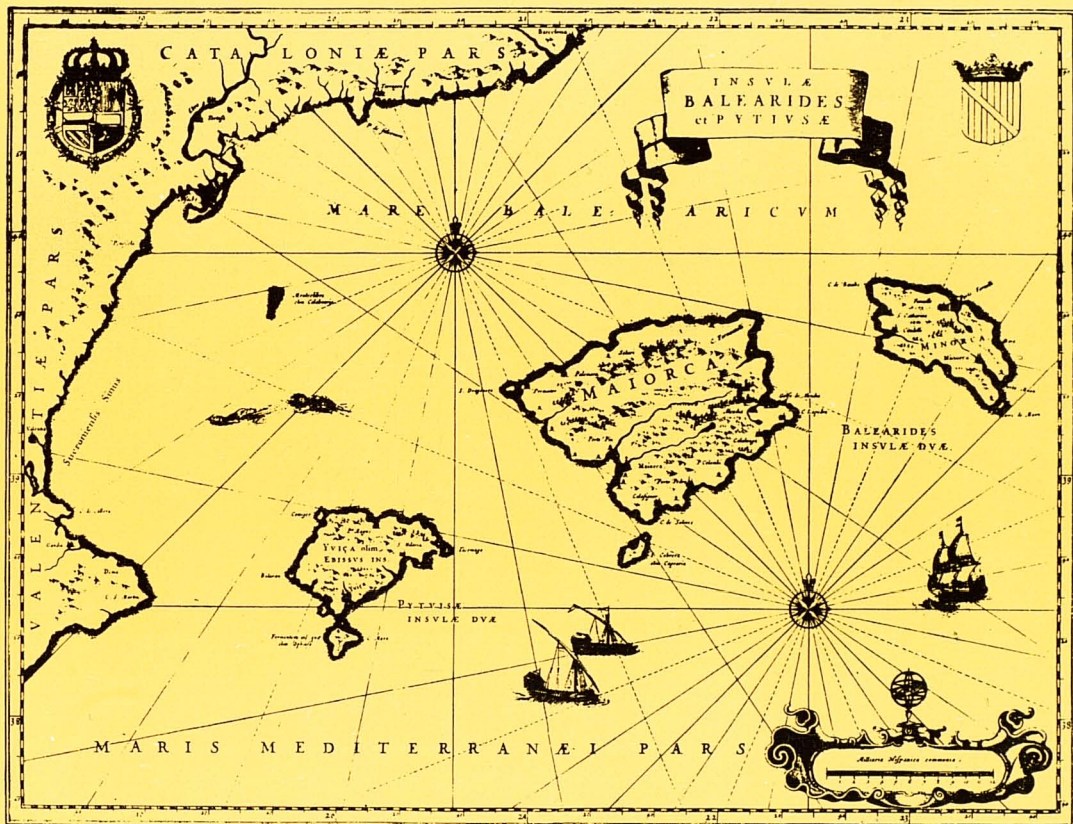


Medicina Balear

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 12, Número 3

Septiembre/Diciembre 1997

Medicina *Balear*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

Volumen 12, Número 3

Septiembre/Diciembre 1997

Presidente:

José Tomás Monserrat

Director:

José M^a Rodríguez Tejerina

Secretario de Redacción:

Ferran Tolosa i Cabani

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,
Miguel Munar Qués, Juana M^a Román Piñana, Arnaldo Casellas Bernat,
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

Impremta *Moderna*  - C/ de sa Fira, 10 - Lluçmajor

Dipòsit Legal: P. M. 486-95

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

SUMARIO

- Editorial** **La ética médica del "fotomatón"**
137
- Premio** **Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego.**
Antonio Salomón Sanchez, Lucio Pallarés Ferreres, Salvador Martínez Melendez
139
- Original** **Citoprotección miocárdica. ¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?**
A. Casellas, M^a Jesús Ferrer, Javier Peris
157
- Original** **Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares**
Elena Franco, Martín Mascaró, Matilde Sereño, Enrique Girona, José Luís Antich
93
- Historia** **Evolución histórica de los conocimientos sobre la mola hidatiforme**
José Andres Guijarro Ponce
171
- Ensayo** **Aquel Puerto de Soller**
Jose M^a Rodríguez Tejerina
177
- Compañeros desaparecidos** **El doctor Bartolomé Cabrer Barbosa**
José Tomás Monserrat
186
- Noticias** 188
- Índices 1977** 190

Editorial

La ética médica del “fotomatón”

La vigente Ley General de Sanidad no admite dudas. La Medicina se ejercerá según el principio de la Autonomía, abandonando por viejo el clásico principio de Beneficencia.

Beneficencia y Autonomía son maneras de ver la relación médico-enfermo, dos maneras contrapuestas de ejercer la Medicina. La Beneficencia persigue el bien del enfermo siempre. En ocasiones -y ya es paradoja- en contra de su propia voluntad, y eso la tilda de paternalista. La Autonomía por el contrario, observa la enfermedad desde la óptica del enfermo y es él quien decide si quiere curarse o no. Quien elige un determinado tratamiento y quien a la postre da su consentimiento para que se ejerza el arte. Lo de *todo para el enfermo pero sin el enfermo* es un estigma dieciochesco. El principio de Autonomía supone que el enfermo es mayor de edad; tiene y debe decidir por sí mismo y por tanto los médicos y sus técnicas serán meros instrumentos siempre a su servicio. Nunca impuestos.

Va un ejemplo: El cirujano abre un abdomen con el diagnóstico de apendicitis y se encuentra además un cáncer de colon. Extirpa el apéndice y también el carcinoma. Le instaura un ano contra natura. Todo ello lo hace sin consultar -obviamente- al enfermo que creía iba ser operado únicamente de su apéndice. El cirujano ha obrado según el principio de Beneficencia pues su actuación ha sido coherente con lo que la ética y la clínica demandaba. Sin embargo el paciente, al despertar de la anestesia, se querella contra el cirujano por haber tomado la decisión de extirparle

el cáncer. Para este enfermo -y este es el fundamento legal- es preferible la muerte a ir para siempre arrastrando una colostomía que merma su calidad de vida. El enfermo invoca el principio de Autonomía, el principio de decidir sobre su propia salud. La querella llega al juzgado. Faltaba el *consentimiento informado*. ¡Grave error! Y el asunto se resuelve, invariablemente y millonariamente a favor del paciente en aplicación de la Ley General de Sanidad. El cirujano es condenado y el colectivo médico se rasga las vestiduras.

Ciertamente los cimientos hipocráticos tiemblan. También tiembla la deontología y la misma ética. Y no es para menos. Durante años, décadas, siglos y milenios el médico ha luchado contra la muerte y la enfermedad con un sentido paternalista, buscando siempre el bien del enfermo, procurando conservar su vida según lo que su conciencia le dictara. Ahora no. Ahora, ese novedoso principio de autonomía, esa “medicina a la carta”, sumerge en un tenebroso mar de contradicciones a los más abnegados, a los más vocacionales y a los que ejercen la Medicina con la mística del sacerdocio. Que aún son bastantes.

La Medicina actual discurre por los senderos de la tecnología porque la tecnología explora, diagnostica y cura con unos índices mucho mejores que la medicina humanística tradicional. Y es que detrás de aquel humanismo se escondía la impotencia, y en ocasiones - y eso era peor - la incompetencia, que se maquillaba con el afeite de la afabilidad. “...Don Fabián poca cosa sabía, pero ¡era tan humano!...” Actualmente y desde pequeños, los médicos (o sea desde que se termina la carrera) dan poco pábulo a latines y retóricas. Los exámenes son tipo test, donde no vale enrollarse para dar el pego. Son respuestas contrastadas por estadísticas fiables que, estoy seguro, no superarían mis mejores maestros. Después, durante el aprendizaje práctico, es la técnica elevada al cubo lo que domina

la moderna enseñanza. Las ciencias matemáticas irrumpen con prevalencia en forma de estadística clínica siempre a caballo entre lo útil y lo inútil. La técnica, en fin, es tan extraordinaria que se hace indispensable. Las maniobras de Leopold, por ejemplo, tema de examen práctico en aquellas entrañables cátedras Obstétricas de pelvómetro y trompetilla, resultan anecdóticas. Lo que priva es una ecografía de alta definición. Y la percusión, la palpación y la auscultación a oreja desnuda, son simples complementos en todo caso evitables. El enfermo está cada vez más alejado *físicamente* del médico, y eso comporta un alejamiento espiritual. Pero poco importa si el mal se cura.

Por ley, el enfermo ya es mayor de edad y las figuras paternalistas se consideran humillantes. Abajo el paternalismo y usted cúreme esa gripe que es su obligación. ¡Ah! Y no quiero cápsulas sino supositorios y el miércoles sin falta salgo de viaje. Así que a ver...

Y cuando esta Medicina Autonomista y a *la carta* fracasa, es que los medios fallan. Y el médico es ahora un medio. Un medio que ha fallado y al que se exigen

responsabilidades por su mala praxis, por su negligencia y hasta alguien lo acusará de falta de humanidad. Pero claro, eso de acusar de falta de humanidad a esas alturas, ya es morro.

Nuestros principios morales han cambiado en una sola generación. La Medicina defensiva se impone sobre la Medicina Vocacional, y mientras ganamos combates al dolor y a la enfermedad, retrocedemos en lo humano y en lo humanístico. Pero éste es el signo de los tiempos. Apenas, por otra parte, quedan ya fotógrafos de los que te componían, te enfocaban y buscaban el lado bonito de tu cara. Ahora no. Ahora las fotografías las hace una cámara automática, un "fotomatón", y por unas pocas monedas tienes cuatro fotos técnicamente buenas y artísticamente malas. Puedes salir como tu quieras y ese es el quid. Riendo, llorando, haciendo muecas, etc. Son fotografías a la carta como la Medicina actual. Sin embargo es muy práctico y te las admiten en todo lo oficial.

Pero son fotografías de "fotomatón".

Y el médico actual va camino de ser eso: un trasunto de "fotomarón".

¡Vaya!

Premio

Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego*

Antonio Salomón Sánchez ,Lucio Pellarés Ferreres Salvador Martínez Meléndez .

Introducción

El fenómeno de Raynaud se define como la aparición de una isquemia aguda y reversible a nivel periférico tras la exposición al frío, y que deforma preferente afecta a la arteria digital de los dedos de las manos. De forma característica estos pacientes presentan, tras la exposición al frío, una primera fase de intensa palidez, para posteriormente cambiar con la recuperación del flujo arterial a una segunda fase de cianosis y finalmente a una fase de eritema. Si bien estas son las 3 fases clásicamente descritas, es más habitual observar únicamente 2 fases, una primera de palidez y una segunda de cianosis o eritema (1-2).

En ocasiones, la intensidad del vasoespasmismo condiciona que junto al cambio de

color, el paciente además refiera disestesias, entumecimiento y verdadero dolor de isquemia en los dedos de las manos. En aquellos casos de mayor intensidad y cronicidad, se puede llegar a desarrollar ulceraciones digitales y amputaciones isquémicas. Los dedos de las manos suelen estar siempre afectados, los dedos de los pies en menor grado, y más raramente otras áreas como la nariz o los pabellones auriculares (3-6).

Si bien alrededor del 20 % de la población puede referir algún tipo de intolerancia al frío, el Fenómeno de Raynaud propiamente dicho afecta aproximadamente al 5% de la población general. En la etiopatogenia de este fenómeno pueden intervenir diferentes factores, según exista o no una enfermedad de base asociada, pero en todos los casos hallamos un denominador común que es la presencia, en mayor o menor grado, de un vasoespasmismo.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes con Fenómeno de Raynaud no se halla una causa específica, y se denomina primario o idiopático, o también "enfermedad de Raynaud". En la otra mitad, existe una larga lista de procesos asociados que incluye la patología del desfiladero torácico, las enfermedades del colágeno, vasculitis, discrasias sanguíneas, quimioterapia ingesta de fármacos betabloqueantes y derivados ergóticos, determinadas profesiones, y la patología vascular ateromatosa, como entidades más destacadas. En estos casos hablamos de Fenómeno de Raynaud asociado o secundario, o también "Síndrome de Raynaud".

El diagnóstico del Fenómeno Raynaud es fundamentalmente clínico. El uso del laboratorio se limita a definir subgrupos clínicos, una vez realizado el diagnóstico de Fenómeno de Raynaud. Las exploraciones a nivel del árbol vascular, incluyen la exploración de los pulsos, las maniobras para detectar patología del desfiladero torácico, el estudio del flujo vascular

* Premio Damián Carbó 1997 del Colegio Oficial de Médicos de Baleares .

periférico mediante la realización de una fotopleletismografía digital, y la medición del índice de presión digital (7-9).

Desde que se identificó esta patología vascular han sido numerosos los esfuerzos realizados, principalmente en el área terapéutica. El tratamiento del Fenómeno de Raynaud es complicado y generalmente poco agradecido. Los fármacos vasodilatadores, los inhibidores de la activación de las plaquetas, los bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas de la serotonina, así como la perfusión de prostaglandinas, pueden mejorar en algunos casos las manifestaciones clínicas del trastorno vascular.

De todos los fármacos contrastados en diferentes ensayos, los antagonistas del calcio nifedipino (10-12), nicardipino(13) y diltiazem(14), son los principios activos que han tenido mayor uso en esta patología, especialmente en pacientes con Fenómeno de Raynaud leve-moderado, sobre todo si tenemos en consideración los efectos colaterales del resto de las terapias. Los ensayos terapéuticos con otros medicamentos, como las perfusiones de prostaciclina o de prostaglandinas, están dirigidos hacia aquellos casos graves, con complicaciones vasculares isquémicas. Excepcionalmente se han indicado simpatectomías y ablación del ganglio estrella-do, con resultados poco satisfactorios.

Recientemente, la nueva generación de antagonistas del calcio de liberación prolongada, con una acción más selectiva sobre el árbol vascular periférico, ha demostrado resultados esperanzadores en esta patología, con una menor aparición de efectos adversos. En este sentido, Civita y cols. (15) han observado en un ensayo a doble ciego en comparación con un placebo, una respuesta significativa del antagonista del calcio de liberación prolongada amlodipino, en un grupo de 20 pacientes con Fenómeno de Raynaud. No obstante, es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos en series con un

número de pacientes que permitan extra-polar los resultados obtenidos.

Objetivos

En base a lo anteriormente comentado, se ha diseñado el presente trabajo, con los siguientes objetivos:

Estudiar la eficacia del antagonista del calcio de liberación prolongada felodipino, en el tratamiento del Fenómeno de Raynaud.

Determinar la dosis del principio activo más efectiva.

Analizar el patrón de respuesta vascular de estos pacientes, en los diferentes subgrupos clínicos e inmunológicos.

Pacientes y método

3.1 Descripción del estudio

Se ha realizado un ensayo clínico prospectivo, durante un período de 4 meses comprendido desde febrero hasta mayo de 1996, en un grupo de pacientes con Fenómeno de Raynaud, para determinar la utilidad terapéutica del antagonista del calcio de liberación prolongada, felodipino.

