dihydrocodeine: a reversible cause of renal failure? *Eur. J. of Anaesth.* 1988; 6: 303-314.
4. Hanks P et al. Explanation for potency of repeated oral doses of morphine. *The Lancet* 1987; 26: 723-724.
5. Osborne R et al. Analgesic activity of morphine 6-glucuronide. *The Lancet* 1988; 12: 828.
6. Chauvin M et al. Morphine Pharmacokinetics in renal failure. *Anesthesiology* 1987; 66: 327-331.
7. Sear JW et al. Studies on morphine disposition. Influence of general anaesthesia on plasma concentrations of morphine and its metabolites. *Br. Jour Anesth.* 1989; 62: 22-27.
8. Sear JW et al. Studies on morphine disposition. Influence of general failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br. J. Anaesth.* 1988; 29: 31-40.
9. Martzke G et al. Codeina dosage in renal failure. *Clin. Pharm.* 1986; 5: 15-16.
10. Guay D et al. Codeine pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis patient. *Clin. Pharm.* 1987; 41: 222.
11. Guay D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 13: 63-71.
12. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit Panamericana. México 1986; 473-509.
13. Martindale E. Codeine sulphate. The Pharmaceutical Press, 29th Ed, London 1989; 1290-1298.
14. Yce-Yound, Koda-Kimba. Drug dosing in renal failure. The clinical use of drugs Applied. Ther INC 4th Ed, 1988; 575-585.
15. Findlay F et al. Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 24: 60-68.
16. Steven A et al. Extraction of narcotics by hemodialysis. *Reg. Anaesth. Scientif. Abstracts* 1990; 15: 14.
17. Barnes JN et al. Dihydrocodeina narcosis in renal failure. *Br. Med. J.* 1983; 286: 438-439.
18. Barnes JN et al. Opioid drugs and renal failure. *The Lancet* 1984; 29: 748.
19. Bennet WM. Drug prescribing in renal failure. Guidelines for adults. American College of Physicians, 1989; 50-61.
20. Osborne R et al. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine 6-glucuronide. *Brit. Med. J.* 1986; 292: 1548-1549.
21. Hasseltrom J et al. Long lasting respiratory depression induced by morphine 6-glucuronide. *Br. J. Clin. Pharm.* 1989; 27: 515-518.
22. Pelligrine D et al. Ventilatory effects of fourth cerebroventricular infusions of morphine-6 or morphine-3 glucuronide in the awake dog. *Anesthesiology* 1989; 71: 936-940.
23. Levine DF. Hypocalcaemia increases the narcotic effect of codeine. *Postgrad. Med. J.* 1989; 56: 736-737.
24. Patwardhan R et al. Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1006-1011.
25. Bell M et al. Renal failure and the use of morphine in intensive care. *The Lancet* 1985; 6: 784-786.
26. Mc Quay et al. Metabolism of narcotics. *Br. Med. J.* 1984; 288: 237.
27. Puig M. Interacciones medicamentosas de los opiáceos: su importancia en anestesiología. *Rev. Esp. Anest. Rean.* 1990; 37: 56-59.
28. Jatlow P, Bailey D. Gradwohl's clinical laboratory. Methods and diagnosis. Syra Carp Calif 8th Ed 1989; 19: 387-432.
29. Swenson J et al. Determination of morphine, morphine-6-glucuronide and normorphine in plasma with high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J. of Chromatogr.* 1986; 375: 174-178.

# Humanidades

## Loa sentimental del pie

José María Rodríguez Tejerina

El pie, en su enfermar, en su interpretación literaria, no alcanza, injustamente, el prestigio poético de la mano. Aunque «la extremidad de cualquiera de los dos miembros inferiores del hombre», como lo define el Diccionario de la Real Academia, sustente nuestro cuerpo y nos permita andar. Y sea, anatómica, funcionalmente, un órgano singular, específico del género humano. Muy diferente a cualquier otra extremidad del reino animal. Un rasgo bien peculiar que acompaña al hombre desde los albores de su evolución. Cuando surgieron los pequeños monos antropomórficos; el *Australopithecus africanus*, coetáneo del *Homo habilis*; el *Homo sapiens* y, en fin, el *Homo erectus*, con un pie semejante ya al del hombre actual, con un grueso primer dedo que le concede el privilegio de impactar elásticamente en el suelo, de poder correr, de caminar erguido. Prodigio ocurrido hace millones de años, al tiempo que aumentaba la menguada estatura inicial de los antropoides, que alcanza con el *Pithecantropus*, el hombre de Java y el de Pekín, una talla de unos 160 cm. Ser humano, *Erectus erectus*, del que tenemos cumplido testimonio en unas cenizas volcánicas de Tanzania, en las que aparece la huella de unos pies desnudos de hace 3 millones de años; la manifestación humana más antigua que ha llegado a nosotros.

El pie humano está constituido por veintiocho huesos, diecinueve músculos y más de cien ligamentos, armónica, dinámicamente acoplados entre sí. Gracias a esta sabia morfología el hombre pudo emprender

la aventura de la posición erguida. Conquista poco comentada, pero tan fascinante como la de los murciélagos que, por vez primera, osaron volar en la oscuridad; o la de las focas que decidieron deslizarse de las rocas y caer en la mar, para alimentarse y dormir apaciblemente.

Andar es una proeza parecida al vuelo de los pájaros. Puede lograrse gracias al distinto desarrollo de las extremidades inferiores respecto a las superiores. Es uno de los más asombrosos designios de la Naturaleza, que conlleva una entrañable servidumbre; las aves, los hombres, se ven obligados a enseñar a volar, a caminar, a sus pequeñuelos.

