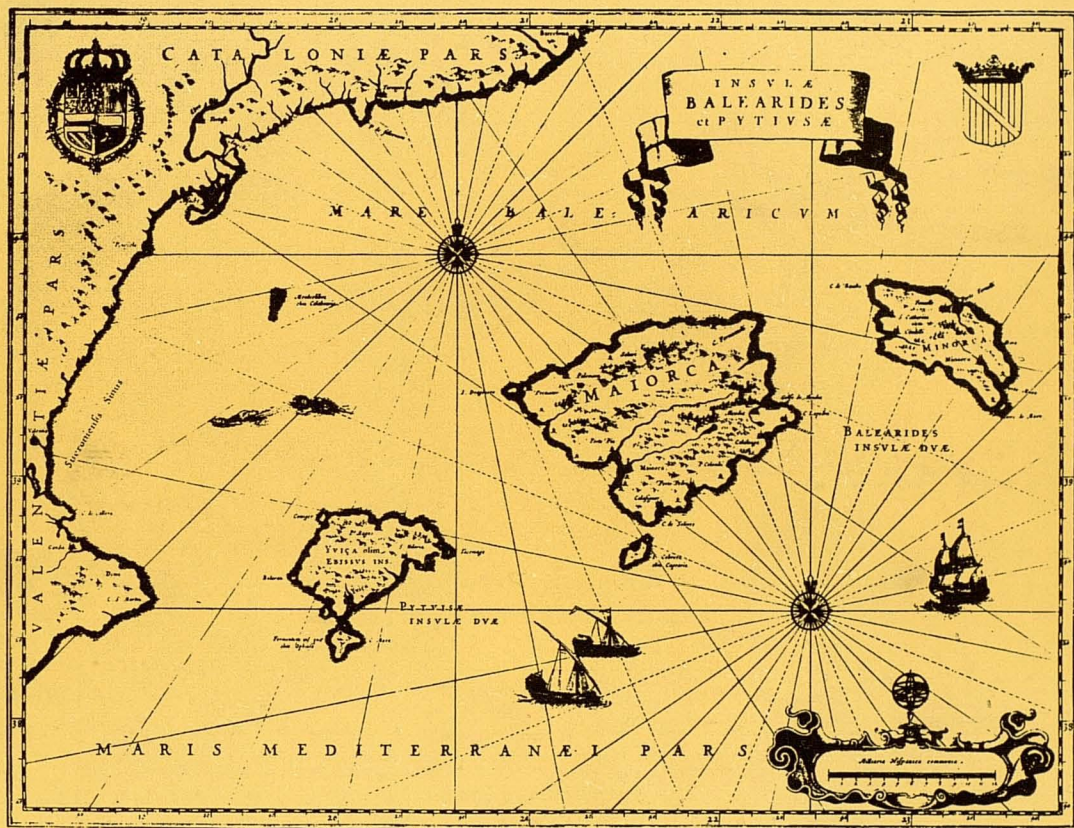


Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA



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

Volumen 11, Número 3

Septiembre/Diciembre 1996

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

Volumen 11, Número 3

Septiembre/Diciembre 1996

Presidente:

José Tomás Monserrat

Director:

José M^a Rodríguez Tejerina

Secretario de Redacción:

Miguel Llobera Andrés

Redactores:

Guillermo Mateu Mateu

Antonio Montis Suau

Carlos Viader Farré

José Alfonso Ballesteros Fernández

Juan Buades Reinés

Miguel Roca Bennasar

Comité Científico:

Santiago Forteza Forteza, Bartolomé Darder Hevia, Miguel Manera Rovira,
Bartolomé Mestre Mestre, Santiago Luelmo Román, Miguel Munar Qués,
Juana M^a Román Piñana, Arnaldo Casellas Bernal, 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 CONSELLERÍA DE SANIDAD DEL
GOBIERNO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LAS ISLAS BALEARES

Redacción:

Campaner, 4 - bajos. Teléfono: 721230. 07003 PALMA DE MALLORCA

ZITROMAX®

AZITROMICINA



Cápsulas - Suspensión - Sobres. (Vía oral). Composición cualitativa y cuantitativa: Cada cápsula contiene: Azitromicina (Dihidrato) 250 mg, Lactosa 151,55 mg. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen: Azitromicina (Dihidrato) 200 mg, Sacarosa 3.870,8 mg. Cada sobre monodosis, Azitromicina (Dihidrato) 100 mg, Sacarosa 1.935,6 mg, Azitromicina (Dihidrato) 150 mg, Sacarosa 2.903,4 mg, Azitromicina (Dihidrato) 200 mg, Sacarosa 3.871,2 mg, Azitromicina (Dihidrato) 250 mg, Sacarosa 2.410,6 mg. **Datos clínicos. Actividad antibacteriana.** Azitromicina actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. **Aerobios gram positivos:** Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A), Streptococcus pneumoniae, estreptococos alfa-hemolíticos (Grupo viridans) y otros estreptococos, y Corynebacterium diphtheriae. Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a la Eritromicina, incluyendo Streptococcus faecalis (enterococos) y la mayoría de las cepas estafilococos meticilina-resistentes. **Aerobios gram negativos:** Haemophilus influenzae y parainfluenzae, Branhamella catarrhalis (M. catarrhalis), Acinetobacter spp, Yersinia spp, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Shigella spp, Pasteurella spp, Vibrio cholerae y parahemolyticus, Pleistomonas shigelloides. La actividad frente a Escherichia coli, Salmonella enteritidis, Salmonella typhi, Enterobacter spp, Aeromonas hydrophila y Klebsiella spp es variable y se deben hacer las correspondientes determinaciones de sensibilidad. Proteus spp, Serratia spp, Morganella spp y Pseudomonas aeruginosa, son normalmente resistentes. **Anaerobios:** Bacteroides fragilis y especies afines, Clostridium perfringens, Peptococcus spp y Peptostreptococcus spp, Fusobacterium necrophorum y Propionibacterium acnes. **Microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual:** Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, y Haemophilus ducreyi. **Otros microorganismos:** Borrelia burgdorferi (agente patógeno de la enfermedad de Lyme), Chlamydia pneumoniae (TWAR), Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium, Campylobacter spp, y Listeria monocytogenes. **Indicaciones terapéuticas. Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior** (incluidas otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía), producidas por los gérmenes citados anteriormente, entre otros: S. pneumoniae, H. influenzae y parainfluenzae, B. catarrhalis. (La penicilina es el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis originadas por Streptococcus pyogenes, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática). **Infecciones de la piel y tejidos blandos**, causadas entre otros por S. aureus, E. coli, Klebsiella spp, B. fragilis, Enterobacter spp. **Enfermedades de transmisión sexual:** infecciones genitales no complicadas producidas por Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae; dada la posología recomendada para estos procesos, deben excluirse las infecciones concomitantes por Treponema pallidum. **Posología y forma de administración. Adultos** (incluidos los pacientes ancianos): La dosis total es de 1,5 g, la cual debe ser administrada en forma de 500 mg (en una sola toma), al día durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguidos de 250 mg diarios del día 2 al 5. Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual sensible, la dosis es de un gramo (cuatro cápsulas) tomado como dosis oral única. **Niños:** 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. Cada dosis debe ser tomada como mínimo una hora antes de la comida o dos horas después de la misma. **Contraindicaciones.** Pacientes con historia de reacciones alérgicas a Azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La especialidad ZITROMAX® (Azitromicina) cápsulas contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparezcan diarreas, téngalo en cuenta. La especialidad ZITROMAX® (Azitromicina) suspensión contiene 3.870,8 mg/5 ml de sacarosa, lo que deberá ser tenido en cuenta por los enfermos diabéticos. La especialidad ZITROMAX® (Azitromicina) sobres de 100 mg, 150 mg, 200 mg, y 250 mg, contienen respectivamente 1.935,6 mg, 2.903,4 mg y 3.871,2 mg y 2.410,6 mg de sacarosa por sobre, lo que deberá ser tenido en cuenta por los enfermos diabéticos. Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado excepcionalmente reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia. Algunas de estas reacciones con Azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración leve de la función renal (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min). No debe ser utilizada en pacientes con enfermedad hepática significativa. Debido a la teórica posibilidad de un ergotismo, no se deben administrar simultáneamente ZITROMAX® (Azitromicina) y derivados ergotámicos como cualquier antibiótico, debe mantenerse una atención permanente para detectar signos de crecimiento de microorganismos no sensibles, tales como hongos. No existen datos de seguridad de azitromicina en niños menores de 6 meses. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En los estudios realizados no se han detectado interacciones con teofilina, warfarina, carbamazepina y metilprednisolona. La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso concomitante con derivados ergotámicos (ver precauciones). Debe tenerse cuidado antes de administrarlo conjuntamente con ciclosporina. No se han observado interacciones con digoxina, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última. En pacientes que reciben Azitromicina y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente. No se han observado interacciones con cimetidina. No se han observado efectos con significación estadística sobre los parámetros farmacocinéticos de zidovudina ni de su metabolito glucurónico. **Embarazo y lactancia.** Los estudios de reproducción en animales han demostrado que Azitromicina atraviesa la placenta, pero no han revelado evidencias de daños al feto. No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en el embarazo y lactancia humanas no ha sido establecida. En embarazadas y lactantes, ZITROMAX® (Azitromicina) sólo debe usarse cuando no hay otra alternativa disponible. **Efectos indeseables.** La incidencia de efectos secundarios es baja, siendo la mayoría de ellos de intensidad leve o moderada, obligando sólo en el 0,3% de los pacientes a interrumpir el tratamiento. La mayoría de los efectos secundarios fueron de tipo gastrointestinal, observándose ocasionalmente (no más del 3%) pacientes con diarrea y heces sueltas, molestias abdominales (dolor/retortijones), náuseas, vómitos y flatulencia. Ocasionalmente se han producido elevaciones reversibles de las transaminasas hepáticas, con una frecuencia similar a la de otros macrólidos y penicilinas utilizados en estudios clínicos comparativos. En estudios clínicos se han observado a veces episodios transitorios de neutropenia leve, aunque no se ha establecido su relación causal con ZITROMAX® (Azitromicina). Se han comunicado reacciones alérgicas que van desde rash a angioedema y anafilaxia (Ver advertencias y precauciones). **Sobredosificación.** No hay datos referentes a la sobredosificación. Si es necesario, están indicados el lavado gástrico y el tratamiento sintomático. **Propiedades farmacológicas.** Azitromicina es el primer compuesto de una clase de antibióticos denominados químicamente azalidos. Tras su administración oral al hombre, Azitromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo; su biodisponibilidad es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas refleja fielmente la semivida de eliminación tisular entre 2 y 4 días. En ancianos no es necesario recomendar ajustes de la dosificación. Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de Azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima). Las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan la CIM90 de los gérmenes patógenos habituales tras una dosis única de 500 mg. Aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, en su mayoría en las primeras 24 horas. Se han encontrado altas concentraciones de fármaco sin modificar en la bilis. **Datos preclínicos sobre seguridad.** En los estudios realizados con animales, se han observado grandes concentraciones de Azitromicina en los fagocitos. En los estudios animales a altas dosis, administrando concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se utilizarán en la práctica clínica, se ha visto que Azitromicina causa fosfolípidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas perceptibles. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de Azitromicina en humanos. **Incompatibilidades farmacéuticas.** Ninguna conocida. **Periodo de validez.** El periodo de caducidad es de dos años para ZITROMAX® Cápsulas, ZITROMAX® Suspensión (polvo sin reconstituir) y ZITROMAX® Sobres. La suspensión oral reconstituida es estable a temperatura ambiente durante un periodo de 5 días, tras el cual debe ser desechada. **Precauciones especiales de conservación.** Mantener a temperatura inferior a 30° C. **Presentaciones comercializadas y PVP (IVA).** ZITROMAX® CAPSULAS 6x250 mg, 3.335 pts. ZITROMAX® SOBRES 3x500 mg, 3.456 pts. ZITROMAX® SOBRES 6x250 mg, 3.335 pts. ZITROMAX® SOBRES 6x200 mg, 2.668 pts. ZITROMAX® SOBRES 6x150 mg, 2.007 pts. ZITROMAX® SOBRE monodosis 1000 mg, 2.304 pts. ZITROMAX® SUSPENSION 30 ml, 3.068 pts. ZITROMAX® SUSPENSION 15 ml, 1.590 pts.

 **Mack**
División de Pfizer

® Marca registrada Pfizer Inc

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

SUMARIO

Editorial	Una propuesta de nuevos estatutos 121
Premio	Patrón de lesión digestiva alta en la esclerosis sistémica. Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear Lucio Pallarés Ferreras, Magdalena Llabrés, Luis Bennasser. 124
Original	Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión i experiencia en el Hospital Son Dureta Besalduch, J., Bargay, J., Durán, A., Morey, M. 138
Revisión	Cáncer de mama. Estudio del proceso diagnóstico y terapeutico en el Hospital Son Dureta Jose M ^a Garcia Bueno, Onofre Pons i Sureda 152
Revisión	Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos M. Rebasá Lull, C. Gutierrez Sanz-Gadea, F. Hidalgo Pardo, A. Mus Malleu, E. Salas O'Shea, J. Noguera Aguilar, I. Torrens Darder, M. Ozonas Moragues 158
Caso clínico	Adenocarcinoma renal metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia F. Hidalgo Pardo, C. Gutierrez Sanz-Gadea, P. Losada Gonzalez, D. Muñoz Velez, M. Ozonas Moragues 163
Historia	Descubrimiento de la insulina hace 75 años (1921). Su introducción en Mallorca (1923) Matias Tomás Salvá 166
Ensayo	Bioquímica del amor José M ^a Rodríguez Tejerina 168
Compañeros desaparecidos	El Doctor Bartolomé Mestre Mestre José M ^a Rodríguez Tejerina 180
Noticias	182
Indices	Indice de artículos, Indice de autores, Indice de materias 183

Editorial

Una propuesta de nuevos estatutos

El día 29 de noviembre último se celebró una reunión en Madrid, convocada y patrocinada por el Instituto de España, de los directivos de la RR.AA. de Medicina de Distrito. Acudieron, en representación de la de Palma de Mallorca, su Presidente el Excmo Sr. Dr. José Tomás Monserrat y el Secretario General Perpetuo de la misma, el Muy Ilustre Sr. Dr. Santiago Forteza Forteza.

El doctor Tomás Monserrat expuso una propuesta de nuevos Estatutos para las Academias de Medicina, que puede sintetizarse en dos grandes apartados; *general* y *particular*.

En el primero considera urgente redactar una normativa actualizada, unos renovados Estatutos, que aparezcan debidamente publicados en el BOE y en los Boletines Oficiales de las respectivas Comunidades.

Estos estatutos deberán ser redactados y aprobados, como mínimo, por los dos tercios de los académicos numerarios reunidos en un Pleno Extraordinario en las distintas Academias de Medicina de Distrito. Habría que concretar, asimismo, la exacta dependencia, orgánica, administrativa y económica, de estas Academias con el Instituto de España, el Ministerio de Educación y Cultura y las Consejerías de Educación de los Gobiernos de las Comunidades Autónomas que tengan ya concedidas las transferencias de las competencias de Educación y Cultura.

Un capítulo trascendental es el de los gastos, presupuestos y financiación, pues la actual subvención a nuestra Academia, por ejemplo, es de 47.000 pesetas men-

suales, cantidad a todas luces insuficiente, que no permite el desarrollo de actividades científicas de algún mérito, al tener que dedicar tan exigua cantidad a los gastos inherentes al local social, pagar electricidad, agua, teléfono, publicación de las memorias anuales, remuneración del personal auxiliar y de limpieza, disponer de material de megafonía, proyecciones, imprenta, escritorio; retribuir con dietas a los conferenciantes ilustres, invitados al menos una vez al año, y cubrir siquiera sus gastos de avión y alojamiento.

El siglo XXI se encuentra en ciernes y para responder a sus retos es preciso definir las funciones que deben tener y realizar las RR.AA. de Medicina de Distrito, dar sentido a su existencia, integrarlas en un Organismo Común, facilitar las prestaciones de servicios relevantes a la Sociedad, en especial de tipo consultivo.

Estas Academias deben pronunciarse, clara e independientemente, en aquellos asuntos y problemas que afectan a la sociedad actual: droga, marginación, problemática medio-ambiental, contaminación, eliminación de residuos, escasez progresiva de agua potable, polución, ruidos, ética biológica, ética informática médica, además de todas las cuestiones puramente médicas y actuales; sida, superpoblación, etc.

Finalmente expresar que el honroso título de Académico Numerario es un honor, pero también conlleva el compromiso de prestar un eficaz servicio altruista a la Comunidad.

A estas consideraciones de carácter general cabe añadir otras, de carácter particular. Són las siguientes:

Estudiar e incorporar, en su caso, fórmulas en los Estatutos comunes a todas las RR.AA. de Medicina de Distrito en los Comités de Redacción de las publicaciones periódicas, culturales y científicas, financiadas, total o parcialmente, por entidades públicas, ya sean de ámbito nacional o de comunidad autónoma.

Considerar asimismo la presencia de nuestras Academias en todos los tribunales que juzguen concursos u oposiciones, relacionados con la Administración Sanitaria, y sean de ámbito nacional o de comunidad autónoma.

Potenciar su presencia y papel en el estudio y redacción de dictámenes o peritajes. Será obligada la presencia de un representante de la R.A. en los casos judiciales en los que sea inculpado un médico.

Potenciar la participación académica en los comités que decidan premiar a científicos de relieve nacional o provincial. Establecer la obligación de consulta y asesoramiento en las modificaciones de los planes sanitarios. Conservar el patrimonio científico y cultural de cada Distrito y contar con un presupuesto económico adecuado.

Emitir obligado dictámen antes de iniciarse cualquier plan de envergadura en la Comunidad Autónoma respectiva con repercusiones sanitarias; tales como la construcción de centrales eléctricas, utilización de energía atómica, empleo de material ionizante, desalinización de agua, ubicación de basureros, contaminación por humos industriales, construcción de hospitales, etc.

Para cubrir las obligaciones estatutarias, repetimos, es imprescindible disponer de un presupuesto adecuado. Sin él y sin una clara definición de las funciones, fines y objetivos adaptados al presente tanto como al futuro, las RR.AA. de Medicina de Distrito se verán abocadas al olvido social, a una existencia puramente testimonial espejo de una Ciencia Médica caduca, lejos de la dirección de la Medicina actual, imbuída del novedoso espíritu de progreso, prevención y, sobre todo, predicción.

Nuestro Presidente expuso a continuación otras consideraciones a tener en cuenta, según su criterio, en la redacción de los nuevos Estatutos, ya que los actua-

les aparecen obsoletos en algunos artículos. Y propone:

Art. 12. Tercero.— Establecer, si es preciso, una edad de jubilación que implique conservar todos los honores y derechos; sillón, medalla, voz y voto si se asiste, etc.

Al llegar a una edad consensuada nombrar un académico tipo coadjutor. Limitar, en todo caso, la edad máxima para ser investido académico numerario. Pensar tanto en los servicios reglamentariamente establecidos y a realizar en el futuro, como en el honor que representa el nombramiento y los servicios esperados a cumplir o desarrollar por el elegido.

Entendemos que hay otras muchas maneras de honrar a los mayores sin que el honor conlleve una carga de obligaciones, trabajos y tareas a realizar si se quiere contar con un sólido prestigio social y realizar acciones positivas.

Art. 16.—Aclarar el segundo y el tercer párrafo: "Si en la primera votación ningún candidato resultara elegido, se procederá, en la misma sesión, a una nueva votación y será elegido el que tenga el voto favorable de las dos terceras partes de los académicos presentes".

Si el párrafo siguiente limita el derecho a voto a los que no hayan asistido, por lo menos, a la mitad de las sesiones celebradas durante el curso, ¿por que no especificar, en los párrafos segundo y tercero, "de los académicos presentes con derecho a voto?"

En el artículo referente a los Académicos de Honor:

Art. 11.—Suprimir las palabras "por votación unánime".

En el referente a los Académicos Correspondientes:

Buscar fórmulas para dárles más relieve. Por ejemplo:

Poder usar en los actos académicos una medalla académica igual a la de los numerarios, pero de plata. Poder usar

sitiales que hagan una adecuada distinción a sus méritos. Integrarlos, en la manera más adecuada, en las decisiones y dictámenes solicitados a las RR.AA., especialmente si entre los académicos numerarios no los hay de la especialidad que debe dictaminarse.

A los académicos correspondientes, tanto por premio como elección, limitarles la edad de jubilación. Dotar a los plenos de las RR.AA. de Medicina de Distrito de la facultad de poder darles de baja de la Corporación si no cumplen unos mínimos requisitos anuales de presencia en los actos académicos o de colaboración en las tareas académicas.

Art.30.—Concretar y definir qué se considera, Junta de Gobierno, Sesión de Gobierno, Pleno de la Academia.

Art.44.—Es preciso actualizar el protocolo. El presidente de la Comunidad Autónoma es el representante de S.M. el Rey, por lo que, protocolariamente figura por delante de los Ministros del Gobierno de la Nación. ¿Dónde situar al Consejero de

Educación y al de Sanidad? El BOE y los Boletines Oficiales de las Comunidades Autónomas deberán publicar las normas comunes de protocolo.

Art. 42.—¿Se deberían contar, a efectos de asistencia para votaciones, las sesiones necrológicas?

¿Debería ser obligada la asistencia de no estar debidamente justificada? ¿Qué debe entenderse por,"La Academia asistirá en Corporación al entierro y funeral del académico fallecido?. ¿Debe contabilizarse como sesión a efectos de ulteriores votaciones?

El Excmo.Sr.Dr. José Tomás Monseerrat, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, finalizó la lectura de sus propuestas, insistiendo en su deseo de adecuar al tiempo actual y futuro, las funciones de nuestras centenarias Instituciones. Afirmó que sus consideraciones eran fruto de largas y profundas reflexiones y manifestó su esperanza de que fueran estudiadas y aceptadas si así procediere.

Premio

Patrón de lesión digestiva alta en la esclerosis sistémica.

Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear

Lucio Pallarés Ferreras, Magdalena Llabrés, Luis Bennasser (*)

Introducción.

La esclerosis sistémicas (ES), también denominada esclerodermia, se caracteriza por el depósito progresivo de componentes del tejido conjuntivo, principalmente el colágeno. Este depósito se realiza fundamentalmente en la piel, órgano invariablemente afecto en este proceso, con el resultado de un engrosamiento e induración cutáneos. Se trata, no obstante, de una enfermedad sistémica que puede afectar a diferentes órganos internos, como el tubo digestivo, el pulmón, el corazón y los riñones (1-6).

Se estima una prevalencia de 5-10 casos por 100.000 habitantes, y una incidencia de 5-15 nuevos casos por millón de habitantes/año. Sin embargo, la incidencia y prevalencia reales de esta entidad no se conocen con exactitud, ya que se obtienen de registros hospitalarios y de hallazgos en estudios postmortem (1,5,7-10).

Al igual que ocurre en la mayoría de las enfermedades del tejido conectivo, la

ES afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, con ratios mujeres/varones entre 3:1 y 9:1, según las series (9,10).

Clásicamente se han diferenciado dos subgrupos de ES, la denominada ES cutánea limitada (ESL) y la ES cutánea difusa (ESD). Esta clasificación tiene un interés clínico, pronóstico y terapéutico. Los pacientes con ESL desarrollan una afección cutánea limitada a la facies y zona distal de las extremidades, con una escasa y tardía implicación de órganos internos, y por ello, un pronóstico más favorable. Sin embargo, el subgrupo de ESD desarrolla una esclerosis cutánea diseminada que puede abarcar a toda la piel, y se asocia a una mayor frecuencia y más temprana de afección de órganos internos, con un pronóstico menos favorable (11-14).

Junto a las características clínicas descritas, en un 30%-40% de los casos aproximadamente, se presenta un marcador inmunológico diferencial, de los denominados anticuerpos (Ac) anti-centrómero (CTR) y anti-topoisomerasa I, o anti-Scl-70 (SCL-70). Los Ac CTR se asocian con el grupo de ES limitada, y los Ac SCL-70 con el grupo de ES difusa (15-17).

También se ha relacionado la lesión de diferentes órganos con la presencia de determinados parámetros inmunológicos (18).

De los diferentes órganos internos que pueden afectarse en la ES, el aparato digestivo es el que se encuentra implicado con mayor frecuencia, con alteraciones que se pueden observar en toda su extensión. No obstante, la localización esofágica es la más predominante, y en ocasiones la única presente (19,23,24). Los hallazgos característicos hacen referencia a una alteración progresiva del peristaltismo en los dos tercios inferiores, y a una pérdida del tono del esfínter esofágico inferior (EEI), con aparición de reflujo gastroesofágico (24-31).

La afección digestiva alta, y especialmente la lesión del esófago, parece tener

(*) Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, 1995.

unas características diferenciales respecto al resto de órganos afectados. Así, si bien la prevalencia de patología esofágica en la ES varía según las series, ésta puede estar presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y afectar a más del 70% de estos pacientes durante la evolución posterior. Los estudios publicados en la literatura coinciden en que la afección digestiva alta puede desarrollarse con independencia del grupo de ES, localizada o difusa, y de los marcadores inmunológicos, Ac CTR y Ac SCL-70 (13,19,27,31,32).

Por otro lado, existen opiniones discordantes respecto a la existencia de una correlación clínica de los diferentes síntomas, como la disfagia o la pirosis, con la presencia de lesiones endoscópicas o motoras a nivel del esófago (20,33). Tampoco hay un criterio consensuado en relación a cuando realizar el estudio manométrico de estos pacientes, de forma rutinaria, o únicamente ante la presencia de síntomas (19,33).

El enfoque terapéutico, se basa en la administración de fármacos antiácidos y procinéticos. Los más usados han sido los inhibidores de los receptores H₂ gástricos (34,35) y la metoclopramida. Recientemente se han obtenido mejores resultados con la introducción de los fármacos inhibidores de la bomba de protones (36-38) y el procinético cisapride (39-41). No obstante, el control terapéutico es difícil en determinados pacientes, con resultados en ocasiones poco satisfactorios, y con persistencia de las manifestaciones clínicas a pesar del tratamiento instaurado (42).

Objetivos

En base a las consideraciones expuestas, se ha realizado el presente estudio, con los siguientes objetivos:

1. Conocer la prevalencia y el patrón de lesión digestiva alta en una serie de pacientes con ES, en la Comunidad Balear.

2. Estudiar la correlación de la lesión digestiva alta con la presencia de síntomas, los subgrupos clínicos y los marcadores inmunológicos de esta enfermedad.

3. Determinar la terapéutica más efectiva en estos pacientes.

Pacientes y método.

Diseño

Se ha realizado un estudio clínico prospectivo durante 3 años, en el período comprendido desde enero de 1992 hasta diciembre de 1994.

Pacientes

Durante el tiempo del estudio, se ha reunido una serie de 30 pacientes (29 mujeres y 1 varón), todos ellos diagnosticados de Esclerosis Sistémica en base a los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) de 1980 (43).

Todos los pacientes que han participado en el estudio son residentes en la Comunidad Balear y siguen controles periódicos en Centros Hospitalarios de Palma de Mallorca, Menorca e Ibiza.