3.1.1 Criterios de inclusión

- Fenómeno de Raynaud primario o asociado a enfermedades del Colágeno.
- Posibilidad de control y seguimiento por parte del equipo investigador.
- Posibilidad de realizar la Fase de Pre-inclusión (ver apartado 3.6.4).

3.1.2. Criterios de Exclusión

- Fenómeno de Raynaud profesional, o asociado a otras etiologías distintas de las enfermedades del colágeno.
- No poder seguir el control y seguimiento adecuados (fases del ensayo).
- No poder realizar la fase de Preinclusión.

·No aceptación del Protocolo por parte del paciente.

·Embarazo o Lactancia.

·Enfermedad cardiovascular ateromatosa.

3.2. Pacientes con Fenómeno de Raynaud

Se han incluido en el estudio 40 pacientes afectos de Fenómeno de Raynaud, diagnosticados mediante los criterios clínicos que se exponen más adelante. Los pacientes provenían de centros Hospitalarios, y de Centros de Atención Primaria de la Isla de Mallorca.

3.3. Grupo Control

El grupo Control la constituían 15 voluntarios sanos, a los que previamente se había realizado una anamnesis y exploración física dirigidas a descartar la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial y dislipemia.

Asimismo, ninguno de ellos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida, ni seguía ningún tratamiento médico.

3.4. Criterios Diagnósticos de Fenómeno de Raynaud

El diagnóstico de Fenómeno de Raynaud se realizó en base a los siguientes criterios:

-*Diagnóstico de CERTEZA:*

·Cambio de color 3 fases (palidez-eritema-cianosis), tras la exposición al frío.

·Cambio de color 2 fases (palidez-eritema o cianosis), tras la exposición al frío.

-*Diagnóstico de SOSPECHA:*

·Cambio de color 1 fase (palidez) tras la exposición al frío, junto a la presencia de parestesias y/o entumecimiento de los dedos de las manos. La existencia de un índice de Presión Digital patológico confirma el diagnóstico en estos casos.

3.5. Medición del Índice de Presión Digital (IPD)

Se ha realizado el estudio del flujo vascular periférico mediante medición del Índice de Presión Digital (IPD). Para ello se ha determinado la presión arterial (PA) en la arteria humeral del brazo correspondiente, y seguidamente se determina la PA a nivel digital mediante manguitos de presión adaptados, a nivel de los dedos 2º, 3º y 4º de cada mano en estado basal, y postest de exposición al frío. El test consiste en sumergir ambas manos en agua fría, a 4º-6ºC, durante 5 minutos. Este test se denomina también test de provocación del vasoespasmo, ya que éste es el efecto buscado, simulando lo que ocurre en realidad.

Para cálculo del IPD, se realiza el cociente entre la PA digital obtenida y la PA humeral correspondiente. Así se obtiene un IPD para cada dedo, que oscilará entre un valor mínimo de 0, y máximo de 1. Este cálculo se realiza en estado basal, y se repite tras el test de exposición al frío.

3.6. Administración del tratamiento.

3.6.1. Proceso de Aleatorización

Se ha utilizado para el tratamiento una asignación aleatoria estratificada.

3.6.2. Tipo de Control y Diseño

El control utilizado corresponde a un placebo. El tipo de diseño corresponde al de un ensayo clínico.

Controlado con grupos paralelos.

3.6.3. Enmascaramiento

El tipo de enmascaramiento es el de doble ciego.

3.6.4. Perinclusión o Lavado

Para evitar interferencias con otros medicamentos y conocer el estado basal del paciente, éstos no han recibido ningún tratamiento que pudiera alterar el estudio durante las 4 semanas previas.

Valoración de la Respuesta al Tratamiento.

Se ha valorado como respuesta al tratamiento cualquiera de las dos situaciones:

A) La mejoría de las manifestaciones clínicas, como menor número de episodios/día y menor duración de los mismos (en minutos).

B) El aumento del IPD post exposición al frío durante el ensayo clínico, respecto a la determinación previa al inicio del ensayo. Este aumento deberá ser superior a 3 veces la desviación standar (DS) observada en el grupo de control sano.

3.8.Desarrollo y Fases del Ensayo

Tras la inclusión de los pacientes, y la fase de preinclusión o lavado, se inició el ensayo clínico que constaba de tres fases:

Fase 0: Recogida general de datos, exploración física y extracción de muestras para laboratorio de bioquímica y de inmunología. Se realiza a cada paciente un estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post-test de provocación al frío. Posteriormente se inicia la medicación a dosis de 5 mg al día, (felodipino o placebo) de forma ramdomizada a doble ciego.

Fase 1: Tras 5 semanas de medicación , se realiza un control clínico con nueva recogida de datos, y nuevo estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post test de provocación al frío. Posteriormente se aumenta la medicación, a dosis de 10 mg al día.

Fase 2: Tras otras 5 semanas de medicación, se realiza un nuevo control clínico con nueva recogida de datos, y nuevo estudio mediante pletismografía con medición del IPD basal y post test de provocación al frío. Posteriormente se da por finalizado el ensayo.

3.9.Criterios de Retirada

Se consideró la retirada del paciente del Ensayo ante la presencia de cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Solicitud por parte del paciente
- Desarrollo de efectos adversos que así lo requieran.
- Incumplimiento de las Fases del Ensayo.

Recogida de Datos:

La recogida de las variables clínicas y de laboratorio establecidas para este ensayo clínico se han registrado en un Cuaderno de Datos diseñado para este fin

Variabes Clínicas	Variabes Bioquímicas	Variabes inmunológicas
Antecedentes (Codificados)	VSG	AAN
Exploración (Codificada)	Fibrinógeno	Anti-DNA
Factor Riesgo Vascular	Hemograma	Complemento
Raynaud 1º o 2º	Coagulación	Factor Reumatoide
Enfermedad Asociada	Glicemia	Crioglobulinas
Fármacos Asociados	Creatinina	Anti-Ro
Tiempo Evol. Raynaud	Colesterol	Anti-La
Nº Episodios al día	Triglicéridos	Anti-RNP
Duración episodios	Fosfatasa Alcalina	Anti-Sm
Efecto Adverso(codificados)	Gamma-GT	Anti-Scl 70
	Proteinas totales	Anticentrómetro
	Proteinograma	Antifosfolípidos

VSG: *Velocidad de sedimentación globular*; AAN *Anticuerpos Antinucleares*.

3.11 Análisis Estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de la Media y de la Desviación típica. Para el análisis de las variables cualitativas se ha utilizado el Test exacto de Fisher. Para el análisis de las variables cuantitativas se ha utilizado el Test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para el cálculo de las correlaciones se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman. Para el análisis de diferentes proporciones se ha utilizado el Test de comparación de frecuencias.

4. Resultados

4.1 Características Generales de la Serie

La serie general estaba constituida por 40 pacientes, 33 (82'2%) mujeres y 7 (17'5%) varones (ratio 4'7/1), todos ellos diagnosticados de Fenómeno de Raynaud, con una media de edad de 43'95+- 13'14 años, (límites 21-72 años).

El tiempo medio de evolución de la clínica de Raynaud al inicio del estudio era de 7'8 +- 7'57 años (límites 0'3-30 años).

En 21 (52'5%) casos se trataba de un Fenómeno de Raynaud primario, y en los 19 (47'5) restantes de un Raynaud asociado a una enfermedad del tejido conectivo. Las enfermedades del tejido conectivo

asociadas en este grupo fueron: 8 (42'2%) esclerosis sistémicas, 7 (36'8) lupus eritematosos sistémicos, 2 (10'5%) artritis reumatoideas y 2 (10'5%) síndromes de solapamiento.

Del total de pacientes, 23 (57'5%) referían los síntomas clínicos del Fenómeno de Raynaud únicamente en los meses de invierno, mientras que los 17 (42'5%) restantes desarrollaban la clínica durante todo el año, aunque con mayor intensidad durante el invierno.

Todos los datos anteriormente comentados de exponen en la Tabla I.

4.2.Grupo Control

El grupo control estaba constituido por 15 voluntarios sanos, 10 (66'6%) mujeres y 5 (33'3%) varones (ratio 2/1). La media de edad fue de 32'11+-10'2 años, con límites entre 28 y 38 años. Ninguno de los controles presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular, ningún hábito o factor de riesgo conocido (tabaco, hipertensión, diabetes, dislipemia), ni seguía ningún tratamiento médico.

4.3.Características Generales. Grupos Placebo y Felodipino

Se procedió a randomizar a los pacientes de forma aleatoria y estratificada, para la administración a doble ciego de felodipino versus placebo. Una vez finalizado el ensayo, se procedió a la comparación de

Nº Pacientes	40
Mujeres/Varones	33 (82'5%) / 7 (17'5%)
Media Edad	43'95+-13'14 años
Evolución Raynaud	7'80+-7'57 años
Raynaud primario	21 (52'5%)
Raynaud asociado	19 (47'5%)
Esclerodermia	8 (42'2%)
Lupus Eritematoso	7 (36'8%)
Artritis Reumatoidea	2 (10'5%)
Síndrome Solapamiento	2 (10'5%)

Tabla I. Características generales de la serie

los resultados obtenidos para cada grupo. Las características generales de ambos grupos, placebo y felodipino, se muestran en la Tabla II.

Ambos grupos estaban constituidos por 20 individuos, con ratios mujer /varón y media de edad similares. Asimismo, los factores de riesgo vasculares (tabaco, hipertensión arterial y dislipemia), se presentaron con prevalencias similares en ambos grupos. Las características del Fenómeno de Raynaud referentes al tiempo medio de evolución y asociación a enfermedades del colágeno, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la tabla III se especifican de forma más detallada las principales características del Fenómeno de Raynaud en los dos grupos.

Las enfermedades del colágeno asociadas al Fenómeno de Raynaud observa-

das con mayor frecuencia, fueron la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico. Durante el ensayo clínico, la presencia de criterios de actividad, clínica y/o inmunológica, en estas entidades se observó con una frecuencia similar en ambos grupos (tabla III).

Al analizar el tratamiento que los individuos de la serie recibieron de forma concomitante durante el ensayo, se obtienen los siguientes resultados. En 13 (32'5%) casos no se administró ningún tratamiento, a parte del ensayo clínico. El resto de los pacientes, 27 (67'5%) recibían medicación prescrita para diferentes patologías, en su mayor parte, en relación a las enfermedades del colágeno ya comentadas, asociadas al Fenómeno de Raynaud. Así, de los 27 individuos con medicación asociada, 16 (59'2%) seguían tratamiento con prednisona e inmunodepresores (ciclofosfamida o azatioprina), solos o en combinación.

	Placebo	Felodipino
Pacientes	20	20
Mujeres/Varones	17 (85%)/3 (15%)	16 (80%)/4 (20%)
Media de Edad (años)	42'70+-14'61	45'20+-11'75
Factores de Riesgo Vascular	8 (40%)	10 (50%)
Tabaco	6 (30%)	7 (35%)
Hipertensión	1 (5%)	3 (15%)
Dislipemia	1 (5%)	2 (10%)

Tabla II. Características generales del grupo de pacientes con placebo y con felodipino.

	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)
Evolución Raynaud (años)	8'0+-7'27	7'68+-8'04
Clínica en Invierno	13(65%)	10(50%)
Cínica todo el año	7 (35%)	10(50%)
Raynaud primario	10(50%)	11 (55%)
Raynaud Asociado	10 (50%)	9 (45%)
Esclerodermia	3 (30%)	5 (55'5%)
Lupus Eritematoso	5 (50%)	2 (22'2%)
Artritis reumatoidea	2 (20%)	-
Síndrome de Overlap	-	2 (22'2%)
Enferm. Del Colágeno Activa	30%	33'3%

Tabla III. Características clínicas del Fenómeno de Raynaud en ambos grupos, placebo y felodipino.

En la Tabla IV se relaciona la medicación asociada durante el ensayo clínico, para cada uno de los dos grupos, placebo y felodipino.

No se observaron diferencias significativas respecto a la medicación asociada en ambos grupos.

4.4. Seguimiento del Ensayo Clínico

Del total de los 40 pacientes incluidos en este estudio, 38 finalizaron todas las fases previstas, lo que significa un seguimiento del 95%. Dos pacientes fueron retirados en la última fase, ante la sospecha de efecto adverso en un caso (posteriormente no confirmado), y por causas no relacionadas con el propio estudio en el otro.

4.5. Respuestas obtenidas en los Grupos Placebo y Felodipino

Al analizar la respuesta obtenida en ambos grupos, placebo y felodipino, se ha diferenciado entre la mejoría observada en las manifestaciones clínicas (número de episodios y tiempo de duración) variables todas ellas muy sugestivas a pesar de poderse cuantificar, y entre la mejoría observada en la exploración vascular, concretamente en el Índice de Presión Digital, que refleja el grado de perfusión distal. Esta variable es totalmente objetiva e independiente de la interpretación del paciente.

En la Tabla V se exponen los resultados generales.

Tratamiento	Placebo (n=20)	felodipino (n=20)
Sin tratamiento	5 (25%)	8 (40%)
Prednisona Monoterapia	2 (10%)	3 (15%)
Prednisona + Inmunodepresores	5 (25%)	4 (20%)
Inmunodepresores Monoterapia	1 (5%)	1 (5%)
Antiagregantes	8 (10%)	-
AINes	1 (5%)	1 (5%)
Cloroquina	1 (5%)	-
Antiácidos	1(5%)	1 (5%)
Hipolipemiantes	1 (5%)	1 (5%)
Anticoncepción oral	1 (5%)	1 (5%)
Hormonas Tiroideas	1 (5%)	1 (5%)

Tabla IV. Medicación asociada durante el desarrollo del ensayo clínico, en cada uno de los grupos, placebo y felodipino.

Respuesta al tratamiento	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)	p
Ninguna respuesta	6(30%)	3 (15%)	n.s.
Respuesta favorable	14 (70%)	17 (85%)	n.s
Manifestaciones Clínicas	11 (55%)	15 (75%)	n.s
Pletismografía (IPD)	4 (20%)	12 (60%)	<0.01

IPD: Índice de Presión Digital; n.s.: no significativo

Tabla V. Frecuencia de respuesta clínica y pletismográfica observada para cada grupo, placebo y felodipino.

Al valorar la respuesta favorable general, es decir evidencia de mejoría clínica y/o pletismográfica, se obtienen frecuencias similares en ambos grupos (70% y 85%). Sin embargo, al diferenciar entre ambos tipos de respuesta, es decir, mejoría en las manifestaciones clínicas, y mejoría en el IPD, se obtienen diferencias significativas.