Encontramos en la mitología varias referencias al pie. Edipo, hijo de Layo el Cojo, era «el de los pies hinchados». Hermes, descendiente directo de Zeus, es el rápido mensajero de los dioses, con sus sandalias aladas. Luego, Aquiles y su frágil talón, que hiriera mortalmente Paris, con una flecha.

El pie despierta, a veces, una anómala atracción amorosa. Así, sobre todo, en la China pretérita, en los aguatinas chinos eróticos tradicionales aparecen mujeres desnudas; con medias y unos pies diminutos. Existía, en el Celeste Imperio, una obstinada pasión por los pies achicados artificialmente. Vendados apretadamente desde la infancia, para convertirlos en deformes piececillos, escondidos púdicamente bajo ricos zapatos de seda bordada. La primera referencia a la cruel mutilación procede del año 580 d.C. El emperador Tshen Houdshu introdujo esta costumbre

para dotar al cuerpo femenino de un atractivo mayor y de una marcha cadenciosa. Doloroso proceso deformante, cantado por Siman Tying, que pronto imitaron, con sus hijas, los cortesanos y las clases acomodadas. Mas, tal vez, el origen de la sádica práctica fuera la voluntad de otro emperador, Yang-li, de que imitaran todas las mujeres de su país el pie equino de una de sus favoritas. O unos hipócritas celos masculinos, traducidos en mantener prisioneras a las féminas, sin poder apenas andar. Una mujer a la que, desde niña, no le hubieren moldeado debidamente los pies, no podía aspirar nunca a encontrar un buen esposo, a ser una distinguida concubina, una deseada prostituta.

Los pies largo tiempo vendados llegaban a parecer *pezuñas de cerdo*. Eran tanto más excitantes cuanto más pequeños. Los de una longitud de 7,5 cm fueron denominados *lotos* o *lirios de oro*. Menos anhelados eran los que tenían una longitud de 10 cm, *lirios de plata*. Los pies de mayor tamaño resultaban «feos, ridículos». Los pies normales se denominaban, peyorativamente, *patas de ganso*. Y a sus desgraciadas poseedoras, *demonios de los pies grandes*.

Este absurdo fetichismo desapareció, al fin, en las postrimerías del siglo XIX y comienzos de la actual centuria.

Entre nosotros, los occidentales, la atrac-

ción sexual suscitada por los pies, es rara. Quizá haya que buscar sus raíces en la infancia. El bebé suele llevarse los pies a la boca. Su madre se los besa, golosamente. Podría persistir un recuerdo infantil gratificante que degeneraría, con el tiempo, en el perverso, degradante fetichismo. Pero es más frecuente que este idolismo del pie surja de sus envolturas; las medias, los zapatos. Al contrario de lo que sucede con la mano; ésta, desnuda, es mucho más sugerente que los guantes. Un psicoanalista ha creído ver en el *pie de lirio* el mito helénico de la cópula. Otros psiquiatras adivinan signos de masoquismo. Y, una solapada incitación a proseguir las caricias más arriba, por el camino ascendente que conduce al misterio oscuro del sexo. Al pie normal lo alabaron, sin embargo, platónicamente, célebres poetas de la Antigüedad: Virgilio, Homero. Y también, en una ocasión, nuestro gran vate, melancólico y metafórico, don Luis de Góngora y Argote, quien definió así los pies ingravidos de una utópica amada:

*Su vago pie de pluma  
surcar pudiera mieses, pisar ondas,  
sin inclinar espiga  
sin violar espuma.*

Dice un milenario proverbio indio que donde el hombre planta sus pies se abren cien senderos. Mas el corazón siempre camina hacia donde le llevan los pies.

# Noticias

## Nombramiento

Como complemento gráfico a la noticia del nombramiento del Conseller de Sanitat i Seguretat Social del Muy Ilustre Sr. D. Bartolomé Cabrer Barbosa reseñada en el *Editorial* de esta revista, publicamos dos fotografías suyas.



*El doctor Bartolomé Cabrer Barbosa*



*El Presidente del Govern Balear, el Muy Honorable Sr. D. Gabriel Cañellas, saluda al nuevo Conseller*

## El doctor Bernat Nadal candidato al Premio Nobel

Mucho se rumoreó los primeros días de octubre pasado que, al médico mallorquín, natural de Artá, el doctor Bernat Nadal Guinard, le iba a ser concedido el Premio Nobel de Medicina correspondiente al año 1993. Desgraciadamente no fue así. Esperemos una futura ocasión. El doctor Nadal marchó de Mallorca en 1968 y, tras una primera estancia en México, en el Instituto de Cardiología, se trasladó definitivamente a Boston, donde reside en la actualidad. Pertenece al Children's Hospital de aquella capital y a la Universidad de Harvard, en la que es Director del Departamento de Biología Molecular. Sus investigaciones están a punto de lograr, por métodos de estimulación genética, la regeneración de las células cardíacas. Estos experimentos han dado ya muy buenos resultados «in vitro» y en perros. Si se consiguiera que las células del músculo cardíaco, que dejan de dividirse y regenerarse desde el momento del nacimiento, volvieran a hacerlo, variaría, sustancialmente, la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

El doctor Nadal Ginard fue nombrado Doctor Honoris Causa de UIB en diciembre último. Ahora poder regresar, algún día, a Sa Roqueta, y proseguir en ella sus experiencias.

# Necrológica

## El Excmo. Sr. Dr. D. Severo Ochoa de Albornoz

Nuestro admirado Académico de Honor, el Premio Nobel de Medicina don Severo Ochoa falleció en Madrid, en la Clínica de la Concepción, el atardecer del día 1 de noviembre de 1993. Contaba 88 años de edad. Había nacido en Luarca, un pueblecito de pescadores de Asturias, el 23 de septiembre de 1905. Su padre murió muy joven, cuando Severo tenía solamente 7 años. Su madre, a poco de desaparecer su esposo, se trasladó con sus seis hijos a Málaga, ciudad en la que Severo Ochoa estudió el bachillerato. Pero todos los veranos la familia volvía a Luarca.