Dada la prevalencia estimada de esta enfermedad en 5-10 casos por 100.000 habitantes, se calcula para nuestra serie una población de origen aproximada comprendida entre 300.000 y 600.000 habitantes.

Centro de trabajo

Este estudio ha sido realizado por un Equipo Médico, y la Unidad de Trabajo es de referencia para la práctica de dicho estudio, dentro del Sistema Público de Salud en las Islas Baleares. Por ello, consideramos la serie estudiada como representativa de esta patología en nuestra Comunidad.

De toda la serie, 26 pacientes residían y seguían control médico en Mallorca, 1 residía en Menorca y 3 en Ibiza.

Historia Clínica

A todos los pacientes se les ha realizado una historia clínica y una anamnesis dirigida para las manifestaciones clínicas y síntomas digestivos más frecuentes.

Se define a) Pirosis: sensación de quemazón o ardor en el epigastrio; b) Reflujo: clínica de pirosis a nivel retrosternal, que se presenta y/o empeora con el decúbito; c) Disfagia: sensación de dolor o dificultad a nivel retrosternal con el paso del bolo alimenticio tras la deglución; d) Plenitud epigástrica: sensación rápida de deplección gástrica y saciedad durante la ingesta.

Exploración digestiva

Se ha realizado un estudio protocolizado a todos los pacientes, tal como se describe a continuación:

Manometría Esofágica: Se ha realizado una manometría esofágica a todos los pacientes de la serie. Para ello se ha utilizado el siguiente equipo: Catéter de Motilidad estándar para esófago MUI de 4 canales, Bomba de Perfusión MUI Científico Modelo PIP 4-4 y registro mediante Polígrafo Narco Bio-Systems MMS 200. Se consideró la manometría como patológica ante una presión del esfínter esofágico inferior (EEI) menor de 8 mm Hg (presión inspiratoria máxima), y/o alteración del peristaltismo esofágico, con normalidad de la función y motilidad del esfínter esofágico superior (EES). La alteración del peristaltismo esofágico se define como la sustitución del peristaltismo primario en los 2/3 inferiores, por ondas terciarias. Esta alteración se clasificó en tres estadios: fase leve con presencia de < 50% de ondas terciarias, fase moderada con 50-80% de ondas terciarias.

Endoscopia digestiva: Se realizó una endoscopia digestiva alta a aquellos pacientes con un estudio manométrico previo patológico. Se utilizó para ello un fibroscopio Olympus GIF100. Se valoró la presencia o ausencia de esofagitis, y de

complicaciones como estenosis o sangrado. La presencia de esofagitis se dividió en estadios según la clasificación de Savary-Miller: I) Eritema de la mucosa esofágica, II) presencia de ulceraciones lineales no confluyentes, III) presencia de ulceraciones circunferenciales y confluyentes, y IV) ulceraciones profundas, úlcera de Barrett o estenosis.

Laboratorio

A todos los pacientes se les practicó una analítica básica que incluía hemograma, coagulación, función hepática y función renal, y se determinaron los siguientes parámetros inmunológicos:

Anticuerpos Antinucleares: se determinaron mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre tejido de rata.

Factor Reumatoide: se determinó el isotipo IgM mediante nefelometría.

Complemento: los diferentes componentes fueron determinados mediante inmunodifusión radial para el C3 y C4, y mediante técnica hemolítica de Lachmann para el CH50.

Antígeno Nuclear Extraíble: los anticuerpos frente a antígenos solubles nucleares y antígenos citoplasmáticos Ro (SSA), La (SSB), nRNP, Sm, y topoisomerasa I (SCL-70) se determinaron mediante técnica de ELISA. Los casos dudosos se confirmaron mediante inmunoblotting.

Crioglobulinas: La presencia de crioglobulinas se determinó mediante espectrofotometría.

Anticuerpos Anticentrómero: se determinaron mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2.

Tratamiento

Se determinaron dos pautas de tratamiento:

A) Un fármaco anti-receptores-H₂, ranitidina 150-300 mg, 20 minutos antes de cada ingesta. Esta pauta se indicó en los casos sintomáticos sin esofagitis, o en esofagitis grado I-II.

B) Un inhibidor de la bomba de protones, omeprazol 20-40 mg cada 24 horas, junto a un fármaco procinético, cisapride 10 mg, 20 minutos antes de cada ingesta. Esta pauta se indicó en las esofagitis de grado III-IV o fallo de la pauta A.

Algunos pacientes seguían además un tratamiento de base para su ES, en 4 casos con D-penicilamina, 26 con antagonistas del calcio durante el invierno por la presencia de fenómeno de Raynaud, y 6 casos tomaban de forma intermitente antiinflamatorios no esteroideos. En un paciente se administró durante el estudio tratamiento asociado con prednisona ante el desarrollo de miositis.

Recogida de datos

Todos los datos obtenidos de la anamnesis, del laboratorio y de las exploraciones complementarias, fueron codificados y registrados por el equipo médico, en una Base de Datos diseñada para este fin.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante determinación de la Media, Desviación típica, comparación de frecuencias, Test exacto de Fisher y Test de la U de Mann-Whitney.

Soporte informático

Para el registro y posterior procesamiento de los datos se ha utilizado un ordenador Inves BS486 del servicio de Medicina Interna, y los programas Word

Perfect 5.1, DBASE III Plus, Harvard Graphics Windows 2.0, y MICROSTAT para el tratamiento estadístico.

Resultados

La serie estaba constituida por 30 pacientes, 29 (97%) mujeres y 1 (3%) varón. La media de edad al inicio de la enfermedad fue de 41'64+-16'7 años con límites entre 10 y 66 años, y la media de edad de la serie en el momento del estudio de 52'26+- 14'1 años y unos límites entre 29 y 76 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas era de 11'08+- 9'9 años, con unos límites comprendidos entre 2 y 40 años.

En 11 (36'6%) casos el patrón de afección cutánea permitió realizar el diagnóstico de ES cutánea difusa, mientras que en los 19 (63'4%) restantes se catalogó de ES cutánea limitada.

Al comparar ambos subgrupos, los pacientes con ESL tenían una media de edad al inicio de la enfermedad de 37'62+-13'34 años, con límites entre 10 y 50 años, inferior a la del subgrupo con ESD, con 48'77+-20'51 años y límites entre 18 y 71 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue superior con ESL, con 12'81+-11'86 años límites entre 2 y 50 años, respecto al subgrupo de ESD, con 8+-3'97 años, límites entre 4 y 18 años. Ninguna de estas diferencias obtuvo significación estadística (tabla I).

	ES limitada (n=19)	ES difusa (n=11)	p
Edad inicio años	37,62±13,34	48,77±20,50	ns
T. Evolución años	12,81±11,86	8±3,97	ns
Síntomas digestivos	63,2 %	100 %	0,01
Manometría patológica	68,4 %	90,9%	ns
Peristalt. fase avanzada	53,8 %	90 %	0,02
Ipotonia EEI	69,3 %	100 %	0,01
Endoscopia patológica	18,7 %	27,2 %	ns
Ac anti-Centrómetro	80 %	20 %	<0,01
Ac anti-Scl-70	14,3 %	85,7 %	<0,001

Tabla I: Principales diferencias clínicas y de laboratorio observadas entre los subgrupos de Esclerosis Sistémica, limitada y difusa. (ns: no significativo)

Al determinar los marcadores inmunológicos específicos de esta enfermedad, los Ac CTR se presentaron en 5 casos, de los cuales 4 (80%) correspondían a pacientes con ESL $8 < 0.01$, lo que representó una prevalencia de AcACTR en este subgrupo del 36'3%. Los Ac SCL-70 fueron positivos en 7 casos, de los que 6 (85'7%) correspondían al subgrupo de ESD ($p < 0.001$), lo que representó una prevalencia de AcSCL-70 en estos pacientes del 31'5% (tabla II).

Anticuerpos	%
Antinucleares	86,6
Anticentrómetro	36,6 *
Anti-SCL-70	31,5 **
Anti-Ro/La	6,6
Anti-RNP	6,6
Factor reumatoide	3,3
Crioglobulinas	3,3
Anti-Sm	-
Anti-DNAn	-

* Asociación con ES limitada ($p < 0,01$)

**Asociación con ES difusa ($p < 0,001$)

Tabla II Prevalencia de los diferentes parámetros Inmunológicos observados en la *série general*.

Para el resto de los parámetros inmunológicos, la frecuencia de aparición fue del 86'6% para los Ac antinucleares, 6'6% para los RNP, anti-Ro y anti-LA, y del 3'3% para el factor reumatoide y las crioglobulinas.

a) Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la presencia de induración cutánea en todos los casos (100%) y el fenómeno de Raynaud en 29 (96'6%) pacientes (figura 1).

La anamnesis dirigida para los síntomas del aparato digestivo fue positiva en 21 de los 30 casos, lo que representó una

prevalencia de síntomas del 70%. En este grupo, la clínica de pirosis y/o reflujo estuvo presente en todos los casos (100%), la disfagia se presentó en 21 (91'3%) casos, y la plenitud epigástrica fue referida en 9

Síntomas	Prevalencias
Pirosis	100 %
Reflujo	100 %
Disfagia	91,3 %
Plenitud	39,1 %

Tabla III: Prevalencia de los diferentes síntomas digestivos observados en los 21 pacientes con anamnesis positiva

(39'1%) casos (tabla III).

El resto de órganos y tejidos implicados presentó una prevalencia en nuestra serie muy inferior a la del aparato digestivo, con la presencia de 8 (26'6%) casos con afección pulmonar, 2 (6'6%) con afección cardíaca, 2 (6'6%) casos con miositis, 2 (6'6%) con cirrosis biliar primaria, y 1 (3'3%) con lesión renal (figura 1).

b) Manometría Esofágica

La manometría esofágica fue patológica en 24 casos del total de la serie, con una prevalencia del 80%. Todos los casos presentaron alteración del peristaltismo esofágico. Al determinar en estos pacientes los diferentes grados de lesión, 16 (66'6%) casos presentaban alteraciones en fase avanzada, 4 (16'6%) casos en fase moderada y los 4 (16'6%) casos restantes en fase leve (figura 2).

Al estudiar la alteración del EEI, se objetivó hipotonía en 20 de los 24 pacientes, lo que representa un 83'3% de las manometrias patológicas, y el 66'6% del total de la serie.

En los 6 (20%) de los casos con estudio del peristaltismo normal, se constató asimismo normalidad del EEI, y ausencia de clínica digestiva. Por el contrario, de los 10 pacientes con normalidad del EEI,

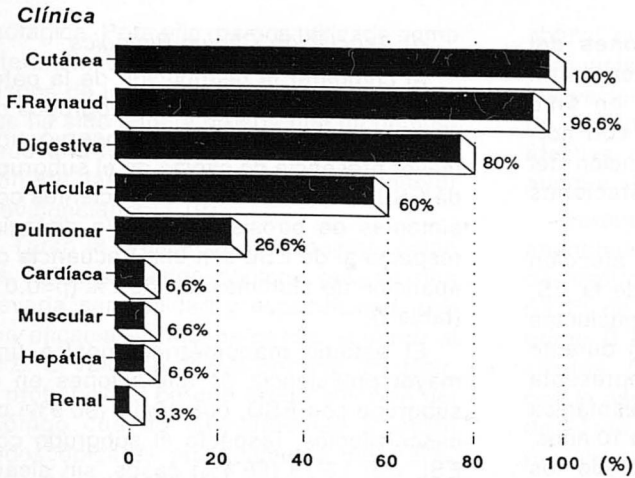


Figura 1. Frecuencias observadas de las diferentes localizaciones y órganos afectados en la serie general de Esclerosis Sistémica.

Figura 2. Prevalencia de la alteración manométrica y de los diferentes grados de lesión. ME: Manometría esofágica

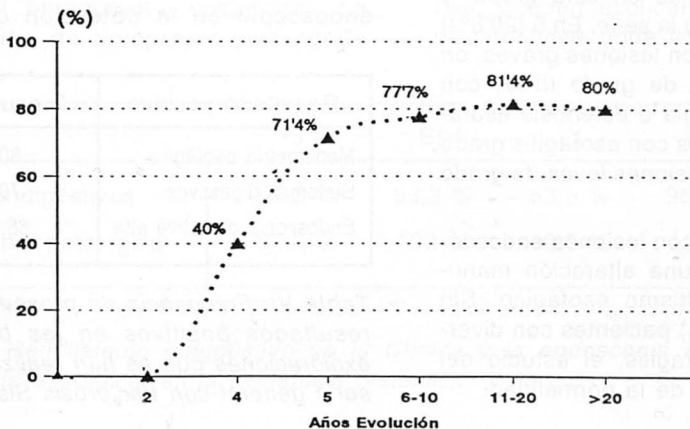
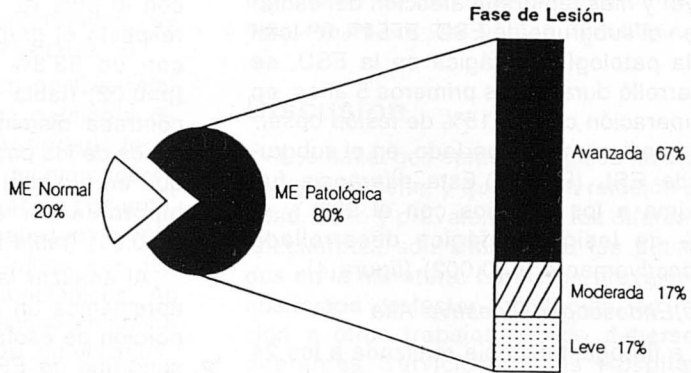


Figura 3. Prevalencia de lesión esofágica durante la evolución de la enfermedad en la Esclerosis Sistémica.

4 (40%) presentaban alteraciones del peristaltismo, en el 50% de los casos en fase moderada y en el 25% en fase avanzada. Todos los pacientes con normalidad del EEI, pero con alteración del peristaltismo, referían manifestaciones clínicas de pirosis y/o reflujo.

Al analizar la presencia de afección esofágica durante la evolución de la ES, se observó que el 70% de los pacientes desarrollaron lesión del esófago durante los 5 primeros años. Esta cifra representa casi la totalidad de la patología esofágica observada. Durante los siguientes 10 años, esta prevalencia alcanza el 80% de los pacientes, de una forma más progresiva (figura 3). Al estudiar por separado los pacientes con ESL y ESD, apreciamos una mayor y más temprana afección del esófago en el subgrupo de ESD. El 54% del total de la patología esofágica en la ESD, se desarrolló durante los primeros 5 años, en comparación con un 15% de lesión observada para el mismo período, en el subgrupo de ESL ($P=0.01$). Esta diferencia fue máxima a los 10 años con el 90% y el 38% de lesión esofágica desarrollada respectivamente ($p=0.002$) (figura 4).

c) Endoscopia Digestiva Alta

La fibrogastroscoopia realizada a los 24 pacientes con manometría esofágica patológica, puso de manifiesto la presencia de esofagitis en 20 de los 24 pacientes, lo que representó una prevalencia del 83'3% de lesión endoscópica en este grupo, y del 66'6% del total de la serie. En 5 (20'8%) casos se evidenciaron lesiones graves, en forma de esofagitis de grado III-IV, con erosiones, hemorragia o estenosis esofágica, 7 (29'1%) casos con esofagitis grado II, y 8 (33'4%) con lesiones leves de grado I (figura 5).

Todos los casos con lesiones endoscópicas presentaban una alteración manométrica del peristaltismo esofágico. Sin embargo, en 4 (20%) pacientes con diversos grados de esofagitis, el estudio del EEI se halló dentro de la normalidad.

d) Asociación Clínico-Biológica

Al comparar la distribución de la patología digestiva entre los dos subgrupos de ES, limitada y difusa, se observó una mayor presencia de clínica en el subgrupo de ESD con el 100% de los pacientes con síntomas de pirosis, reflujo y/o disfagia, respecto al de ESL con una frecuencia de aparición de síntomas del 63'2% ($p=0.01$) (tabla I).

El estudio manométrico mostró una mayor prevalencia de alteraciones en el subgrupo con ESD, con 10/11 (90'9%) de casos afectos, respecto al subgrupo con ESL con 13/19 (68'4%) casos, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, el grado de severidad de estas alteraciones fue superior en los pacientes con ESD, con el 90% de casos en fase avanzada, respecto el grupo de pacientes con ESL, con un 53'8% de casos en esta fase ($p=0.02$) (tabla I). El tono de EEI se encontraba disminuido en el 100% de los casos de los pacientes con ESD, mientras que en el subgrupo con ESL se constató hipotonía en el 69'3% de los casos ($p=0.01$) (tabla I).

Al analizar las lesiones endoscópicas, apreciamos un discreto aumento de proporción de esofagitis de grado III-IV en el subgrupo de ESD (27'2%) en relación al de ESL (18'7%), pero sin significación estadística.

se ha analizado el rendimiento diagnóstico de la anamnesis dirigida y de la endoscopia en la detección de lesión

Resultado positivo	Frecuencias
Manometría esofágica	80 %
Síntomas digestivos	70 %
Endoscopia digestiva alta	66,6 %

Tabla VI: Frecuencia de presentación de resultados positivos en las diferentes exploraciones que se han realizado en la serie general con Esclerosis Sistémica

esofágica. Para ello, hemos utilizado como referencia de lesión de esófago, los hallazgos de la exploración manométrica, ya que ha sido esta la prueba que ha demostrado una mayor precocidad en la detección de las alteraciones, y una mayor prevalencia (tabla IV).

Tanto la presencia de síntomas, como los hallazgos endoscópicos poseen una elevada sensibilidad y especificidad, con una eficacia en ambos casos, superior al 80%. El valor predictivo positivo, es decir, la probabilidad de que exista afección del esófago cuando hay síntomas o lesión endoscópica es prácticamente del 100%. Sin embargo, el valor predictivo negativo no supera el 60%. Ello significa que aún en ausencia de clínica o de lesión endoscópica, la probabilidad de que exista una lesión esofágica por la enfermedad, se sitúa entre el 40% y el 45% (tabla V).

Finalmente, se valoró la posible relación entre la existencia de patología digestiva y el grado de severidad de la misma, con la presencia de marcadores inmunológicos. Tras analizar en conjunto, y de forma individual, los hallazgos manométricos y endoscópicos con los diferentes parámetros inmunológicos, Ac CTR y Ac SCL-70, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

e) Respuesta Terapéutica

Al inicio del estudio, 13 pacientes recibieron la pauta de tratamiento A (ranitidina+ metoclopramida), y 11 pacientes la pauta B (omeprazol + cisapride). La combinación de omeprazol y cisapride

obtuvo un efecto terapéutico mayor, con respuesta favorable en 8/11 (72'7%) de los pacientes, respecto a la combinación de ranitidina y metoclopramida, que fue efectiva en 6/13 (46'1%) de los casos, aunque sin significación estadística.

Durante la evolución posterior, 7 casos abandonaron la pauta A ante la ausencia de respuesta clínica, lo que representó el 53'8% de este grupo, y se incluyeron en el grupo B de tratamiento. De estos 7 pacientes, 5 (71'4%) obtuvieron respuesta con la asociación de omeprazol y cisapride. Tras incluir la evolución de estos nuevos casos, el porcentaje final de respuesta favorable en el grupo B fue de 13/18 casos (72'2%) (figura 6).

En 5 (20'8%) casos, no se obtuvo mejoría de los síntomas clínicos mediante ninguna de las dos pautas descritas.

Discusión

Los hallazgos epidemiológicos hallados en nuestra serie, y que hacen relación a la edad, sexo y prevalencia de los diferentes anticuerpos, son similares a los publicados en la literatura. La menor prevalencia observada de factor reumatoide, en relación a otros trabajos, puede deberse a diferentes Servicios en los Hospitales Generales, y la inclusión como esclerosis sistémica de casos con síndrome de solapamiento, pero con predominio del fenómeno de Raynaud y de induración cutánea, pueden explicar algunas de estas discordancias entre las distintas series.

	S	Es	Ef	VP+	VP-
Síntomas digestivos	83,3 %	83,3 %	83,3 %	95,2 %	55,5 %
Endoscopia patológica	83,3 %	100 %	86,6 %	100 %	60 %

S: sensibilidad. Es: especificidad. Ef: eficacia. VP+: valor predictivo positivo. VP-: valor predictivo

Tabla V. Rendimiento diagnóstico de la Clínica y la endoscopia comparadas con la manometría esofágica, en la Esclerosis Sistémica

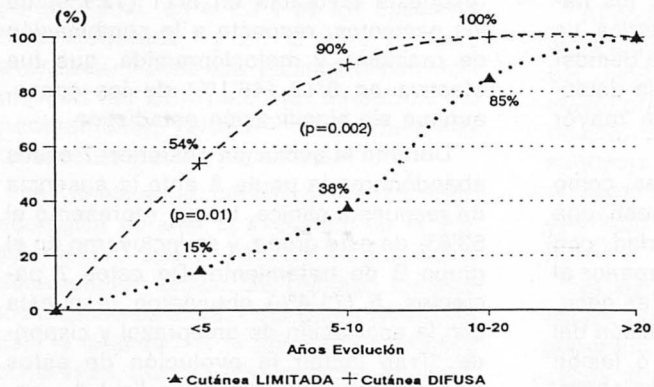


Figura 4. Distribución de la patología esofágica en función del subgrupo de Esclerosis Sistémica, limitada o difusa, y del tiempo de evolución de la enfermedad. Los valores representan el % de pacientes diagnosticados mediante ME en cada momento, sobre el total de afectados en cada subgrupo.

Figura 5. Prevalencia de la esofagitis y de los distintos grados de lesión observada en la endoscopia de los pacientes con manometría alterada

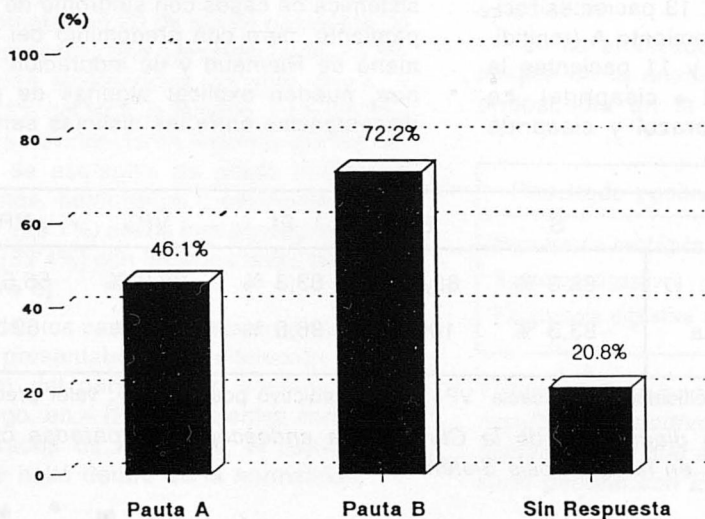
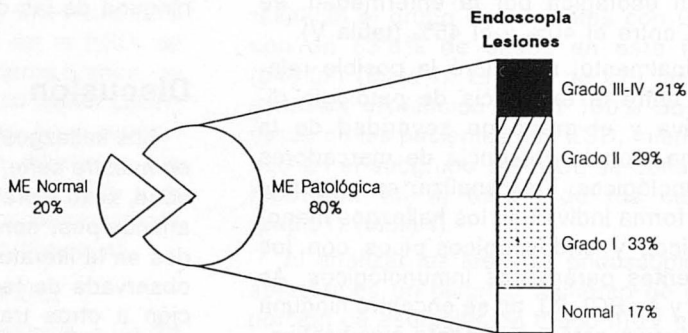


Figura 6. Frecuencias de respuesta observadas en las diferentes pautas terapéuticas administradas. Pauta A: Ranitidina+metoclopramida. Pauta B: Omeprazol+Cisapride.

Al igual que ocurre en otras patologías, la frecuencia de presentación de los síntomas clínicos en la ES es sensiblemente inferior a la frecuencia real de afección de los distintos órganos. Estudios postmortem en pacientes ES muestran la existencia de lesión en órganos como el corazón o el pulmón, con una frecuencia muy superior a la que la clínica había hecho sospechar. Lo mismo ocurre con la afección alta del aparato digestivo, en concreto con la lesión del esófago. Algunos autores observan alteraciones manométricas hasta en el 70-80% de los casos con ES, mientras que en ocasiones, únicamente el 50% de los pacientes presentaba síntomas clínicos asociados (20).

En nuestra serie, hemos observado una buena correlación entre los hallazgos en la exploración manométrica y la presencia de síntomas. Esto se explicaría por la cuidadosa anamnesis dirigida realizada durante el estudio protocolizado. Sin embargo, hay que destacar que la ausencia de clínica no es un argumento válido para presuponer la ausencia de lesión esofágica. Casi la mitad de los casos asintomáticos presentaron afección del esófago por la enfermedad. En este sentido, hay que tener en cuenta que en la patogenia de las lesiones del aparato digestivo que originan el trastorno de la motilidad, intervienen la atrofia de la muscularis mucosa, junto al depósito de colágeno en la submucosa y la lámina propia, con un trastorno de la función neuromuscular que podría resultar, además, en una falta de sensibilidad a dicho nivel (6, 44-48). Ello explicaría los hallazgos en algunos casos de lesiones avanzadas, en pacientes asintomáticos. No obstante, la alteración de la motilidad esofágica no implica necesariamente un trastorno de la sensibilidad asociado (49).

Nuestros resultados evidencian una elevada frecuencia de lesión esofágica en la ES, que implica a 8 de cada 10 pacientes. La pérdida del peristaltismo esofágico inferior, en sus diferentes fases, ha esta-

do siempre presente, y en ocasiones ha sido la única alteración observada. La alteración del EEI siempre se ha ocasionado con una pérdida del peristaltismo, y nunca se ha observado como lesión única. Además, los pacientes con manifestaciones clínicas presentaban invariablemente asociada una alteración del peristaltismo, independientemente de la afección del EEI. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones de que la alteración del peristaltismo esofágico en los 2/3 inferiores, es la primera y más temprana lesión que presentan estos pacientes (19, 30, 31). La clínica de pirosis y disfagia está relacionada con este trastorno, y su independencia de la afección del EEI pone de manifiesto la importancia que tienen la retención, y el mayor tiempo de contacto de las secreciones ácidas con el esófago, en el desarrollo de la clínica y la esofagitis (24, 30, 31). El retraso en el vaciamiento gastroduodenal como alteración observada también en la ES, forma parte de la patogenia del reflujo y favorece el desarrollo y mantenimiento de la esofagitis en estos pacientes (53).

Los hallazgos de la endoscopia refuerzan lo comentado anteriormente, ya que todos los casos con esofagitis presentaban una alteración del peristaltismo, mientras que el estudio del EEI fue normal en el 20% de estos pacientes.

Al analizar la distribución de las alteraciones manométricas y endoscopias conjuntamente, en los subgrupos de ES limitada y difusa, se aprecia una mayor frecuencia de ambas en el subgrupo de ESD, sin llegar a ser estadísticamente significativo. No obstante, al analizar las distintas lesiones de forma individual, hallamos asociación entre la presencia de clínica, la pérdida de peristaltismo en fase avanzada y la alteración del EEI con el grupo de pacientes con ESD.