4.6 Mejoría de las Manifestaciones Clínicas

La prevalencia de mejoría en las manifestaciones clínicas, aunque mayor en el grupo de felodipino (55 y 75%), no alcanza la diferencia significativa. Esta mejoría viene definida por la referencia por parte del paciente, de mejora en cualquiera de los parámetros valorados, como el número de episodios al día y la duración de los mismos. Son variables referidas por el propio paciente, y aunque algunas sean cuantitativas, no se pueden medir directamente por el facultativo.

En las figuras 1 y 2 se muestra la evolución paralela de las variables clínicas durante el ensayo, para cada uno de los dos grupos.

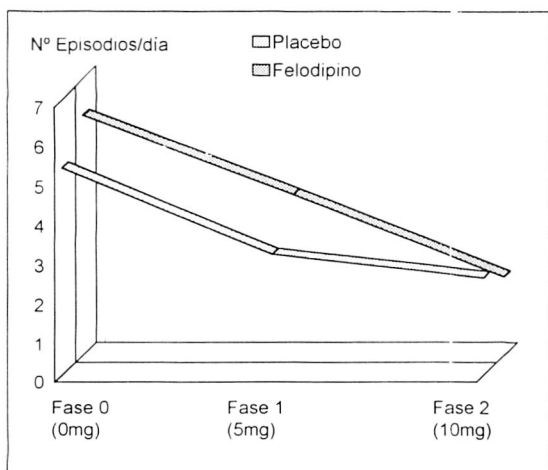


Figura 1. Evolución del número de episodios diarios de Fenómeno de Raynaud en relación con las fases del ensayo clínico.

4.7 Mejoría en el Índice de Presión Digital (IPD)

Al valorar la respuesta mediante la determinación de los índices de presiones digitales, se observa una respuesta significativamente mayor en el grupo con felodipino. Las figuras 3 y 4 muestran los IPD en condiciones basales y post-test de exposición al frío obtenidos en el grupo control de personas sanas, y en la serie general de pacientes con Fenómeno de Raynaud. En ambas situaciones, basal y post-test, se obtienen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes con Raynaud.

Cuando comparamos las frecuencias de mejoría observada en los IPD post-test durante el desarrollo del ensayo clínico en ambos grupos, placebo y felodipino, se obtiene una mejoría en el grupo de felodipino significativamente mayor (60%), respecto al grupo placebo (20%) ($p < 0.01$) (tabla V). La figura 5 muestra la gráfica correspondiente a la evolución de los índices de presión digital post-test en ambos grupos.

En la tabla VI se muestran los valores medios de IPD post-test en cada fase del ensayo, para cada grupo de pacientes.

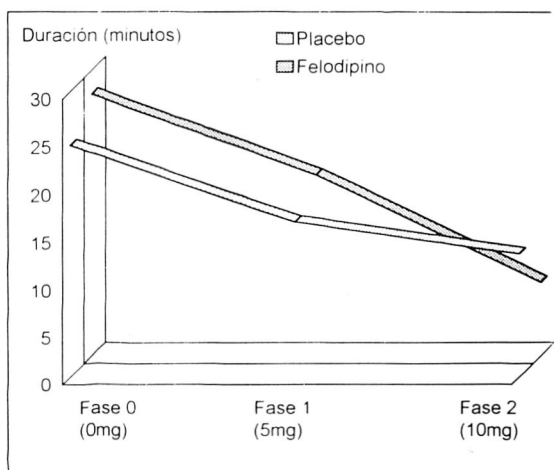


Figura 2. Evolución de la duración media de los episodios diarios de Fenómeno de Raynaud en relación con las fases del ensayo clínico.

Fase	Placebo (n=20)	Felodipino (n=20)	p
Inicio (0mg)	0'8+-0'27	0'22+-0'26	n.s.
1ªfase (5 mg)	0'29+-0'34	0'33+-0'30	n.s.
2ªfase (10 mg)	0'22+-0'27	0'45+-0'35	0.03

Tabla VI. Valores medios de IPD post-test obtenidos en las distintas fases del ensayo, en el grupo placebo y felodipino.

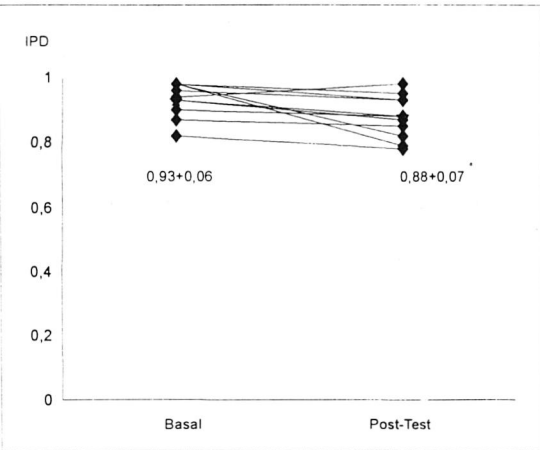


Figura 3. Valores del Índice de Presión Digital (IPD) en estado basal, y postest de exposición al frío en el Grupo control de individuos sanos

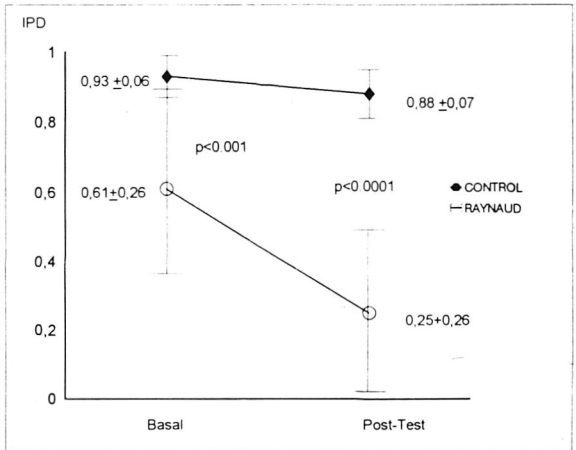


Figura 4. Valores medios del Índice de Presión Digital (IPD) en estado basal, y postest de exposición al frío, en el grupo control de individuos sanos, y en la serie general de pacientes con Fenómeno de Raynaud.

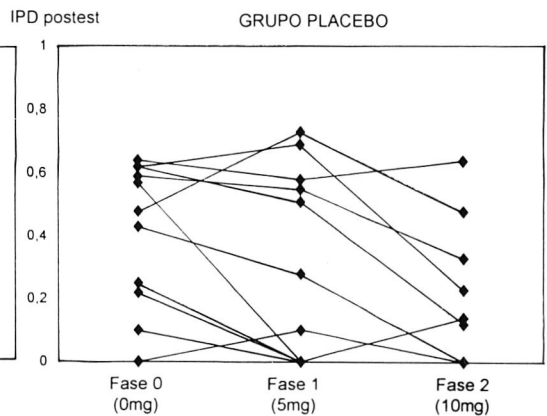
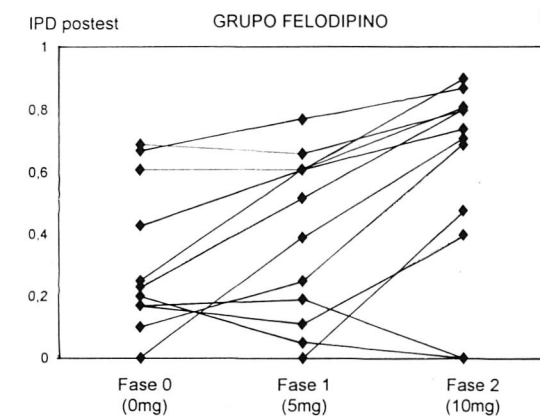


Figura 5. Evolución de los Índices de Presión Digital (IPD) postest de exposición en frío, en los pacientes con Fenómeno de Raynaud que recibieron Felodipino, y en los que recibieron placebo, en cada Fase de ensayo clínico.

Los valores medios de IPD aumentan en el grupo felodipino, y alcanzan la mayor diferencia en la 2ª fase, con dosis de 10 mg (=0.03) (tabla VI)-. Esta diferencia es estadísticamente significativa, a pesar de incluir a los 8 pacientes que no presentaron respuesta en sus IPD, y representa la respuesta global en este grupo. Si excluimos los 8 casos sin respuesta, y analizamos los IPD medios de los 12 pacientes de este grupo con respuesta favorable, obtenemos unos IPD de 0'41+-0'26 y de 0'71+-0'14 en las fases 1ª (5 mg) y 2ª(10 mg) respectivamente ($p<0.001$). Estos valores representan la magnitud real de la respuesta al felodipino.

En la figura 6 se representan de forma gráfica los valores medios de IPD para el grupo placebo, el grupo felodipino, y el subgrupo de 12 pacientes del grupo felodipino con respuesta positiva.

4.8 Respuesta dosis-dependiente

De los 12 pacientes del grupo felodipino que presentaron una respuesta favorable en el índice de presión digital, en 6

(50%) casos esta respuesta se presentó con la dosis de 5 mg (fase 1). En los 6 (50%) casos restantes, la mejoría apareció al aumentar la dosis a 10 mg diarios (fase 2). Además, los 6 pacientes que presentaron respuesta con la dosis de 5 mg, todos mejoraron los índices de presión al aumentar la dosis a 10 mg. La figura 7 muestra esta respuesta dosis-dependiente.

Al analizar la correlación entre el IPD post-test y la dosis administrada (0mg, 5 mg, 10mg), se obtiene una correlación positiva en el grupo felodipino ($r=0'56$) ($p<0.001$). No se ha hallado ninguna correlación en el grupo que recibió el placebo ($r=-0.08$) ($p:ns$).

4.9. Subgrupos Clínico-Immunológicos y Respuesta Terapéutica

Se ha estudiado la posible relación de los subgrupos clínicos e inmunológicos de la serie, con los diferentes patrones de respuesta al tratamiento, definida ésta a través de la mejoría en el IPD post-test de exposición al frío. Las variables clínicas

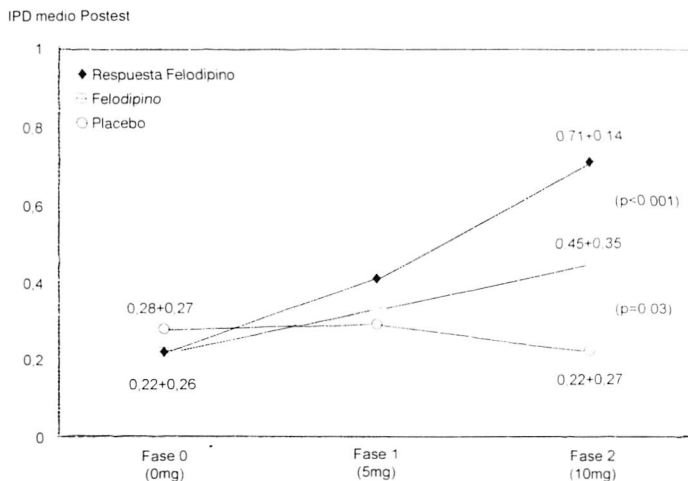


Figura 6. Evolución de los índices de Presión Digital (IPD) medios posttest de exposición al frío, en los pacientes con fenómeno de Raynaud que recibieron Felodipino, en los que recibieron placebo, y en el subgrupo de pacientes con respuesta favorable al Felodipino, en cada fase del ensayo clínico

analizadas son la edad, el sexo, el tiempo de evolución del fenómeno Raynaud, el tipo de Raynaud (1º o 2º), el tratamiento asociado, y la actividad de la enfermedad base. Las variables inmunológicas analizadas, en aquellos casos de fenómeno de Raynaud asociado, son los anticuerpos antinucleares (AAN), el complemento, el factor reumatoide, las crioglobulinas, los anticuerpos anti-Ro, anti-La, antiRNP, anti Sm, anti Scl70, anticentrómero, y los anticuerpos antifosfolípido.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con placebo, únicamente 4 casos presentaron mejoría en el IPD

post-test, mientras que el resto no presentó ninguna respuesta. En este caso, el pequeño número de individuos con respuesta positiva no hace posible sacar conclusiones de la comparación estadística con el resto del grupo.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, se obtiene una respuesta positiva en 12 casos, y ausencia de respuesta en los 8 restantes. Se han analizado las características clínicas e inmunológicas en cada grupo, cuyos resultados se exponen en las tablas VII y VIII.

Variabes	Felodipino Respuesta +	Felodipino Respuesta -	p
Edad (años)	45'50+- 14'48	44'75+-6'67	n.s.
Sexo (M/V)	9/3	7/1	n.s.
Raynaud 1º	50%	62'5%	n.s.
Raynaud 2º	50%	37'5%	n.s.
Tiempo Evol. Raynaud (años)	6'75+-6'14	9'08+-10'6	n.s.
Tratamiento Asociado	58'3%	62'5%	n.s.
Actividad Enf. De Base	33'3%	-	

M/V: mujer/varón; n.s.: no significativo

Tabla VII. Prevalencia de las variables clínicas en el subgrupo de pacientes tratados con felodipino y con respuesta positiva, y en aquellos con respuesta negativa.

Variabes	Felodipino Respuesta +	Felodipino Respuesta -	p
AAN	83%	75%	n.s.
Hipocomplementemia	-	-	
Reumatoide	-	-	
Crioglobulinas	-	-	
Anti-Ro	33'3%	33'3%	n.s.
Anti-La	16'6%	-	n.s.
Anti-RNP	33'3%	33'3%	n.s.
Anti-Sm	-	-	
Anti-Scl70	16'6%	-	n.s.
Anticentrómero	16'6 %	33'3%	n.s.

AAN: anticuerpos antinucleares.

Tabla VIII. Prevalencia de las variables inmunológicas en el subgrupo de pacientes con Fenómeno de Raynaud secundario, tratados con felodipino y con respuesta positiva, y en aquellos con respuesta negativa.

No se han observado diferencias estadísticas significativas entre las prevalencias obtenidas para las variables clínicas e inmunológicas, entre los subgrupos de pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, con respuesta positiva y con respuesta negativa.

4.10 Influencia de la Temperatura Ambiente

Para evitar un error en la interpretación de los resultados, se han determinado las

temperaturas máxima, mínima y media, de todos los días durante el desarrollo del ensayo clínico, y se ha estudiado la posible correlación entre las diferentes temperaturas observadas durante el estudio, y los parámetros clínicos y pletismográficos estudiados.

En la tabla IX se muestran los índices de correlación obtenidos entre las variables estudiadas y la temperatura ambiente, en cada uno de los grupos, placebo y felodipino.

Variables	Placebo		Felodipino	
	r	p	r	p
Nº Episodios/Temperatura	-0'18	n.s.	-43	<0.001
Duración/Temperatura	-0'18	n.s.	-0'43	<0.001
IPD pre-test/Temperatura	0'03	n.s.	0'25	n.s.
IPD post-test/Temperatura	-0'18	n.s.	0'36	<0.01

r: Coeficiente de correlación; n.s.: no significativo.

Tabla IX. Correlación entre las variables clínicas, los IPD post-test y la temperatura ambiente en cada grupo, placebo y felodipino.