Severo Ochoa de Albornoz llega a Madrid, para estudiar Medicina, en 1922. Se aloja en sucesivas casas de huéspedes. Está en el tercer curso de la carrera y ya es ayudante de clases prácticas de Fisiología en la cátedra del profesor Negrín. En el verano de 1925 marcha a Glasgow, con el fisiólogo Noel Paton, y estudia el metabolismo de las bases guanidínicas y de la creatina en relación con las glándulas paratiroideas. Durante el curso 1927-28 ingresa en la célebre Residencia de Estudiantes de Madrid, cuando acaba de fallecer su madre. Ocupa la misma habitación que Rafael Méndez, un prometedor estudiante de Farmacología, discípulo de don Teófilo Hernando. Se hace muy amigo de Grande Covián, asturiano como él. Se entusiasma con una conferencia que pronuncia Bernardo Alberto Houssay, próximo Premio Nobel, sobre Fisiología. Y con la lectura de las obras de Cajal y de Claudio Bernard. Se siente, además, identificado con el espíritu juvenil, tolerante, creador, de la Residencia, en la que también viven Federico García Lorca, Rafael Alberti, Luis Buñuel, Moreno Villa, y de la que es magnífico di-

rector don Alberto Jiménez Fraud.

En 1929 termina Severo la licenciatura y se doctora con Premio Extraordinario. La Junta de Ampliación de Estudios le concede una beca y se traslada primero a Berlín y luego a Heidelberg, donde estudia en el *Kaiser Wilhelm Institut* con el Premio Nobel Otto Meyerhof, quien le nombra *Privat-dozent*. Vuelve a España y trabaja en el Laboratorio de Fisiología de la Junta de Ampliación de Estudios que dirige don Juan Negrín. En 1931 se casa con Carmen García Covián, una encantadora muchacha asturiana, de una familia muy amiga de la suya, y que conoce desde niño. Celebran el matrimonio en la basílica de Covadonga. Marchan los dos a Plymouth, a laborar con Harold W. Dudley en una investigación sobre las enzimas, en el Instituto de Biología Marina. Retornan a España y Ochoa es nombrado Ayudante de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Medicina y, en 1933, Profesor Auxiliar. Publica, en 1932, su primer trabajo científico, en colaboración con Hernández Guerra, titulado *Elementos de Bioquímica*. Se presenta a oposiciones a la cátedra de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela. No la obtiene. Decepcionado se aleja del profesor Negrín. Don Carlos Jiménez Díaz le nombra Jefe de la Sección de Fisiología de su Instituto de Investigaciones Médicas.

Sobreviene la Guerra Civil. Gracias a la generosa recomendación del profesor Negrín, se puede ir, con Carmen, a Alemania, a Heidelberg, a trabajar de nuevo con Meyerhof. En Heidelberg permanece el inseparable matrimonio Ochoa un año. Mas, es inminente una Segunda Guerra Mundial, y se trasladan a Inglaterra, a Plymouth y, después, a Oxford. Allí trabaja el futuro

Premio Nobel con sir Rudolph A. Peters, sobre el metabolismo cerebral.

En agosto de 1940 la Guerra Mundial está en su apogeo. La batalla de Inglaterra adquiere caracteres apocalípticos. No cesan los bombardeos aéreos. Severo, «hombre distinto», «homo theoreticus» de la tipología de Sprengel, parte en barco con su mujer a los EE.UU., a encontrarse con el matrimonio Cori, dos bioquímicos que trabajan en San Luis, en la *Washington University Medical School*, que alcanzarán el Premio Nobel en 1947. La pareja asturiana permanece dos años con los Cori, hasta que se trasladan, definitivamente, a Nueva York, en cuya Universidad alcanzará el doctor Ochoa nuevos puestos. En 1944 es Profesor Auxiliar de Farmacología y Bioquímica, en 1946 es promovido a profesor y Director de Departamento de Farmacología. En 1952 ocupa el mismo cargo en el Departamento de Bioquímica. Se hace súbdito norteamericano. Durante aquellos años descubre la enzima condensadora, aclara el ciclo de Krebs. Recibe 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, Arthur Komberg, por sus descubrimientos de la síntesis del ácido ribonucleico, el RNA, clave de la genética, y de la del desoxiribonucleico, el DNA. Sus estudios sobre el mensaje genético, su expresión; el origen de la vida. Fue su estancia en los EE.UU. de América «un exilio científico» fecundo. «Tuve que trabajar mucho —dirá siempre modesto don Severo— ese galardón».

Severo Ochoa de Albornoz ha estado en Mallorca en tres cortas ocasiones. La primera de ellas en 1923, aún estudiante de Medicina, con una expedición de Odón de Buen, visitando el Laboratorio Oceanográfico de Baleares. La segunda en 1969, invitado por el doctor Javier Garau, presidente por entonces de esta Corporación,

condiscípulo suyo en la Residencia de Estudiantes de Madrid, y de la que hay cumplida constancia en las páginas de esta revista (\*). Por aquellos días fue nombrado Académico de Honor de nuestra Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca y Colegiado de Honor del Colegio de Médicos de Baleares. La tercera y última en 1992, ya muy achacoso, para inaugurar el II Curso de Avances de Genética Humana organizado por la Unidad de Genética del Hospital de Son Dureta. En esta estancia, don Severo, inconsolable por la muerte de su esposa Carmen acaecida súbitamente en 1986, un año después de trasladarse para siempre a España, declaró a la prensa que no creía en el Más Allá, «que el hombre no es más que un conjunto perecedero de reacciones físicas y químicas».