Hay que destacar el estadio avanzado en que encontraban las lesiones de la mayor parte de los pacientes, en algunos casos ya en el momento del diagnóstico.

Estos pacientes pueden presentar complicaciones esofágicas graves, como sobreinfecciones por hongos, epitelio de Barrett y neoplasias (50-52). Los casos observados en nuestra serie hacen referencia a sangrado digestivo por esofagitis erosiva y estenosis esofágica.

La mitad de los pacientes de la serie con afección esofágica desarrollaron las lesiones en los primeros 5 años de la enfermedad. Al analizar por separado los grupos de ES, difusa y limitada, destacan dos formas evolutivas. La lesión del esófago en la ESD se desarrolló en más de la mitad de los casos, en los primeros 5 años, mientras que en la ESL, su desarrollo ha sido progresivo, en su mayor parte tras una evolución de la enfermedad superior a los 10 años. Este hecho ya ha sido observado por diferentes autores (13,14), y no obstante estas diferencias, la afección digestiva alta es más prevalente, y suele ser la primera en aparecer en ambos grupos.

A pesar de la estrecha asociación de los Ac CTR y Ac SCL-70 con los subgrupos de ES, y de estos subgrupos con el patrón de lesión digestiva, no se halló ninguna relación significativa entre los anticuerpos, y el patrón y el grado de lesión esofágica, probablemente debido a la baja prevalencia de aquellos. Sin embargo, cuando están presentes los Ac CTR y los Ac SCL-70, son de utilidad para predecir el subgrupo de ES, y por tanto la evolución y la severidad de estas lesiones.

La presencia de reflujo gastroesofágico se ha relacionado con el desarrollo de neumopatía intersticial en estos pacientes, en relación a microaspiraciones nocturnas (54). En nuestro trabajo no hemos encontrado ninguna relación en este sentido, en concordancia con lo observado por otros autores (55).

De todas las exploraciones digestivas realizadas, la manometría esofágica ha sido la prueba que ha demostrado con mayor precocidad, la presencia de lesión esofágica en la ES, aún en ausencia de

clínica y de lesión endoscópica. Por ello, consideramos que el estudio mediante manometría esofágica debe realizarse de forma rutinaria, y en el primer momento del diagnóstico de una ES, seguida de un estudio endoscópico en los casos patológicos.

La implicación del aparato digestivo alto, y concretamente del esófago, es el hallazgo más común después del fenómeno de Raynaud y la induración de la piel en la ES. La presencia de lesión del esófago en las conectivopatías es casi exclusiva de la ES, con la excepción de la enfermedad mixta del tejido conectivo y la dermatomiositis (21,56). Además, el patrón manométrico de lesión esofágica que se observa en la ES no se presenta en ninguna otra entidad clínica, ya que el patrón de la polimiositis tiene características diferenciales, como el tipo de músculo afecto, que corresponde al tercio superior y la alteración del EES. La lesión del esófago consistente en una pérdida del peristaltismo en los 2/3 inferiores, junto a una pérdida del tono en el EEI, es característica de la ES, y dada su prevalencia, debería incluirse dentro de los criterios para el diagnóstico de esta entidad.

El mejor control clínico de los síntomas se ha obtenido con la asociación de un inhibidor de la bomba de protones, y un fármaco procinético. Esta mejor respuesta también ha sido observada por otros grupos de trabajo (36-38). La reducción de la secreción gástrica mediante la inhibición de la bomba de protones, es muy superior a la conseguida con un antagonista de los receptores H2 gástricos. Las dosis de omeprazol empleadas en este trabajo han sido similares a las usadas en la literatura. Algunos autores han administrado dosis elevadas de 80 mg al día, durante varios años, sin detectar complicaciones (38). No obstante, la metodología empleada en este trabajo no ha permitido realizar un tratamiento aleatorio ni a doble ciego, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos resultados.

Resumen y conclusiones

Un alto porcentaje de pacientes con ES desarrollaron durante su evolución, patología digestiva alta.

La pirosis, la disfagia y el reflujo, la pérdida del peristaltismo con hipotonía del EEI, y la presencia de esofagitis, han sido los hallazgos más constantes. No obstante, la ausencia de síntomas digestivos o de lesión endoscópica, no excluye la lesión del esófago en esta entidad.

La alta prevalencia, y el desarrollo de complicaciones graves, aconsejan el estudio rutinario mediante Manometría Esofá-

gica en todos los pacientes con ES, seguida de una endoscopia en los casos patológicos.

Los pacientes con ES limitada presentaron un desarrollo más lento, y progresivo, de afección digestiva alta durante la enfermedad, con mayor prevalencia por encima de los 10 años de evolución.

Los pacientes con ES difusa desarrollaron lesiones digestivas altas con una mayor severidad, y de forma más temprana, en su gran mayoría durante los primeros 5 años de evolución.

El mejor control clínico se ha obtenido con el uso combinado de la bomba de protones y un fármaco procinético.

Bibliografía

1. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:846-853.
2. Belch JFF. The clinical assessment of the scleroderma spectrum disorders. *Br J Rheumatol* 1993;32:353-356.
3. Vilardell M, Fonollosa V. Esclerosis sistémica (esclerodermia). *Med Clin* 1990;94:736-739.
4. Posada M, Martínez J, Masa C, et al. Esclerosis sistémica progresiva. Revisión de 40 casos. *Rev Clin Esp* 1983;170:247-250.
5. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South California. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
6. Le Roy EC. A brief overview of the pathogenesis of scleroderme (systemic sclerosis). *Ann Rheum Dis* 1992;51:286-288.
7. Steen V, Conte C, Santoro D, et al. Twenty year incidence survey of systemic sclerosis (abstract). *Arthritis Rheum* 1988;31 (suppl 14):557.
8. Asboe-Hansen G. Epidemiology of systemic sclerosis in Denmark. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York: Gower 1985:78.
9. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-721.
10. Silman AJ, Janini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988;27:286-290.
11. Medsger TA, Jr. Epidemiology of progressive systemic sclerosis. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York: Gower 1985:53-59.
12. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J intern Med* 1993;234:335-337.
13. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis (editorial). *Jrheumatol* 1988;15:202-205.
14. Kallenberg CGM, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-641.
15. Hietarinta M, Ilonen J, Lasila O, Hietaharju A. Association of HLA antigens with anti-ScI-70 antibodies and clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1994; 33:323-326.
16. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:75-83.
17. Fonollosa V, Vilardell M. esclerosis sistémica (esclerodermia): clasificación y subtipos. *Rev Esp Reumatol* 1989;16:139-145.
18. Martin L, Pauls JD, Ryan JP, Fritzier MJ. Identification of a subset of patients with sclero-

- derma with severe pulmonary and vascular disease by the presence of autoantibodies to centromere and histone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:780-784.
19. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994;37:1265-1282.
 20. Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shiau YF, Levine GM, Jimenez S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980;79:155-166.
 21. Turner R, Lipshutz W, Miller W, Rittenberg G, Schumacher HR, Cohen S. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973; 265:191-199.
 22. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989;28:281-286.
 23. Geppert T. Clinical features, pathogenesis mechanisms and new developments in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1990;299:193-209.
 24. Murphy JR, McNally P, Peller P, Shay SS. Prolonged clearance is the primary abnormal reflux parameter in patients with progressive systemic sclerosis and esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:833-841.
 25. Soria T, Tomás M, Mora F, et al. Trastornos motores esofágicos en la esclerosis sistémica progresiva: estudio manométrico. *Anales Med Interna* 1985;2:309-313.
 26. Benages A. Afectación esofágica en la esclerosis sistémica progresiva. *Anales Med Interna* 1985;2:307-308.
 27. Wehrauch TR, Korting GW. Manometric assessment of esophageal involvement in progressive systemic sclerosis, morphea and Raynaud's disease. *Br J Dermatol* 1982;107:325-332.
 28. Blom-Bulow B, Sundstrom G, Jonson B, Tylen U, Wollheim F. Early changes in esophageal function in progressive systemic sclerosis. A comparison of manometry and radiology. *Clin Physiol* 1984;4:147-158.
 29. Park RHR, McKillop JH, Belch JJJ, Faichney A, MacKenzie JF. Achalasia-like syndrome in systemic sclerosis. *Br J Surg* 1990;77:46-49.
 30. Helms JF, Dodds WJ, Pelc WJ, Palmer DW, Hogan WJ. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284-288.
 31. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WM. Esophagitis in scleroderma: prevalence and risk factors. *Gastroenterology* 1987;92:421-428.
 32. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:241-245.
 33. Klein HA, Wald A, Graham TO, Campbell WL, Steen VD. Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1992;102:1551-1556.
 34. Petrobuki RJ, Jeffries GH. Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis: a randomized double-blind controlled study. *Gastroenterology* 1979;77:691-695.
 35. Hendel L, Aggestrup S, Stentoft P. Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:799-805.
 36. Hendel L. Hydroxiprolin in the esophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis during omeprazole induced healing of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:471-480.
 37. Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of esophagitis in scleroderma with omeprazole (letter). *Br J Rheumatol* 1989;28:553.
 38. Hendel L, Hage G, Hendel J, Stentof P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:565-577.
 39. Kahan A, Chaussade S, Gaudric M et al. The effect of cisapride on gastro-esophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:683-687.
 40. Horowitz M, Madderm GJ, Maddox A, Wisheart J, Chatterton BE, Shearman DJ. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-315.
 41. Ramirez B, Richter JE. Review article: promotility drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:5-20.
 42. Talley NJ. Review article: 5-Hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:273-289.
 43. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic

- sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
44. Kahaleh MB, LeRoy EC. The immune basis for human fibrotic diseases, especially scleroderma (systemic sclerosis). *Clinical Aspects of Immunology* 1989;3:19-28.
45. Rosson RS, Yesner RW. Peroral duodenal biopsy in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1965;272:391-394.
46. Greenberger NJ, Dobbins WO, Buppert RD. Intestinal intony in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1968;45:301-308.
47. Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG, Chatterton BE, Collins PJ, Roberts-Thomson P. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984; 87:922-926.
48. Bortolotti M, Turba E, Tosti A, Sarti P, Brunelli F, Campo LD, Barbara L. Gastric emptying and interdigestive antroduodenal motility in patients with esophageal scleroderma. *Am J Gastroenterol* 1991;86:743-747.
49. Basilisco G, Barbera R, Molgora M, Vanoli M, Bianchi P. Acid clearance and esophageal sensitivity in patients with progressive systemic sclerosis. *Gut* 1993;34:1487-1491.
50. Hendel L, Svejgaard E, Walse I, Kieffer M, Stenderup A. Esophageal candidiasis in progressive systemic sclerosis: occurrence, significance and treatment with fluconazole. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1182-1186.
51. Hendel L, Ammitzboll T, Dirksen K, Petri M. Collagen in the esophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis (PSS). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:480-484.
52. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, Plotkin A, Lang CA, Ouyang A, Jimenez S, Cohen S. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987;82:46-52.
53. Wegener M, Adamek Rj, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 1994;39:2209-2215.
54. Johnson Da, Drane WE, Curran J, Cattau EI, Ciarleglio C, Khan A, Cotelingam J, Benjamin SB. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis: a complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration. *Arch Intern Med* 1989;149:589-593.
55. Troshinsky MB, Cane GC, Varga J, Cater JR, Fish JE, Jimenez SA, Castell DO. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;121:6-10.
56. Doria A, Bonavina L, Anselmino M, Ruffatti A, Favaretto M, Gambari P, Peracchia A, Todesco S. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991;18:685-690.

Original

Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta

Besalduch, J.; Bargay, J.; Durán, A.; Morey, M. (*)

Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)

Introducción

La LAL es una enfermedad predominantemente infantil: 3/3 de los casos diagnosticados son niños. Supone el 75% de las leucosis agudas infantiles, y sólo el 20% de las del adulto.

La LAL es la neoplasia más frecuente en la infancia presentando el 30% de las neoplasias en los niños; si se piensa que el cáncer es la segunda causa de muerte en 15 años y la LAL es el tipo más frecuente de tumor en estas edades, ello representa un problema de salud de primer orden.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el exámen de la sangre periféri-

ca y de la médula ósea. Las células blásticas suelen encontrarse en porcentaje variable en sangre periférica, mientras que en la médula ósea es necesario hallar un porcentaje igual o superior al 30% para establecer su diagnóstico.

Debe sospecharse en todo niño que presente los siguientes síntomas:

- astenia
- dolores articulares y óseos
- fiebre sin infección
- pérdida de peso
- púrpura
- adenopatías
- hepato-esplenomegalia

Los estudios que se requieren para realizar el diagnóstico y evaluar el pronóstico incluyen:

-Anamnesis y exploración física en general, con especial atención a la presencia y grado de hepato-esplenomegalia (en cm por debajo del reborde costal en la línea medio-clavicular), linfadenopatías y afectación testicular.

-Hematimetría completa, con recuento diferencial y estudio morfológico.

-Aspirado de médula ósea, donde se establece el subtipo FAB de leucosis aguda, inmunofenotipaje y estudio citogenético.

-Estudio básico de coagulación.

-Bioquímica plasmática, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia y LDH.

-Radiografía de tórax, para valorar masa mediastínica.

-Punción Lumbar: estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Exploraciones opcionales:

-TAC craneal.

-Radiografía seriada esquelética y abdominal.

-Ecografía y/o TAC torácica y abdominal.

-Examen de fondo de ojo.

-Estudio del reordenamiento bcr/abl en los enfermos con LAL de línea B.

(*) Servei d'Hematologia i Hemoterapia Hospital Son Dureta.

-Determinación del índice de actividad mitótica.

-Estudios de biología molecular (reordenamientos de genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de las Ig y del receptor T)

Clasificación

La clasificación empleada de forma general es la del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), basada exclusivamente en criterios morfológicos de las células blásticas (Tabla I).

	LAL ₁	LAL ₂	LAL ₃
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Células grandes y heterogéneas	Células grandes y homogéneas
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y punteado fino. Mitosis 5%
Forma núcleo	Regular, a veces hendido o con incisuras	Irregular o redondo	Regular oval-redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños	Uno o más, amenudo prominentes	Uno o más, prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Habitualmente ausente	Habitualmente ausente	Intensa

Tabla I. Clasificación de las LAL según el grupo cooperativo FAB

	CD19	TdT	DR	CD10	IgC	IgS	CD7	FAB
Células precursoras B (85%)								
Pre-B precoz (pre-pre-B) t(4;11) t(9;22)+	+	+	-	-	-	-		L ₁ , L ₂
Pre-B precoz (común) 6q-, Casi haploide t/del(12p), t(9;22)	+	+	+	+	-	-	-	L ₁ , L ₂
Pre-B: t(1;19) t(9;22)	+	+	+	+	+	+	-	L ₁
B: t(8;14), t(2;8) t(8;22): 6q-	+	-	+	+/-	+/-	+	-	L ₃
Células precursoras T								
Pre-T (CD2-): t/del(9p)	-	+	-	+/-	-	-	+	L ₁ , L ₂
T(CD2+):t(11;14) 6q-	-	+	-	+/-	-	-	+	L ₁ , L ₂

Tabla II. Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética (MIC) de las LAL

Hoy en día, el estudio inmunofenotípico y citogenético se consideran fundamentales para el diagnóstico y pronóstico de las LAL, por lo que la mayoría de grupos siguen también la clasificación MIC (Tabla II), que se basa en criterios morfológicos, inmunológicos y citogenéticos. Es aconsejable utilizar ambos criterios, en primer lugar el criterio FAB y en segundo la clasificación MIC.

Factores pronósticos y grupos de riesgo (Tabla III Y IV)

Los factores pronósticos estudiados se pueden dividir en cuatro apartados:

1. Características del paciente

Edad

Sexo

2. Manifestaciones clínico-biológicas de la enfermedad

No de leucocitos

Visceromegalias

Adenomegalias

Masa mediastínica

Afectación del SNC

3. Características de la célula leucémica

Morfología

Fenotipo inmunológico

Anomalías citogenéticas

4. Respuesta temprana al tratamiento inicial

El tratamiento es el factor de mayor impacto en la mayoría de casos de LAL

	Favorables	Desfavorables
Edad (años)	1-9	menos de 1 y más de 10
Leucocitos ($\cdot 10^9/l$)	menos de 20	mas de 50
Síndrome linofomatoso		+
Infiltración SNC		+
Inmunofenotipo	B-Común (CD10+)	"Nulo", B?, T?
Citogenética	Hiperdiploidía 50 índice DNA 1, 15	Hipodiploidía t(9;22), t(4;14), t(1;19)
Sexo	Femenino	
Respuesta M.O día 14	5% blastos	25% blastos
Respuesta sangre periférica día 8	$1 \cdot 10^9/l$ blastos	

Tabla III. Factores pronosticos en la LAL en niños

	Obtención de la remisión	Duración de la remisión
Edad (años)	más de 60	más de 35
Leucocitos ($\cdot 10^9/l$)	más de 30	más de 30
Inmunofenotipo	"nulo", noB, noT	"nulo", noB, noT
Estado general	Pobre	
Velocidad respuesta al tratamiento		más de 4 semanas para RC
Citogenética		t(9;22), t(4;11), t(8;14)

TABLA IV Factores pronósticos adversos en la LAL en adultos (factores que se relacionan con la obtención de la remisión y factores con valor predictivo para la duración de la remisión)

Actualmente diferentes grupos de trabajo, para realizar tratamiento de intensificación, subdividen a los grupos de alto riesgo:

PHETEMA LAL/93:

–Niños de Muy alto riesgo, existencia de uno o más de los siguientes factores:

- .Edad menor que 1a
- .Leucocitos más de 100.109/1 y fenotipo T
- .t(9;22) o demostración del reordenamiento bcr/abl.
- .t(4;11)
- .t(1;19)
- .Leucocitos más de 300.109/1
- .Índice de riesgo mayor de 3 y un 25% de blastos en el mielograma del día 15.
- .No remisión completa a las cinco semanas.

–Adultos de alto riesgo y menores de 50 años, presencia de uno o más de los siguientes factores:

- .Edad 30–50 años
- . Leucocitosis más de 30.109/1
- .t(9;22) o demostración del reordenamiento bcr/abl
- .t(4;11)
- .Presencia de marcadores mieloides
- .No remisión completa en la 5ª semana

Estrategia terapéutica

El tipo de quimioterapia empleada ha constituido a lo largo de los años el factor de mayor impacto en el pronóstico de las LAL. Hace 30 años, menos del 5% de los niños afectados de LAL y prácticamente ningún adulto alcanzaba una supervivencia libre de enfermedad prolongada. Con los actuales protocolos de quimioterapia las esperanzas de curación se cifran en 70–75% de los niños y 35–40% de los adultos.

El tratamiento de la LAL incluye el uso de poli quimioterapia sistémica y profilaxis del SNC. El conocimiento de grupos de riesgo hace que el tratamiento se individualice cada vez más dependiendo de los factores pronósticos.

El tratamiento se suele dividir en varias fases:

- 1–Fase de Inducción.
- 2–Fase de consolidación (con o sin intensificación)
- 3–Fase de continuación o mantenimiento
- 4–Profilaxis y/o tratamiento del SNC

1. Fase de Inducción a la remisión

Esta diseñado para obtener una rápida remisión. El tratamiento de inducción es común a todos los grupos de riesgo e incluye la administración, a lo largo de las cuatro primeras semanas, de cuatro citostáticos: prednisona (P), vincristina (V), asparaginasa (ASP) y daunorubicina (D), en algunos protocolos, sobre todo en adultos, se añade también la ciclofosfárida. Al mismo tiempo se inicia el tratamiento sobre el SNC con dosis intratecales, bien sea de metotrexato (MTX) sólo, o bien asociado a arabinósido de citosina (Ara-C) e hidrocortisona. Con este tratamiento se alcanza RC en 95–98% de los niños y 75–80% en adultos.

2. Fase de consolidación:

El objetivo de esta fase es reducir la enfermedad mínima residual utilizando múltiples drogas sin resistencia cruzada, para prevenir la aparición de células quimioresistentes. Este tratamiento es necesario para alcanzar supervivencias prolongadas. En esta fase se ajustará la intensidad del tratamiento en relación al riesgo de recidiva según la clasificación establecida antes del tratamiento y según la respuesta temprana o tratamiento.

a) En pacientes con bajo riesgo de recidivas después de la segunda fase de

inducción se pasa directamente al tratamiento de continuación prosiguiendo con el tratamiento específico sobre SNC.

b) En los grupos de riesgo intermedio y alto y en algunos protocolos, también los de menos riesgo (BFM) se da tratamiento de consolidación que varía en los distintos protocolos (TABLA VI), en la mayoría, el tratamiento es similar al tratamiento de inducción (V,ASP; D, ciclofosfamida y se suele sustituir la prednisona por dexametasona) y se introduce nuevos fármacos como, Ara-C y tenidposido.

En los últimos años se ha venido empleando, como parte de la consolidación, tratamientos de intensificación utilizando Ara-C o incluyendo en los protocolos trasplante alogénico de médula ósea o trasplante autólogo.

3. Fase de continuación o mantenimiento

Consiste en un tratamiento menos intensivo, administrado para eliminar cualquier célula leucémica que pueda quedar en el organismo. El tratamiento de continuación estándar consiste en mercaptopurina diaria y metotrexato semanal, con pulsos mensuales de vincristina y prednisona en algunos protocolos. La duración del tratamiento de continuación es incierta, actualmente se administra de 2-3 años.

3. TRATAMIENTO DEL SNC

La afectación del SNC al diagnóstico es poco frecuente, pero si no se realiza una profilaxis específica para el SNC, existe un alto índice de recaídas en este órgano santuario (50% en adultos y un 75% en niños).

Los regímenes de profilaxis del SNC dependen también del grupo de riesgo; si el paciente es de bajo riesgo o intermedio, el tratamiento se realiza únicamente con quimioterapia intratecal (Metotrexate, Ara-C e hidrocortisona). En caso de tener un alto riesgo de recidiva se aplica el TIT y radioterapia craneal (18-20 Gy).

Situaciones especiales

-Pacientes con afectación inicial del SNC:

En estos pacientes se intensifica el tratamiento sobre el SNC, administrándolo semanalmente tratamiento intratecal (MTX, Hidrocortisona, Ara-C) en la fase de inducción, y administrado posteriormente 5 dosis más, en total de diez hasta finalizar la fase de consolidación para ser sometido a irradiación craneoespinal con las dosis siguientes:

- Niños de 2 a 4 años: 20 Gy holocraneal y 6 Gy espinal.

- Mayores de 4 años: 24 Gy holocraneal y 8 Gy espinal.

- Menores de 2 años: seguir con una dosis de TIT mensual hasta alcanzar los dos años de edad y administrar posteriormente la dosis de radiación.

-Pacientes con Infilytación Testicular Inicial:

Seguirán la misma quimioterapia que el resto de pacientes y al finalizar la fase de inducción se administrara irradiación testicular bilateral 25 Gy.

Recidivas

Las recidivas se pueden dividir en medulares (sistémicas) y en localizadas, aunque en realidad sólo existen recidivas sistémicas, pues las recidivas extramedulares (20%), SNC y testiculares son una manifestación de enfermedad sistémica.

En las recidivas locales, se debe administrar tratamiento local (Irradiación) y sistémico. En la recidiva de LAL del adulto, la supervivencia al año es inferior al 10% en pacientes no trasplantados. El factor pronóstico más importante, una vez ocurrida la recidiva, es la duración de la primera remisión.

Tratamiento de rescate: regímenes similares a la leucemia aguda no linfoblástica: Ara-C + m-amsa, Ara-C + mitoxan-

trone o Ara-C + daunomicina o idarrubicina.

Todo paciente adulto que obtenga una 2ª RC debe programarse lo más rápidamente posible para trasplante de médula ósea.

En niños con riesgo bajo o intermedio: si la recaída es tardía, superior a 18 meses, se puede utilizar el mismo tratamiento inicial o con quimioterapia más intensa: si la recaída es precoz TMO.

Trasplante de médula ósea (TMO)

El TMO es una modalidad terapéutica que ha demostrado tener una eficacia antileucémica superior a los tratamientos quimioterápicos. No obstante, existe controversia sobre si el TMO ofrece ventajas sobre el tratamiento quimioterápico, y el momento óptimo para su realización.

Indicación de trasplante de MO:

1. En primera RC: En esta situación las indicaciones del TMO están en constante discusión, por lo que se precisan ensayos comparativos con quimioterapia intensiva. En diferentes grupos de estudio el TMO se realiza en los pacientes con LAL infantil de muy mal pronóstico: t(9;22), t(4;11) y t(1;19) fuera del rango de edad 1-9 años, LAL en niños de 1 año, leucocitosis 200.109/l y en los que presentan una pobre respuesta inicial o que no alcanzan RC tras 4 semanas de quimioterapia; en adultos de alto riesgo con elevado índice de recidivas t(9;22).

2. En segunda RC: En niños, el TMO estaría indicado para los pacientes que recaen antes de los 18 meses desde la RC.

En adultos, debido a que los resultados con quimioterapia son muy incompletos, deberían recibir, si no existe contraindicación, TMO.

Tipo de TMO

Alotrasplante: Los pacientes con LAL t(9;22) que no alcanzan RC tras 5 semanas de tratamiento de inducción o que han recaído, deben ser sometidos a ALO-TMO si tienen un donante familiar apropiado y menos de 45 años. En los demás casos, parece que el AUTO-TMO es más sencillo, más barato, y permite mejor calidad de vida que el ALO-TMO. La capacidad de ambas opciones es probablemente similar.

El principal problema con el AUTO-TMO es la elevada tasa de recidiva. Para evitar dicho problema, se está trabajando en diversos campos: Purgin in vitro de la médula ósea, nuevos sistemas de acondicionamiento, uso postrasplante de quimioterapia y citoquinas, inducción de EICH mediante el uso de ciclosporina.

Leucemia aguda no Linfoblástica (LANL)

Concepto

La Leucemia aguda no linfoblástica es una neoplasia hematológica originada por la transformación clonal de una célula de estirpe mieloide y madura en forma anómala, llevando al acúmulo medular y sanguíneo de precursores mieloides inmaduros. Existen pruebas del origen clonal de la enfermedad.

Las manifestaciones de la enfermedad están causadas tanto por la proliferación neoplásica como por el fracaso de la hematopoyesis normal que se ve desplazada e inhibida por ella, resultando anemia y trombopenia frecuente.

Dependiendo del momento de la hematopoyesis celular en que se produzca la mutación, se verán afectadas una o más líneas mieloides.

Etiología y patogénesis

La LANL es la responsable de 1'2% de todas las muertes por cáncer en los países desarrollados y su incidencia aumenta con la edad del individuo. Dicha enfermedad es la causante del 90% de las leucemias agudas en los adultos y del 10% en los niños, hay dos picos de incidencia máxima a los 25-30 años y a los 60-70 años. La incidencia en ambos sexos es similar. En los pacientes jóvenes, suelen ser leucemias de novo y la célula afectada no es tan primitiva como en las leucemias de los pacientes mayores, que frecuentemente viene precedida por una hemopatía previa (habitualmente un síndrome mielodisplásico) y se denominan leucemias "secundarias".