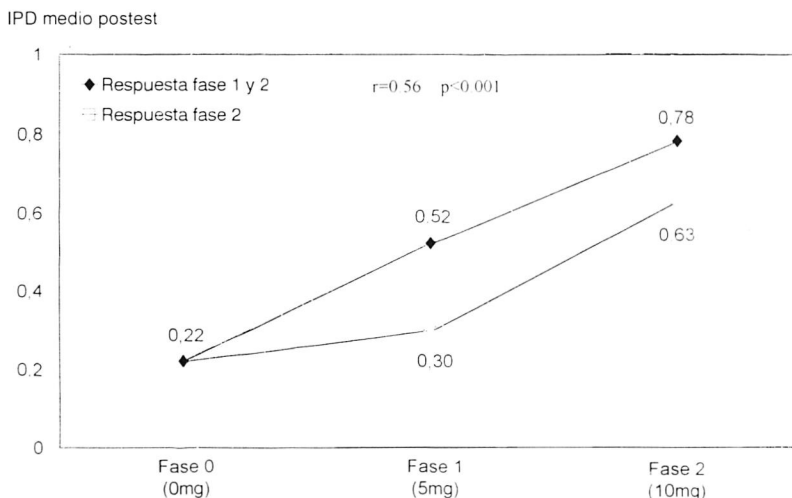


Figura 7. Patrón de respuesta dosis-dependiente del Índice de Presión Digital (IPD) posttest de exposición al frío, en el subgrupo que recibió tratamiento con felodipino y presentó respuesta favorable. Se aprecia un primer grupo con respuesta en fase 1 (5mg) y que aumenta en la fase 2 (10mg), y otro con ausencia de respuesta en fase 1 (5mg), pero con respuesta en fase 2 (10mg)

En el grupo placebo no se ha obtenido ninguna correlación entre las variables clínicas (número de episodios/día, duración de los episodios), y los valores medios de temperatura ambiente tomada durante el estudio. Tampoco se ha hallado ninguna correlación entre el IPD basal, y post-test de exposición al frío, y los valores medios de temperatura ambiente.

Al analizar el grupo de pacientes que recibieron felodipino, se obtienen correlaciones entre las variables clínicas y la temperatura, con signo negativo (a mayor temperatura menos episodios y menor duración). También se obtiene una corre-

lación entre la temperatura y el IPD post-test (éste aumenta al aumentar la temperatura).

En las figuras 8 y 9 se muestran las gráficas de puntos y rectas de regresión, obtenidas para los IPD post-test de exposición al frío, y la temperatura ambiente, para cada uno de ambos grupos, placebo y felodipino.

Se han comparado además en cada grupo, placebo y felodipino, la temperatura ambiental media global, y durante cada fase del estudio, sin que se hayan observado diferencias. Estos resultados se exponen en la tabla X.

Fase	Placebo	Felodipino	p
Temperatura Media Global	14'41 ^º ±2'75 ^º	14'10±2'95 ^º	n.s.
Inicio (0 mg)	11'50 ^º ±2'28 ^º	11'17 ^º ±2'69 ^º	n.s.
1 ^a fase (5 mg)	15'70 ^º ±1'15 ^º	14'90 ^º ±0'87 ^º	n.s.
2 ^a fase (10 mg)	16'13 ^º ±1'79 ^º	16'31 ^º ±2'04 ^º	n.s.

Tabla X. Temperaturas (°C) medias observadas en cada fase del ensayo clínico, para cada grupo, placebo y felodipino.

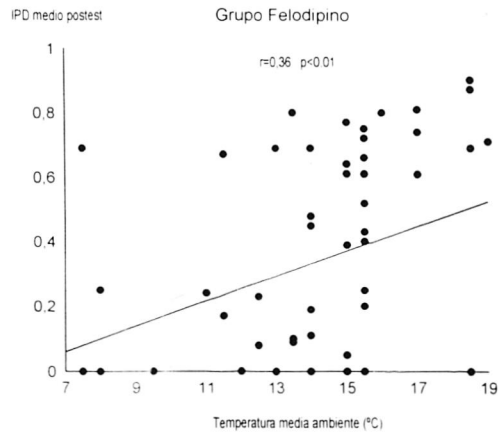
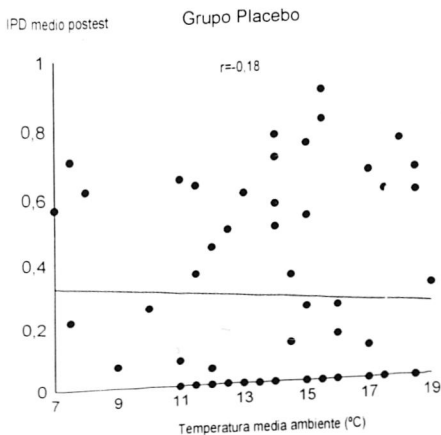


Figura 8. Correlación entre la Temperatura Media Ambiental y el Índice de Presión Digital (IPD) posttest de provocación al frío en el grupo que recibió placebo.

Figura 9. Correlación entre la Temperatura Media Ambiental y el Índice de Presión Digital (IPD) posttest de provocación al frío en el grupo que recibió tratamiento con Felodipino.

Estos resultados excluyen la hipótesis de que la mejoría clínica y del IPD pudiera ser debido al aumento de la temperatura, ya que en ausencia de la variable felodipino (grupo placebo), no se obtiene ninguna correlación.

4.11 Efectos Adversos de la medicación

Se han recogido los efectos adversos comunicados de forma espontánea por los pacientes, o en la anamnesis dirigida realizada en cada control.

Un total de 7 (35%) casos del grupo felodipino, y 1 (5%) caso del grupo placebo refirieron uno o más efectos adversos. El efecto adverso presentado con mayor frecuencia fue el "eritema facial o flushing".

En las tablas XI y XII se relacionan los efectos presentados, y la relación con la dosis de felodipino.

Con excepción de 2 casos (10% de la serie, y 28'5% del total de efectos adversos) cuyos síntomas se presentaron durante las 2 fases del estudio (5 mg y 10 mg), en el resto de los 5 casos (25% de la serie, y 71'5% del total de efectos adversos) la clínica referida se autolimitó en el tiempo, durante las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento. En todos los casos, la intensidad de los síntomas fue leve, y no condicionó ninguna actitud especial por parte de los investigadores.

En la figura 10 se representan de forma gráfica los resultados comentados en este apartado.

Efecto adverso	Placebo (n=20)	felodipino (n=20)
Total Casos	1 (5%)	7 (35%)
Flushing-Eritema facial	1 (5%)	4 (20%)
Palpitaciones	-	2 (10%)
Cefalea Pulsátil	-	2 (10%)

Tabla XI. Relación de efectos adversos observados durante el ensayo.

Paciente	Felodipino (5 mg)	Felodipino (10 mg)
Caso 1	Flushing/Eritema facial	-
Caso 2	Flushing/Eritema facial	Flushing/Eritema facial
Caso 3	Flushing/Eritema facial +	Flushing/Eritema facial +
	Palpitaciones	Palpitaciones
Caso 4	-	Flushing/Eritema facial
Caso 5	-	Palpitaciones
Caso 6	Cefalea Pulsátil	-
Caso 7	Cefalea Pulsátil	-

Tabla XII. Efectos adversos observados en el grupo felodipino y su relación con la dosis administrada.

5. Discusión

Los antagonistas del calcio, han sido los fármacos más empleados en el tratamiento del Fenómeno de Raynaud (16-20). No obstante, su principal obstáculo ha sido el desarrollo de efectos adversos al no poseer una acción selectiva en el árbol vascular. Los nuevos calcioantagonistas de liberación prolongada representan, respecto al resto de terapias propuestas en la literatura, una alternativa de fácil manejo, con una acción vascular periférica más selectiva y una menor prevalencia de efectos colaterales (15).

En relación al principio activo felodipino, seleccionado para este ensayo clínico, existen pocos trabajos en la literatura en relación a su utilidad en el Fenómeno de Raynaud, con muestras de pacientes pequeñas, y algunos de ellos con resultados discordantes (21-23). En los trabajos realizados con otros principios activos, se incluían en unos casos pacientes con Fenómeno de Raynaud idiopático, y en

otros pacientes con Raynaud asociado a enfermedades del tejido conectivo, por lo que, dadas las distintas características de estos pacientes en cada caso, es arriesgado comparar o extrapolar los datos o conclusiones de los diferentes autores.

Al analizar nuestros resultados, observamos que no se obtienen diferencias en la prevalencia de respuestas positivas entre ambos grupos, placebo y felodipino, al comparar variables clínicas como el número de episodios diarios y su duración.

Sin embargo, al comparar la evolución de los IPD post exposición al frío, se obtiene una mejoría significativamente mayor en el grupo que ha recibido felodipino, respecto al grupo placebo. Así, de los 14 pacientes del grupo placebo con mejoría del Raynaud durante el ensayo, sólo 4 (28'57%) presentaron una mejoría del IPD. Por el contrario, de los 17 casos del grupo felodipino que referían mejoría del Raynaud, 12 (70'58%) presentaron también mejoría en los IPD ($p < 0.01$).

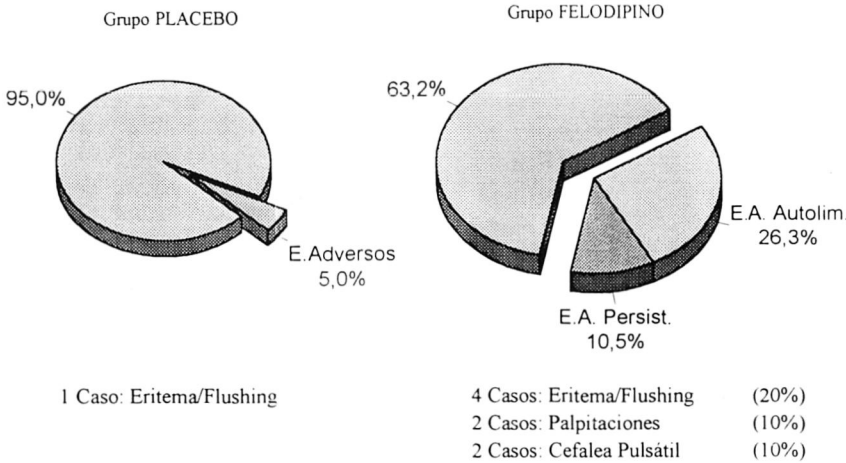


Figura 10. Relación y prevalencia de los efectos adversos observados en el grupo placebo y en el grupo tratado con felodipino

De todo ello podemos deducir que en el grupo placebo, la mejoría clínica (subjetivo) no se asocia con una mejoría real de la circulación arterial a nivel distal representada por el IPD (objetivo), al contrario del grupo con felodipino, que sí presenta una mejoría objetiva de la circulación digital periférica. En este sentido, la medición del índice de presión digital, realizada en iguales condiciones físicas en todos los casos, y con una variable cuantitativa que puede medirse (presión digital en mmHg), nos permite valorar con mayor seguridad la verdadera mejoría del vasoespasmo. Estos resultados tienen un gran interés, puesto que el IPD es la única variable de todas las registradas, que refleja de forma directa y mensurable, el trastorno vascular en estos pacientes. La mejoría en este índice, refleja la verdadera respuesta vascular periférica al tratamiento suministrado.

Hay que tener en cuenta una serie de factores "externos" difíciles de controlar, o de estandarizar. Por ejemplo, el tipo de vida y la actividad que realiza cada paciente (en domicilio, o laboral activa, exposición a cambios de temperaturas, lugar de residencia, etc.). Ello dificulta poder valorar el buen resultado terapéutico, únicamente mediante las variables clínicas, como el número y duración diarios de los episodios.

No es fácil, pues, poder definir o demostrar una correlación fija o constante, entre las variables clínicas y la exploración vascular mediante el IPD. Si bien es obvio que una reducción en el vasoespasmo observado mediante el IPD, debe acompañarse de una mejoría paralela de las variables clínicas comentadas, el grado de correlación estadística puede variar por lo anteriormente comentado.

Además de la variable tratamiento (placebo o felodipino), existe otra variable no controlable e independiente, que es la temperatura ambiente. Es conocida la relación del Fenómeno Raynaud con las bajas temperaturas, y su mejoría en las épocas más calurosas.

Dado que el ensayo se realizó de forma paralela y simultánea en ambos grupos, placebo y felodipino, es obvio que todos los pacientes estaban sometidos en cada momento a la misma temperatura ambiente, tal como se ha demostrado en la exposición de los resultados. La asociación observada en el grupo de felodipino con la temperatura ambiente, y ausente en el grupo placebo, está en relación con la administración del fármaco, siendo la temperatura una variable "secundaria". Esto se explica al observar que las dosis del fármaco se aumentan a lo largo del estudio, y que las temperaturas medias medidas en cada fase (basal, 5mg y 10 mg) aumentan de forma paralela, tal como se muestra en la tabla X. De ser la temperatura ambiente la causa directa de la mejoría, ésta se hubiera observado en ambos grupos.

Al analizar de forma detallada la respuesta obtenida en el grupo que recibió felodipino, una vez demostrado que este fármaco es la causa directa de mejoría del IPD post-test en estos pacientes, no se ha podido relacionar la buena o mala respuesta observada en algunos casos, con los diferentes subgrupos clínicos ni inmunológicos. Es conocido que algunas enfermedades del tejido conectivo, presentan subgrupos o "subsets" de pacientes definidos por variables clínicas, (edad, sexo) e inmunológicas, (factor reumatoide, anti-DNA, anti-Ro, etc). El interés de definir estos subgrupos de pacientes radica en las diferencias observadas en las manifestaciones clínicas, evolución, pronóstico, así como en la respuesta al tratamiento. El análisis realizado en los pacientes que recibieron tratamiento con felodipino, respecto a estas variables clínico-inmunológicas, no ha obtenido ninguna asociación que permitiera predecir la buena o mala respuesta a la administración del fármaco.

De los resultados obtenidos puede concluirse que ambos grupos de pacientes con Fenómeno de Raynaud, los que

recibieron placebo y los que recibieron felodipino, son homogéneos y están constituidos por individuos de características similares. Ello permite comparar los resultados obtenidos, y relacionar las posibles diferencias en la respuesta con la única variable no común y bien diferenciada, que fue el recibir el placebo, o el principio activo felodipino.

Son necesarios futuros estudios para identificar en estos pacientes aquellas variables predictivas de buena o mala respuesta a la medicación, así como de la evolución y pronóstico.

6. Conclusiones

De los resultados expuestos, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

6.1. Las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes no son parámetros

fiabiles para controlar la respuesta terapéutica y la mejoría del vasoespasmio.

6.2. La administración de felodipino ha demostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas, con su acción a nivel vascular periférico, mediante el aumento significativo del índice de presión digital.

6.3. La eficacia del felodipino en estos pacientes es dosis-dependiente, y los efectos terapéuticos se consiguen con dosis de 5-10 mg al día.

6.4. No se ha observado ninguna asociación entre las características clínicas e inmunológicas de los pacientes de la serie, con el patrón de respuesta al tratamiento con felodipino.