Consecuente con su actitud agnóstica, en el entierro de don Severo, celebrado en su pueblo natal el día 3 de noviembre de 1993, no hubo representación religiosa alguna. La coral Villa Blanca interpretó, al lado del féretro, cubierto por una bandera de Asturias, rodeado por numerosas coronas de flores, evocadoras canciones asturianas. Una de ellas llevaba el título «Peregrino de la noche».

Y, un incansable «peregrino de la noche», de la «gran aventura», fue nuestro inolvidable don Severo Ochoa. Un científico genial, un hombre discreto, humilde, que rehusó un segundo Premio Nobel y un título nobiliario que quisieron concederle los Reyes de España. Sus restos duermen, definitivamente, en el silencio del cementerio erigido en un alcor que mira al mar, en la bella villa donde naciera, Lluçà. Junto a las cenizas de Carmen García Covián, «la razón de su existencia», la mujer a la que amó tanto, vocacionalmente. Severo Ochoa, con su vida ejemplar, nos recuerda que es en los laboratorios de investigación científica donde «se hace avanzar al mundo, rodar el progreso». Y se consigue «hacer al hombre más feliz».

(\*) Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>, *Severo Ochoa en Mallorca*, «Medicina Balear», volumen 4, número 3, Septiembre/Octubre 1989, páginas 199 y ss.

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

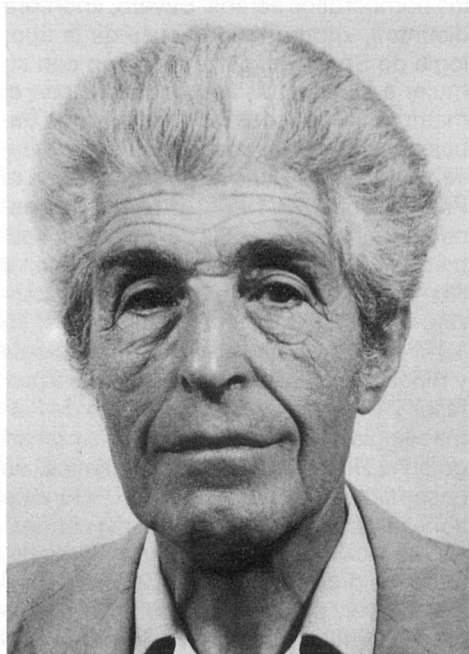
# Académicos desaparecidos

## El muy ilustre Sr. D. Pedro Aguiló Aguiló

Cuando le preguntaron al maestro de la Cirugía Militar don Manuel Gómez Durán cuál era, a su juicio, la virtud más destacada que debía poseer un cirujano (destreza manual, profundos conocimientos anatómicos, prontitud de reflejos, entereza de ánimo, incontenible afán por sanar activamente, con las manos, a sus semejantes), respondió, rotundamente, *la de ser un hombre bueno*.

Y, un hombre esencialmente bueno, amén de las otras cualidades reseñadas, imprescindibles para ser un destacado cirujano, era don Pedro Aguiló Aguiló, compañero, durante muchos años en las tareas de nuestra Real Academia, que falleció recientemente, el 26 de agosto del presente año, víctima de un invasor cáncer de colon. Enfermedad inmisericorde que sobrellevó con resignación admirable.

Pedro Aguiló, «Cetre», como gustaba poner en la placa de su consultorio, nació en Palma de Mallorca el 22 de agosto de 1910. Acababa, pues, de cumplir 83 años. Luego de estudiar, con gran aplicación, en el Instituto Nacional de Segunda Enseñanza de su ciudad natal el Bachillerato, se licenció en Medicina, con Premio Extraordinario, en la Universidad de Barcelona, en 1932. Sus estudios en aquella Facultad fueron muy brillantes. Es interno de la Sala de Mujeres de la Clínica del doctor Batrina en el Hospital Clínico, Ayudante de Clases Prácticas en la cátedra de Patología Quirúrgica, Jefe del Dispensario de Cirugía General por designación del profesor Batrina. Publica, junto con el doctor Usúa Mariné, un trabajo, «Neurectomías periféricas en el tratamiento de las gangrenas de las extremidades». Y, ya en 1936, otro ensayo acerca de «Consideraciones sobre el tratamiento del ulcus duodenal». Lleva-



ba camino de ser catedrático. Pero estalla la Guerra Civil, se incorpora a las tropas nacionales como médico. Es nombrado pronto Jefe de un Equipo Quirúrgico. Al finalizar la contienda decide continuar en el Ejército. Deviene Cirujano Militar, se diploma en Cirugía. Llegará a ser Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Militar de Palma de Mallorca y Coronel Médico de Sanidad.

Fue nombrado Académico Numerario de nuestra Corporación en 1971. Su discurso de ingreso trató, premonitoriamente, de la dolencia que habría de arrebatarse la vida: «Consideraciones sobre la Cirugía del cáncer de intestino grueso, particularmente del colon». Dedicó su erudito parlamento a su padre muerto, «que no me precedió, pero me animó, y a mi hijo que deseo me



supere». (Su hijo, hoy, es un ilustre urólogo en Barcelona.) Le constestó su primo, el también inolvidable cirujano don Gonzalo Aguiló Mercader.

Don Pedro fue eficaz Presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Baleares, insustituible Profesor de la Escuela de Enfermeras de Son Dureta, la Residencia de la Seguridad Social en la que desempeñaría, durante muchos años, con notable acierto, hasta su jubilación, el cargo de Jefe de un Servicio Quirúrgico. Su postrer trabajo publicado data del 26 de enero de 1978; el discurso inaugural de la Real Academia: «Factores de progreso de la Cirugía en los últimos años».