La etiología es desconocida, aunque se han descrito factores de riesgo tanto genéticos como ambientales. Dentro de los genéticos se ha visto una frecuencia 3 veces superior en los familiares de primer grado de un enfermo leucémico. En gemelos univitelinos la posibilidad de desarrollar LANL, si uno de los hermanos está afecto durante la infancia, es del 25% para el otro hermano. También se han observado una mayor incidencia de LANL en pacientes afectados de Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Fanconi Ataxia-telangiectasa, Bloom. En cuanto a factores ambientales cabe destacar las radiaciones ionizantes, benceno, herbicidas, solventes orgánicos, agentes quimioterápicos principalmente del grupo de alquitranes, nitrosureas y la procarbina.

Manifestaciones clínicas

Obedecen a dos situaciones:

1- Invasión tisular producida por la proliferación neoplásica.

2- El fracaso de la hematopoyesis normal.

Los síntomas de inicio suelen ser inespecíficos, siendo los más constantes la

fatiga y el malestar general. Fiebre y sudoración nocturna aparecen en la mitad de los casos. Hematomas y petequias se manifiestan en el 10% de los pacientes. A diferencia de otras neoplasias, la pérdida de peso y la anorexia no suelen ser tempranos. También puede padecer dolor óseo o articular que en algunos casos puede preceder al resto de la sintomatología.

Puede haber manifestaciones por la posible invasión leucémica en cualquier órgano: afectación de piel (leucémides), infiltración gingival (típica de la LANL M5, per también en M4), organomegalias (esplenomegalia en el 50% habitualmente inferior a 5 cm por debajo del reborde costal), adenopatías (raras), infiltración pulmonar especialmente por leucostasis cuando existe hiperleucocitosis, tumoraciones en diversas localizaciones por el acúmulo de mieloblastos (mieloblastomas o cloromas). La afectación inicial del SNC es generalmente asintomática, y es relativamente poco frecuente (5%) salvo en las variedades monocitarias (M4Eo 35%) donde es frecuente la infiltración meníngea o la afectación de pares craneales.

Diagnóstico

La presencia de células leucémicas en sangre periférica proporciona la clave del diagnóstico de leucemia aguda.

La cifra de leucocitos está aumentada en la mitad de los casos, y en la otra mitad la cifra es normal o baja. La anemia y la trombopenia son casi constantes. La presencia de más de un 1% de blastos en sangre periférica ya debe alertar al clínico. La leucemia "aleucémica" es un término que se utiliza para designar aquellas leucemias con escaso número de blastos capaces de escapar de la médula ósea y cursar con neutropenia e hipoplasia de la médula ósea severa.

Para el diagnóstico de la LA es necesario hallar más de 30% de blastos en el

mielograma, habitualmente hiper celular, y en el que quedan pocos restos de hemopoiesis normal. La mielodisplasia es frecuente y puede afectar a las tres líneas hematopoyéticas (eritoblastos multinucleares o megaloblastoides, sideroblastos anillados, pseudo Pelger-Huet, neutrófilos agranulares, formas en espejo, micromegacariocitos o megacariocitos mono o multinucleados). También pueden observarse bastones de Auer en algunos casos (M2, M3 y algunas M1).

Una vez establecido el diagnóstico de leucemia aguda mediante la tinción convencional, se procede al estudio citoquímico para realizar el diagnóstico diferencial y la clasificación FAB (Franco-Americano-Británico).

Clasificación

La clasificación del Grupo Cooperativo FAB (1985) se basa en criterios morfológicos y citoquímicos (PAS, peridoxasa, esterasa específica y esterasas inespecíficas).

Se han definido 7 tipos de LANL:

M1: Mieloblástica aguda sin maduración (18%)

M2: Mieloblástica aguda con maduración (28%)

M3: Promielocítica aguda (27%)

M4: Mielomonocítica aguda (27%)

M5: Monocítica aguda (10%)

M6: Eritroleucemia (4%)

M7: Megacarioblástica (5%)

Ha habido un interés creciente por la clasificación de las leucemias agudas debido a la relación existente entre el tipo morfológico y la capacidad de inducir una remisión. La clasificación FAB permitió la realización de estudios comparativos entre diferentes grupos de trabajo.

En la actualidad disponemos además de técnicas inmunológicas, citogenéticas, cultivos celulares y biología molecular. La inmunología y la citogenética han proporcionado muchísima información en el terreno diagnóstico y pronóstico de las leucemias agudas, así apareció la nueva clasificación MIC (Leuven 1985), que tiene en cuenta datos morfológicos, inmunológicos y citogenéticos. La nomenclatura propuesta empieza por consignar el tipo morfológico FAB seguido del signo / y la anomalía cromosómica específica entre paréntesis.

En el momento actual, parece aconsejable clasificar toda leucemia aguda según los criterios FAB y MIC.

MORFOLOGÍA	CITOGÉNÉTICA	INMUNOLOGÍA
M ₀		CD13+, CD33+, CD34++
M ₁	t(9;22), +8	CD13+, CD33+-, CD34++
M ₁	inv(3)	
M ₂	t(8;21)	CD13+, CD33+, CD34+
M ₂ con basofilia	t/ del (12)	
M ₂ o M ₄ con basofilia	t(6;9)	
M ₃	t(15;17)	CD13++, CD33++, CD34+-
M _{3v}		
M ₄	+4	CD13++, CD33++, CD14+-
M ₄ con eosinofilia	inv/del (16)	
M ₄ con basofilia		
M _{5a}	t/del (11)	CD10+-, CD13++, CD33++
M _{5b} con fagocitosis	t(8;16)	CD14+, CD34+-
M ₆ *	-7, +8, del(5q), -5	CD13+-, CD33+-, CD34+-
M ₇	+8,+21,inv/del (3)	CD13+-CD33+-CD34+-CD41+

De esta manera, se ha podido describir las leucemias indiferenciadas (MO) y las bifenotípicas o bilineales: con características linfoides y mieloides, que pueden ser debidas a infidelidad del linaje, linaje mixto (bifenotípicas o biclonales) o cambios de linaje.

Aspectos particulares: manejo de la coagulopatía en M3

La LANL M3 suele afectar a pacientes jóvenes (30–40 años). Todos ellos presentan la t(15,17) que une una región del cromosoma 17 con el receptor ácido retinoico del cromosoma 15, produciendo un receptor anómalo del ácido retinoico. En prácticamente el 80% de los pacientes LANL M3 microgranular presentan algún grado de coagulopatía (CID y fibrinólisis), frecuentemente severa y puede evolucionar rápidamente provocando la muerte del enfermo. Los gránulos citoplasmáticos contienen sustancias procoagulantes que inician la CID y la coagulopatía se intensifica al iniciar el tratamiento citostático. Son frecuentes las hemorragias de piel y mucosas (tracto gastrointestinal u útero), pulmón o SNC.

También pueden aparecer fenómenos trombóticos de la microvasculatura que pueden ocasionar insuficiencia renal y enfermedad tromboembólica.

El tiempo de protrombina, tiempo de trombina están alargados, PDF y dímero-D positivos y descenso del fibrinógeno.

Deberá realizarse en estos casos un vigoroso tratamiento sustitutivo con plasma fresco, congelado, crioprecipitado y concentrado de plaquetas, manteniendo una cifra de plaquetas superior a 40.109/l. El tratamiento con heparina es controvertido.

Es una enfermedad muy sensible a la quimioterapia (Daunorrubicina fundamentalmente) y habitualmente es raro no alcanzar la RC, pero son frecuentes las muertes durante el período de inducción por hemorragia o sepsis. El tratamiento con Ácido transretinoico (ATRA) y poste-

rior quimioterapia consigue un 80–90% de RC sin producir aplasia ni agravar la coagulopatía, ya que el ATRA no lisa las células leucémicas sino que induce su diferenciación a estadios más maduros al promielocito.

Síndrome de hiperleucocitosis

Cuando la cifra en sangre periférica es superior a 100.000/l, será una emergencia médica si se acompaña de ciertos síntomas. Las enfermedades que con mayor frecuencia la hiperleucocitosis se asocia con síntomas son la LANL y la LMC en crisis blástica. Los mieloblastos tienen un mayor tamaño que los linfoblastos y pueden quedar atrapados en la microvasculatura, preferentemente del pulmón y del SNC. La leucostasis pulmonar producirá disnea, taquipnea, hipoxia, infiltrados pulmonares transitorios y síndrome de distress respiratorio del adulto. La leucostasis en el SNC producirá visión borrosa, desvanecimiento, ataxia, estupor o coma. Hemorragia intracerebral de pequeños o grandes vasos.

El tratamiento puede ser de dos tipos: 1–Leucaferesis (flujo continuo o discontinuo) que reduce en un 20–50% la cifra de leucocitos en 2–3 horas y 2– Tratamiento de la enfermedad de base, asociando siempre alopurinol, hidratación abundante y alcalinización urinaria (pH 7)

Resistencia a los fármacos

En pacientes menores de 50 años con buena terapéutica de soporte, el fracaso del tratamiento no se debe casi nunca a complicaciones de la inducción, sino más bien al fenómeno de resistencia a múltiples fármacos.

Por el contrario, en pacientes mayores de 60 años, la muerte en el período de inducción se debe a complicaciones derivadas de la aplasia.

En estudios recientes muestran la sobreexpresión del gen de la resistencia a

multidrogas (MDR) como el posible mecanismo de la resistencia.

Se ha estudiado la presencia del fenotipo MDR en pacientes con resistencia a drogas. Consiste en altos niveles de la glicoproteína de membrana p-170, que aceleraría la salida de las drogas de la célula.

Las implicaciones del hallazgo son mayores si se tiene en cuenta que fármacos bloqueadores del canal del calcio contrarrestarían el efecto de la p-170.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades que principalmente pueden confundirse con una LANL son:

-LAL: diferente morfología de los blastos, citoquímica, inmunología y citogenética.

-Síndromes mielodisplásicos: sobre todo con anemia refractaria con exceso de blastos (cuadro de transición hacia una leucemia aguda secundaria)

-Reacciones leucemioideas: producidas por infecciones o invasión medular neoplásica. La clínica, la evolución y la observación cuidadosa de la morfología. Prácticamente nunca la blastosis en MO es superior al 30%⁹

Factores pronósticos

Sin tratamiento, la mayoría de pacientes fallecerían en los primeros tres meses del diagnóstico.

Se han descrito factores con influencia pronóstica:

FAVORABLES	DESFAVORABLES
Edad menor de 50 años	Edad mayor de 50 años
LAM "de novo"	LAM secundaria
Leucocitosis menor de $25 \cdot 10^9/l$	Leucocitosis mayor de $100 \cdot 10^9/l$
Subtipo FAB M2 o M4Eo	M5, M6, M7
Ausencia de CID	Presencia de CID
Citogenética t(15;17), inv(16), normal	Anomalías del 5, 7, 8 o t(9;22)
Bastones de Auer	Ausencia de Bastones de Auer
Médula ósea sin fibrosis importante	Médula ósea con fibrosis
Citorreducción rápida	Citorreducción lenta
Un solo curso de quimioterapia para RC	Más de un curso de quimioterapia para RC

Bases del tratamiento

El tratamiento de las LANL tiene dos vertientes:

- 1- Obtener la remisión completa (RC)
- 2- Tratamiento post-remisión

Se considera que en el momento del diagnóstico en el organismo existen aproximadamente 10^{12} células neoplásicas. Con el tratamiento inicial (Inducción) el objetivo es reducir al menos 3 logaritmos

la cifra inicial, si se logra la RC, cumpliendo los criterios clásicos que Ellison publicó en 1958:

- Médula ósea no hipocelular con cifra de células blásticas inferior al 5%.
- Sangre periférica normal.

Si llegado a este punto, acabáramos el tratamiento se produciría un recrecimiento en la mayoría de los casos.

Clásicamente se consideran 3 términos descriptivos de las fases de tratamiento:

a) Inducción: Quimioterapia administrada para conseguir la RC.

b) Consolidación: Repetición de la misma quimioterapia de la inducción e inmediatamente a continuación de ésta, una vez obtenida la RC.

c) Intensificación: Quimioterapia con drogas distintas y generalmente a dosis muy altas y muy mielosupresoras para eliminar la enfermedad mínima residual. Se denomina PRECOZ si se realiza en los primeros 6 meses del diagnóstico y TAR-DÍA si se realiza más tarde.

Por mantenimiento se entiende una quimioterapia a bajas dosis, poco mielosupresora y prolongada en el tiempo (12-18 meses) para evitar el recrecimiento leucémico.

Tratamiento de inducción

Hoy en día existe consenso que los mejores resultados se producen con la asociación DNR+ARA-C (3+7):

DAUNORRUBICINA (DNR) 45-60 mg/m² (3 días)

ARA-C 200mg/m² (7 días) en perfusión continua.

La DNR puede sustituirse por Idarrubicina 12 mg/m² (3 días) o Mitoxantrone 10-12 mg/m² (3 días) manteniendo la misma eficacia pero con menor cardiotoxicidad. La asociación de una 3ª droga no ha aumentado el número de RC y si la toxicidad.

Con este tratamiento se obtienen aproximadamente un 710% de RC (65-85% en pacientes con menos de 60 años de edad y 50-65% en pacientes mayores de dicha edad). La mortalidad tóxica es del 5-20% y un 15-20% son resistentes al tratamiento.

Tratamiento postremisión

Si en este momento no continuáramos con el tratamiento, el 95% de los pacientes recaería entre los 4y6 meses siguientes. a través de multitud de estudios realizados

en la década de los 80, se ha visto que cualquier tipo de terapia (consolidación-intensificación) es mejor que la abstención en términos de prolongación de la remisión.

El tratamiento de mantenimiento en las LANL no es eficaz para prolongar la duración de la RC, y es innecesario si se emplea un tratamiento de consolidación adecuado.

CONSOLIDACIÓN: No existe un criterio definido acerca de la consolidación óptima, y dado que los resultados obtenidos son muy similares, en aras de simplicidad se suele recomendar uno o dos ciclos de quimioterapia igual al de la inducción o en dosis algo menores (DNR+ARA-C 2+5).

Con una inducción adecuada y consolidación de este tipo se puede conseguir como máximo un 20% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años.

INTENSIFICACIÓN: Este concepto fue definido por Bloomfield en 1985 como un tratamiento altamente mielosupresor en el que se emplean las drogas que sean iguales (iguales o distintas a la inducción) a las dosis máximas toleradas. Se usa con fines erradicativos de la enfermedad mínima residual.

El primer medicamento empleado y sobre el que hay más experiencia en LANL es el ARA-C. Clásicamente se ha venido utilizando a una dosis de 3 g/m²/12h (6 a 12 dosis) sólo asociado a diferentes drogas (antraciclinas, Mamsa, Lasparragina-sa). Las asociaciones no han demostrado mejoría clara en cuanto a resultados y sí un aumento de la toxicidad, principalmente en la población con más de 60 años. El índice de RC con este tratamiento oscila entre el 35-50%.

En general, parece que no es necesario dar dosis tan altas para producir el mismo efecto con mucha menor toxicidad; 0'5-1 g/m²/12 h. 3-5 días combinadas con una antraciclina, mitoxantrone, AMSA o VP-16 en uno o dos ciclos puede ser suficiente.

Los resultados de la intensificación con quimioterapia son hoy por hoy inferiores a los conseguidos con el trasplante de médula ósea.

En la tabla I pueden observarse los resultados de los diferentes tratamientos de intensificación en LANL.

El TAMO como intensificador en 1ª RC consigue una SLE alrededor del 40–50% a los 3 años, con una mortalidad tóxica del 10% y un porcentaje de recaídas del 40%.

El TMO consigue una SLE de hasta el 50–60% a los 3 años con menor porcentaje de recaídas (20%) pero una mortalidad tóxica de hasta el 25%.

Los tratamientos de acondicionamiento no difieren en cuanto al tipo de trasplante, siendo en este momento los más usados el BUCY-2 (busulfán+ciclofosfamida) y la Irradiación corporal total (ICT)/ciclofosfamida con resultados similares. Asimismo, no parece que haya diferencia con la utilización de stem cells hematopoyéticas periféricas, pero sí un menor periodo de aplasia.

La polémica sobre la mejor modalidad de intensificación en pacientes jóvenes está todavía por resolver. Con el TMO y TAMO parecen obtenerse mejores resultados, pero si tenemos en cuenta el sesgo introducido por la selección de pacientes (se excluyen para trasplante pacientes de mayor edad, por peor estado general, recaídas precoces, hepatopatía previa o afectación de órganos vitales), probablemente estas diferencias no serían tan ostensibles.

Actualmente se están realizando estudios con interleukina-2 tras el TAMO para mimetizar la respuesta EICL que aparece en el TMO.

Hoy en día parece superior la capacidad curativa del TMO y aún del TAMO frente a la intensificación con ARA-C.

Pocos enfermos tienen acceso al TMO o incluso al TAMO.

Puesto que hemos de ofrecer el mejor tratamiento posible, todo paciente con edad inferior a 30 años debe someterse al TMO si puede, si tiene entre 30–55 años la mejor opción es el TAMO

Tratamiento de rescate

El riesgo de recidiva después de obtener la 1ª Rc es del 50–70% con quimioterapia, 40% con TAMO y 20% con TMO. El riesgo máximo de recidiva es durante el primer año del diagnóstico; el riesgo disminuye muchísimo después de 3 años en RC. Un 20% presenta resistencia primaria al tratamiento.

Si un paciente recidiva, la posibilidad de curación con quimioterapia convencional es prácticamente nula. Si la recidiva ocurre después de los 12 primeros meses del diagnóstico, la reinducción con las mismas drogas (3+7) consigue un 40–50% de RC. La duración de esta RC es siempre más corta que la primera. Administrar un ciclo de consolidación con las mismas drogas e intensificar con TMO/TAMO según las particularidades de cada caso (TMO si donante y 40 años y si no TAMO). Con TAMO se consigue un 10% de supervivencia y 20% con TMO.

Si no se consigue una 2ª RC o la leucemia persiste resistente, la única posibilidad es el TMO inmediato (10% SLE a los 3 años).

EXPERIENCIA DEL S. HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SON DURETA

Desde junio de 1987 hasta junio de 1995 se han diagnosticado en nuestro centro 87 LANL, de éstos, 44 tenían menos de 60 años.

De los pacientes con menos de 60 años (44), 14 eran varones y 30 eran mujeres. La edad media era de 44 años (19–59). El subtipo FAB fué:

M1 14 pac (32%) M2 5 pac (11%)
M3 6 pac (14%)
M4 6 pac (14%) M5 6 pac (14%) M6
2 pac (4%)

Si excluimos del estudio las LANL M3, en los 38 pacientes restantes, el tratamiento de inducción ha sido:

1- Daunorrubicina+citarabina
2- Idarrubicina+citarabina en 2 pacientes (5%)
3-DATOP en 2 pacientes (5%)
4-Otros en 3 pacientes (8%)
5-Muerte inmediata en 2 pacientes (5%)

Cuatro pacientes murieron durante la inducción

De estos 34 pacientes:

-30 han entrado en RC (88%). Con DA se ha obtenido un 85% de RC.
-De los 30 pacientes que entraron en RC, 22 recibieron intensificación (73%). Cinco fallecieron durante el tratamiento de consolidación y tres no recibieron intensificación por diferentes motivos.

El tratamiento de intensificación consistió en:

1-ARA-C 3g/m2 en 13 pacientes.
2-ARA-C 1'5g/m2 en 3 pacientes.
3-AUTOTRASPLANTE en 3 pacientes.
4-ALOTRASPLANTE en 1 paciente
5-OTROS en 2 pacientes.

De los 22 enfermos que han recibido intensificación, 10 recayeron (45'4%): 2(3) con AUTOTRASPLANTE (66%)

La mediana de supervivencia global (38) es de 347 días. La supervivencia global a los 5 años es de 34% (TABLA II).

La mediana de supervivencia global de los pacientes que han obtenido remisión completa es de 416 días.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad es de 326 días. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes que han obtenido RC es de 36% (TABLA III).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad de los que han recibido intensificación es de 378 días. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes intensificados es de 48% (TABLA IV).

BIBLIOGRAFIA:

1- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br.J.Haematol.1976;33:451-8.
2-First,M:I:C, Cooperative Group:Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. Report of the workshop held in Leuven, Belgium, April 22-23, 1985. Cancer Genet. Citogenet. 1986;23:189-97
3-Protocolo PETHEMA LAL 27/89.
4-Ortega J. Factorespronósticos en la LAL y resultados a largo plazo de la quimioterapia. Sangre 1993;39 supl 3:244-55.
5-Riehm H, Faikert HJ, Schrappe M, et al. Therapy results of five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transf. 1987;30:136-146.

6- Hussein K, Dahlberg S, Head D et al: Treatment of acute lymphoblastic in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. Blood. 1989;73:57-63.
7- Radford J, Burns CP, Jones M et al: Adult acute lymphoblastic leukemia:Results of the Iowa HOP-L protocol. J. Clin Oncol.1989;7:58-66.
8- Linker C, Levitt L O'Donnell M et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. Blood. 1991;78:2814-22.
9- Larson RA, Burns CP, Dodge RK et al. A 5-Drug induction regimen with intensive consolidation for adult acute lymphoblastic leukemia:CALGB. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:263.
10- Barret A, Horowitz M, Ash R et al: Bone marrow trasplantation for Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 1992;79:3067-70.

	QT		TMO		TAMO	
	SLE	RR	SLE	RR	SLE	RR
1ªRC						
NIÑOS	40	55	60	20	50	40
ADULTOS	25	70	50	20	40	40
2ªRC						
NIÑOS	10	90	30	60	20	75
ADULTOS	<5	95	20	60	20	70

Tabla I. Resultados terapéuticos en LANL*

(*)Expresados en %. SLE: Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años. RR: Riego de recaída

Tabla II. Supervivencia global.

La mediana de supervivencia global es de 347 días.
La supervivencia global a los 5 años es de 34 %

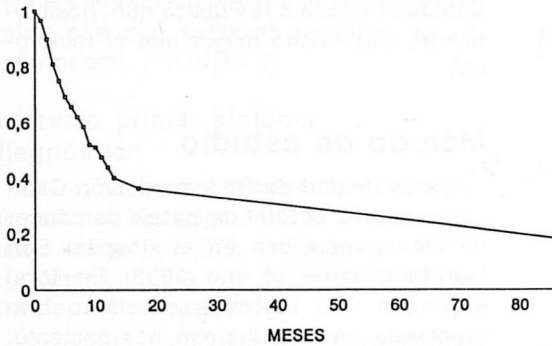
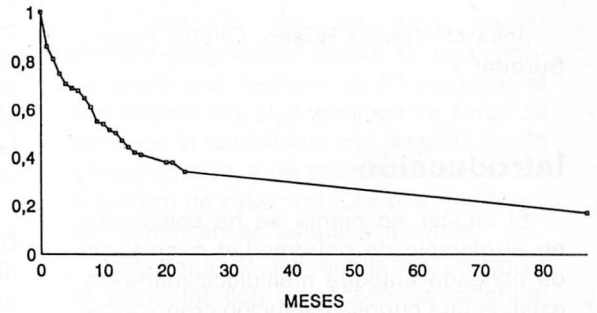
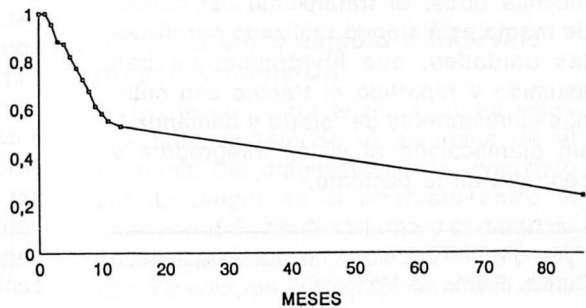


Tabla III. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes que han obtenido RC.
La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes en RC es de 36%

Tabla VI. SLE en pacientes que han recibido intensificación.

La mediana de SLE en pacientes intensificados es de 378 días
La SLE a los 5 años es de 48 %



Revisión

Cáncer de mama. Estudio del proceso diagnóstico y terapéutico en el Hospital Son Dureta.

José M^a García Bueno, Onofre Pons i Sureda(*)

Introducción

El cáncer de mama se ha convertido en el ejemplo de enfermedad neoplásica de obligado enfoque multidisciplinario. Ha existido una curiosa evolución cronológica (1), desde el siglo pasado, en que los cirujanos eran los únicos que trataban el tumor basándose en una historia natural absolutamente anatómica (Halsted, 1986), hasta la actualidad, en que el correcto diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama tiene estrechas relaciones con las siguientes especialidades: Salud pública, Asistencia primaria, Ginecología, Cirugía, Oncología médica, Oncología radioterápica y Hematología Clínica, además de las especialidades no médicas: Anatomía Patológica e Inmunología (2,3).

En el Hospital Son Dureta, como en muchos otros, el tratamiento del cáncer de mama está siendo realizado por distintas unidades, que históricamente han asumido y repartido el trabajo con criterios estrictamente de "oferta y demanda", sin planificación ni visión integradora y centrada en la paciente.

Para confirmar esta impresión se ha realizado esta valoración, previa a cualquier modificación de las estructuras hospitalarias que hagan del tratamiento de esta enfermedad un cuerpo uniforme, con bases científicas y objetivos de comodidad de la paciente y óptimo manejo de la patología.

Datos epidemiológicos y de registro

En la isla de Mallorca, durante el año 1989 (el único año del que podemos disponer), se diagnosticaron según el Registro de Tumores de Mallorca un total de 211 casos de cáncer de mama femenino (4). Según el mismo registro, en el Hospital Son Dureta se diagnosticaron y trataron 102.

Esto significa que el Hospital Son Dureta atiende aproximadamente un 48% de los cánceres de mama de Mallorca, y estos no de una manera exclusiva (existe, como veremos, un cierto trasvase de la Sanidad Privada a la Pública que, posiblemente, sea mucho mayor que el recíproco).

Método de estudio

De la Unidad de Documentación Clínica se obtuvo el total de casos de cáncer de mama atendidos en el Hospital Son Dureta durante el año 1993. En total suponían 220 ingresos en dicho año (contando un solo ingreso por paciente, ya que un buen número de pacientes ingresaron varias veces durante ese año). Esta cifra no es contradictoria con la del apartado anterior, que suponía un total de 211 casos de incidencia en 1989. Los ingresos en un año pueden corresponder a casos diagnosticados en este año o anteriores. Se puede diagnosticar sin ingresar a la paciente (cosa altamente improbable) y, por otra parte, algunos casos pueden haber sido diagnosticados en otro centro hospitalario.

(*) Servicio de Oncología médica. Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

De estos ingresos, se seleccionaron al azar un total de 50 historias clínicas, de las que se estudian las características demográficas, procedencia, servicios encargados y tipos de tratamiento.

Resultados

Edad

Lamediana de edad de la muestra era de 58 años (+/- 12'6)

Tipo de primer síntoma

El 90% (45 casos) de las pacientes iniciaron su sintomatología con el hallazgo de un nódulo en la autoexploración mamaria. Sólo una de ellas (2%) presentó inflamación de la mama como primer síntoma, mientras que 2 (4%) sufrían retracción del pezón.