6.5. La tolerancia del fármaco es buena, con efectos adversos en el 35% de los casos, pero en la mayoría de las veces autolimitados en el tiempo, y todos ellos de intensidad leve.

Bibliografía

1. UK Scleroderma Study Group. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993;32:257-261
2. Mariacq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by colour charts. *J Rheumatol* 1988;15:454-459.
3. Belch JJf. The clinical assessment of the scleroderma spectrum disorders. *Br J Rheumatol* 1993;32:353-356.
4. Mariacq HR Raynaud's phenomenon and microvascular abnormalities in scleroderma (systemic sclerosis). In: Jayson MIV, Black CM, eds. *Systemic sclerosis: scleroderma*. Chichester: John Wiley 1988:151-166.
5. Varon J, Gasman JD. Raynaud's disease: an update. *Hosp Pract* 1991;26:157-159
6. Herrick AL, Jayson MI. Primary Raynaud's phenomenon in early childhood. *Br J Rheumatol* 1991;30:223-225.
7. Nielsen SL, Lassen NA. Measurement of digital blood pressure after local cooling. *J Appl Physiol* 1977;43:907-910.
8. Carter SA, Dean E, Kroeger EA. Apparent finger systolic pressures during cooling in pa-

tients with Raynaud's syndrome. *Circulation* 1988;77:988-996.

9. Sumner DS. Diagnosis of upper extremity vasospastic disease. In: Ernst & Stanley, eds. *Current Therapy in Vascular Surgery*. St Louis, Mosby 1995:145-151.

10. Rodeheffer RJ, Romer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled doubleblind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308:880-883.

11. Smith CD, McKendry RJR. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1982;ii:1299-1301.

12. Kahan A, Weber S, Amor B, et al. Nifedipine and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981;94:546.

13. The French Cooperative Multicenter Group for Raynaud Phenomenon. Controlled multicenter double-blind trial of nifedipine in the treatment of primary Raynaud phenomenon. *Am Heart J* 1991;122:352-355.

14. Rhedda A, McCans J, Willan AR, Ford PM. A double-blind placebo-controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985;12:724-727.

15. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 6):524-525.
16. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications. *Drugs* 1993;46:961-975.
17. Adee AC. Managing Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Am Fam Physician* 1993;47:823-829.
18. Smit AJ. Medical treatment of peripheral vascular disease: Are there new perspectives?. *Vasa J Vasc Dis* 1992;21 (suppl 34):20-24.
19. Grisanti JM. Raynaud's phenomenon. *Am Fam Physician* 1990;41:134-142.
20. Vayssairat M, Capron L, Fiessinger JN, et al. Calcium channel blockers and Raynaud's disease. *Ann Intern Med* 1981;95:243.
21. Gradman AH. Treatment of hypertension with felodipine in patients with concomitant diseases. *Clin Cardiol* 1993;16:294-301.
22. Nilsson H, Blychert E, Jonasson T, Leppert J, Ringqvist I. The effect of felodipine on cold-induced digital vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (suppl 4):108-110.
23. Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. Clinical Effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:191-192.

Original

Citoprotección miocárdica

¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?

A. Casellas, M^a Jesús Ferrer, Javier Peris.

Introducción

La trimetazidina* (derivado de la piperazidina), se viene utilizando desde hace años en Otorrinolaringología y Oftalmología para controlar la isquemia de los tejidos neurosensoriales que producen vértigos, acufenos e hipoacusia así como los déficits que la isquemia produce en la retina.

Diferentes estudios experimentales (1), (2), (3), que han extrapolado la isquemia y anoxia subsecuente al corazón de la rata, han podido demostrar que la trimetazidina a través de las **mitocondrias**, que controlan el flujo del calcio celular y su concentración citosólica, **estimula la síntesis de ATP**, que está deprimida al producirse o incrementarse la isquemia. Además se han visto alteraciones en la oxidación celular a expensas de una disminución de la actividad de la superoxidasa, dismutasa y elevación del oxígeno mitocondrial, al incrementarse los radicales libres, todo lo cual se traduce en lo que se reconoce como "estrés oxidativo". La isquemia miocárdica

alteraría de forma significativa el calcio mitocondrial a causa de la oxidación y del incremento de los radicales libres. (4), (5), (6).

No tardaron en ponerse en marcha toda una serie de estudios clínicos, como el TEMS (Trimetazidina European Multicenter Study), efectuado en 19 centros de Europa, con la finalidad de valorar su eficacia clínica y cardioprotectora, comparando su efecto con el obtenido con el propranolol (7).

Se practicaron estudios ergométricos, registros Holter y también se efectuaron estudios comparativos con antagonistas del calcio (8), al mismo tiempo que observaron que no tenían lugar cambios hemodinámicos.

Estos resultados, hicieron que tanto hemodinamistas como cirujanos, ampliaran sus indicaciones en la citoprotección miocárdica ante una angioplastia percutánea (9), así como para la reducción del daño miocárdico en el transcurso de la cirugía cardíaca (10), señalando algún autor (11), que dicho fármaco, mejora el pronóstico de los pacientes que tienen un déficit en la función ventricular izquierda, en especial si su origen se debe a cardiopatía isquémica.

Material y método

Se han revisado los expedientes de 91 pacientes que reciben trimetazidina, de los cuales 48 eran varones y 45 hembras.

Tenían angor de esfuerzo 42 casos, angor mixto 32 y fenómenos vasculoespasmódicos periféricos asociados a su cardiopatía isquémica en 17 casos.

En todos los casos se efectuaron controles clínicos periódicos así como electrocardiográficos, radiológicos y de ECO-D, así como pruebas ergométricas y de MIBI o coronariografías, cuando el caso lo exigía, lo cual permitió diagnosticar, clasificar y valorar la severidad y estado funcional de los pacientes, (cuadro nº 1), según la NYHA.

*Idaptan

Con el fin de limitar nuestro estudio al angor de esfuerzo, seleccionamos a los 42 casos que lo presentaban, con independencia de la severidad de su patología coronaria, incluso, de si habían sido sometidos a cirugía de by-pass o angioplastia.

Estos pacientes de acuerdo con su perfil clínico y tolerancia medicamentosa, recibían nitratos, calcio antagonista o beta-bloqueadores y a pesar de ello, continuaban con angor.

Resultados

En el cuadro nº 2 resumimos los resultados obtenidos al utilizar la Trimetazidina a la dosis de 50 mgr. Cada 8 horas, durante un intervalo de tiempo que osciló entre 4 meses y 15 meses, además de remarcar el sexo y la edad de los pacientes, que continuaban con angor de esfuerzo.

Se logró el control del angor en 32 casos, es decir en un 76 %. Hubo 3 pacientes que fallecieron en el transcurso del tratamiento, uno por sufrir un linfoma y dos por muerte súbita, uno de ellos había sido sometido a cirugía doble de by-pass, mientras que el otro de 84 años, estaba con severa cardiopatía isquémica.

No hemos observado, salvo en un dudoso caso, efectos secundarios, que la paciente atribuyó a cefalea y que no obligaron a suspender la medicación, y en otro caso, moderada caída tensional.

Discusión

En las diferentes modalidades de la cardiopatía isquémica, tanto la terapia médica hemodinámica, como la cruenta ya se en forma de by-pass o de ACTP va dirigida hacia las arterias coronarias epicárdicas, es decir las de conductancia, o bien a reducir el trabajo (oferta-demanda) del corazón, utilizando los beta-bloquea-

dores, sin embargo a pesar de utilizar estas diferentes terapias, son muchos los pacientes que continúan sufriendo un flujo coronario deficitario y por ello, la oxidación mitocondrial se lleva a cabo de forma deficitaria, alterándose la fosforilización oxidativa del ATP, como demostró Hearse en 1994, (12) y con ello disminuye la energía libre.

La hipoxia conlleva el cambio de la fosforilización oxidativa a la glucólisis anaerobia, produciéndose ácido láctico a partir del ácido pirúvico, disminución de los sustratos metabólicos, incremento de los productos del metabolismo isquémico, acidosis local, sobrecarga osmolar con acumulo de electrólitos, edema del miocito con posible rotura del sarcolema y por proximidad de las mitocondrias con los filamentos contráctiles y por consiguiente facilitación de la transferencia del ATP de su lugar de producción al lugar de su utilización, franca alteración, tanto de la relajación como de la contractilidad, posteriormente aparece isquemia electrocardiográfica y al final el dolor anginoso.

Inicialmente pensábamos que el efecto beneficioso de la Trimetazidina, se ejercía también por un efecto hemodinámico, pero no a través de las arterias de conductancia, si no a través de la microcirculación, como así lo permitía, intuir el hecho, de que lo utilizaban con dicha finalidad los oculistas y otorrinolaringólogos, sin embargo las dificultades que existen para medir una microcirculación, ya sea por Doppler, ECO de contraste, PET tracer y Talio 201, dejaban la especulación abierta.

Debemos recordar que la proteína de membrana con estructura más compleja, es la citocromo oxidasa C, siendo la enzima terminal de la cadena respiratoria. Está localizada en la membrana mitocondrial interna, siendo una bomba de protones, que utiliza química "redox" con el fin de trasladar protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembrana.

El potencial electroquímico que se produce, hace que los protones de nuevo

reingresen a la matriz a través de la vía de la sintasa del adenosintrifosfato (ATP). Este flujo está acoplado a la síntesis del ATP del Adenosindifosfato (ADP) con el fosfato inorgánico (PI).

Así pues, vemos como la citocromo oxidasa C, es el eslabón terminal que proporciona la energía para la síntesis de ATP.

El ATP, es el productor de energía, transformando la energía química en movimiento mecánico. Su producción depende del ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, cuyo hecho básico, radica en la producción de electrones activados de alta energía que pasan al NADH (nicotinamida adenidinnucleotido reducido) y FADH (favindinnucleotido reducido). Seguidamente al pasar por la cadena respiratoria de las citocromos, crea un gradiente electroquímico de protones, que al actuar sobre la ATP sintasa, como fuerza protomotriz, produce ATP (Esquema nº 1).

La alimentación del ciclo de Krebs, se lleva a cabo en última instancia, por medio del Acetil COA, que proviene del metabolismo de los Hidratos de Carbono, ácidos grasos y aminoácidos (Esquema nº 2).

En condiciones aerobias, el miocito favorece la oxidación de los ácidos grasos para la producción de energía. En condiciones de isquemia, el miocito sufre un cambio gradual del metabolismo anaerobio al aerobio, ya que la glucólisis aerobia (cociente ATP/O₂), tiene un mayor rendimiento energético que la oxidación de los ácidos grasos.

El Idaptan al aprovechar en grado máximo la glucólisis aerobia a expensas del oxígeno residual, en el transcurso de la isquemia, incrementa la producción de ATP, con menos consumo de oxígeno, al favorecer el cambio metabólico de la oxidación de los ácidos grasos hacia la oxidación de Hidratos de Carbono.

En ninguno de los ensayos clínicos efectuados (13), se observó que la trimetazidina, modifique los parámetros hemo-

dinámicos fundamentales, como son la frecuencia cardíaca, la presión arterial, o el doble producto, presión arterial por frecuencia cardíaca, tanto en condiciones basales como después del esfuerzo.

Así pues, el efecto citoprotector de la trimetazidina, estriba en mejorar el metabolismo energético de las mitocondrias, favoreciendo la oxidación de los hidratos de carbono, en vez de la oxidación de los ácidos grasos. Al facilitar la glucólisis anaerobia, se produce más ATP y se consume menos oxígeno y con ello se controla mejor el "estrés oxidativo", contrarrestando los efectos tóxicos de los radicales libres. (Cuadro nº 3), (Cuadro nº 4).

Futuros estudios acabarán de confirmar el efecto beneficioso de esta terapia citoprotectora, que no se verá limitada al angor de esfuerzo, sino a la angina inestable e incluso al infarto de miocardio, déficit de la función diastólica y sistólica (14), sin olvidar como mencionamos al principio, la cirugía cardíaca, ACTP y algunos autores (15), piensan en su utilidad en la preservación de órganos, al establecer el metabolismo energético, disminuir la acidosis y recuperar más rápidamente la función.

Resumen y conclusiones

1) La Trimetazidina, es un nuevo agente antianginoso sin efecto hemodinámico, cuando menos importante.

2) Los estudios experimentales y bioquímicos, señalan que su mecanismo de acción antiisquémico, se lleva a cabo a nivel mitocondrial, reduciendo el estrés oxidativo de los radicales libres.

3) Este efecto citoprotector, al mejorar el metabolismo energético de las mitocondrias, favoreciendo la glucólisis anaerobia, incrementa la producción de ATP.

4) En nuestra casuística limitada a 42 pacientes con angor de esfuerzo, en diferentes estadios evolutivos de la cardiopatía isquémica y que a pesar de las diferen-

tes terapias convencionales, continuaban con angor, hemos tenido resultado terapéutico positivo en el 76% de los casos, sin efectos secundarios indeseables.

Futuras investigaciones, abren nuevas posibilidades terapéuticas para las diferen-

tes patologías, que puedan afectar la mitocondria y déficit de ATP, como es la cirugía cardíaca, ACTP e incluso la preservación de órganos y déficit de la contractilidad miocárdica.

Bibliografía

- 1) Lavanchy N, Martin J. Rossi A. -Anti-ischemia effects of Trimetazidine: P-NMP Spectroscopy in the isolated rat heart. Arch. Int. Pharmacodyn Ther, 1987;286:97-110
- 2) E. Fantinni, Luc Demaison, E Sentex, A. Grymberg and D. Athiar. Some biochemical aspects of the protective effect of Trimetazidine on rat cardiomyocyte during hypoxia and Reoxygenation J. Mol Cell Cardiol. 1994;26:949-958
- 3) Mark I.M. Noble, Philip R. Belcher and A.J. Drak. -Limitation of impact size by Trimetazidine in the Rabbit. Am. J. Cardiol. 1995;76:41B-44B.
- 4) Gargovil Y.M, Chahine M. Effect de la Trimetazidine sur les mouvements ioniques cellulaires dans la myocarde Gaz. Med. Fr. 1984;91:40-46
- 5) Maridonneau-Parin I, Band L, Housset B, Harpey C Trimetazidine et radicaux libres. Concours Med. 1987;109 Supl. 36;3455-3458.
- 6) Guarneriri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle and monocrotaline treated rats. Biochem Pharmacol 1988;37:4685-4688.
- 7) TEMS. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br. J. Clin. Pharmacol 1994;37:279-288.
- 8) Dalla-Volta Sergio - Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effect angina: A double-Blind, Crossover Study Cardiovasc. Drugs and Therapy 1990;4:853-860.
- 9) Kober G., S. Pennaforte, T. Buck, Sievert H. y Vallbrocht C. -Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of Trimetazidine- Eur Heart J. 1992;13:1109-1115.
- 10) Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. Massonet Castel, M. Paris, P. Chevalier, V. Jebara y A. Carpentier -Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. Cardiovasc. Surg. 1992;33:486-491.
- 11) Brottier L., Barat J.L., Combe C., Broussens B., Bonnet J., Bricand H. -Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy Eur. Heart J. 1990;11:207-212.
- 12) Hearse D.J. Myocardial ischaemia: Can we agree on a definition for the 21st century? Cardiovasc. Res. 1994;28:1737-1744.
- 13) Detry J.M. Sellier P. Pennaforte S. Cokkinos D., Dargie H. y Mathis P. Multicenter study Group. -Trimetazidine a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994;37:279-288.
- 14) Opie LH, Boucher F.R. -Trimetazidine and Myocardial ischemic contracture in isolated rat heart. Am. J. Cardiol. 1995;76:38B-40B.
- 15) Aussedat J., Ray A., Kay K., Verdys M., Harpey C., Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat hearts: beneficial effect of the antiischemic agent Trimetazidine. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993;21:128-135.