Recuerdo a don Pedro Aguiló en las sesiones de la Real Academia, aburridas a veces, consultando su reloj de pulsera, nervioso. Le evoco paseando, unos metros detrás de su esposa y una hermana de ésta, por las calles antiguas de *Ciutat*, próximas a su domicilio de la Plaza Mayor. Enjunto, el rostro aguileño, abundantes, recios cabellos blancos, algo encorvado, eterna corbata de pajarita, un pitillo encendido en la mano izquierda. Su andar, en los últimos días, era despacioso, como reliquia de la paliza que le habían propinado unos atracadores. Le rememoro, tiempo atrás, en el antequirófono de la Residen-

cia y en el de la Clínica Rotger pidiendo, entre operación y operación, a los ayudantes y médicos amigos, tabaco, cualquier clase de tabaco. Porque el doctor Aguiló, «Cetre», era un fumador empedernido, insaciable. Y una persona silenciosa, preocupada por la incertidumbre del porvenir. Aunque era profundamente religioso y católico practicante. Hablaba poco, con voz a veces estridente. Mas sus juicios, discretos, breves, eran muy certeros, benévolos en no importa qué circunstancia.

Fue Aguiló, huelga el escribirlo, un excelente quirurgo. De la estirpe fecunda de los grandes cirujanos militares españoles: Gómez Ulla, Bastos Ansart, Gómez Durán. Fue un médico sumamente culto y caritativo. Su imagen, entrañable, perdurará muchos años en nuestro corazón y en el de los múltiples enfermos que operó con evidente éxito. Sus funerales, en su parroquia, en la Iglesia de San Miguel, en las capillas del Hospital Militar, del Hospital General y en la Basílica de San Francisco, constituyeron unas emocionadas manifestaciones de duelo. Todo el pueblo mallorquín se sumó al dolor de su familia.

Que la tierra, admirado amigo, te sea siempre leve.

José María Rodríguez Tejerina

# Índices

## Índice de artículos

- Alomar Rotger, L.; Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años; 26.
- Alou, M.; Tumores primarios del corazón. Presentación de dos casos; 78.
- Buades Reines, J.; Metástasis ósea como primera manifestación de hepatocarcinoma; 93.
- Capilla Cruz; Codeína en la insuficiencia renal. A propósito de un caso; 147.
- Cartañá Benet, A.; Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años; 26.
- Casellas Bernat, A.; Tumores primarios del corazón. Presentación de dos casos; 78.
- Caso Señal, J.; Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años; 26.
- Gijón García; Contracepción quirúrgica. Nuestra experiencia en el Hospital Son Dureta en los últimos años; 26.
- Guasp, E.; Prevalencia de los marcadores serológicos en las hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca; 47.
- Gutiérrez de la Peña, J.; Epidemiología y dermatopatías asociadas; 40.
- Jaume Roig, B.; Diagnóstico de las enfermedades genéticas mediante análisis moleculares del ADN: fibrosis quística de páncreas en Baleares; 7.
- Lafarga, P.; Codeína en la insuficiencia renal. A propósito de un caso; 147.
- Leyes, M.; Prevalencia de los marcadores serológicos de la hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca; 47.
- Llombart Ferrer, M.; Inmunohistoquímica; 119.
- Lluch, E.; Prevalencia de los marcadores serológicos de las hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca; 47.
- Marco, J.E.; Pasado, presente y futuro de la gestión sanitaria; 115.
- Mas Delgado, J.M.<sup>a</sup>; Inmunohistoquímica; 119.
- Moll, A.; Tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia; 138.
- Montero Romero, C.; Cirugía por toracoscopía y videoasistida; 134.
- Pallarés, L.; Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (I): Estudio clínico y de laboratorio; 127.
- Payeras, A.; Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (I): Estudio clínico y de laboratorio; 127.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; Elogio y diatriba de la leche; 50.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; El Más Allá; 98.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; Maestros desaparecidos. El doctor don Julián de Ajuriaguerra y Ochandía; 100.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; Loa sentimental del pie; 153.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; El Excmo. Sr. Dr. D. Severo Ochoa de Albornoz; 156.
- Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; Compañeros desaparecidos. El Muy Ilustre Sr. D. Pedro Aguiló Aguiló; 158.
- Román, J.M.<sup>a</sup>; Genética y Pediatría; 34.
- Román, J.M.<sup>a</sup>; Predicción y prevención del riesgo alérgico en el período neonatal; 63.
- Román, J.M.<sup>a</sup>; Resultados de la mortalidad perinatal en el Pabellón Materno-Infantil del Hospital Son Dureta desde su inauguración en 1978; 111.
- Servera, M.; Prevalencia de los marcadores serológicos de las hepatitis B en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca; 47.
- Tomás Monserrat, J.; Bartolomé Cabrer Barbosa, nuevo Conseller de Sanitat i Seguretat Social; 109.
- Usandizaga, I.; Síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (I): Estudio clínico y de laboratorio; 127.

Usandizaga, M.; Resultados de la mortalidad perinatal en el Pabellón Materno-Infantil del Hospital de Son Dureta desde su inauguración en 1978; 127.

Usandizaga, M.; Tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia; 138.