Es de destacar el hecho de que 2 pacientes (4%) no presentaron ningún tipo de síntoma, y la sospecha inicial se fundaba en los hallazgos encontrados en mamografías de control, correspondiendo estos casos a estadios iniciales de la enfermedad. (FIGURA 1)

Intervalo primer síntoma diagnóstico

El intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico histológico es de 32 semanas como media (+/- 57), mientras que entre el primer síntoma y el primer tratamiento era de una semana más.

Viendo la distribución de este intervalo se comprueba que, en dos terceras partes de los casos, éste es menor de 20 semanas, cifra aceptable clínicamente, y es el tercio restante el que presenta una duración alarmante de este intervalo. (FIGURA 2).

Procedencia de servicios receptores

La procedencia de las pacientes remitidas al Hospital Son Dureta fue la siguiente:

Médico de Atención Primaria: 48% (24 casos).

Ginecólogo: 30% (15 casos).

Urgencias HSD: 2% (1 caso).

Sanidad Privada: 20% (10 casos).

Mientras que la distribución según servicios que recibieron inicialmente a la paciente fue:

Ginecología: 76% (38 casos).

Oncología Médica: 14% (7 casos).

Cirugía General: 8% (4 casos).

Oncología Radioterápica: 2% (1 caso).

El estudio del intervalo primer síntoma-diagnóstico según la procedencia arrojó una mediana de 21 semanas si el remitente era el ginecólogo de zona, 30 semanas si la paciente era remitida por la sanidad privada, y 40 semanas si la remitía el médico de cabecera. Las diferencias no son significativas estadísticamente.

Relacionando las entidades emisoras de pacientes con las receptoras se obtiene la TABLA I.

Estadio

El estadio patológico de las pacientes en el momento del diagnóstico se distribuye según muestra la FIGURA 3, correspondiendo el 6% (3 pacientes) al estadio I, el 54% (27 pacientes) al estadio II, el 16% (8 pacientes) al estadio IIIA, el 14% (7 pacientes) al estadio IIIB y el 10% (5 pacientes) al estadio IV.

Más de la mitad de pacientes (60%) son diagnosticadas en estadios precoces (I y II).

Relación entre estadio e intervalo primer síntoma-DX

Existe una clara relación entre estos dos factores, siendo el estadiaje en el momento del diagnóstico más avanzado cuanto mayor es el intervalo entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico patológico. Así, este intervalo es, como media, de 20 semanas para el esta-

dio I, 21 semanas para el estadio II, 9 semanas para el estadio IIIA, 73 semanas para el estadio IIIB y 73 semanas también para el estadio IV. FIGURA 4.

Relación entre estadio y servicio receptor

La distribución por estadios no parece relacionarse con el servicio que actúa como receptor, como puede comprobarse en la TABLA II. La prueba de chi-cuadrado no mostraba diferencias significativas.

Tipo de tratamiento inicial

El tratamiento empleado en primer lugar en cada paciente fue cirugía en 40 de los casos (80%), quimioterapia en 6 (12%) y hormonoterapia en 4 (8%). FIGURA 5.

El factor condicionante del tipo es la extensión de la enfermedad, empleándose la cirugía de entrada en los estadios iniciales y la quimioterapia y/o hormonoterapia en los avanzados. El papel de estas dos últimas modalidades es mucho más importante como tratamiento adyuvante, donde entra también la radioterapia, como se verá en los apartados 4.8 y 4.9.

La edad también es un factor relacionado, la mediana de edad de las pacientes que han recibido algún tipo de cirugía 57 años. 51 años las que han recibido quimioterapia como primer tratamiento y 74 años las que han recibido hormonoterapia inicialmente.

Tratamiento global

Si estudiamos cuales han sido los tratamientos que ha recibido la paciente a lo largo de la historia natural de la enfermedad encontraremos los datos que expresa, con cierta complejidad, el diagrama de Venn de la FIGURA 6.

Han recibido una sola modalidad de tratamiento 3 pacientes (6%), mientras que han recibido cuatro modalidades de tratamiento 9 pacientes (18%). 15 pacientes (30%) recibieron dos tipos de tratamiento,

siendo lo más frecuente el recibir tres (23 pacientes en total, que suponen el 46%).

46 pacientes fueron sometidas a algún tipo de cirugía (92%).

39 pacientes recibieron quimioterapia (78%)

26 pacientes fueron tratadas con radioterapia (52%)

25 pacientes siguieron tratamiento con hormonoterapia (50%).

Además, 4 pacientes han recibido quimioterapia de intensificación con tratamiento de soporte hematopoyético con infusión de "stem-cell" periféricas de la propia paciente (recogidas previamente a la intensificación). Dicho tratamiento fue llevado a cabo por el servicio de hematología.

Servicios continuadores del tratamiento

La multiplicidad de tratamientos que hemos podido observar, en el apartado anterior se traduce un trasvase de las pacientes entre distintos servicios a lo largo de la evolución de la enfermedad. En esta serie existen 30 pacientes (60%) que han sido visitadas por un segundo servicio al menos, y 7 (14%) por un total de 3 servicios.

Entre los servicios que han actuado en segundo lugar en el tratamiento de la paciente existe la siguiente distribución según el número de pacientes atendidas:

Radioterapia 20 (40%).

Oncología 5 (10%).

Hematología 4 (8%).

Ginecología 1 (2%).

Conclusiones

De los resultados del trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones, que serán divididas en cinco puntos:

1. Existe un intervalo medio entre el primer síntoma y el diagnóstico patológico

similar al que presentan áreas sanitarias vecinas. Sin embargo, la heterogeneidad clínica y evolutiva de la neoplasia mamaria queda reflejada cuando estudiamos este parámetro (primer síntoma–diagnóstico) en relación con el estadio: existe un subgrupo de pacientes, que llega prácticamente al 25% con estadios avanzados (IIIB y IV) con una mediana de intervalo prácticamente triple a la que presentan los estadios I, II y IIIA. El pronóstico de estas pacientes es claramente dependiente de dicho intervalo (5).

Este dato, junto con el hecho de que son las pacientes remitidas por el médico de asistencia primaria las que presentan un intervalo más largo, hace pensar que lo más importante es potenciar la tasa de médicos de Asistencia Primaria que participen en el diagnóstico clínico de neoplasias que, siendo localmente avanzadas, no acuden al médico.

El "screening" de mama en nuestro medio significa, sobre todo, una exploración mínima y experta de las mamas de todas las mujeres que acuden a la consulta, por motivo que sea.

2.–La fuente de pacientes son, básicamente, los médicos de Atención Primaria, que reclutan prácticamente el 50% de los casos, en mayor proporción que los ginecólogos de cupo (30%)

No se ha de dejar de lado una respetable proporción de casos remitidos desde la medicina privada, movimiento de pacientes posiblemente ocasionado por una mayor cobertura de prestaciones: ingresos, quimioterapia. etc.

3.–De entre los servicios receptores, la Unidad de Mama de Ginecología es absolutamente mayoritaria: 75% de casos. No se ve, analizando las características de

las pacientes y la evolución de éstas, una heterogeneidad entre los dos subgrupos (atendidos por ginecología o por otros servicios). No hay, pues, diferencias significativas en cuanto a estadiaje, intervalo primer síntoma– diagnóstico o tratamientos utilizados por el hecho de haber sido atendido por un tipo u otro servicio.

4.– Existe una importantísima multiplicidad de tratamientos. Además de la cirugía, que ha sido aplicada en la inmensa mayoría de las pacientes, el 94% de las mismas ha recibido otros tipos de tratamiento (quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia), lo que implica en la mayoría de los casos el ser atendidas por otros servicios.

El tratamiento del cáncer de mama es obligatoriamente multidisciplinario, y es una necesidad favorecer todo lo posible una buena comunicación entre los servicios implicados, mediante sesiones, comités, distribución de roles, etc.

5.– En cuanto a la intensificación de dosis con trasplante autólogo de "stem–cee" periféricas, tratamiento aún en fase experimental y muy "en boga" en los últimos años (6), llama la atención el porcentaje de pacientes sometidos al mismo: un 8%, lo cual nos parece elevado, aunque podría deberse a un error de muestra. Más curioso todavía resulta el hecho de que el emisor de pacientes para este tratamiento (que es llevado a cabo por el servicio de Hematología) sea exclusivamente Ginecología.

Siendo todavía un tratamiento experimental y, en sentido estricto, fuera de rutina, creemos necesario el consenso de todos los servicios en las indicaciones de estos tipos de tratamiento.

Bibliografía

1.-López Piñero, JM.:Historia de la Medicina. Biblioteca Historia 16. Madrid 1990.

2.-Young, R.C. edit.:Year Book of Oncology 1993. Mosby. EEUU 1993.

3.-DeVita, V.T., et al.:Cancer, Principles and Practices of Oncology.J.B. Lippincott Company.Philadelphia 1993.

4.-El càncer a Mallorca, Incidència i Mortalitat,1989. Editat per: Unitat d'Epide-

miologia i registre de Càncer de Mallorca. 1993.

5.-Donegan, W.L. et al.: "Pronóstico de las pacientes con càncer de mama en relación con el momento programado para practicar la operación". Arch. surg. 1993; 128; 309-313.

6.-Jahnke, L.; Winter, J. : "high-dose therapy's role in breast cancer management". Contemporary Oncology. Summer 1994,pp 8-16.

EMISORES

SERVICIO RECEPTOR	GINECOLOGO	MEDICO A.P.	URGENCIAS	M. PRIVADO
GINECOLOGIA	14	19		5
ONCOLOGIA		3		4
CIRUGIA	1	2	1	
RADIOTERAPIA				1
TOTAL	15	24	1	10

Tabla I. Distribución por servicios

ESTADIOS

	I + II	IIIA + IIIB	IV	TOTAL
GINECOLOGIA	23	13	2	38
ONCOLOGIA	3	1	3	7
RADIOTERAPIA	1			1
CIRUGIA	3	1		4
TOTAL	30	15	5	50

Tabla II. Distribución por servicios según estadio

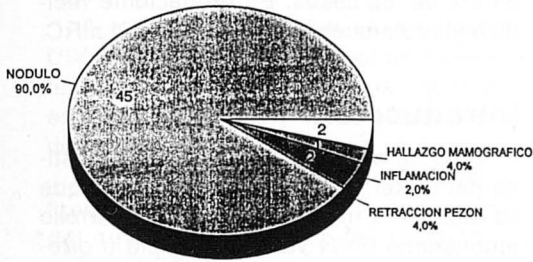


Figura 1. Tipo de primer síntoma

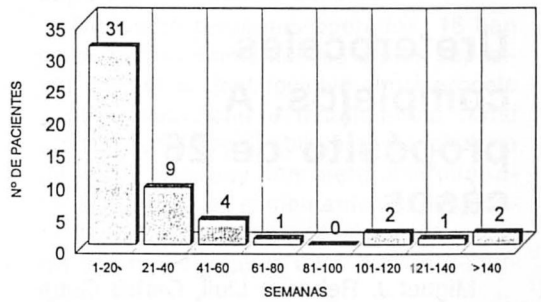


Figura 2. Intervalo primer síntoma-diagnóstico

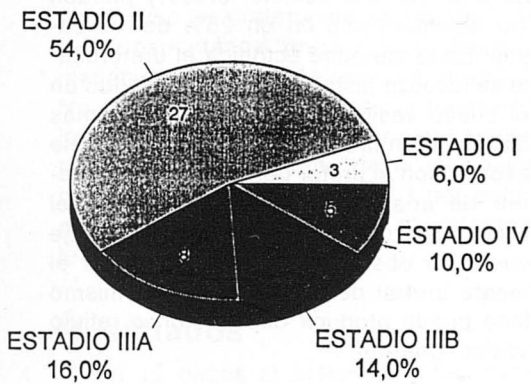


Figura 3. División por estadios

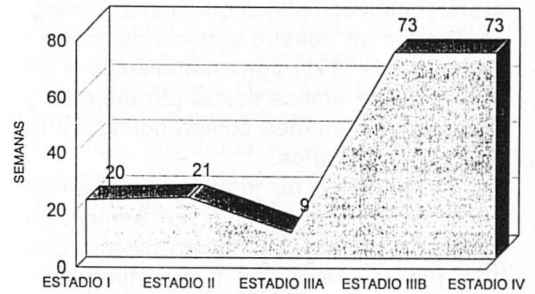


Figura 4. Relación entre intervalo 1er síntoma-diagnóstico y estadio.

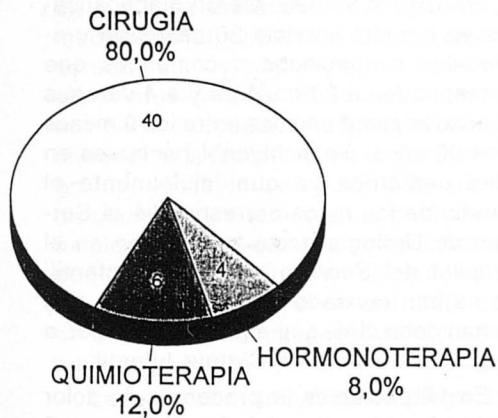


Figura 5. Tipo de tratamiento inicial

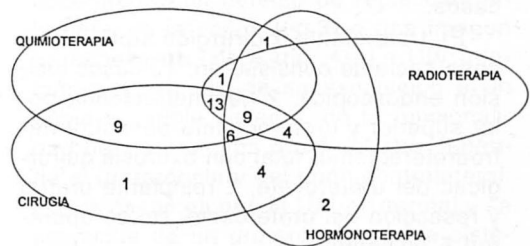


Figura 6. Distribución por tratamientos

Revisión

Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos

Miguel J. Rebassa Llull, Carlos Gutierrez Sanz-Gadea, Félix Hidalgo Pardo, Alfredo Mus Malleu, Enrique Sala O'Shea, José Noguera Aguilar, Isabel Torrens Darder, Mariano Ozonas Moragues (*)

RESUMEN.—Presentamos 26 casos de ureteroceles complejos que han sido diagnosticados en nuestro servicio durante 21 años (1974–1995) correspondientes a 24 pacientes de ambos sexos (20 mujeres y 4 varones) y edades comprendidas entre 9 meses y 85 años.

Los síntomas de presentación fueron: en 12 casos dolor lumbar, en 9 infección urinaria febril, en 1 prolapso del ureterocele por la uretra, en 1 hematuria, y 1 caso de retención urinaria aguda.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante UIV. Se detectaron 2 casos de duplicidad pieloureteral izquierda, 4 derecha, 3 bilateral, y en 15 casos el sistema fue único.

Cistografía, ecografía, y estudio con isótopos se practicaron en determinados casos.

El tratamiento quirúrgico aplicado a cada paciente consistió en: 13 casos incisión endoscópica, 2 heminefrectomía polar superior y ureterectomía parcial, 2 nefroureterectomía total con exéresis quirúrgica del ureterocele, 2 reinplante uretral y resección del ureterocele. No se operaron 5 pacientes.

(*)Servicio de Urología Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Los sucesivos controles efectuados tras el tratamiento fueron satisfactorios en el 84,2% de los casos. En un paciente recidivó el ureterocele y otro evolucionó al RC.

Introducción

El ureterocele es una dilatación quística del ureter submucoso intravesical que se atribuye a una anomalía del desarrollo embrionario. En la variedad simple u ortotópica el ureterocele se sitúa sobre el trígono, en el lugar habitual del meato uretral, y el orificio de salida suele ser obstructivo. Este tipo de ureterocele es más frecuente en el adulto, suele estar asociado a un sistema colector único y pueden ser asintomáticos en un 25% de los casos. En la variedad ectópica el ureterocele se localiza distal al trígono drenando en el cuello vesical o en la uretra, es más frecuente en la edad pediátrica y se suele asociar con el ureter del hemirriñón superior de una duplicidad completa. En el ureterocele ectópico el orificio de drenaje suele ser obstructivo, y al distorsionar el meato uretral del polo inferior del mismo lado puede producir obstrucción o reflujo vésico-uretral.

Material y métodos

Entre 1974 y 1995 fueron diagnosticados en nuestro servicio 26 casos de ureteroceles sintomáticos o complejos que corresponden a 20 mujeres y a 4 varones de edades comprendidas entre los 9 meses y los 85 años. Se incluyen 4 pacientes en edad pediátrica ya que inicialmente el estudio de los niños correspondió al Servicio de Urología hasta la creación en el Hospital del Servicio de Cirugía Infantil. No se han revisado los ureteroceles que no han dado clínica ni aquellos infantiles a cargo del Servicio de Cirugía Infantil.

En 12 pacientes la presencia de dolor lumbar fue el motivo del diagnóstico, en 9 infección urinaria, en uno prolapso del

ureterocele por la uretra, en 1 retención urinaria aguda y en 1 hematuria asintomática.

A todos los pacientes se les practicó UIV. La cistografía se realizó en 9 pacientes, la ecografía en 5 casos, la cistoscopia en 12, y en un paciente se practicó estudio isotópico.

Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron: en 13 casos incisión endoscópica del ureterocele acompañándose en 8 casos de litotricia mecánica del cálculo acompañante, en 2 heminefrectomía polar superior y ureterectomía, en 2 nefroureterectomía total con exéresis quirúrgica del ureterocele, en 2 casos reimplante ureteral con resección quirúrgica del ureterocele, y en 1 caso el ureterocele se necrosó de forma espontánea, practicándose litotricia mecánica del cálculo liberado a la vejiga. No se operaron 5 pacientes: 3 rechazaron la intervención quirúrgica por estar asintomáticos en el momento de la indicación quirúrgica y en su evolución, 1 por enfermedad grave acompañante y el ureterocele autonecrosado.

Resultados

En 12 casos el ureterocele fue derecho, en 10 izquierdo y en 2 bilateral.

La UIV demostró la presencia de un sistema simple en 15 casos, asociándose en 2 bifidez ureteral y en 1 espongirosis medular renal, duplicación izquierda en 2, derecha en 4 y bilateral en 3. Se evidenció la presencia de un cálculo en el interior del ureterocele en 10 casos, ureterohidronefrosis ipsilateral en 6, contralateral en uno y bilateral en 2. El polo superior tributario del ureterocele fue parcialmente funcionante en 6 casos y se halló un riñón pequeño pielonefrítico en otros 2. La UIV no demostró la presencia del ureterocele en 6 casos siendo diagnóstica la cistoscopia en los 6 (Fig 1).

La ecografía apoyó dicho diagnóstico en 4 de los 5 pacientes a los que se les practicó.

La cistografía demostró la presencia de reflujo vésico-ureteral ipsilateral en 4 pacientes con dobles sistemas.

De los 19 pacientes operados, 16 han permanecido asintomáticos en los sucesivos controles. En 1 recidivó el ureterocele y otro evolucionó a insuficiencia renal crónica (ureterocele bilateral asociado a un doble sistema con ureterohidronefrosis importante en el momento del diagnóstico). Un paciente no acudió a los controles efectuados tras la intervención quirúrgica.

Discusión

Coincidimos con la mayoría de autores que el ureterocele es más frecuente en la mujer que en el varón, unilateral en un 90%, afectando a ambos lados por igual, y que los síntomas más frecuentes de presentación derivan de la obstrucción e infección de la vía urinaria (1,2). Otros síntomas de presentación pueden ser: retención aguda de orina, hematuria, incontinencia urinaria y sepsis. El prolapso del ureterocele por la uretra ha sido descrito en otras publicaciones (3,4), y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial ante la presencia de una masa vulvar.

La presencia de litiasis en el interior del ureterocele se describe con una frecuencia de un 30% y son secundarias a la obstrucción e infección acompañantes. En nuestro estudio se detecta un 38% (fig. 2).

La UIV nos ha permitido diagnosticar el ureterocele en un 80% de nuestros casos encontrando un defecto de repleción en la base de la vejiga (fig.3) o una imagen en cabeza de cobra (fig. 4). La UIV además nos informa de su asociación a un doble o simple sistema, de la funcionalidad del parénquima renal del que depende el ureterocele y del riñón contralateral. En los casos en que la UIV es normal y se sospecha de un ureterocele (doble sistema, reflujo vésico-ureteral,...) debería practicarse una ecografía (fig. 5) y si esta no es diagnóstica una cistoscopia (5).

Nosotros hemos efectuado una cistografía en los pacientes con doble sistema con el fin de descartar la presencia de reflujo vésico-ureteral, que está presente en el ureter ipsilateral en un 50% de las

duplicidades, y con menor frecuencia en el ureter contralateral o en el propio ureteroceles. En nuestro estudio detectamos reflujo vésico-ureteral ipsilateral en un 44% de las duplicidades.

El estudio isotópico y la ecografía se han realizado con menor frecuencia por no disponer de dichas exploraciones al inicio del periodo de estudio. La gammagrafía renal es útil en la valoración de la función del parénquima renal que depende del ureteroceles.

La ecografía permite detectar la presencia de un doble sistema, su dilatación e incluso el propio ureteroceles, siendo especialmente útil en el diagnóstico prenatal del ureteroceles (6) y en los pacientes con alergia al contraste yodado. La técnica quirúrgica utilizada se eligió a base de los siguientes factores: edad del paciente, clínica, función del parénquima renal asociado al ureteroceles, sistema simple o duplicidad y presencia de reflujo vésico-ureteral. Los pacientes cuyo diagnóstico fue casual y que permanecieron asintomáticos en los controles sucesivos no se operaron, y no forman parte de este estudio.

Cuando la función del parénquima renal asociada al ureteroceles estaba severamente comprometida practicamos heminefrectomía polar superior o nefrectomía, según se tratase de una duplicidad o sistema simple. En los casos con parénquima renal viable efectuamos una incisión endoscópica del ureteroceles o un reimplante ureteral, en presencia de reflujo importante.

La mayoría de autores (7,8) insisten en la importancia de un tratamiento individualizado. Frente a las actitudes más agresivas (2) que rechazan la incisión endoscópica del ureteroceles debido a la alta tasa de reflujo que encuentran tras la intervención, se va imponiendo esta última técnica debido a: su menor morbilidad y posibilidad de preservar el parénquima renal dependiente del ureteroceles (6,8). La incisión debe ser horizontal ("en boca sonriente") en la base del ureteroceles, previniéndose así la aparición de reflujo al actuar el colgajo resultante a modo de válvula. No obstante, si el reflujo vésico-ureteral aparece, pueden efectuarse otras técnicas quirúrgicas: reimplante ureteral, inyección submucosa de teflón (9). Se describe un mejor resultado de la incisión endoscópica del ureteroceles intravesical ortotópico frente al ectópico, en cuanto a la preservación de la función del parénquima renal, la aparición de reflujo vésico-ureteral y la necesidad de otras técnicas quirúrgicas (6).

Conclusión

El ureteroceles es una anomalía congénita poco frecuente que debemos tener siempre presente por su clínica inespecífica, su morbilidad y posibilidad de tratamiento quirúrgico eficaz. Suele diagnosticarse por U.I.V., aunque en ocasiones la ecografía y la cistoscopia son necesarias. El tratamiento quirúrgico endoscópico es eficaz, pero en ocasiones precisa un tratamiento quirúrgico más agresivo para resolver la patología asociada (reflujo, anulación renal,...).

Bibliografía

1. Feitz, W., Ritchey, M.L., Bloom, D.A.: Ureterocele associated with a single collecting system of the involved kidney. *Urology*, 43:849, 1994.
2. Mor, Y.J., Ranoón, J., Raviv, G., Jonas, P. and Goldwasser, B.: A 20 year experience with treatment for ectopic ureteroceles, *J. Urol.*, 147:1952, 1992.
3. Miller, M.A.W., Cornaby, A.J., Nathan, M.S., Pope, A. and Morgan, R.J.: Prolapsed ureterocele: arare vulval mass. *Br. J. Urol.*, 73: 109, 1994.
4. Sahu, L.K., Mohanty, R.: Prolapsed ureterocele presenting as a vulval mass in a woman. *J. Urol.*, 138:136, 1987.
5. Daniels M.A. and Allen, T.D.: Unsuspected ureterocele and ureteral duplication. *J. Urol.*, 152: 179, 1994.
6. Blyth, B., Passerini-glazel, G., Camuffo, C., Snyder, H.M. and Duckett, J.W.: Endoscopic incision of ureteroceles: intravesical versus ectopic. *J. Urol.*, 149: 556, 1993.
7. Rickwood, A.M.K., Reiner, Y., Jones, M. and Pournaras, C.: Current management of duplex-

- system ureteroceles: experience with 41 patients. *Br. J. Urol.*, 70: 196, 1992.
8. Monfort, G., Guys, J.M., Coquet, M., Roth, K., Louis, C. and Bocciardi, A.: Surgical management of duplex ureteroceles, *J. pediatric Surgery*, 27:634, 1992.
9. Yachia, D.: Endoscopic treatment of ureterocele in a duplex system, *Br. J. Urol.*, 71:105, 1993.
10. García Matres, M.J., Carcamo Valor, P.Y., Cozar Olmo, J.M., San Millán, J.P., Hidalgo Togores, L., Martínez-Piñeiro, J.A.: Litiasis gigante en ureterocele izquierdo. Resolución endoscópica, *Arch. Esp. Urol.*, 45: 374, 1992.
11. Churchill, B.M., Sheldon, C.A. and McLoire, G.A.: The ectopic ureterocele: a proposed practical classification based on renal unit jeopardy, *J. Pediatric Surgery*, 27: 497, 1992.
12. Holm, H.H., Torp-Pedersen, S., Larsen, T. and Dorph, S.: Transabdominal and endoluminal ultrasonic scanning of the lower ureter, *Scand. J. Urol. Nephrol.*, suppl. 157:19, 1994.

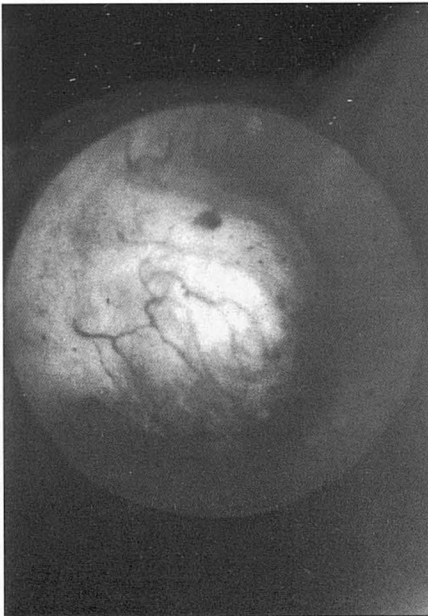


Fig.1. Cistoscopia. Visión endoscópica de un ureterocele, con protusión evidente intravesical.



Fig.2. Radiografía simple de abdomen. Litiasis uretral que corresponde a un ureterocele derecho.

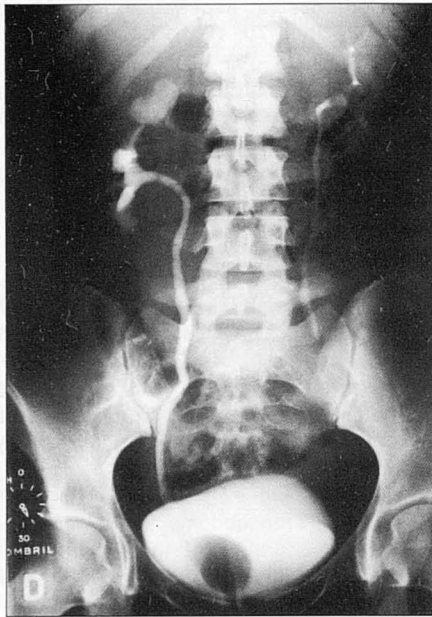


Fig.3.U.I.V. Ureterocele derecho con duplicidad pielouretral completa.