Nº	Diagnóstico	S.Funcional
2	Cardiopatía Isquémica	III+infoma
4	Cardiopatía Isquémica	II
6	Cardiopatía Isquémica	III
7	Cardiopatía Isquémica + doble by-pass	III
8	cardiopatía Isquémica	II + súbita
9	Infarto postero-inferior + AC x FA + Infartos cerebrales	III
10	Infarto postero-inferior + doble by-pass	III
13	Infarto + BRDHH	I
15	Infarto antero-septal	II
16	Infarto de miocardio + triple by-pass (reintervenido)	III
18	Infarto postero-inferior	II
19	Infarto postero-inferior	II + súbita
23	Cardiopatía Isquémica	I
24	Miocardopatía Isquémica	III
25	Miocardopatía Isquémica	I
26	Infarto anterior	II
28	Infarto anterior	II
29	Cardiopatía Isquémica	II
33	Cardiopatía isquémica	III
35	Cardiopatía Isquémica	I
36	Cardiopatía Isquémica	I
37	Infarto antero-septal	II
38	Miocardopatía isquémica +ACxFA	II
39	Cardiopatía Isquémica	I
41	Cardiopatía Isquémica	II
44	Miocardopatía isquémica	III
46	Infarto anterior	II
47	Re infarto posterior y antero-lateral + ACxFA	III
52	Cardiopatía Isquémica	II
55	Cardiopatía Isquémica	I
60	Cardiopatía Isquémica	III
61	Cardiopatía Isquémica	III
67	Miocardopatía Isquémica + BCRIHH	II
73	Cardiopatía Isquémica + triple by-pass	II
74	Miocardopatía isquémica + triple by-pass	II
75	Cardiopatía isquémica	II
76	Cardiopatía isquémica	II
77	Cardiopatía isquémica	II
78	Infarto anterior	III
79	Cardiopatía isquémica	II
80	Cardiopatía isquémica + triple by-pass	II
81	Cardiopatía isquémica	II

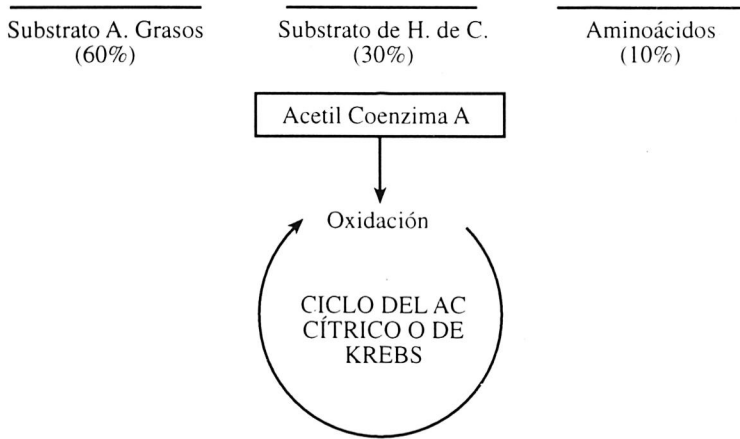
Cuadro nº 1

Nº	Sexo	Edad	Dur. Trat.	Resultado
2	v	83	15 meses	B + linfoma
4	v	82	12 "	B
6	H	66	12 "	B
7	V	71	13 "	B
8	V	91	7 "	B+SUBITA
9	H	82	6 "	R
10	V	79	12 "	B
13	H	61	12 "	B
15	V	55	12 "	B
16	V	54	12 "	B
18	H	84	11 "	B
19	V	60	12 "	B +SUBITA
23	H	77	13 "	B
24	H	68	12 "	R ICC
25	H	60	13 "	B
26	V	61	10 "	B
28	V	70	9 "	B
29	H	83	11 "	M
33	V	56	9 "	R
35	H	75	11 "	B
36	H	74	8 "	B
37	H	75	14 "	B
38	H	68	7 "	B
39	V	58	10 "	R
41	V	62	11 "	M
44	V	71	10 "	M
46	V	76	9 "	B
47	V	73	12 "	B
52	H	64	15 "	R
55	H	80	8 "	R
60	H	72	7 "	B
61	V	77	6 "	R
67	H	66	4 "	B
73	V	63	10 "	B
74	V	72	6 "	M
75	H	81	7 "	B
76	V	76	3 "	B
77	V	67	10 "	B
78	H	61	10 "	B
79	H	57	8 "	B
80	H	73	12 "	B
81	V	66	9 "	B

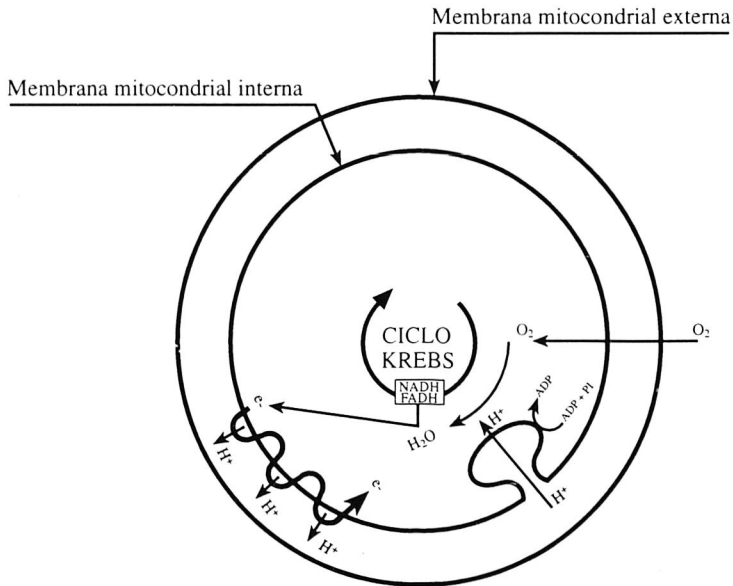
(B) bueno. (R) regular. (M)malo

Cuadro nº2

ALIMENTACIÓN DEL CICLO DE KREBS



Esquema nº 1



Esquema nº 2

Original

Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares

Elena Franco, Martín Mascaró, Matilde Sedeño, Enrique Girona, José Luis Antich. (*)

Introducción

Plasma Fresco Congelado (PFC) por su importancia estratégica para la autosuficiencia y porque su uso transfusional pudiera tener un riesgo potencial de transmitir enfermedades ha sido objeto de especial atención en estos últimos años. Hoy, el riesgo residual transfusional es mínimo ya que los actuales sistemas de selección de donantes y cribado de donaciones con métodos cada vez más sensibles ha conseguido una disminución drástica del mismo, pero el ideal de riesgo cero es todavía hoy inalcanzable. El PFC es el componente sanguíneo para transfusión que permite ser sometido a procesos de segurización adicionales debido a sus características de conservación (congelación a -30° con una caducidad de un año) y composición (no tiene elementos celulares). Se pretendería así minimizar algunos de los riesgos potenciales asociados a su transfusión debidos a la posible presencia de agentes virales no detectados en las pruebas de rutina o al período de ventana inmunológica. (1,2).

(*)Banc de Sang de Balears, Complejo Hospitalario de Mallorca.

Los procesos de segurización adicional que pueden ser aplicados en el PFC son, en primer lugar la *cuarentena*, que nos permite retener una unidad de plasma hasta que el donante vuelve a hacer donación en 4-6 meses y sus analíticas siguen siendo negativas, lo que nos asegura que la donación previa no estaba en un período ventana, (3). Además existen procesos de *inactivación viral*, que mediante métodos fisico-químicos inactivan determinados virus del PFC como los que poseen envoltura lipídica en el caso que existiera. (4,5).

Desde que el tema de las posibles opciones de segurización del PFC empezó a plantearse, ha tomado mayor relevancia la cuestión de si su uso hospitalario es el adecuado y se ajusta o no a los criterios de la conferencia de consenso celebrada en 1993 y que reproducimos al final del artículo en la cual se especificaron los criterios para la transfusión de plasma. Con seguridad, un esfuerzo para restringir su utilización a indicaciones bien definidas significaría un menor consumo y por tanto una disminución de los riesgos asociados a su transfusión, al mismo tiempo que se disminuiría su déficit para la fabricación de hemoderivados farmacéuticos. (6).

Hemos estudiado la evolución del consumo en Baleares y algunos datos iniciales que nos permitan cuantificar el colectivo de pacientes en el que al recibir exclusivamente plasma se podría evaluar la seguridad adicional aportada por las distintas opciones de segurización del mismo

Material y métodos

hemos recogido el consumo hospitalario de PFC de todos los centros de Baleares correspondientes a los años 1994, 1995 y 1996, así como datos relativos a dos centros hospitalarios sobre pacientes que recibieron PFC durante 1996.

Resultados

La evolución del número de unidades de plasma transfundido en Baleares en relación a las unidades de hematies en los últimos 3 años ha sido el siguiente:

Baleares. PFC transfundido

1994	1 Unidad PFC: 5,2 unidades de C. de Hematies
1995	1 Unidad PFC: 8,2 unidades de C. de Hematies
1996	1 Unidad PFC: 7,6 unidades de C. de Hematies

El volumen medio de las unidades de PFC transfundidas fue de 240,5cc.

En los dos hospitales estudiados un 10,4% de los pacientes transfundidos recibieron PFC.

Un 2,2% de los pacientes transfundidos recibió exclusivamente PFC, pero este pequeño colectivo recibió el 21,9% del total de PFC transfundido. (ver gráfico).

Los servicios con más consumo de plasma fueron por este orden:

UCI	34%
Cirugía	25,3%
Hemato-oncología	14,1%
Medicina Interna	13,5%
Traumatología	7,8%
Otros	5,3%

En relación al número de PFC recibidos por paciente en los servicios citados, observamos que no existen en nuestra experiencia diferencias significativas:

UCI	3,13	Unid./paciente
Cirugía	3,13	"
Hemato-oncología	3,00	"
Traumatología	3,14	"
Medicina Interna	2,77	"

Las causa que motivaron la transfusión de PFC en los pacientes que únicamente recibieron PFC fueron fundamentalmente:

- Corregir defectos de la coagulación ante intervenciones quirúrgicas
- Corregir cuadros hemorrágicos en pacientes con alteración de la coagulación.

Conclusiones

Hemos observado un discreto incremento en el consumo de PFC en nuestra Comunidad Autónoma durante 1996, aunque se había conseguido reducir el consumo del año anterior.

El 2,2% de pacientes transfundidos recibieron exclusivamente PFC pero consumieron el 21,9% del total de plasma transfundido, siendo éste el colectivo donde podría evaluarse mejor la seguridad adicional aportada por los métodos de segurización o inactivación del plasma.

Los servicios más consumidores han sido UCI y Cirugía, sin que podamos valorar con los datos aportados la existencia o no de alternativas terapéuticas específicas a la dicha transfusión.

Hacer un recordatorio de las indicaciones concretas transfusionales del plasma nos parece relevante por lo que a continuación reproducimos la conferencia del Consenso celebrada en 1993, en la cual se exponen los criterios para la transfusión de PFC, así como sus principales riesgos y alternativas terapéuticas.

Conferencias de Consenso (1993)

Indicaciones clínicas y riesgos del plasma fresco congelado

Subdirección General de Planificación Sanitaria.

Ministerio de sanidad y Consumo. Madrid.

Documento final

Definición de Plasma fresco congelado (PFC)

Se define como Plasma Fresco Congelado (PFC) el separado de la sangre de un donante por centrifugación o aféresis y congelado a una temperatura inferior a -30°C. El método de preparación debe asegurar el mantenimiento de una activi-

dad promedio de factor VIII coagulante igual o superior a 0,7 U/ml.

Indicaciones clínicas del PFC

Indicaciones en las que su uso está establecido y demostrada su eficacia.

Existen pocas situaciones clínicas en las que el PFC tiene una utilidad terapéutica demostrada, ya sea porque los datos publicados disponibles son insuficientes para extraer conclusiones definitivas, o porque su administración en pacientes con patologías complejas que reciben simultáneamente otros tratamientos, hace complicado cuando no imposible, el análisis del beneficio individual de cada tratamiento.

A pesar de ello, se considera que el PFC está indicado en:

1. Púrpura trombótica trombocitopénica

2. Púrpura fulminante del recién nacido, secundaria a la deficiencia congénita de la proteína C o de la proteína S, siempre que no se disponga de concentrados específicos de dichos factores.

3. Exanguinotransfusión en neonatos, para reconstruir el concentrado de hematíes cuando no hay sangre total.

Indicaciones en las que su uso está condicionado a la existencia de hemorragia grave y alteraciones significativas de las pruebas de coagulación

1. En pacientes que reciben una transfusión masiva, definida como reposición de un volumen igual o superior a su volemia en menos de 24 horas.

2. Trasplante hepático.

3. Reposición de los factores de la coagulación en las deficiencias congénitas cuando no existen concentrados de factores específicos.

4. Situaciones clínicas con déficit de vitamina K que no permiten esperar la respuesta a la administración de vitamina K intravenosa o no respondan adecuadamente a ésta (malabsorción, enfermedad

hemorrágica del recién nacido, entre otras).

5. Neutralización inmediata del efecto de los anticoagulantes orales. Los concentrados del complejo protrombínico sólo estarán indicados en casos de hemorragia con riesgo vital inminente, o de sobrecarga circulatoria grave.

6. Secundarias a tratamientos trombolíticos, cuando la hemorragia persista tras suspender la perfusión del fármaco trombolítico y después de administrar un inhibidor específico de la fibrinólisis.

7. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) aguda, una vez instaurado el tratamiento adecuado.

8. Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) siempre que se hayan descartado otros motivos de hemorragia (insuficiente neutralización de la heparina, cifra de plaquetas disminuida).

En éstos pacientes la causa de hemorragia patológica más frecuente es la trombocitopenia y/o la trombocitopatía. Estos mismos criterios se aplican a pacientes pediátricos sometidos a oxigenación extracorpórea transmembrana (ECMO).

9. En pacientes con insuficiencia hepatocelular grave y hemorragia microvascular difusa o hemorragia localizada con riesgo vital.