## Índice de autores

Alomar Rotger, L.; 26  
Alou, M.; 78  
Buades Reines, J.; 93  
Capilla Cruz; 147  
Cartañá Benet, A.; 26  
Casellas Bernat, A.; 78  
Caso Señal; J.; 26  
Gijón García; 26  
Guasp, E.; 47  
Gutiérrez de la Peña, J.; 40  
Jaume Roig, B.; 7  
Lafarga, P.; 147  
Leyes, M.; 47  
Llompert Ferrer, M.; 119  
Lluch E.; 47  
Marco, J.E.; 115  
Mas Delgado, J.M.<sup>a</sup>; 119  
Moll, N.; 138  
Montero Romero, C.; 134  
Pallarés, L.; 127  
Payeras, A.; 127  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 50  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 98  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 100  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 153  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 156  
Rodríguez Tejerina, J.M.<sup>a</sup>; 158  
Román, J.M.<sup>a</sup>; 34  
Román, J.M.<sup>a</sup>; 63  
Román, J.M.<sup>a</sup>; 111  
Servera, M.; 47  
Tomás Monserrat, J.; 109  
Tomás Monserrat, M.; 40

Usandizaga, I.; 127  
Usandizaga, M.; 111  
Usandizaga, M.; 138

## Índice de materias

Aguiló, Pedro; 158  
Ajuriaguerra, Julián; 100  
Anticuerpos antifosfolípidos; 127  
Codeína e insuficiencia renal; 147  
Conseller de Sanitat; 109  
Contracepción quirúrgica; 26  
Denuncias judiciales; 5  
Diagnóstico enfermedades genéticas; 7  
Dislexia; 61  
Elogio y diatriba de la leche; 50  
Epidemiología y dermatopatías; 40  
Genética y Pediatría; 34  
Gestión sanitaria; 115  
Inmunohistoquímica; 119  
Más Allá; 98  
Marcadores serológicos hepatitis B; 47  
Menopausia, tratamiento hormonal; 138  
Metástasis óseas; 93  
Mortalidad perinatal; 111  
Neumotórax espontáneo; 86  
Ochoa, Severo; 156  
Parálisis cerebral; 72  
Pie, loa sentimental; 153  
Riesgo alérgico neonatal; 63  
Toracoscopia videoasistida; 134  
Tumores primarios corazón; 78  
Visita prenatal; 69

# Un avance seguro en hipertensión y cardiopatía isquémica

# NORVAS®

BESILATO DE AMLODIPINO

**DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD:** NORVAS® Comprimidos de 5 mg - Amlodipino (DCI) NORVAS® Comprimidos 10 mg - Amlodipino (DCI) **COMPOSICION:** Cada comprimido contiene: Norvas® comprimidos 5 mg, Amlodipino (besilato) 5 mg; NORVAS® comprimidos 10 mg., Amlodipino (besilato) 10 mg. Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Fosfato cálcico dibásico anhídrido, Almidón glicolato sódico y Estearato magnésico. **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y FARMACOCINETICAS:** Amlodipino es un calcio antagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) del grupo de las dihidropiridinas, que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso y cardíaco. La acción antihipertensiva de Amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el que Amlodipino alivia la angina no se ha determinado plenamente, pero Amlodipino reduce el efecto isquémico total mediante las dos acciones siguientes: a) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (poscarga), frente a la que trabaja el corazón. Como no hay taquicardia refleja asociada, este desahogo del corazón reduce el consumo de energía del miocardio, así como sus necesidades de oxígeno, lo que es probablemente la razón de la eficacia de Amlodipino en la isquemia del miocardio. b) El mecanismo de acción de Amlodipino probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. En los enfermos hipertensos, la administración de una vez al día logra reducciones clínicamente significativas de la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Igualmente, en pacientes con angina, la administración de Amlodipino una vez al día, produjo un incremento en el tiempo total de ejercicio y disminuyó el número de ataques y consumo de tabletas sublinguales de nitroglicerina. Después de la administración oral de dosis terapéuticas, Amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad es del 60-70%. El volumen de distribución es aproximadamente de 20 l/kg. La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración de una vez al día. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos. En los estudios "in vitro" se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% del Amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas. **PROPIEDADES CLINICAS: INDICACIONES:** Hipertensión arterial. Amlodipino puede emplearse como medicamento único para controlar la hipertensión arterial en la mayoría de los pacientes. Amlodipino se ha empleado en asociación con diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Los enfermos no suficientemente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de Amlodipino. Tratamiento de la isquemia miocárdica producida por obstrucción vascular coronaria (Angina estable). En enfermos con angina refractaria a los nitratos y/o a las dosis adecuadas de betabloqueadores, Amlodipino puede emplearse solo, como monoterapia, o asociado con otros antianginosos. **CONTRAINDICACIONES:** Amlodipino está contraindicado en los pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas. Niños: La eficacia y seguridad de Amlodipino sólo ha sido demostrada en adultos, por lo que no se recomienda su utilización en niños. Efectos indeseables: En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que participaron enfermos con hipertensión o angina, los efectos adversos que aparecieron con una incidencia superior al 2% fueron: cefaleas, edemas, fatiga, náuseas, enrojecimiento y mareo. No se ha observado ningún patrón de alteración clínicamente importante de las pruebas de laboratorio, relacionado con Amlodipino. Advertencias especiales/precauciones de empleo: Ancianos: Aunque en los ancianos pueden alcanzarse concentraciones plasmáticas más elevadas que en sujetos más jóvenes, las semividas finales de eliminación fueron iguales. Administrado a dosis similares, Amlodipino se tolera bien, tanto en los sujetos de edad como en otros más jóvenes. En consecuencia, se recomiendan las dosis normales. Insuficiencia renal: Amlodipino es eliminado principalmente en forma de metabolitos inactivos, eliminándose por orina el 10% sin modificar. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de Amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. En estos pacientes, Amlodipino puede utilizarse a dosis normales. Amlodipino no es dializable. Insuficiencia hepática: En los pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de Amlodipino está prolongada ya que Amlodipino se metaboliza por esta vía, y no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, en estos pacientes el fármaco deberá administrarse con precaución. Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota. Utilización en embarazo y lactancia: La seguridad de Amlodipino durante el embarazo o lactancia de la especie humana no se ha establecido. En los estudios de reproducción animal, Amlodipino no presenta toxicidad alguna, aparte del retraso del parto y la prolongación del trabajo en la rata con dosis cincuenta veces superiores a las máximas recomendadas para el hombre. Según esto, su administración durante el embarazo sólo se aconseja cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la propia patología plantea riesgos mayores para la madre y para el niño. Interacciones: Amlodipino se ha administrado con seguridad junto con: diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Estudios especiales en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que la administración simultánea de Amlodipino y Digoxina no modificó las concentraciones séricas ni el aclaramiento renal de digoxina y que la administración simultánea de cimetidina no modificó la farmacocinética de Amlodipino. Datos "in vitro" procedentes de estudios con plasma humano, indican que Amlodipino carece de efectos sobre la unión a las proteínas de los fármacos estudiados (Digoxina, Fenitoína, Warfarina o Indometacina). Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P450, de la ciclosporina, de la teofilina y de la ergotamina. No existen estudios "in vitro" e "in vivo" sobre la posible interacción de estos medicamentos con Amlodipino, por tanto, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre Amlodipino concomitantemente con alguno de ellos. Posología: Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es la de 5 mg de Amlodipino, una vez al día, que puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg, según la respuesta individual del paciente. No es necesario el ajuste de la dosis de Amlodipino cuando se administra simultáneamente con diuréticos tiazídicos, betabloqueadores o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Sobredosificación: No existe experiencia bien documentada acerca de la sobredosificación de Amlodipino. Como la absorción del fármaco es lenta, en algunos casos el lavado de estómago puede ser útil. Una sobredosificación severa puede provocar una vasodilatación periférica excesiva con la consiguiente hipotensión sistémica marcada y, probablemente prolongada. La hipotensión clínicamente importante, debida a la sobredosis de Amlodipino, exige el apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina. La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. Como Amlodipino está altamente unido a las proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria: Basado en la experiencia clínica con Amlodipino, el uso de este preparado no es probable que produzca algún efecto sobre la habilidad del paciente para conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa. Incompatibilidades farmacéuticas: No se han encontrado hasta el momento. Conservación y estabilidad: 36 meses. Condiciones especiales de almacenamiento: Lugar fresco y seco. Presentaciones y precio venta al público: NORVAS® (Amlodipino) (DCI) 5 mg: 30 comprimidos en blister. PVP IVA 3.256 Pts. NORVAS® (Amlodipino) (DCI) 10 mg: 30 comprimidos en blister. PVP IVA 4.911 Pts.