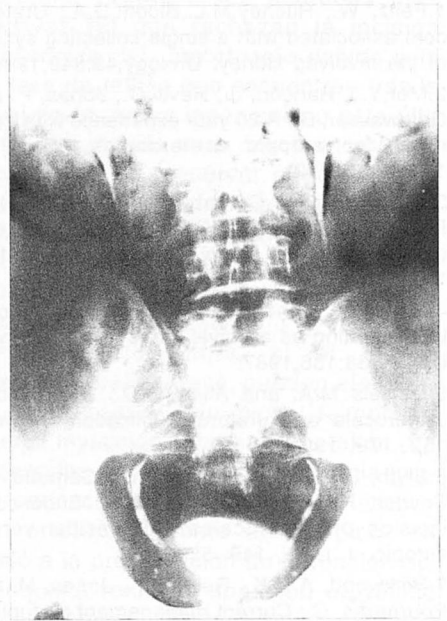


Fig.4.U.I.V. Ureterocele izquierdo en una bifi-dez pielouretral (duplicación incompleta de la vía con un solo orificio ureteral).

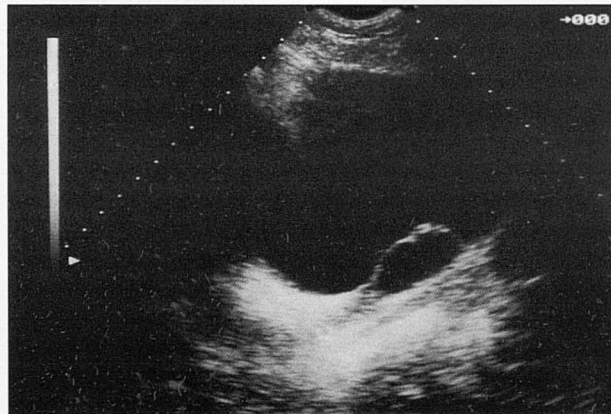


Fig.5.Ecografía vesical. Visión ecográfica de un ureterocele.

Caso clínico

Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia

Hidalgo Pardo, F., Gutierrez Sans-Gadea, C., Losada González, P., Muñoz Vélez, D., Ozonas Moragues, M. (*)

Resumen

Presentamos un caso de adenocarcinoma renal con metástasis en glándula suprarrenal contralateral. comentamos la clínica y el tratamiento realizado con inmunoterapia, así como la revisión en la literatura.

Caso clínico

Paciente de 57 años de edad sin AP de interés, salvo hipertensión arterial esencial de 20 años de evolución controlada con tratamiento médico, que durante un estudio del aparato digestivo por diarrea de varios meses de evolución, se le realiza ecografía abdominal encontrándose una masa sólida de 6 cm de diámetro, con áreas hipocóicas en riñón izquierdo, más otra imagen sólida en suprarrenal derecha.

La exploración física y los estudios de laboratorio fueron normales sin encontrarse alterados los niveles de proteínas y

calcio en sangre. LDH, Fosfatasa alcalina y función hepática normales. Hemograma normal.

En TAC abdominal realizado posteriormente se encontró una masa renal en parte anterior del polo renal izquierdo de características sólidas con áreas hipodensas compatible con adenocarcinoma, adenopatías paraórticas retroperitoneales y masa sólida suprarrenal derecha. Hígado normal. TAC torácico normal. Rx tórax y gammagrafía ósea normal.

Dado el antecedente de HTA se realiza estudio endocrinológico a fin de poder descartar tumor primario concomitante de suprarrenal siendo los niveles en orina de catecolaminas, Ac. Vanil Mandélico y metanefrinas normales, así como el estudio de andrógenos suprarrenales y la cortisona.

Se inició tratamiento inmunoterápico con Interferon alfa subcutáneo (INF α), Interleukina-2 (IL-2)

subcutánea y 5 Fluoruro Uracilo (5FU) intravenoso, siguiendo los trabajos de atzpodien (1,2), tras el cual se visualizó una reducción de la masa tumoral retroperitoneal en TAC de control, al mes de iniciar el tratamiento, por lo que se decidió realizar cirugía radical reductora de masa para seguir con tratamiento de inmunoterapia más agresivo.

Con estudio preoperatorio normal y de catecolaminas en orina normales, se realizó nefrectomía radical izquierda con linfadenectomía retroperitoneal amplia y extirpación de masa suprarrenal derecha, encontrándose intraoperatoriamente masa suprarrenal derecha nodular, blanda, bien delimitada, de unos 4-5 cm. Tumor renal izquierdo con neovascularización y adenopatías retroperitoneales muy grandes en íntima relación con la aorta.

Aunque quirúrgicamente hubo sensación de radicalidad y se mantuvo parte de la gl. suprarrenal derecha, el paciente recibió tratamiento sustitutivo con terapia esteroidea.

(*) Servicio de Urología y Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

El examen histopatológico confirma el adenocarcinoma renal de cels claras multiquísticas y multifocal, con invasión de grasa perirrenal, cápsula y seno renal. Trombo en vena renal, ganglios positivos y metástasis suprarrenal contralateral. El estadio clínicopatológico según clasificación TNM es T4 N3 M+.

Con postoperatorio correcto fué dado de alta siguiendo controles periódicos en nuestras consultas externas. El paciente ha estado asintomático y con estabilización de su enfermedad durante un año y medio, no presentando nuevas recidivas.

Comentarios

Inmunoterapia en el carcinoma metastásico.

En el caso del carcinoma renal metastásico desde hace años desde hace años se han experimentado diversos tratamientos inmunoterápicos basándose en que es posible estimular la respuesta inmune del huésped para convertirla en un efectivo agente antitumoral (3).

Los primeros estudios utilizaron inmunoterapia inespecífica con BCG,ARN xenogénico de animales inmunizados y células tumorales irradiadas. Posteriormente se están utilizando interferones humanos (son glicoproteínas producidas por las cels humanas ante infecciones u otros inductores que provocan el estímulo de la célula natural asesina) e Interleukina 2 (citokina que estimula el crecimiento de linfocitos T activados contra las cels tumorales) (4).

ROSENBERG y cols (5) en 1994 estudiaron 283 pacientes con melanoma metastásico o carcinoma de cels renales avanzado a los que administraron altas dosis de IL-2 en bolus i.v., produciéndose una clara regresión tumoral (total en un 7% y parcial en 13%). Lo más importante de este estudio fue que la duración de las

respuestas completas era de 7-91 meses después del tratamiento. Los problemas tóxicos fueron muy importantes, pues, a pesar de no producirse neutropenia ni inmunosupresión, aparecieron problemas cardiovasculares, hepáticos, neurológicos y renales con frecuencia.

LISSONI y cols (6) investigaron la eficacia de la administración de IL-2 subcutánea en pacientes con cáncer renal avanzado a los que previamente se les había tratado con alfa interferon, obteniendo respuestas parciales en el 31% de los enfermos estudiados, y estabilización de la enfermedad en el 54% de los mismos.

La importancia de este estudio radica en la disminución de la toxicidad al usar la IL-2 por vía subcutánea, y en que el porcentaje de remisiones tumorales es comparable al tratamiento endovenoso.

AZTPODIEN y cols (1,2) utilizaron en pacientes con carcinoma de cels renales metastásico, un régimen terapéutico combinado de IL-2, más alfa interferon y 5FU de forma ambulatoria, obteniendo una tasa de respuesta objetiva del 48'6% y una duración media de las respuestas de 7 meses.

Esta respuesta es mejor que la terapia única con INF alfa (16%) y con INF alfa + IL-2 (28%), siendo la toxicidad sistémica media o moderada, sin presentarse mucositis severa por el uso de 5FU.

Además de este estudio se determinó que el uso secuencial de INF alfa, IL-2 y 5FU en el ca. de cels renales metastásico incrementaba el índice de respuesta al tratamiento.

En nuestro caso, basándonos en los estudios de Atzpodien y dado que se trataba de un paciente joven, decidimos probar primero si el tumor era sensible a la Inmunoterapia, y al obtener buenos resultados, nos decidimos por una cirugía lo más radical posible a fin de extirpar el máximo de tumor y facilitar la acción inmunoterápica con los sucesivos ciclos de tratamiento.

Resumen

—El carcinoma de células renales metastásico tiene un pobre pronóstico con una supervivencia a los 5 años menor del 10% y por el momento no se ha establecido una terapia estándar (1).

—Los estudios clínicos realizados utilizando alfa-IFN han producido una regresión objetiva de la enfermedad en un 5-27% con una tasa de respuesta del 16% (1).

—El uso de altas dosis e.v. de IL-2 en unión a cels Killer activadas por linfocinas han producido > 33% de respuestas de este tipo aunque limitadas por la toxicidad (1).

—El uso de INF-alfa e IL-2 ha aumentado la tasa de respuesta al 36%. Si ambos se asocian a 5Fu ev la tasa aumenta al 48% (1).

—Este caso fue el inicio de un protocolo de Inmunoterapia en nuestro Centro para el tratamiento del Carcinoma Renal metastásico.

Bibliografía

1—Atzpodien J, Kirchner H, López E, Deckert M, Fenner M y Poliwoda H.: "IL-2 in combination with IFN-alfa and 5-FU for metastatic renal cell cancer". Eur. J. Cancer, Vol.29A, Suppl.5, pp.56-58, 1993.

2—Atzpodien J, Kirchner H, Franks C R, Körter A, Palmer P A, Evers P, and Poliwoda H: Outpatient treatment of advanced human cancer using a combination of recombinant interleukin-2 and interferon-Alpha 2b. Insights into immunotherapy, Vol.1.Nº1.June 1990.

3— Editoriais JAMA: "Immunotherapy for Metastatic Cancer" Establishing a "Proof of Principle". Jama, March 23/30. Vol 271, nº 12.

4—J.L. Ruiz Cerdá y J.F. Jimenez Cruz: "Tumores del Parénquima renal" en Tratado de Urolo-

gía: J.F. Jimenez Cruz y L.A. Rioja Sanz. Cap. 63. Tomo II. Pag.1120-1122. Editores J.R. Prous.

5—Rosenberg S A, Yang J C, Topalian S L, Schawartzentruber D J, Weber J S, Parkinson D R Seipp C A, Einhorn J H, White D E: Treatment of 283 Consecutive Patients with Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin-2. JAMA, March 23/30, 1994—Vol 271, Nº 12. Pag.907-913.

6—Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Crispino S, Paolorosi F, Archili C, Vaghi M y Tancini G.: "Second Line Therapy With Lowdose Subcutaneous Interleukin-2 Alone in Advanced Renal Cancer Patients Resistant to Interferon-alfa". Eur. J. Cancer. Vol. 28, Nº 1, pp.92-96, 1992.

C. de células renales. tratamiento con Interleukina-2 (IL-2), Interferon alfa-2a (INF) y 5-Fluorouracilo (5-FU). Atzpodien J (Eur J cancer 1993).

pauta:

IL-2 20 mill/m² tres veces a la semana, sem 1^a y 4^a

IL-2 5 mill/m² tres veces a la semana, sem 2^a y 3^a

IMF 6 mill/m² una vez a la semana, sem 1^a y 4^a

IMF 6 mill/m² tres veces a la semana, sem 2^a y 3^a

IMF 9 mill/m² tres veces a la semana, sem 5^a a 8^a

5-FU 750 mg/m² una vez a la semana, sem 5^a a 8^a

Volver a iniciar el ciclo.

Tabla I

Historia

El descubrimiento de la insulina hace 75 años (1921). Su introducción en Mallorca (1923)

Matías Tomás Salvá (*)

La diabetes, como enfermedad, forma parte de la naturaleza humana y, a la luz de los últimos avances en genética humana, probablemente su existencia se remonte a los mismos orígenes del hombre.

La búsqueda de un tratamiento efectivo fue paralelo al del conocimiento de la enfermedad. Joseph von Merin y Oskar Minkowski, farmacólogo e internista alemanes, llegaron en 1889 al convencimiento de que la diabetes era debida a una falta de secreción interna de los islotes de Langerhans del páncreas. No sería hasta tres décadas más tarde, durante el verano de 1921, que el médico Frederick Grant Banting (1891-1941) y el estudiante Charles Herbert Best 81899-1978 investigando en el laboratorio de John James Richard MacLeod (1876-1935), director a la sazón del Instituto Fisiológico de Toronto (Canadá), lograron aislar la insulina.

Los excelentes resultados que obtuvieron los dieron a conocer en la American Society of Physiology el 12 de diciembre de 1921.

A finales de 1923 comenzaría en Alemania la producción industrial de insulina, que llegó a España en octubre de 1923

cuando el pediatra catalán Rosend Carrasco i Formiguera administró la primera dosis terapéutica de insulina a un niño diabético barcelonés.

La colegiación balear tuvo temprano conocimiento del trascendental conocimiento al reproducir el Boletín del Colegio Provincial de Médicos de Baleares de febrero de 1924 un artículo tomado por Rioja Médica del Journal des Practiciens de noviembre de 1923 titulado "¿Qué hay de la insulina?".

Dos meses más tarde, en abril de 1924, el citado boletín colegial publicó un trabajo sobre el tema "Tratamiento de la diabetes por la insulina. Recopilación" firmado por el médico Pedro Giménez Oliveros, en el que daba cuenta de que en el verano de 1923, durante una estancia en París, había trabado amistad con el doctor Glenard, que a su vez le presentó al doctor Harrinson, asistente en Canadá a los experimentos de Frederick G. Banting. Comentaba a continuación cómo le había contagiado su entusiasmo por la descripción de sus vivencias y, gracias a ellas, había tratado ya algún caso y formado criterio. Dice después: "Nosotros tenemos muestras de la insulina preparada por la industria Eli Lilly de Indianápolis, producto muy purificado que luego de haber tenido la aprobación de los investigadores de Toronto, ha sido empleado por los doctores F.G. Banting, W.R. Campbell, A.A. Fletcher, etc. y sometido a experimentación por un grupo de especialistas en diabetes de los Estados Unidos, con resultados altamente satisfactorios y de composición uniforme, no dando enturbiamiento por ebullición ni en presencia de cloruro sódico ni de ácido acético".

Para el doctor Giménez el máximo inconveniente de la insulina era su elevado precio. Además de la insulina americana fabricada por Eli Lilly, daba a conocer la existencia de la insulina inglesa Allen y Amburys, de las francesas de Choay, Byla, Roussel (denominada Insulil) y la de Blum

(*)Académico electo.

de Estrasburgo y, en España, de la Bascaña y la de Gonzáles Suárez, de Barcelona.

A continuación explica que es y cómo se realiza la titulación de la insulina, describe su valor terapéutico y la acción fisiológica de la hormona, su acción curativa, el régimen alimentario complementario a indicar y el modo como debe realizarse un efectivo tratamiento de la diabetes por la insulina. "Generalmente, en los casos que ahora tratamos (leves) una dosis de 3 a 6 unidades de Lilly, repetidas tres veces al día, han sido suficientes para obtener claros efectos favorables en individuos adultos y de peso regular"; pasaba luego a describir qué hacer en caso de urgencia por coma diabético: "en algunos casos hemos inyectado inmediatamente de

15 a 20 unidades y luego, basados en las pruebas de la orina para determinar la glucosa y la acetona, se han inyectado de 8 a 15 (nuevas) que se han continuado administrando cada dos o tres horas guiados por los análisis y síntomas y si se llega a la remisión de éstos y el paciente va mejorando se aumenta el intervalo de las inyecciones".

Otro de los introductores de la insulina en Mallorca fué el médico Bartolomé Vanrell Camps, que dedicó al tema "La insulina en la diabetes" su discurso en la Real Academia de Medicina, pronunciado el 20 de julio de 1924. Hizo entonces una exposición detallada de la fisiopatología de la diabetes, de la patogenia y de la clínica, del tratamiento insulínico iniciado a finales de 1923 (24 de noviembre).

Ensayo

Bioquímica del amor

José M^a Rodríguez Tejerina

*...ce rouge soleil que l'on
nomme l'amour*

Baudelaire

El amor, ironiza Voltaire, "es un cañamazo de la naturaleza bordado por la imaginación".

La erótica de Sócrates.

Desde la erótica, la *erotiká*, las inquietantes "cosas del amor" de Sócrates, pasando por la romántica tesis de la "cristalización" de Stendhal y los luminosos ensayos de Ortega, hasta llegar a las recientes teorías hormonales y químicas de Fisher, mucho se ha divagado y escrito sobre el fenómeno social, histórico íntimo del amor. Esa "elaboración intelectual del instinto sexual", al decir de Camilo José Cela.

Porque el amor entre los humanos, la bella máscara del deseo amoroso, tiene mucho de esperanza y de mito; atribuye al ser amado perfecciones que, seguramente, no posee. Así como la rama desnuda de un vulgar arbusto, arrojada a una mina de sal, aparece según Stendhal, al siguiente día ornada de vistosos cristales.

Platón, hace unos venticinco siglos, dejó dicho que, "el amor es un anhelo de engendrar en la belleza", en la *perfección*. Y la perfección no existe nunca, es nuestra imaginación quien la inventa.

El amor, por tanto, sería una ficción, un error que, un día más o menos lejano, tiende a desvanecerse y, a manera de un mal despertar, deja atrás los sueños y nos condena a una melancolía de convalecien-

tes. Queda en el recuerdo la efímera ilusión. El deseo amoroso es una pregunta cuya respuesta, afirma Cernuda, "nadie sabe".

Henri Beyle, Stendhal, se fabricó a sí mismo, a lo largo de su agitada vida afectiva, sucesivos enamoramientos; irreales, poco o nada correspondidos por unas mujeres idealizadas por la apasionada fantasía del escritor. Stendhal, "un adicto al idilio", no fue, sin embargo, capaz de inspirar un verdadero amor a ninguna de sus sucesivas amantes. Tal vez por su aspecto físico, al parecer era poco agraciado. Pero Chateaubriand, de menguada estatura y jorobado, sí supo, en cambio, provocar fervientes amores en féminas bellísimas, cual la marquesa Custine. Es el misterio de la atracción sexual. Del magnetismo fatal que proyectan algunos hombres, irresistiblemente, en el corazón de las mujeres. Que son ellas, al fin y al cabo, quienes hacen el amor a don Juan. Galán muy favorecido físicamente, mas inmaduro mentalmente, de "indecisa varonía", como lo define Marañón.

Establece Stendhal cuatro clases de amor; el amor pasión, el amor placer, el amor físico; el amor vanidad, muy frecuente éste último en personas que pretenden lucir, más que poseer, a la mujer de moda, al hombre famoso, y tanto se asemeja al amor imaginario. El amor pasión, por el contrario, es raro. Sólo con el suicidio de los amantes puede certificarse. Romeo y Julieta, el gendarme de Cento, son dos parejas humanas representativas.

La lista de las distintas clases de amores, es infinita. Citemos los amores platónicos, griegos, religiosos, místicos, románticos; el amor libre... Y si separamos el amor de la sensualidad, consideremos el amor a Dios, a la Patria, a la gloria, a los hijos, a la familia, al trabajo.

Pero el mismo utópico Stendhal reconoce que, el amor en cualesquiera de sus categorías, en sus múltiples matices, tiende a difuminarse después de un tiempo, a cambiar de sujeto, de objetivo. El amor,

admite, "es como una fiebre que llega y se va con total independencia de la voluntad".

Al amor se arriba tras el *enamoramien-*to, el *limerence*, la atracción amorosa; cuando se "excita en uno la pasión del amor". El enamoramiento, opina peyorativo Ortega y Gasset, se diferencia del amor propiamente dicho; es una angostura mental, una angina psíquica; "un estado inferior del espíritu, una especie de imbecilidad transitoria". Sería una suerte de "encantamiento", al que sucumben con idénticos síntomas, pobres y ricos, sabios e ignorantes, aristócratas y plebeyos. No por los mismos motivos, sino por esa ya referida extraña preferencia erótica, esa aparentemente ilógica resonancia afectiva. Condicionada por el "mapa del amor" y muy variados factores culturales. El enamoramiento tiene mucho de autohipnotismo, de éxtasis, ec-tasis, salirse de uno mismo; de delirio místico. Místicos y enamorados emplean idénticos vocablos. Eróticos los primeros, religiosos los segundos. Llama Platón al enamoramiento una "manía divina". El amante dice a su amada, "mi diosa", y afirma estar "en el cielo" junto a ella. Para el enamorado solamente existe en el mundo el ser querido. Dios, metafísicamente; y, si nos referimos a un místico, Nuestro Señor Jesucristo. La mujer deseada, si de un hombre se trata. Luz única que no permite atisbar el mundo que la rodea. Todo lo demás es oscuridad, silencio, vacío. Varias definiciones lo atestiguan: "el silente desierto de Dios", Eckhart; "la noche oscura del alma", "la soledad sonora", de san Juan de la Cruz. Es, "la ceguera del amor".

Anatomía del amor

Helen Fisher, una antropóloga norteamericana, ha llegado a la conclusión de que la *monogamia*, el amor con una sola hembra, es antinatural en las especies animales, la humana entre ellas. E intenta demostrar su tesis en un libro, *Anatomy of*

love, que alcanzó hace unos pocos años un gran éxito de venta en los EE.UU. y acaba de publicarse ahora traducido al castellano.

Dos lustros de su vida científica ha dedicado la investigadora yanqui a estudiar estas hipótesis. Sus arriesgadas conclusiones hacen dudar sobre antiguas normas sociales. Afirma la doctora que, los impulsos hormonales y químicos (*) que llegan al cerebro y desazonan el equilibrio de las neuronas y dan lugar al enamoramiento, a la convivencia amorosa, no duran, a lo sumo, más de dos o tres años. Luego el varón desea emprender nuevas aventuras eróticas.

El 97% de los mamíferos machos se aleja de su pareja apenas realizado el apareamiento. Únicamente el hombre civilizado permanece junto a la mujer poseída un cierto tiempo. Pero lo normal, afirma categórica la señora Fisher, sería que la abandonara también en seguida, y se fuera a buscar otras compañeras sexuales. Que practicara, en fin, la *poligamia* o *poligenia*, el hacer el amor a varias mujeres a la vez o escalonadamente. La poligamia es más frecuente que la *poliandria*, la mujer que se entrega simultáneamente a dos varones. Tal vez porque el hombre es fundamentalmente un ser lujurioso, que desea más que ama, mientras que la mujer es substancialmente amorosa, ama más que desea. Así lo afirmaba Michelet en su libro, *El amor*.

En el mundo actual, entre los humanos, es mayoritaria la monogamia, refrenada por muy arraigadas normas sociales y religiosas. Saben los biólogos que, la

(*)Principalmente la feniletilamina o FEA, una anfetamina que inundaría, como una marea biológica, las neuronas del sistema límbico del cerebro. También serían responsables otras sustancias químicas; la norpinefrina, la dopamina y la serotonina. Todas ellas producen exaltación, alegría, euforia, insomnio; los enamorados además, sufren distracciones, aparecen atolondrados, optimistas, sociables; llenos de vida.

poligamia es harto frecuente entre los gansos, las focas, los animales con pezuñas, las aves; las rijosas gallináceas.

En los humanos el régimen familiar que permite al marido tener pluralidad de esposas es costumbre habitual de los pueblos antiguos y de las civilizaciones denominadas salvajes. En el *Ring-Veda* se establece que los hindúes pueden tener varias esposas. Los griegos y romanos recurrían con asiduidad al concubinato. Los judíos, luteranos, anabaptistas, mormones, practicaron, o practican aún la poligamia. No digamos los musulmanes cuya religión fomenta que los poderosos mantengan harenes en los que languidecen las mujeres “desenchantés” que describiera Pierre Loti. En los pueblos primitivos, los *djur* por ejemplo, del Africa Oriental, el hombre se casa con sucesivas mujeres con el correr de los años. En Australia, según el principio *pirauro*, el viajero que se detiene en un lugar tiene derecho a tomar esposa mientras dura su estancia. Los *yacutas* practican así una suerte de poligamia itinerante. En nuestro mundo occidental, oficialmente monógamo, existe de hecho una tácita poligamia, como la de los divorciados que vuelven a casarse una y otra vez; más de veinte veces un conocido ciudadano norteamericano. Y, el adulterio consentido por mujeres progresistas; Jaqueline Kennedy y otras sofisticadas defensoras del matrimonio *open*, que toleraban, indiferentes, el hecho de que el hombre, como escribió Stendhal y repitió Cajal, es polígamo por naturaleza y, el matrimonio monógamo, “una institución contra natura”.

Es indudable que la Iglesia Católica en sus orígenes condenó el placer sexual, lo consideró altamente pecaminoso. El amor es ajeno a la problemática cristiana del matrimonio, sacramento indisoluble, distinto a la fornicación, a la búsqueda del goce sensual y cuya única finalidad es la procreación.

El placer carnal, predica san Agustín, es una fuerza intrínsecamente mala, que

no puede ser expulsada totalmente por el bautismo. El acto conyugal sólo es legítimo si tiene por objeto la conservación de la especie. Doctrina que no nace del liberal Antiguo Testamento. San Pablo condena los “pecados contra natura” y, entre ellos, el homosexualismo; define el matrimonio como un remedio contra la concupiscencia, un contrato entre el cuerpo de una mujer y el de un hombre. Símbolo de la unión de Cristo con la Iglesia.

Pronto, sin embargo, los primeros textos cristianos van a justipreciar excesivamente la castidad, la virginidad. Jesús no estaba casado. Sus padres, José y María nunca mantuvieron relaciones sexuales. Habla Mateo de los eunuocos voluntarios. Los gnósticos buscan en la castración la panacea para combatir los embates de la concupiscencia. Existen, todavía, entre nosotros, matrimonios “blancos”, que abominan del placer sexual. Matrimonios sumamente religiosos en los que el marido jamás ha visto desnuda a la esposa y cohabita con ella a través de un orificio circular hecho en la sábana, y que tienen muchos hijos. Hasta hace pocos años era loable práctica también en España guardar cuarenta días de absoluta castidad después de contraídas las nupcias.

Desde relativamente un escaso tiempo, la Iglesia no abandonó, al fin, la doctrina estoico-cristiana del amor emasculado. Se olvidó de su anatema contra la búsqueda del placer carnal dentro del matrimonio, que era considerada una forma de adulterio.

En 1964 el Concilio Vaticano II fundamenta ya el matrimonio cristiano tanto en el amor como en la procreación.

La Iglesia del siglo XX, quizás, no hizo sino intentar frenar la tendencia al amor libre, difundida por Fourier, Owen, Cabet, con sus experiencias comunitarias. A partir de los estudios de Havelock Ellis y Freud se había defendido además que, el amor es consecuencia del sexo y es imposible disociarlo de él. El enamoramiento surge de las glándulas endocrinas y es un pro-

ceso de *impronta* sobre el psiquismo del individuo en un momento biológico adecuado.