10. Reposición de los factores plasmáticos de la coagulación deplecionados durante el recambio plasmático cuando se haya utilizado albúmina como solución de recambio.

Indicaciones en las que su uso está condicionado a otros factores

En ausencia de clínica de hemorragia será suficiente la alteración de las pruebas de coagulación para indicar el PFC: en pacientes con déficit congénito de la coagulación, cuando no existan concentrados de factores específicos, ante la eventualidad de una actuación agresiva: cirugía, extracciones dentarias, biopsias u otros procedimientos invasivos y/o traumá-

ticos, y en pacientes tratados con anticoagulación oral que precisen cirugía inminente y, por consiguiente, no se pueda esperar el tiempo necesario para la corrección de la hemostasia con vitamina K intravenosa (6-8h).

Situaciones en las que existe controversia sobre su efectividad. Los datos disponibles son insuficientes para apoyar el uso sistemático del PFC en las siguientes situaciones:

1. Prevención de la hemorragia microvascular difusa en enfermos que, después de haber sido transfundidos masivamente, tengan alteraciones significativas de las pruebas de coagulación, aunque no presenten manifestaciones hemorrágicas. Si la hemorragia es masiva (lesión de grandes vasos, amplias superficies hemorrágicas o traumatismos extensos), y el único componente sanguíneo utilizado en la reposición es concentrado de hematíes, puede administrarse empíricamente PFC mientras no se disponga del resultado de las pruebas de coagulación.

2. Como profilaxis de la hemorragia en pacientes con hepatopatías agudas y crónicas y trastornos importantes de la coagulación, que deben ser tratados quirúrgicamente o ser objeto de cualquier otro procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo.

3. En los pacientes en estado crítico por quemaduras en fase de reanimación no puede recomendarse su utilización sistemática. En quemados, de más del 30-40% de su superficie corporal, que tras la terapéutica convencional presenten grandes edemas en zona quemada y no quemada, junto con edema alveolar, debería valorarse el riesgo-beneficio de su utilización a partir de las primeras 12 h de la quemadura.

Situaciones en las que su uso no está indicado

1. Todas aquellas que puedan resolverse con terapéuticas alternativas o coadyuvantes (concentrados específicos,

medidas físicas, antifibrinolíticos o desmopresina).

2. En la reposición de la volemia, como expansor de volumen o para la recuperación y mantenimiento de la presión arterial y/u oncótica.

3. Como parte integrante de esquemas de reposición predeterminados por ejemplo, una unidad de PFC por cada 2 o 3 concentrados de hematíes.

4. Prevención de la hemorragia intraventricular del recién nacido prematuro.

5. Como aporte de inmunoglobulinas.

6. Uso profiláctico en pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica con alteración de las pruebas de coagulación, que van a ser sujetos a procedimientos invasivos menores.

7. En pacientes con hepatopatía crónica e insuficiencia hepatocelular avanzada en fase terminal.

8. El PFC no debe utilizarse como aporte: a) Nutricional o para la corrección de hipoproteïnemia; b) alimentación parenteral prolongada o inespecíficamente en el paciente séptico; c) de componentes del complemento, y d) de factores de coagulación en el recambio plasmático excepto en los apartados "Púrpura trombótica trombocitopénica" y "Reposición de los factores plasmáticos de la coagulación deplecionados durante el recambio plasmático"

9. Corrección del efecto anticoagulante de la heparina.

10. Reposición del volumen en las sangrías en el recién nacido con policitemia.

11. Ajuste del hematocrito de los concentrados de hematíes que van a ser transfundidos a los recién nacidos.

En general, siempre que no exista una indicación formal ni condicionada, se considerará que la administración de plasma está contraindicada por los riesgos potenciales que conlleva y ante la necesidad del uso racional de un producto de origen humano de disponibilidad limitada.

Valor de las pruebas biológicas como soporte para su indicación y/o evaluación

1. Las pruebas de coagulación son imprescindibles tanto para establecer adecuadamente las indicaciones del PFC como para evaluar sus efectos. Sus alteraciones deben valorarse siempre en el contexto del cuadro clínico del paciente, dado que no existe una correlación estrecha entre estas pruebas y el riesgo de diátesis hemorrágica.

2. Estas pruebas, por sí mismas, no son indicadores inequívocos de la necesidad de transfundir profilácticamente PFC, ya que su sensibilidad y valor predictivos son limitados.

3. Las determinaciones que han demostrado mayor correlación entre un déficit subyacente de factores de coagulación y riesgo de hemorragia microvascular difusa son:

Alargamiento de TP > 1,6-1,7 veces el valor del control.

Alargamiento de TTPA > 1,5 veces el valor del control.

Tasa de fibrinógeno < 1gr/l.

INR > 1,7 en enfermos tratados con anticoagulantes orales.

4. En las coagulopatías congénitas, es necesario el control periódico de las correspondientes concentraciones de factor, para hacer una correcta administración en cada caso.

Efectos adversos y riesgos del PFC

Los principales efectos adversos son:

1. Transmisión de agentes infecciosos, fundamentalmente virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y otros virus, a pesar de las medidas de detección previas a la transfusión.

2. Otros peligros potenciales, aunque infrecuentes, son:

a) Hemólisis por incompatibilidad ABO, en transfusión de volúmenes importantes de plasma no compatible o cuando exis-

ten un potente anti-A o anti-B, o por otros anticuerpos eritrocitarios.

b) Sobrecarga de la volemia, especialmente en cardiópatas y particularmente peligroso en el recién nacido prematuro.

c) Reacciones alérgicas, urticariformes y anafilácticas.

d) Toxicidad por el citrato (hipocalcemia grave)

e) Edema pulmonar no cardiogénico.

f) Aloinmunización eritrocitaria.

Alternativas terapéuticas a la utilización de PFC

El principal destino del PFC debe ser su uso como materia prima para la obtención de hemoderivados más selectivos purificados y concentrados, susceptibles de ser tratados con métodos de inactivación viral. De confirmarse los estudios publicados recientemente, de que el PFC puede ser sometido a procesos de inactivación viral (mediante uso de solventes detergentes) sin merma significativa de la actividad de los factores de coagulación, este procedimiento debería generalizarse. Entre tanto, deberá informarse tanto a los pacientes candidatos a recibir plasma, como a los médicos responsables de los potenciales riesgos infecciosos de su administración. Ante cualquier indicación del PFC debe de ser considerado el uso de productos alternativos.

1. En la mayoría de las indicaciones del PFC, éste puede ser sustituido por otros componentes plasmáticos (plasma congelado y plasma sobrenadante de crioprecipitado), que contienen concentraciones adecuadas de la mayoría de los factores de la coagulación. Por tanto, estos componentes pueden ser igualmente eficaces en el tratamiento de deficiencias aisladas o múltiples de factores de coagulación (hepatopatías, carencia de vitamina K, tratamiento con anticoagulantes orales, o transfundidos masivamente).

2. Siempre que exista un hemoderivado tratado con métodos que evitan la transmisión de enfermedades infecciosas

(concentrados de factores de coagulación, inmunoglobulinas, albúmina, proteínas plasmáticas líquidas), que permita aportar la proteína(s) o factor(es) a reponer, ésta será la opción preferente a no ser que exista una contraindicación específica.

3. Las soluciones cristaloides y coloides, artificiales o naturales constituyen los productos de elección para la reposición de la volemia. Se desaconseja especialmente la administración sistemática de plasma por cada cierto número de unidades de concentrados de hematies, ya que esta práctica incrementa los riesgos en el receptor. Cuando ambos componentes estén indicados, es preferible usar sangre total conservada o sangre total modificada, ya que teniendo los mismos efectos, en el tratamiento de la hemorragia masiva disminuyen el número de donantes diferentes con quienes entra en contacto el paciente.

4. El aporte nutricional se realizará de forma más eficaz e inocua mediante nutrición artificial (enteral y/o parenteral).

5. El empleo de ciertos medicamentos hace posible, en muchas ocasiones, disminuir, controlar o evitar la hemorragia sin necesidad de recurrir al uso de componentes sanguíneos: se ha comprobado que la *aprotinina* es muy efectiva en la reduc-

ción de las pérdidas sanguíneas de los pacientes sujetos a CEC, trasplante hepático o cardíaco; la desmopresina está indicada para evitar las hemorragias en pacientes con hemofilia A moderada, algunos tipos de enfermedad de Von Willebrand, insuficiencia renal o hepática, que van a ser sometidos a cirugía menor o exploraciones cruentas; se ha demostrado que el *ácido tranexámico* y el *ácido épsilon aminocaproico* son útiles en el tratamiento de las manifestaciones hemorrágicas con activación de la fibrinólisis; la *vitamina K*, por vía intravenosa, corrige en un plazo de 6-8 horas las deficiencias en factores de la coagulación vitamina K dependientes.

6. Los diferentes tipos de autotransfusión reducen la cantidad de componentes sanguíneos alogénicos transfundidos, si bien no tienen una incidencia importante sobre el ahorro de PFC.

La mejor manera de racionalizar el consumo de sangre, componentes, hemoderivados y especialmente el PFC, es la puesta en marcha en cada hospital de un programa de utilización de sangre y sus componentes en el que resultará esencial la creación de un comité hospitalario de transfusión con la participación de diferentes especialistas.

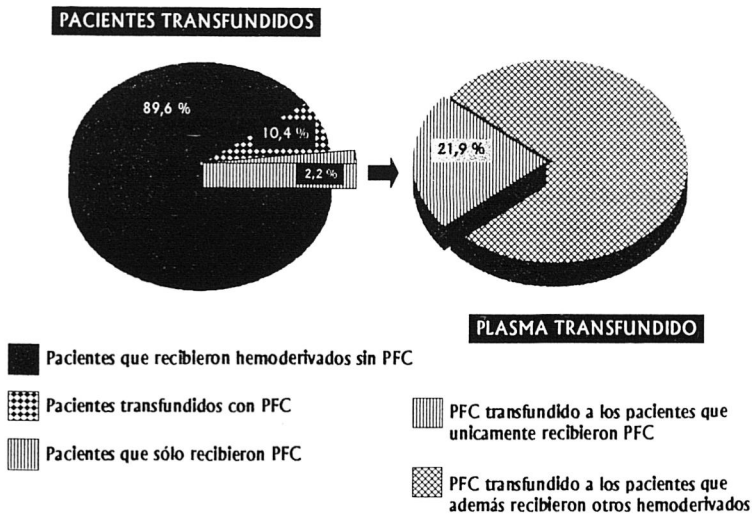


Gráfico 1

Bibliografía

1. Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinmann S.H., Korelitz J.J. For de RED study: The risk of transfusion-transmitted viral infections. *New England Journal Medicine* 1996;334:1685-1690.
2. Holland P.V. Virus infection and blood supply. *New England Journal Medicine* 1996; 334:1734-5.
3. Pérez Vaquero, Castro E, Franco E y col. La cuarentena del plasma para uso transfusional. *SETS n°24:3-6.*
4. Ben-Hur E. Y Horowitz B. Virus inactivation in blood. *AIDS* 1996;10:1183-1190.
5. Burnouf T. Attenuation of viruses in therapeutic plasma. *Sangre* 1994;39 (Suo. 1):179-182.
6. Gómez Villagrán J.L. Informe de la reunión de la Comisión Nacional de Hemoterapia del día 6 de febrero de 1997. *SETS 1997 n° 25:24-25.*

Historia

Evolución Histórica de los conocimientos sobre la mola hidatiforme

José Andrés Guijarro Ponce (*)

“Rien n'est plus obscur, encore aujourd'hui, que l'etymologie de ce mot. La plus naturelle est celle qui consiste à la faire du mot moles qui signifie masse” (1).

Durante mucho tiempo se ha discutido acerca de la etimología del término mola. En nuestros días parece existir ya unanimidad sobre su origen en el término latín “mola, que significa “masa”. Origen compartido con la palabra “muela”, entre cuyas acepciones más conocidas están las piezas dentarias de base ancha, o molares, las piedras de molino o las utilizadas para afilar cuchillos y los cerros escarpados con cima plana (2). En nuestra topografía son habituales los cerros de este tipo que conservan el nombre de “Mola” como toponímico.

Centrándonos en su acepción médica, Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Aecio hablan ya de molas, entendiendo por tales los óvulos abortivos degenerados, con aspecto de masa informe.

Los árabes ampliaron el concepto, de modo que hasta finales del siglo pasado se vino denominando como mola a “toda masa desarrollada en la cavidad uterina y expulsada después”(3).

(*) Residente en Obstetricia y Ginecología 4º año. Hospital Son Dureta.

Es por ello que es muy arriesgado el atribuir a determinado autor la primera descripción de una mola hidatiforme.

Las que con más probabilidad pueden corresponderse con esta entidad son las descripciones que realizaron Diocles de Corinto, dentro de la escuela hipocrática, o Aetius de Amida en el siglo VI de nuestra era, y ya en pleno renacimiento Grafenberg, en 1565. En nuestro país López Villalobos, Cristóbal de Vega o Luis Mercado ofrecen las primeras descripciones compatibles con molas hidatiformes. En 1498, el zamorano López de Villalobos escribe en verso a sus 24 años el Sumario de Medicina, donde podemos encontrar:

*La mola es nel el vientre una grande hinchazón
que hace a la dueña pensarse preñada;
por cuanto en las tetas sintió repleción,
y también le ha dexado la purgación,
y muevese dentro la cosa engendada;
la causa daquesto es que ay carne criada
del mestruo femineo y su propia simiente,
hazelo el mestruo y la sangre encerrada;
curarseha después de purgada y sangrada
como un apostema muy duro eminente.(4)*

La rica descripción que Cristóbal de Vega realiza en su *Liber de Arte Medendi*, publicado en Lyon en 1564, nos refiere la historia de Leonor de Santarén, quien tras seis meses de amenorrea y crecimiento del vientre, junto con todo el cortejo de síntomas gravídicos incluidos movimientos fetales referidos por la propia Leonor, expulsó “*más de setenta vejigas membranosas y pegadas a membranas, llenas de agua descolorida y del tamaño de una castaña; siete trozos envueltos en membranas del color de carno de bazo, algunos de los cuales igualaban a la mitad del bazo humano, otros un poco menores*”, pesando en su conjunto “*doce libras romanas*”.(5)

Hasta el siglo XIX, la explicación etiológica del desarrollo de una mola vino

marcada por las explicaciones galénicas del proceso fecundativo, cuyas bases teóricas se remontan a las doctrinas de los filósofos presocráticos. Si bien son escasos los textos sobre este tema que nos han llegado de autores clave como Parménides (6), sí conocemos bastante las teorías de los grandes autores posteriores que desarrollaron y dieron cuerpo a sus teorías. La teoría epigenética de la escuela hipocrática (SV-IV a.C.) consideraba que tanto el hombre como la mujer producen semen generativo durante el orgasmo (7). Por contra, Aristóteles (384-322 a.C.) expuso que la mujer no contribuye con ningún semen a la generación. Para él, el hombre aporta los principios de movimiento y generación mediante su simiente (sperma), mientras que la mujer aporta el principio de la materia, cuyo flujo menstrual no es más que un residuo (8). Galeno de Pérgamo, médico oficial de la corte de Marco Aurelio, realiza una dilatada obra, sinopsis completa de la medicina científica de la antigüedad greco-romana, que será copiada y traducida una y otra vez en los siglos posteriores. Combinando la teoría humoral hipocrática, el pensamiento teleológico aristotélico y las ideas anatómicas obtenidas mediante la disección de animales, crea el cuerpo doctrinal en el que se basará la medicina científica occidental hasta la edad moderna. La persistencia del galenismo como doctrina oficial durante toda la edad Media mantendrá la idea de que, si bien el embrión se origina de la "mixtión" de ambos humores, masculino y femenino, es el primero el que, como elemento activo, imprime la forma a la sangre menstrual, que constituye la parte material del proceso(9). Dado que el papel del varón consistía en depositar la semilla generativa en el interior de la matriz, y el de ésta en nutrirlo, se atribuyó la causa de la mola a la falta de la semilla masculina o a un vicio de ésta que impidiese ejercer su función.