Pfizer, S.A./ España

® Marca registrada Pfizer Inc.

El primer calcioantagonista de una nueva generación con características únicas, descubierto y desarrollado por PFIZER

# NORVAS<sup>®</sup>

BESILATO DE AMLODIPINO

Un avance seguro en hipertensión y cardiopatía isquémica

24 horas de protección y control uniforme en hipertensión y cardiopatía isquémica.

Dosis única diaria.

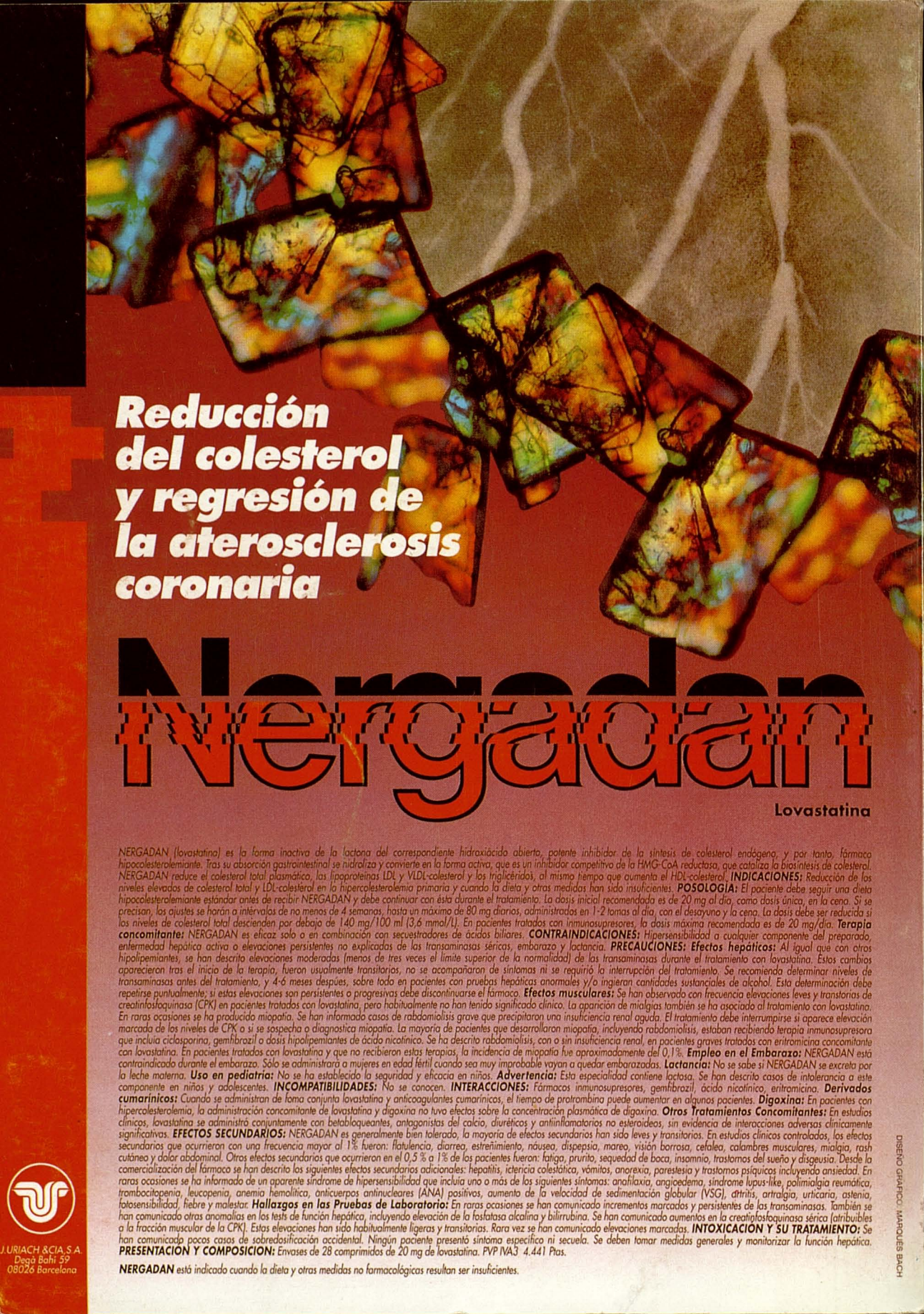
Tolerancia superior a otros calcioantagonistas convencionales.