¿Cuánto dura este proceso, ese estado de "imbecilidad transitoria" definido por Ortega?

Sólo dos o tres años, piensa la doctora Helen Fisher. Quien añade: los amores de una duración mayor se deben a no haber alcanzado su plenitud, por inhibiciones raciales u obligadas separaciones. La *convivencia*, reitera, quizás equivocadamente, apaga la llama del amor en un breve plazo de tiempo.

La *locura de amor* del diálogo platónico, es, sin duda alguna, efímera. Y la doctora norteamericana ha podido, tal vez, medir su *anatomía*. Pero no la duración de los elementos espirituales que la acompañan; el cariño, la ternura, la lealtad, el ejercicio de la paternidad. Que otorgan al amor humano una perspectiva inconmensurable, casi milagrosa. Como piensan Jules Michelet y José Tomás Monserrat, el amor matrimonial puede durar toda la vida, y aún aumentar con el paso del tiempo. Existe asimismo el amor a Dios, el culto a la caridad, en muchas personas, sentimiento que se prolonga hasta la muerte. Cabe también considerar el amor sin sexo, y hasta el amor a pesar del desamor.

La *herida del amor* de Renan, por otra parte, puede llegar a ser una llaga dolorosa, "que sangra toda la vida", según Cajal.

El desamor

Hay que reconocer que el *amor llamado verdadero, pleno*, es un fenómeno nada universal, por ser a un tiempo, biológico y espiritual. Complejo, que requiere intimidad, recato, una elaboración mental del instinto genésico, una rara coalescencia de química, hormonas y cultura. Es una sofisticada creación humana. Y, tantas veces, solamente, un efímero espejismo.

Sería muy frecuente, en cambio, en nuestra sociedad, el desamor, la falta de afectos, el fracaso amoroso; las obligadas separaciones, el infierno de los celos; la irremediable pérdida de un ser querido.

El amor es una coyuntura vital misteriosa. Hasta la etimología del vocablo que lo designa es desconocida. No deriva del *amor-amaris* de los romanos, si no de una voz del voluptuoso lenguaje de los etruscos, que apareció en un poema de Ibn-Azem, *El collar de la paloma*, en el que se narra, sorprendentemente, la vehemencia del amor homosexual. Como hará Platón, años más tarde, al concebir, únicamente, el amor entre varones. En Grecia y en Roma el amor era una actividad exclusivamente masculina. Con la llegada del cristianismo la mujer adquiere la merecida categoría de madre y esposa. Y, con los trovadores de la Baja Edad Media y las obras literarias de El Dante y Petrarca, se crea la teoría del amor platónico.

Boccaccio y el Arcipreste de Hita serán después decididos adalides del amor sensual, que acepta toda suerte de matices eróticos. Descartes, por ejemplo, como su primera refriega amorosa la mantuvo con una mujer bizca, prefirió, a lo largo de su existencia, yogar siempre, copular, con féminas bisojas.

Otros hombres ilustres escogieron para sus relaciones amorosas dispares mujeres, bellas o feas, jóvenes o maduras; ora ñatas ora narigudas, igual que Cleopatra. Frías, tal la Pompadour, ardientes como la emperatriz Josefina. Insubstanciales, frívolas, así lady Hamilton. Es el ya referido inexplicable milagro de la fascinación sexual, el *misterio fascinans*.

Es muy demostrativo un reciente experimento realizado por el profesor Dausset. Se colocan 100 ratas machos frente a otras 100 hembras. Se aparean entre sí las que poseen el fragmento H La del cromosoma 6, diferente, las que, en cierto modo, se complementan. Nunca las de idénticas

características genéticas. Sería la confirmación de la idea griega del amor entre los complementarios, que expuso Eryxímacos, el médico, en el *Banquete* dado por Agatón.

Quizás al hombre le atraiga mucho más el sendero a recorrer hasta llegar a la amada que la posesión de la misma. Ya lo dijo Cervantes; "es más divertido el camino que la posada". La escalera prohibida que la alcoba acogedora.

Triste corolario del desamor, de la falta de compañía sentimental, es la *soledad*. Del cuerpo y del alma. Amortiguada en los amores desdeñados por la falaz impresión de que, tras las amargas palabras de rechazo, se esconde la sombra de una caricia. Contrarrestada por el deseo, que se exagera con la distancia, pues la auténtica sensualidad humana es hija de la lejanía. Una mujer amada apasionadamente suele ser una *princesse lointaine*. La *infelicidad*, en fin, patrimonio de la soledad, aspira, de continuo, a ver arribar la mítica esperanza del señor Godot. El herido por el desmor vive encerrado en su propio corazón, ese "breve nido de venas azules" soñado por Shelly. Huye del canto engañoso de las sirenas, cree sólo en la palabra hablada, no en la impresa. El hombre que hace imprimir las palabras que inventa, esconde el trémulo sonido de su voz, sus más oscuros secretos. El angustiado por el mal del desamor gusta le hablen con voz cálida y que su interlocutor gesticule con las manos, como un mimo.

La *terapéutica externa* adecuada para los aquejados del desamor acostumbra a ser el contacto con la Naturaleza. Dejarse acariciar los ojos. Así lo recomienda un *hai-kai*, un antiguo poema japonés; peinandolos con la devota contemplación del campo, los árboles, las flores; de una ribera que subraye el cauce rumoroso de un río. Y, por qué no, sintiendo la proximidad lienta y ancestral del mar. Es frecuente ver pasear, lentamente, por las playas desiertas, al atardecer, las siluetas

solitarias de hombres y mujeres que sueñan con encontrar de nuevo un postrer amor, antes de sumirse en el abismo de la vejez.

La terapia interna la brinda la misma naturaleza al generar endorfinas, los opiáceos de la mente, que atenúan el dolor y dan sosiego a la ansiedad.

Los amores tardíos

Los amores tardíos es el título de una novela de Pío Baroja. Su protagonista, José Larrañaga, es un viejo solterón. Se enamora, perdidamente, de su joven prima Pepita. El romance acaba mal, como era de presumir.

Los hombres mayores que han tenido una vida amorosa intensa no se resignan a pasar una senectud tranquila. La proximidad de la Muerte les enardece. Pienzan, en su agnosticismo, que la Vida se resume en el vacío. Que el terrible secreto de la existencia es su inutilidad. Tánatos les acerca a Eros. Dante, Goethe, Víctor Hugo, murieron en plena actividad amorosa, ya muy ancianos.

El viejo que consigue el amor de una muchacha se siente triunfador. Rejuvenece. Los últimos destellos del deseo y, sobretudo la imaginación, le hacen sentirse enamorado. Aunque frene su entusiasmo el temor a un fracaso sexual. Y la inquietud ante las críticas de la familia y los amigos. Ellas invocan, en la entrega pura, sin atisbos de intereses sociales o económicos, el encuentro con el padre perdido. Razón suprema de la gerontofilia femenina. La mujer es un ser intermedio entre un adolescente y un adulto. Muchas jóvenes lesbianas experimentan una especial fascinación por personas mayores del sexo contrario. La inclinación de los viejos por las jóvenes, en algunos raros casos, tiene, a su vez, veladas connotaciones homosexuales. Sería un retorno a la indiferenciada sexualidad de la infancia.

Entre las fantasías eróticas de rijosos ancianos figuran las mayores aberraciones sexuales (**). No sólo el homosexualismo. También el incesto. El marqués de Bradomín, en la *Sonata de invierno* de Valle-Inclán, se siente atraído por un efebo que habla latín y llama "padre" a su amante, un viejo gigante rubio.

El marqués de Bradomín, "feo, católico y sentimental", enamora luego a su propia hija, la hermana Maximina. Quien llega a sentir una atracción pecaminosa por su progenitor. Maximina aterrada se suicida.

Mas no siempre estos tardíos amores varoniles acaban tan mal. Recordemos a Stefan Zweig, Maurice Maeterlink, Sergio Voronof, Andrés Segovia, Rafael Alberti, Camilo José Cela. Todos ellos tuvieron, y aún tienen, ya provecetos, amigas, o esposas muy jóvenes y fieles. En estos casos, amén de conexiones con la imagen paterna, existían fuertes pulsiones reverenciales hacia el escritor, el hombre de Ciencia, el artista. El ídolo. Una necesidad servil de amor intelectual.

El hombre anciano célebre es más creador que el varón joven. Más interesante, no aburre durante el día. Es generoso de su cultura, de su palabra, de su saber. No exige, por principio, fidelidad. Únicamente lealtad, como Alberto Moravia a Carmen Llera.

Pero a la larga, estos amores suelen fracasar, de no morir pronto el vejetero. El afecto del senil hace despertar en su pareja dormidos ímpetus amorosos. acrecentados por la progresiva decadencia del compañero sentimental. Éste se torna irritable, no se resigna a su papel paternal, de maestro. Le indignan las burlas de la opinión pública. Pese a su altiva filosofía liberal cae en el infierno de

los celos. Unos celos silenciosos, ribeteados del miedo al ridículo.

La liturgia del amor llega a cansar al senecto. además, el derroche de su yo le preocupa sobremanera. Surge en él un instinto de conservación. El egoísmo, tan contrario a la gratificante entrega amorosa.

El viejo, y sabio, marqués de Bradomín, se aleja prudentemente de su joven querida, la apasionada María Antonieta. Aunque este gesto implique despedirse del amor. "Acaso para siempre".

El incesto

La sucinta referencia anterior al dramático amor pecaminoso que experimentó Maximina, la hija del marqués de Bradomín hacia su padre, nos induce a meditar sobre el *incesto*, el patético problema amoroso.

Hace algún tiempo se proyectaron, por sendos canales de la televisión, dos películas en las que se plantea el eterno fenómeno del amor carnal entre padres e hijos.

Se titulaba el primero de estos films, *Amelia, mi hija, mi amor*. Y, el segundo, *La muchacha de las bragas de oro*. Ni que decir tiene que la contemplación de ambas cintas es desconcertante.

Ya en el Derecho Romano se consideraba al incesto el atentado más grave que pueden cometer contra la castidad individuos consanguíneos de distinto sexo. Un acto contrario a las leyes religiosas y que no admite expiación alguna.

Este horror al incesto es, sin embargo, un sentimiento adquirido a lo largo de los siglos por los humanos cuando, paulatinamente, van diferenciándose de los animales. El hombre primitivo no sentía aún ese horror. No había entrado todavía en su conciencia el componente moral que condiciona la espiritualidad de nuestra especie.

(**) Crudamente descritas por dos viejos y sensuales escritores: Rafael Alberti y Camilo José Cela. El primero en sus poemas de "Entre el clavel y la espada" y el "Diálogo de Venus y Príapo". El segundo en una salaz poesía; "Reloj de arena reloj de sol reloj de sangre".

Frente al incesto se levantó un tabú infranqueable. Que sólo los dioses osaban burlar. Así los faraones egipcios, reyes y dioses a un tiempo.

Los Tolomeos se casaban entre hermanos, cometiendo el más íntimo de los incestos; el que une a dos seres de idéntica sangre. Cleopatra fue la última descendiente de esa singular dinastía. Mujer con tantas gracias y hechizos, al decir de Plutarco, que era muy difícil resistirse a sus encantos. Se demostraba en ella que, la consanguinidad no da lugar, obligadamente, a personas con taras físicas o psíquicas. Si los progenitores gozan de una salud genética perfecta.

No es cierto, tampoco, que la sangre tenga horror de la sangre, como seguraba Toplong. Las dilatadas separaciones, el desconocimiento, por parte de los protagonistas, de los lazos de consanguinidad que les unen, hacen que el incesto no parezca tal. Es el caso de *La muchacha de las bragas de oro*, antes citada que, como la novela de Juan Marsé que la inspira, relata las relaciones sexuales entre un viejo escritor falangista, Luys Forest, y una procaz jovencueta, Mariana. Ambos ignoran el parentesco que les une. Creen, simplemente, ser tío político y sobrina.

Es la misma circunstancia de la obra de Beaumarchais, *La mère coupable*. Y, remontándonos a tiempos más lejanos, del *Edipo rey* de Sófocles, la tragedia griega por antonomasia, en la que tanto Edipo como Yocasta desconocen el parentesco que tienen entre sí.

Una intensa actividad sexual, junto a una desmesurada vanidad que les hace creerse dioses, como los faraones, puede también conducir a la práctica, o al deseo, de cometer incesto. Paulina Bonaparte dijo a Fouché en cierta ocasión:—"¿Por qué no vivimos en Egipto? Podríamos hacer como los Tolomeos; me divorciaría y me casaría con mi hermano Napoleón."

No es siempre el padre el que seduce a la hija. Otras veces es la hija la que se

enamora del padre. Recordemos a sor Maximina, la hija del marqués de Bradomán, y a Mari-Jo hija de Georges Simeón, también enamorada de su padre, y que, asimismo, se suicidó.

Más raro es el incesto entre madre e hijo. Rememoremos la obra de Cela, *Mrs. Cadwell habla con su hijo*. Tal vez fuera el caso de Freud a quien se le presentó un día su madre totalmente desnuda. Su padre, además, según parece, abusó sexualmente de él, cuando niño. Freud se sintió incestuoso. Y, en *Tótem y Tabú*, llegó a escribir unos conceptos de los que años después se arrepintió. Los jóvenes matarían al padre, al viejo, para poder disfrutar ellos, íntegramente, de los favores de la madre. Y pasar así de la obediencia al remordimiento de saberse asesinos de su propio progenitor. Este sentimiento haría que surgiera en el subconsciente un instinto de represión, de horror al incesto.

Admitió pues Freud que existe entre los humanos, más o menos soterrada, una inclinación incestuosa, combatida desde muy remotas épocas, por imperativos expansionistas, sociales, morales, religiosos.

En la segunda película que comentamos, *Amelia, mi hija, mi amor*, el padre pasa de la ternura que siente por su hija y del dermoerotismo al yacer juntos en una tienda de campaña, a la consumación del incesto. La solución al problema que nos brinda la película es típicamente americana; una terapia de grupo con otros matrimonios cuyos maridos han caído en el mismo desafuero erótico.

Hace unos lustros fui testigo de un caso de incesto en un pueblo de Pontevedra. Era el padre un zafio campesino. Había violado a dos de sus hijas.—"Eu las hice—repetía en sus declaraciones— y eu tenía derecho a desvirgarlas". No estaba arrepentido, se mostraba primitivamente orgulloso. Consideraba su conducta lógica, varonil, acorde con su sentido de la propiedad. Se le hizo comprender, pacien-

temente, lo monstruoso de su comportamiento, el terrible pecado mortal que había cometido. Su mujer, a su lado, enlutada, callaba, indiferente.

Una mañana encontraron al inculto gallego ahorcado de los barrotes de su celda.

El otro amor

El "otro amor" es el que, según Francisco Porché, "no osa decir su nombre": el homosexualismo.

Hace ya muchos años, una mañana de otoño, llegué a Estambul. En una cosmopolita librería del barrio de Pera adquirí varios libros y, entre ellos, uno de André Gide titulado *Corydon*. En el exótico escenario de Solimán el Magnífico, cabe el mismo Bósforo que tantas veces reflejara la faz desencantada de Pierre Loti, comprendí la mentalidad de unos hombres que sólo tienen de tales la anatomía externa pero cuya fisiología y psiquismo los separa por completo del común sentir amoroso de los varones normales.

Gide era, no hay que decirlo, un invertido contumaz. Como quizás lo fuera Shakespeare y lo fueron, sin duda alguna, Platón y Oscar Wilde. Y, entre nosotros, Jacinto Benavente y Federico García Lorca. Hasta hace unos lustros era éste un tema tabú, que ni el mismo Ortega osaba abordar. "Impera" decía, "todavía, en España un filisteísmo provincial tan estrecho que no deja margen para hablar con elevada claridad del sentimiento amoroso griego".

Sin embargo, escritores muy conocidos habían discurrido valientemente acerca de este amor descarriado. Así Balzac en *Vautrin* y *La muchacha de los ojos dorados* y Stefan Zweig, *Sendas equivocadas*, Curzio Malaparte, *La Piel*, Peyrefitte, *les amitiés particulières*, *El exilado de Capri*; Julien Graq, *Le rivage des Syrtes...*

También Marcel Proust analizó, magistralmente, el sentir de los invertidos. Proust

es el autor de *La búsqueda del tiempo perdido*, obra sumamente larga, morosa; en la que se plantea la tesis de que el Tiempo todo lo diluye. Pasa lo que nos rodea, se transforman, por el Tiempo, nuestros cuerpos, nuestros pensamientos. Huyen los instantes; los seres humanos son arrastrados de continuo por la corriente de los días. El tiempo destruye. El recuerdo conserva. Con su minuciosidad característica analiza Proust los sentimientos más recatados de los uranistas y señala que, mientras unos se esconden de la sociedad y colmados de remordimientos, ardiendo en deseos, se refugian en su soledad, otros, por el contrario, se obstinan en defender la legitimidad del "tercer sexo".

Los grandes amantes, hetero u homosexuales, que arrojan por la borda toda su vida social, familiar y metafísica, que están siempre en inminente peligro de escándalo, son parecidos, espiritualmente, al personaje de Jean Lateguy, el "taipán" Boisfeuras, cuando propugna: "El verdadero placer tiene que ser doloroso y envilecedor. Debes rozar lo prohibido y lo censurado. Cuando haces la guerra, te juegas la vida. Cuando haces el amor tienes que arriesgar tu alma".

Algunas veces, como en el caso de Rimbaud el gran amor de Verlaine y a quien éste pegó un tiro, cabe invocar la poca, la indiferenciada edad en que se inician estos hombres en el trato extraviado:

On n'est pas sérieux quand on a dix-sept ans...

Et qu'on a des tilleuls verts sur la promenade...

Pero en la inmensa mayoría de las ocasiones el homosexualismo verdadero, primario, no adquirido o accidental, está tan inmerso en las más íntimas estructuras genéticas, corporales y anímicas de sus escogidos, que es trágicamente inevitable. En nuestros liberales tiempos, los homosexuales, los gays, los travesti, los transexuales, forman parte, más o menos acep-

tada, de la sociedad. Y, también las lesbianas "van saliendo de su armario" y son ya casi admitidas como una particularidad más de la vida actual.

Ortega nos enseña en un precioso ensayo, "Paisaje con una corza al fondo", que la eterna "corza" es lady Hamilton, la frívola querida del almirante Nelson, bella hembra que también practicaba el amor sáfico. La literatura refleja asimismo de manera realista este descarrío, biológico al parecer, del erotismo femenino. Escribió Balzac el ya reseñado libro, *La fille aux yeux d'or*; Diderot, *La religieuse*; Maupassant, *La femme de Paul*; Willy y Colette, *Claudine*; Alfred de Musset, *Gaminiani*; Verlaine, *Parallèlement*; Beaudelaire, *Épaves*... Presumimos que en este poema, *Épaves*, Hipólita, la mujer pasiva, exquisitamente femenina, safista por vicio o debilidad de carácter, es lady Hamilton. Y la "ginandra", la Delfina energética y dominante, la en verdad invertida, la reina María Carolina, que vierte en los oídos de Emma los cantos elegíacos de la pasión lesbica:

Mes baisers son légers, comme ces éphémères

qui caressent le soir les grands lacs transparents...

La literatura, las obras escritas sobre los invertidos de ambos sexos, nos revelan la urdimbre de sus almas, atormentadas o cónicas, muchas veces brillantes, tal vez perversas. Siempre complejas. Marcadas por el estigma de pretender un amor casi siempre prohibido e infecundo. A veces, no obstante, en la Grecia Antigua, existieron felices parejas; Epaminondas y sus jóvenes soldados; Aquiles y Pirocleo, Tereo y Pirites, Orestes y Pylade; Plutarco, Sócrates; Platón, con sus bellos efebos.

Eros y Tánatos

Decía el inolvidable Sigmund Freud que la existencia humana gira en torno a dos

impetuosas pulsiones; el Amor y la Muerte. Que están en contraposición; *Eros* y *Tánatos*. *Eros* es el Dios del Amor. *Tánatos*, un vocablo griego, designa a la Muerte, a un genio alado, hijo de la Noche y hermano gemelo del Sueño. Dos entes pues, míticos, invocados de continuo por el Psicoanálisis. Una oscura desviación amorosa sintetiza y aúna ambas tendencias; la *necrofilia*; de *nekros*, cadaver y *philis*, amistad, y el deseo erótico.

Existen por doquier, en la crónica de los sucesos cotidianos, en las páginas de la Historia, patéticos testimonios de esta aberración sexual.

Jeffrey L. Dahmer era un mozo rubio, bien parecido. Cuando tenía ocho años ya recortaba esquelas de niños muertos y asistía, silencioso, a sus funerales. Luego, un día, intentó desenterrar el cadaver de uno de ellos, Jeffrey fue juzgado y condenado en Milwaukee, Wisconsin, allá en los EE.UU. de América. Porque desde 1979 hasta 1991, había matado, vilolado, descuartizado, a quince muchachos de cuerpos atractivos, homosexuales como él. Estaba acusado de necrofilia, del irrefrenable deseo de poseer y destrozarse después a los cadáveres de sus víctimas. Rara perversión sexual que practicaba, hace cientos de años, Periandro, el tirano de Corinto, uno de los siete sabios de Grecia.

Cabe distinguir una necrofilia monógama, pasional, más explicable, dentro de su monstruosidad. La de Calímaco de Efeso, que se relata en las *Actas* de Leucio. Calímaco se enamoró locamente de una bella cristiana, Drusila. No tuvieron tiempo de contraer matrimonio. Drusila falleció, prematura, inesperadamente. Calímaco la desentierra y posee. Cuando se aleja del cementerio oye una voz lejana y misteriosa que le ordena: "Vuelve dentro de nueve meses". Y, Calímaco, cumplido el plazo, vuelve. Y entre las piernas descarnadas todavía entreabiertas de su amada, descubre la calavera de un niño recién nacido.

También Edgar Allan Poe cohabitó con su esposa, Virginia Clemm cuando ésta acababa de fallecer. Virginia era prima suya, una mujer muy agraciada, joven y tuberculosa.

Más frecuente es la necrofilia simbólica. Una prostituta yace en un ataúd rodeado de candelabros. su piel ha sido blanqueada previamente con polvos, para simular la palidez de la muerte. Sus carnes enfriadas con paños helados para que parezcan extintas. Absolutamente inmóvil espera la acometida del perverso sexual de turno. Que suele aparecer sigilosamente, vestido de cura o fraile, musitando extrañas letanías.

Según las crónicas, seguramente calumniosas, esta necrofilia simbólica era muy del agrado de nuestro rey Felipe IV, que acostumbraba a realizar tan macabros rituales en el convento de San Plácido, en Madrid, célebre por sus monjas y confesores adictos a las doctrinas de los "iluminados".

Una variante de esta necrofilia simbólica es la autonecrofilia. De la que era conspicua intérprete la famosa actriz francesa Sarah Bernhardt. Quien gustaba de hacer el amor dentro de un féretro, en una suntuosa cámara funeraria. Tal vez, más locos que ella eran sus amantes, que se prestaban a tan fúnebre juego erótico.

La necrofilia esencial, el pretender obtener placer venéreo con verdaderos cadáveres, tiene vertientes sádicas. Gilles de Retz y Jacques Vacher, "El Destripador" fueron acusados de crímenes espantosos. Luego de poseer a sus víctimas, las mordían y descuartizaban, en una mezcla de vampirismo y antropofagia.

No suelen ser los necrófilos homosexuales, como Jeffrey L. Dahmer. Sino por el contrario decididos heterosexuales. El célebre sargento Bertrand desentierra y mutila a una docena de cadáveres de hombres y rabioso, desesperado, sólo puede saciar su vehemente apetito sexual cuando encuentra, al fin, a una muchacha

quinceañera muerta. A la que colma de caricias y abraza con tal frenesí que casi la parte en dos.

Un caso de necrofilia polígama es el de Christie, el asesino de Rillington Place, que anestesiaba a sus víctimas, unas mujeres a las que estrangulaba y hacia coincidir su muerte con el propio orgasmo.

Puede existir una necrofilia circunscrita, así el caso descrito por Brantôme, de una mujer enamorada que disecó los órganos genitales de su marido muerto y los guardaba en un arca perfumada con almizcle.

Existe, no debe silenciarse, una pernicioso literatura necrófila. Recordemos el diario íntimo de Pierre Loti, el romántico, sofisticado poeta galo, que deseaba ser enterrado bajo el cuerpo sin vida de su amada, "para que la descomposición de su cuerpo pase a través del mío". Charles Beaudelaire, a su vez, traductor de Edgar Allan Poe, deja traslucir también su escondida necrofilia en varios poemas de *Les fleurs du mal*; en "Une charogne" y en "Une martyre", por ejemplo. En el primero pasea, "ce beau matin d'éte si doux", con su novia, la casquivana mulata Jeanne Duval, y se encuentra con el cadáver de una mujer; putrefacto, maloliente. Beaudelaire admira los gusanos que besan su vientre y sueña con "amours décomposés". En el segundo poema nos habla de una espléndida fémina decapitada, "carne inerte y complaciente, capaz de extinguir la inmensidad del deseo".

La necrofilia de estos poetas malditos es un canto a la fascinación del horror. Quieren procalmar una rebeldía contraria a toda ley divina o humana. Son seres perturbados, delirantes, con un impetuoso apetito sexual, sadomasoquistas, antropófagos, que se vanaglorian de sus hazañas. Como hizo Jeffrey L. Dalmer, y antaño lo hiciera aquél enfermero del Hospital del Rey de Madrid en los primeros tiempos de nuestra posguerra, quien alardeaba también de haber desenterrado a muchos cadáveres de pobres, emaciados,

tuberculosos. Hasta que fué descubierto constituyó una pesadilla para los que tenían algún pariente físico muerte en ese Hospital. Y, en nuestros días, "el mendigo asesino" de Madrid.

. . .

Todos, en alguna ocasión, hemos rendido pleitesía, más o menos efímera, escondida o aparente, "a ce rouge soleil que l'on nomme l'amour" que describió Beaudelaire.

El amor, *ese sol rojo*; en cualquiera de sus múltiples destellos; los más espirituales y sublimes, los más materialistas y aun abyectos. "El Amor que", reciprocamente, "mueve al sol y a las demás estrellas", dijo en celebérrimos versos Dante Alighieri. Y había asegurado también, siglos más atrás, Parménides; y Hesíodo.

El primero de estos dos filósofos griegos afirmaría: *Él creó el Amor, el más antiguo de todos los dioses*. Y, Hesíodo, a su vez:

Mucho antes de todas las cosas existió el Caos,

después la Tierra espaciosa.

Y, el amor que es el más hermoso de todos los Inmortales.