Aprobado por la F.D.A.

MEDICAMENTO DEL AÑO

1992

PREMIO EDIMSA



# Reducción del colesterol y regresión de la aterosclerosis coronaria

# NERGADAN

Lovastatina

NERGADAN (lovastatina) es la forma inactiva de la lactona del correspondiente hidroxilado abierto, potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno, y por tanto, fármaco hipocolesterolémico. Tras su absorción gastrointestinal se hidroliza y convierte en la forma activa, que es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que cataliza la biosíntesis de colesterol. NERGADAN reduce el colesterol total plasmático, las lipoproteínas LDL y VLDL-colesterol y los triglicéridos, al mismo tiempo que aumenta el HDL-colesterol. **INDICACIONES:** Reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL-colesterol en la hipercolesterolemia primaria y cuando la dieta y otras medidas han sido insuficientes. **POSOLÓGIA:** El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolémica estándar antes de recibir NERGADAN y debe continuar con ésta durante el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 20 mg al día, como dosis única, en la cena. Si se precisan, los ajustes se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios, administrados en 1-2 tomas al día, con el desayuno y la cena. La dosis debe ser reducida si los niveles de colesterol total descienden por debajo de 140 mg/100 ml (3,6 mmol/L). En pacientes tratados con inmunosupresores, la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. **Terapia concomitante:** NERGADAN es eficaz solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas, embarazo y lactancia. **PRECAUCIONES:** **Efectos hepáticos:** Al igual que con otros hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas durante el tratamiento con lovastatina. Estos cambios aparecieron tras el inicio de la terapia, fueron usualmente transitorios, no se acompañaron de síntomas ni se requirió la interrupción del tratamiento. Se recomienda determinar niveles de transaminasas antes del tratamiento, y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes con pruebas hepáticas anormales y/o ingieren cantidades sustanciales de alcohol. Esta determinación debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe discontinuarse el fármaco. **Efectos musculares:** Se han observado con frecuencia elevaciones leves y transitorias de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados con lovastatina, pero habitualmente no han tenido significado clínico. La aparición de mialgias también se ha asociado al tratamiento con lovastatina. En raras ocasiones se ha producido miopatía. Se han informado casos de rhabdomiolisis grave que precipitaron una insuficiencia renal aguda. El tratamiento debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o diagnostica miopatía. La mayoría de pacientes que desarrollaron miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, estaban recibiendo terapia inmunosupresora que incluía ciclosporina, gemfibrozil o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico. Se ha descrito rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, en pacientes graves tratados con eritromicina concomitante con lovastatina. En pacientes tratados con lovastatina y que no recibieron estas terapias, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,1%. **Empleo en el Embarazo:** NERGADAN está contraindicado durante el embarazo. Sólo se administrará a mujeres en edad fértil cuando sea muy improbable vayan a quedar embarazadas. **Lactancia:** No se sabe si NERGADAN se excreta por la leche materna. **Uso en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. **Advertencia:** Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. **INCOMPATIBILIDADES:** No se conocen. **INTERACCIONES:** Fármacos inmunosupresores, gemfibrozil, ácido nicotínico, eritromicina. **Derivados cumarínicos:** Cuando se administran de forma conjunta lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. **Digoxina:** En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de lovastatina y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina. **Otros tratamientos concomitantes:** En estudios clínicos, lovastatina se administró conjuntamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** NERGADAN es generalmente bien tolerado, la mayoría de efectos secundarios han sido leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, los efectos secundarios que ocurrieron con una frecuencia mayor al 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseo, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambres musculares, mialgia, rash cutáneo y dolor abdominal. Otros efectos secundarios que ocurrieron en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: fatiga, prurito, sequedad de boca, insomnio, trastornos del sueño y disgeusia. Desde la comercialización del fármaco se han descrito los siguientes efectos secundarios adicionales: hepatitis, ictericia colestática, vómitos, anorexia, parestesia y trastornos psíquicos incluyendo ansiedad. En raras ocasiones se ha informado de un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluía uno o más de los siguientes síntomas: anafilaxia, angioedema, síndrome lupus-like, polimialgia reumática, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre y malestar. **Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio:** En raras ocasiones se han comunicado incrementos marcados y persistentes de las transaminasas, también se han comunicado otras anomalías en los tests de función hepática, incluyendo elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han comunicado aumentos en la creatinfosfoquinasa sérica atribuibles a la fracción muscular de la CPK. Estas elevaciones han sido habitualmente ligeras y transitorias. Rara vez se han comunicado elevaciones marcadas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Se han comunicado pocos casos de sobredosisificación accidental. Ningún paciente presentó síntoma específico ni secuela. Se deben tomar medidas generales y monitorizar la función hepática. **PRESENTACION Y COMPOSICION:** Envases de 28 comprimidos de 20 mg de lovastatina. PVP IVA3 4.441 Ptas.

NERGADAN está indicado cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas resultan ser insuficientes.