"Es imprescindible que los seres tengan una causa capaz de imprimir el movimiento y de dar enlace a las cosas", aconsejará Aristóteles años después. Sería por tanto el Amor un Dios Supremo, cosmogónico; Eros, responsable de los orígenes del mundo. Eros (Cupido), hijo de Afrodita (Venus), un niño alado que dispara al azar flechas que hieren a los hombres y originan en ellos locas ensoñaciones, delirios de inmortalidad. Cupido, Himeros, dios del deseo sexual. La mitología que imaginara Aristófanes en *El Banquete*; en los tiempos más remotos hubo tres clases de humanos: unos, sólo hom-

bres. Otros, sólo mujeres. Y, los terceros, hombres y mujeres a la vez, andróginos. Todos ellos dobles; dos hombres pegados entre sí, dos mujeres también unidas; un hombre y una mujer, en fin, fundidos. Tenían pues cada una de estas parejas, cuatro brazos, cuatro piernas, dos caras en una misma cabeza. Engendraban a sus semejantes igual que las cigarras, dejando caer la semilla en tierra. Orgullosos, pretendieron ascender al Olimpo. Júpiter castigó su osadía; los partió, los dividió en dos, y mandó que Apolo curara sus heridas. Así los andróginos pudieron procrear normalmente, fué posible la reunión sexual del macho con la hembra. Pero los seres del mismo sexo, los doble hombres y dobles mujeres, separados tan cruelmente, anhelaron volver a sentirse fundidos, como antaño. Era muy fuerte el amor que habían experimentado el uno por el otro; eran de la misma carne. Y surgieron los deseos impetuosos, irreprimibles, de los homosexuales y las lesbianas.

. . .

Habrá que escribir algún día, obedeciendo a Ortega, la *Historia del Amor*, con sus visicitudes; altibajos, vacíos, épocas de exaltación; acordes con la mayor o menor proximidad, de distancia social, entre ambos sexos.

Mas, los problemas del Amor son siempre los mismos desde la más lejana Antigüedad.

Varía, tal vez, la manera de resolverlos, de justipreciarlos. Pero permanecen idénticos en sus biológicas, metafísicas premisas. En su urdimbre, fascinante y misteriosa.

. . .

*¡Eres eterno, amor,
como la primavera!*

soñaba Juan Ramón Jiménez.

Bibliografía

- Ackerman, D.; *Una historia natural de los sentidos*. Barcelona, Anagrama, 1992.
- Baroja, P.; *Los amores tardíos, en agonías de nuestro tiempo*. Editorial Caro Raggio, Madrid 1927.
- Beaudelaire, Ch.; *Les fleurs du mal*. Editions du Panthéon, París, 1950.
- Cela, C.J.; *Desde el palomar de Hita*. Plaza Janés, Editores S.A. Barcelona, 1991.
- Cela J.C.; *Enciclopedia del erotismo*. Ediciones Sadmay, Madrid, 1976-1977.
- De Rougemont, D.; *El amor en Occidente*. Barcelona, Kairón, 1986.
- Fisher, H.E.; *Anatomía del amor*. Círculo de lectores, 1996.
- Frazier, J.G.; *La rama dorada*, Madrid, F.C.E. 1981.
- Freud S.; *Obras completas*. 3 vols. Madrid, 1958-1958.
- Gide, A.; *Corydon*, Gallimard, París, 1951.
- Hall E.T.; *Más allá de la cultura*. Barcelona, Gustavo Gili, 1978.
- Hunt, M.M.; *La conducta sexual hoy*. Barcelona, Edhases, 1978.
- Levi-Strauss, C.; *La mirada distante*. Barcelona, Argos Vergara, 1984.
- Marañón, G.; *Obras completas*. Tomo VII, *Don Juan*. Espasa Calpe, Madrid, 1971.
- Marsé, J.; *La muchacha de las bragas de oro*. Planeta, 1978.
- Michelet, J. *El amor*, traducción de Gregorio Amado Larrosa, Madrid, Barcelona, 1861.
- Morris, D.; *El comportamiento íntimo*. Barcelona. Plaza Janés, 1984.
- Morris, D.; *El mono desnudo*, Barcelona. Plaza Janés, 1987.
- Ortega y Gasset, J.; *Sobre el amor*. Editorial Plenitud, Madrid, 1963.
- Ortega y Gasset, J.; *Amor en Stendhal*. Alianza Editorial, Madrid, 1968.
- Pagels, E.; *Adán. Eva y la serpiente*. Barcelona, Crítica, 1990.
- Peyrefitte, R.; *Les amitiés particulières*. Éditions J'ai lu. París, 1945.
- Platón ; *Diálogos*. Colección Austral, nº 44,27ª edición. Espasa Calpe, S.A. Madrid 1986.
- Platón; *Apología de Sócrates, Critón o El deber del ciudadano*. Colección Austral nº639. Espasa Calpe, S.A. Madrid.
- Proust, M.; *En busca del tiempo perdido*. Ediciones Orbis, S.A. Editorial Orígen, 1982.
- Ramón y Cajal, S.; *Charlas de café*. Colección Austral. Espasa Calpe S.A. 9ª edición, Madrid, 1966.
- Sherfey, M.J.; *Naturaleza y evolución de la sexualidad femenina*. Barcelona, Barral, 1977.
- Springer, J.P. y Deutscha, G.; *Cerebro izquierdo, cerebro derecho*. Barcelona, Gedisa 1984.
- Stendhal; *Del amor*. Madrid, Alianza, 1973.
- Valle-Inclán, R. De; *Sonata de invierno*. En, *Sonatas*, Espasa Calpe S.A., Madrid, 1969.
- Zweig, S.; *Obras completas. Sendas equívocas*. Editorial Juventud, 3ª edición. Barcelona 1959.

Compañeros desaparecidos

El Doctor Bartolomé Mestre Mestre

José M^a Rodríguez Tejerina

Nuevamente este año la Dama del Alba se ha llevado a un muy querido y admirado miembro de nuestra Corporación, el doctor Bartolomé Mestre Mestre, psiquiatra eminente, escritor fecundo; inspirado poeta.

Había nacido el doctor Mestre en Felanitx, Mallorca, el 15 de febrero de 1914, cuando el comienzo de la Primera Guerra Mundial. Realizó sus estudios primarios en el Colegio de Padres Teatinos de su ciudad natal y, más tarde, el Bachillerato, ya en Palma de Mallorca. Cursó la carrera de Medicina en Barcelona y Valencia, licen-



ciándose en 1935 y doctorándose en la Ciudad Condal en 1978. Amplió sus conocimientos también en Barcelona, iniciándose en la especialidad de Psiquiatría.

Nuestra Guerra Civil constituyó un trascendente episodio en su biografía. Los crueles avatares bélicos de los que fue forzoso y asombrado testigo, quedarían fielmente retratados, tiempo después, en un libro autobiográfico, publicado en 1976, ¿La última palabra? Un texto clave para conocer, y meditar, sobre el perfil psicopatológico de los protagonistas de la fratricida contienda en la Isla de Mallorca.

Soldado de Sanidad primero, alcanzó pronto el grado de alférez médico, siendo condecorado con la medalla de campaña, dos cruces rojas y una blanca del Mérito Militar.

Al finalizar la Guerra fue Jefe Clínico de Neuropsiquiatría del Hospital Militar de Palma, médico interno de guardia de la Clínica Mental de Jesús un lustro, Centro en el que llegaría a ser luego Director durante muchos años, así como asimismo Director, por oposición, del Instituto Provincial de Psicología Aplicada y Psicoterapia de Palma de Mallorca.

En 1945 fundó la Clínica Mental que lleva su nombre, la primera de carácter privado dedicada a los enfermos psiquiátricos en la Isla.

Presidente Honorario de la Sociedad de Psiquiatría del Mediterráneo, Vicepresidente de la Liga Española de Higiene Mental, es autor de numerosos trabajos científicos, entre los que destacan los dedicados al electroshock, las parálisis cerebrales infantiles, la esquizofrenia, las epilepsias, los delirios, las drogas antidepressivas, los celos; don Juan, Hamlet, Otelo. Y de obras literarias tan importantes como *La Muerte y el Amor*, 1952, *Sempre en la mateixa àncora*, 1961, *La palabra de los muertos*, 1965, *Parla Ofèlia*, 1967, *Un médico se asoma al abismo*, 1974, *Paraiso en llamas*, 1975, *Llibre de familia*, 1984...

En 1978 publica, *Patografía de Ramon Llull*, su tesis doctoral, por la que obtuvo en Barcelona la calificación de sobresaliente *cum laude*. En esta obra proclama Mestre la genialidad del filósofo mallorquín y le atribuye una conducta que oscila entre períodos de introversión y de extraversión, matizados por unos rasgos paranoicos que culminan, alrededor de los sesenta años, en una fuerte depresión involutiva, con síntomas de ansiedad y alucinaciones, auditivas y visuales.

En 1985 dará a la imprenta *Raymundus*, la vida novelada del célebre beato mallorquín.

En colaboración con el doctor Tomás Monserrat publicó en 1975, otro libro importante, *Ritmos biológicos*, y, en el II Congreso Nacional de Reales Academias de Medicina y Cirugía celebrado en Palma en 1981, presentó el ensayo, *La creación y el descubrimiento en Medicina*. Pues en 1966 Mestre había ingresado como Académico Numerario de La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, con un discurso titulado, *La Psiquiatría, ciencia y mito*. En nuestra Corporación, de la que fue durante algún tiempo Vicepresidente, pronunció los discursos inaugurales de curso del año 1967, *Anotaciones par una patografía de Ramon Llull* y, *Memorias de un psiquiatra*, en 1983.

Sería harto prolijo citar cumplidamente la novedosa contribución del doctor Mestre a la terapéutica psiquiátrica; recordemos, de pasada, sus tratamientos de choque con insulina, cardiazol y electroshock y el empleo del *plasmodium* de la fiebre cuartana en el tratamiento de la parálisis general progresiva de etiología sifilítica, así como las pautas que preconizaba de la medicación ansiolítica y antidepresiva.

Profesor Asociado de Psiquiatría de la Universidad de Barcelona, su obra, tanto científica como literaria, de historiador y de poeta, es ingente y memorable.

Su muy precaria salud no le impidió ser un hombre lleno de vitalidad y optimismo, de grandes inquietudes artísticas.

Su aparente escepticismo escondía, sin embargo, una profunda fé religiosa, que se pone de manifiesto en los versos que figuran en sus esquelas mortuorias:

*Cuando tengas que juzgarme, Señor,
arráncame el barro*

*y permite que me quede solitario en Tu
presencia.*

*Permíteme que Te diga los hitos de mi
historia*

*y júzgame después, Señor, como Tú
creas.*

Noticias

Mesa redonda

El día 5 de noviembre se celebró una mesa redonda sobre el tema, *El paciente oncológico incurable*. Actuó de moderador el doctor José M^a Rodríguez Tejerina y, de único ponente el doctor Manuel Tomàs.

Intervinieron, brillantemente, muchos de los académicos numerarios asistentes al acto, que alcanzó una alta calidad humana y científica.

Nuevo académico

El pasado día 5 de diciembre, tuvo lugar la solemne recepción en nuestra academia del Muy ilustre Sr. Dr. Ferran Tolosa i Cabani. En el escenario, magnífico, del Salón de Actos de la actual sede de la Academia, el nuevo académico numerario, ante un nutrido y selecto auditorio, leyó su discurso de ingreso, que tituló, *La veu com a mitjà de comunicació humana*.

Le contestó el Excmo. Sr. Dr. Josep Tomàs Monserrat, Presidente de la Corporación, quien le impuso a continuación la medalla reglamentaria y le entregó el correspondiente diploma.

Indices

Indice de artículos

- Abdalla, S.; *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad gastroduodenal en Menorca y la evaluación de un test de diagnóstico rápido, 86.
- Bargay, J.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Bargay, J.; Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta, 138.
- Bennasser, L.; Patrón de lesión digestiva alta en la esclerosis sistémica. Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear, 124.
- Bennussan, A.; Un nuevo anticuerpo monoclonal, 64.
- Besalduch, J.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Besalduch, J.; Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta, 138.
- Carosella, E.; Un nuevo anticuerpo monoclonal, 64.
- Casellas Bernat, A.; Tratamiento del Infarto de Miocardio en el medio rural, 94.
- Contreras Mas, A.; Pere Çañlor: un médico de Mallorca en las Cortes Medievales de los Reyes de Aragón y Navarra, 97.
- Duran, A.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Durán, A.; Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta, 138.
- Editorial; Dos importantes acontecimientos, 57.
- Editorial; Inauguració del Curs Acadèmic de la Reial Acadèmia de Medicina i Cirurgia (25 de gener de 1996), 5.
- Editorial; Una propuesta de nuevos estatutos, 121.
- Font Gelabert, J. C.; Protección radiológica, 80.
- Forteza Forteza, S.; Excmo. Sr. D. Juan Manera Rovira, Cazador, 43.
- García Bueno, J. M^a; Cáncer de mama. Estudio del proceso diagnóstico y terapéutico en el Hospital Son Dureta, 152.
- Gluckman, E.; Un nuevo anticuerpo monoclonal, 64.
- Gutierrez Sanz-Gadea, C.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Gutierrez Sanz-Gadea, C.; Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia, 163.
- Heredia, M^a L.; *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad gastroduodenal en Menorca y la evaluación de un test de diagnóstico rápido, 86.
- Hidalgo Pardo, F.; Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia, 163.
- Hidalgo Pardo, F.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Juliá Montoya, J.; Tratamiento quirúrgico de los aneurisma de la arteria poplítea, 58.
- Llabrés, M.; Patrón de lesión digestiva alta en la esclerosis sistémica. Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear, 124.
- Llobera Andrés, M.; M. I. Sr. Dr. D. Nicolás Pascual Piris, 48.
- Losada Gonzalez, P.; Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia, 163.
- Martínez Pomar, N.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Martínez Serrano, C.; Breve historia de las sociedades españolas de radiología, 73.

- Mestre, B.; A l'amic Joan Manera, amb motiu de ser anomenat President d'Honor de la "Reial Acadèmia de Medicina", 43.
- Morey, M.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Morey, M.; Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta, 138.
- Mulet, Joana; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Mulet, Josefina; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Muntaner Gimbernat, L.; Dos viejas y curiosas radiografías, 33.
- Muntaner Marqués, M.; Juan Manera Rovira. Contertulio, 39.
- Muñoz Velez, D.; Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia, 163.
- Mus Malleu, A.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Noguera Aguilar, J.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Ozonas Moragues, M.; Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia, 163.
- Ozonas Moragues, M.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Pallares Ferreras, L.; Patron de lesió digestiva alta en la esclerosis sistémica. Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear, 124.
- Peñafiel Ramirez, A.; Historia de la Medicina Nuclear, 19.
- Pons i Sureda, O.; Cáncer de mama. Estudio del proceso diagnóstico y terapéutico en el Hospital Son Dureta, 152.
- Rebassa LLull, M. J.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; La Vejez, 35.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; El Excmo. Sr. D. Juan Manera Rovira, Académico, 40.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; Del miedo a morir, 101.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; Bioquímica del amor, 168.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; El Dr. Bartolomé Mestre Mestre, 180.
- Sala O'Shea, E.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Salvador Tarrasón, R.; La enseñanza de la Radiología. Perspectivas futuras de la especialidad. Opinión, 26.
- Soler, J.; Enfermedad Mínima Residual, 8.
- Taboada Gomila, D.; Historia de la Neuro-radiología, 23.
- Tomás Monserrat, J.; José Rovira Sellarés. (Palma 1897-1985). Radiólogo. Vida y obra, 29.
- Tomás Monserrat, J.; "De l'abundància del cor en parla la boca", 44.
- Tomàs Salvá, M.; Dos viejas y curiosas radiografías, 33.
- Tomàs Salvá M.; El descubrimiento de la insulina hace 75 años (1921). Su introducción en Mallorca (1923), 166.
- Tomàs Salvá, M.; José Rovira Sellarés. (Palma 1897-1985). Radiólogo. Vida y obra, 29.
- Torrens Darder, I.; Ureteroceles complejos. A propósito de 26 casos, 158.
- Viader, C.; Enfermedad Mínima Residual, 8.

Indice de autores

- Abdalla, S.; 86.
Bargay, J.; 8, 138.
Bennasser, L.; 124.
Bennussan, A.; 64.
Besalduch, J.; 8, 138.
Carosella, E.; 64.
Casellas Bernat, A.; 94.
Contreras Mas, A.; 97.
Duran, A.; 8, 138.
Editorial; 5, 57, 121.
Font Gelabert, J. C.; 80.
Forteza Forteza, S.; 43.
Garcia Bueno, J. M^a; 152.
Gluckman, E.; 64.
Gutierrez Sanz-Gadea, C.; 158, 163.
Heredia, M^a L.; 86.
Hidalgo Pardo, F.; 158, 163.
Juliá Montoya, J.; 58.
Llabrés, M.; 124.
Llobera Andrés, M.; 48.
Losada Gonzalez, P.; 163.
Martinez Pomar, N.; 8.
Martinez Serrano, C.; 73.
Mestre, B.; 43.
Morey, M.; 8, 138.
Mulet, Joana; 8.
Mulet, Josefina; 8.
Muntaner Gimbernat, L.; 33.
Muntaner Marqués, M.; 39.
Muñoz Velez, D.; 163.
Mus Malleu, A.; 158.
Noguera Aguilar, J.; 68.
Ozonas Moragues, M.; 158, 163.
Pallares Ferreras, L.; 124.
Peñafiel Ramirez, A.; 19.
Pons i Sureda, O.; 152.
Rebassa LLull, M. J.; 158.
Rodríguez Tejerina, J. M^a.; 35, 40, 101, 168, 180.
Sala O'Shea, E.; 158.
Salvador Tarrasón, R.; 26.
Soler, J.; 8.
Taboada Gomila, D.; 23.
Tomás Monserrat, J.; 29, 44.
Tomàs Salvá, M.; 29, 33, 176.
Torrens Darder, I.; 168.
Viader, C.; 8.

Indice de materias

- Acontecimientos, 57.
Adenocarcinoma renal, 163.
Amor, bioquímica del, 168.
Aneurismas arteria poplítea, 58.
Anticuerpo monoclonal, 64.
Cancer de mama, 152.
Discurso inaugural curso, 5, 6.
Enfermedad mínima residual, 8.
Helicobacter Pylori, 86.
Insulina, descubrimiento de, 166.
Lesion digestiva alta, 124.
Manera Rovira, Juan, 39, 40, 43, 44.
Medicina nuclear, 19
Miedo a morir, 101.
Neurorradiología, historia de la, 23.
Pere Çaflor, 97.
Protección radiológica, 80.
Radiología, Sociedades Españolas de, 73.
Radiología enseñanza de la, 26.
Raiografías, dos viejas, 33.
Rovira Sellares, vida y obra, 29.
Transplant Balear, 18.
Ureteroceles, 158.
Vejez, la, 35

Nota:

Se ruega a todos los médicos residentes en la Comunidad Autónoma de Baleares que deseen recibir en lo sucesivo esta revista (aunque ya la reciban ahora), nos comuniquen urgentemente, por escrito, su voluntad de continuar recibéndola, mandándonos su dirección actual a la Redacción de MEDICINA BALEAR, calle Campaner nº 4, bajos - 07003 Palma de Mallorca.

Normas de publicación de trabajos en la revista "Medicina Balear"

1.- La revista *Medicina Balear* se publica cuatrimestralmente. Es el órgano de expresión de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca. Cuenta con la colaboración de la Conselleria de Sanidad del Gobierno de la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares.

2.- El ámbito temático de la revista se estructura en varias secciones: Editorial, Originales, Revisiones, Casos clínicos, Historia, Humanidades, Compañeros desaparecidos, Noticias.

3.- Los trabajos que opten a su publicación deberán ser inéditos y tendrán una extensión máxima de quince páginas, de treinta líneas y setenta espacios. En la primera página, en su cabecera, figurará el nombre o nombres, del autor, su dirección, destino, titulación. Y el título del trabajo y sección a la que se destina. Se enviarán tres fotocopias, que no serán devueltas, y el original quedará en poder del autor.

4.- Los trabajos pueden ser redactados en español o catalán por cuantos médicos, sanitarios, facultativos de Ciencias Afines, lo deseen. La Bibliografía, debidamente numerada en el interior del texto, será ordenada, de acuerdo con estas cifras, al final del trabajo. Se incluirá iconografía, preferentemente en blanco y negro, relacionada con el tema del trabajo.

5.- Los trabajos serán leídos por el Comité Científico de la revista, que decidirá sobre su posible publicación. El Secretario de Redacción de la revista informará, a su debido tiempo, a los autores del resultado de la selección.

6.- Los trabajos serán enviados por correo, no certificado, a la siguiente dirección:

Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca
Revista "Medicina Balear"

Calle Campaner nº 4, bajos - 07001 Palma de Mallorca

Programa de Premios para el Curso 1997

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, abre Concurso para conceder, durante el año 1996, el PREMIO DE ESTA REAL ACADEMIA, de TÍTULO DE ACADEMICO CORRESPONDIENTE y ciento cincuenta mil pesetas, al autor del mejor trabajo presentado sobre un tema de MEDICINA EN CUALQUIERA DE SUS VERTIENTES.

Bases

1.ª Los aspirantes a los premios deberán remitir sus trabajos antes del 1 de noviembre del año en curso, en sobre cerrado y lacrado, en cuya parte exterior se escribirá el título y el lema del mismo. En sobre aparte, cerrado y lacrado, irá en su interior una cuartilla con el nombre, apellidos, residencia, domicilio y título profesional del aspirante y en su exterior figurará el lema del trabajo.

2.ª Los trabajos se presentaran en **cuadruplicado ejemplar**, mecanografiados a dos espacios por un solo lado y en lengua castellana o catalana. Serán inéditos y deberán remitirse a la Secretaría General de esta corporación (Calle Campaner, 4 bajos - 07003 Palma de Mallorca).

3.ª A estos premios podran concursar Doctores o Licenciados en Medicina y Cirugía o en Ciencias Afines.

4.ª La extensión de estos trabajos será de un mínimo de veinte folios y un máximo de cincuenta, incluyendo las ilustraciones.

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

6.ª Los premios no podran dividirse. Esta Real Academia podrá además conceder un accésit, consistente en el Título de Académico Correspondiente, a los autores de aquellos trabajos que crea merecedores de tal distinción.

7.ª Los trabajos premiados en este concurso, serán propiedad de nuestra Corporación y podran ser publicados en nuestra revista "Medicina Balear", completos o resúmenes.

8.ª El resultado de este concurso será dado a conocer por la prensa local. Igualmente será comunicado oficialmente a los autores premiados, cuya entrega tendrá lugar en la solemne sesión inaugural del próximo Curso Académico de 1998.

9.ª La interpretación de estas bases será exclusiva de esta Real Academia y su fallo inapelable.

Palma de Mallorca, 23 de enero de 1997.

El Secretario General Perpetuo:
Santiago Forteza Forteza

El Presidente:
José Tomás Monserrat

Fe de erratas

Esta revista ha venido publicando una serie de artículos sobre el Cáncer y la Enfermedad Oncológica que se iniciaron en una revisión en el volumen 10 nº 4, bajo el título , "La lucha contra el Cáncer en Mallorca", firmada por el Dr. José M^a Rodríguez Tejerina. Estos artículos se pensó debían constituir un volumen monográfico, pero por diversas dificultades, han visto la luz fragmentados en cuatro números distintos, el último de los cuales en el presente número, con el título, "Leucemia aguda Linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta", firmado por el equipo de Hematología de dicho Hospital.

He aquí pues la causa de que, por un involuntario error de paginación, se modificara el orden e incluso se trastocara la autoría de los artículos. Por ello, y junto con nuestras disculpas, queremos dejar con esta **fe de erratas**, cumplida constancia de las referencias correctas. Que son las siguientes:

Volumen 10 número 4

TÍTULO: La lucha contra el cáncer de Mallorca

AUTOR: José M^a Rodríguez Tejerina

Volumen 11 número 1

TÍTULO: Enfermedad Mínima Residual

AUTORES: Viader, C. (*), Mulet, J. M^a. (**), Martínez, N. (*), Soler, J. (**), Besalduch, J. (***), Bargay, J. (***), Duran, A. (***), Morey, M. (***).

(*) Fundación Balear Transplant

(**) INMUNOGEN Anàlisi clíniques

(***) Servei d'Hematologia Hospital Son Dureta.

Volumen 11 número 2

TÍTULO: Un nuevo anticuerpo monoclonal

AUTORES: Carosella, E. (*), Bensusan, A. (**), Gluckman, E. (*)

(*) Unite de Recherches sur la Biologie des Cellules Souches

(**) Institut d'Hematologie, Centre Haymen, Hôpital St. Louis

Volumen 11 número 3

TÍTULO: Leucemia aguda Linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL)

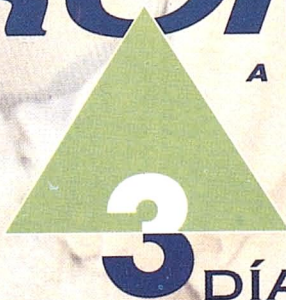
AUTORES: Besalduch, J., Bargay, J., Durán, A., Morey, M.

Serveis d'Hematologia i Hemoterapia Hospital Son Dureta

EN EL TRATAMIENTO DE LAS
INFECCIONES RESPIRATORIAS

ZITROMAX[®]

AZITROMICINA



3 DÍAS

DE ADMINISTRACIÓN

10 DÍAS


DE COBERTURA ANTIBIÓTICA

Con toda confianza



Mack
División de Pfizer

© Marca registrada Pfizer Inc



Reducción del colesterol y regresión de la aterosclerosis coronaria

Nergadan

Lovastatina

NERGADAN (lovastatina) es la forma inactiva de la lactona del correspondiente hidroxácido abierto, potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno, y por tanto, fármaco hipocolesterolemiante. 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 hipocolesterolemiante 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 ingieran cantidades sustanciales de alcohol. Esta determinación debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe discontinuarse el fármaco. **Efectos musculares:** Se han observado con frecuencia elevaciones leves y transitorias de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados con lovastatina, pero habitualmente no han tenido significado clínico. La aparición de mialgias también se ha asociado al tratamiento con lovastatina. En raras ocasiones se ha producido miopatía. Se han informado casos de rhabdomiolisis grave que precipitaron una insuficiencia renal aguda. El tratamiento debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o diagnostica miopatía. La mayoría de pacientes que desarrollaron miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, estaban recibiendo terapia inmunosupresora que incluía ciclosporina, gemfibrozil o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico. Se ha descrito rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, en pacientes graves tratados con antirretroviral 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. Solo 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, **Derivados cumarínicos:** Cuando se administran de forma conjunta lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. **Digoxina:** En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de lovastatina y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina. **Otros Tratamientos Concomitantes:** En estudios clínicos, lovastatina se administró conjuntamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** NERGADAN es generalmente bien tolerado, la mayoría de efectos secundarios han sido leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, los efectos secundarios que ocurrieron con una frecuencia mayor al 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambres musculares, mialgia, rash cutáneo y dolor abdominal. Otros efectos secundarios que ocurrieron en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: fatiga, prurito, sequedad de boca, insomnio, trastornos del sueño y disgeusia. Desde la comercialización del fármaco se han descrito los siguientes efectos secundarios adicionales: hepatitis, ictericia 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 creatinofosfoquinasa sérica (atribuibles a la fracción muscular de la CPK). Estas elevaciones han sido usualmente ligeras y transitorias. Rara vez se han comunicado elevaciones marcadas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Se han comunicado pocos casos de sobredosificación accidental. Ningún paciente presentó síntomas específicos 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.



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