Hipótesis similares existen entre los indios Nahuas mejicanos, quienes creen

en la necesidad de mantener relaciones sexuales completas durante los primeros meses de embarazo para que el semen masculino se vaya acumulando en el interior de la mujer hasta ser suficiente para formar al niño. Si se ha iniciado el proceso fecundativo por la unión de los líquidos germinativos paterno y materno, pero la aportación de éste último no es suficiente, el producto de la concepción se convertirá en gusanos (10).

Todavía en 1817 se sigue recurriendo a las viejas explicaciones galénicas para explicar la etiopatogénesis del proceso molar. Según estas, "la mola proviene de un defecto o mala disposición de un huevo de la mujer, o por un vicio del semen del hombre, que no tiene fuerza para penetrar suficientemente el huevo de modo que lo abra y dilate. También podemos explicar esta producción informada suponiendo que un huevo ha caído en la matriz sin estar impregnado por la semilla del macho; en cualquiera de estos casos el huevo continúa creciendo y faltándole sin embargo alguna cosa necesaria para organizarlo y formar un embrión, por lo que se vuelve una masa informe"(11). Para hacer salir una mola de la matriz se emplearon tradicionalmente sangrías, purgantes violentos y emenagogos, recurriendo sólo si esto era infructuoso la operación manual, normalmente mediante evacuación con el dedo.

Al margen de las teorías médicas de cada época, todos los casos de mola, falsa preñez o "preñez de trago" supusieron un quebranto social en cuanto a la identificación de su causa. Por ello, tanto o más que los textos médicos encontramos ricas descripciones de posibles molas hidatiformes en la literatura antisupersticiosa, especialmente durante el barroco español, con todos los aditamentos fantásticos de este tipo de obras. Así Antonio Torquemada en su *Jardín de flores curiosas* (12), refiere el parto de Margarita, condesa de Irlanda, en el que nacieron 366 hijos pequeños como ratones, que fueron bautizados por un obispo en una bandeja. Juan

Eusebio Nieremberg refiere el mismo caso, aunque en esta ocasión el condado era de Holanda. Según su relato el evento tuvo lugar a causa de una maldición, echada a causa de su opinión de que las mujeres con embarazos múltiples eran adúlteras. Por dicha maldición tuvo en un solo parto tantos hijos como días tiene el año. Más tarde Maura transcribe de Martín del Río la historia de una doncella que engañada por su afán de concebir virgen, fue engendrada por Satanás y “parió”, en vez de criaturas humanas, un gran montón de gusanos vellosos, de tan horrible figura que pasmaban a quien los miraba, y echaban de sí tan fuerte hedor que no lo podían sufrir. (14)

Precisamente la discusión sobre si era posible el desarrollo de una mola en una doncella supuso una de las discusiones más acaloradas entre las figuras médicas durante muchos siglos, con profundas implicaciones tanto morales como jurídicas (15). Sin embargo, las repetidas observaciones del desarrollo de masas intrauterinas en mujeres vírgenes acabaron imponiendo la aceptación de que existían molas de fecundación, producidas por vicio del semen del marido, y molas de nutrición, originadas sin necesidad de cópula.

Ya desde antiguo se han venido intentando diversas clasificaciones, en función de distintos parámetros, debido a la diversidad de hallazgos englobados históricamente en el concepto de mola. Estas se basaron, fundamentalmente, en su aspecto morfológico (molas duras o carnosas, molas huecas o vesiculares y molas embrionarias) (16). Las molas huecas o vesiculares se denominaron también mixoma placentario, mola acuosa, quística, hidatídica, hidatoide, hidatiforme o hidatidiforme, del latín *hydatis* (gota de agua) (17). Desde finales del siglo XVIII hasta bastante avanzado el XIX se consideró a ésta como un verdadero vermes quístico, idea defendida sobre todo por Goeze y Bremser, y de aquí el nombre de mola hidatídica. Velpeau y Müller fueron los

primeros que combatieron la idea de que estas vesículas fueran verdaderos quistes y tuvieran alguna relación con cualquier tipo de gusanos.

En 1889 el Dr. Bartolomé Bordoy publica en la Revista Balear de Ciencias Médicas un artículo titulado “Mola hidatídica siguiendo el curso perfecto de la gestación” (18), siendo la primera descripción que hemos encontrado en la literatura médica balear de una mola gestacional. En él presenta un caso clínico de gestación molar a término (40 + SG), no diagnosticado hasta la expulsión de la masa hidatiforme, a pesar de que, curiosamente, la paciente estaba convencida de las características patológicas de su gestación tras la lectura de un libro de tocología del marido de una amiga. En el breve relato del Dr. Bordoy se sigue encontrando una terminología propia de la confusión etiopatogénica del siglo pasado al hablarnos de “aglomeración verminosa”, movimiento de las hidátides...

Es precisamente a mediados del siglo pasado cuando la nosología anatomoclínica separa definitivamente las molas falsas de las molas verdaderas. Se entiende a partir de entonces como mola verdadera, vesicular o hidatiforme al desarrollo vesicular anómalo de las vellosidades coriales como consecuencia de un desarrollo anormal del producto de la concepción. Frente a éste, se engloban como molas falsas toda una serie de masas desarrolladas intrauterinamente sin relación con un embarazo, que irán separándose del concepto de mola conforme se vaya descubriendo su origen: coágulos, fibromas, pólipos,...(16). Durante esta época se reconocen las molas parciales (19) y se relaciona la mola hidatiforme con el desarrollo posterior de un deciduoma maligno o un sarcoma coriocelular (3).

El desarrollo de esta mentalidad anatomoclínica durante el XIX conducirá a dos hipótesis etiopatogénicas contrapuestas. Por un lado Robin y otros autores defenderán que se trata de una hidropesía de

las vellosidades coriales secundaria a la muerte del embrión, mientras que otra corriente encabezada por Virchow la interpretará como un mixoma producto del aumento morbosos del volumen de la gelatina de Warthon y que será éste el determinante de la muerte del embrión (14). Pese a haberse descrito para entonces ya algunos casos de mola vesicular destructora y relacionarse con el coriocarcinoma, se sigue considerando una patología de pronóstico leve y su tratamiento evacuador se basa en maniobras de Valsalva, irrigaciones de agua corriente y ergóticos intrauterinos o subcutáneos. Sólo en casos rebeldes se recurre a la limpieza con el dedo o cucharilla de la cavidad uterina.

No será hasta el desarrollo de la genética moderna cuando se relacione ésta entidad nosológica con las anomalías cromosómicas causantes tanto de las malformaciones placentarias como de la muerte embrionaria. La etiología de la enfermedad trofoblástica gestacional sigue siendo desconocida; diversos estudios epidemiológicos y de laboratorio vienen atribuyendo un cierto papel causal a diversos factores todavía discutidos y faltos de comprobación, como son déficits alimentarios, en concreto de vitamina A, características raciales o de histocompatibilidad ABO y Rh, infecciones víricas, inseminación artificial, sustancias cancerígenas externas o fallos en el sistema inmunológico materno que produzcan una excesiva tolerancia contra los antígenos paternos. Sabemos, sin embargo, que el mecanismo patogénico inicial del desarrollo de una mola es un error en el proceso de conjugación del material cromosómico durante la fecundación.

Durante el proceso normal de penetración y conjugación de los 23 cromosomas paternos provenientes del espermatozoide se conjugan con sus 23 cromosomas homólogos de origen materno para constituir la dotación euploide habitual de 46 cromosomas. El mecanismo de la fecundación posee un doble sistema para evitar

que más de un espermatozoide se conjuga simultáneamente con un mismo óvulo. Cuando un espermatozoide atraviesa la zona pelúcida que rodea al óvulo y penetra en éste, se producen rápidamente cambios electrolíticos en su membrana que previenen la penetración de otro espermatozoide. Éste mecanismo constituye la *primera selección poliespérmica*. Si en algún caso se produce un fallo de esta primera barrera y penetran varios espermatozoides en el interior del óvulo, la liberación del segundo corpúsculo polar del espermatozoide desencadena la *segunda inhibición poliespérmica* que impide la fertilización del óvulo por el resto de espermatozoides que hubiesen podido penetrar en su interior (20).

El proceso patológico que conducirá al desarrollo de la neoplasia trofoblástica gestacional suele desencadenarse por un exceso de material cromosómico de origen paterno en el ovocito fecundado, secundario a un error de estos sistemas selectivos.

La mola hidatiforme parcial posee habitualmente un cariotipo triploide. Este suele ser el resultado de un fallo de los mecanismos de inhibición poliespérmica que hemos visto anteriormente. Dado que el cromosoma sexual materno siempre es X mientras que el paterno puede ser X o Y, el resultado de esta dispermia es un ovocito con 69 cromosomas con una configuración sexual XXX, XXY o XYY. En algún caso la serie haploide extra puede resultar del fallo de la meiosis durante la primera o segunda división reduccional de la espermatogonia, de modo que el espermatozoide fecundante poseyera una carga de 46 cromosomas. La anomalía cromosómica puede ser también, con menor frecuencia, una triploidía, especialmente 16. En raros casos el estudio citogenético muestra una euploidía.

En el caso de la *mola hidatiforme completa*, el cariotipo habitual es 46 XX, todos ellos de origen paterno resultado de la fertilización de un "óvulo vacío" sin carga

cromosómica por un único espermatozoide haploide y la posterior replicación de la dotación de éste. Dado que toda célula debe poseer al menos un cromosoma X para sobrevivir y duplicarse, las teóricamente posibles molas resultantes de la fecundación por un espermatozoide Y, cuya dotación sexual sería YY, degenerarían precozmente. Lo que sí es posible, aunque infrecuente, es encontrar molas completas con una dotación paterna XY resultado de la fertilización de un huevo vacío por dos espermatozoides, uno portados del cromosoma X y el otro del Y 21. Recientemente se han descrito casos de mola tetraploide o asociada a una monosomía X, siempre de origen androgénico.

Actualmente se viene englobando todo el conjunto de síndromes caracterizados por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales dentro del término *Enfermedad trofoblástica gestacional*. Dentro de este concepto se diferencia la Mola hidatiforme o enfermedad trofoblástica gesta-

cional benigna, sea parcial o completa, y la Neoplasia trofoblástica gestacional o enfermedad trofoblástica gestacional maligna.

Dentro de ésta podemos seguir una clasificación anatomopatológica que nos dividirá en *Mola invasora o corioadenoma destruens* y *Coriocarcinoma gestacional*. La clasificación clínica mucho más útil, divide la neoplasia trofoblástica gestacional en persistente y metastásica. *El Tumor trofoblástico del sitio placentario, descrito por vez primera en 1975*, constituye un punto aparte dentro de la N.T.G., compartiendo con otras entidades gran cantidad de enigmas en cuanto a su comportamiento y, sobre todo, sus características etiopatogénicas.

Es esta oscuridad e ignorancia actual sobre aspectos cruciales de la enfermedad trofoblástica gestacional, lo que nos obliga a concluir la revisión histórica de la evolución de sus conocimientos con un... continuará....

1 Dechambre (1876). Dictionnaire Encyclopèdique des Sciences Médicales. Paris.

2 Real Academia Española (1995). Diccionario de la Lengua Española. Edición electrónica, ver.21.1.0, Espasa Calpe.

3 Espasa, J. Hijos de (s.f.) Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana, Barcelona.

4 López de Villalobos, F. (1498) Sumario de Medicina, con un tratado sobre las pestíferas buvas. Salamanca.

5 Vega, C. (1564) Arte Medendi. Lyon.

6 Parménides (1983) Fragmentos. Barcelona, Orbis. Trad. De Mínguez, J.A.

7 Hipócrates (1995) Sobre la dieta. Los clásicos de Grecia y Roma, 7. Barcelona Planeta Agostini, Trad. De García Gual, C. p.210.

8 Aristóteles (1990) De generatibus animalis, Biblioteca Clásica Gredos, Gredos, IV, 1. P.763b.

9 Galeno de Pérgamo (1996) On the Usefulness of the Parts of the Body. Women's life in Greece & Rome. Medicina and anatomy, <http://www.uky.edu/ArtsSciences/Classics/wlgr-medicime351.html>.

10 López Austin, A. (1989) Cuerpo humano e ideología. Las concepciones de los antiguos Nahuas. México, 3ª edic. Universidad Nacional Autónoma de México.

11 D.A.B. (1817). Diccionario de Medicina y Cirugía o Biblioteca Manual Médico-Quirúrgica. Madrid, F. Martínez Dávila, V.

12 Torquemada, A. (1570) Jardín de flores curiosas. Salamanca.

13 Nieremberg, J.A. (1630) Curiosa filosofía y tesoro de maravillas de la Naturaleza, examinadas en varias cuestiones naturales. Madrid.

14 Usandizaga, M. (1944) Historia de la Obstetricia y de la Ginecología en España. Barcelona. Labor.

15 Lamzweerde, J.B. (1670). Historia naturalis molarum uteri, in qua de natura seminis, ejusque circulari in sanguinem regressu, accuratius disquiritur. Colonia .

16 Littré (s.f.) Diccionario de Medicina y Cirugía, Farmacia, Veterinaria y ciencias Auxiliares, Valencia

17 Dorland (1988) Diccionario enciclopédico Ilustrado de Medicina, Madrid, 9ª de. Española de la 26ª de. Orig.

18 Bordoy, B. (1989) Mola hidatiforme siguiendo el curso perfecto de la gestación. Revista balear de Ciencias Médicas. Palma de Mallorca. V:297.

19 Bailliere, J.B. et fills (1873). Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie, de l'art Vétérinaire et des Ciencias qui s'y rapportent. Paris.

20 González Merlo, J.; González Gómez, F.; Del Sol, J.R. (1992). Gametogénesis, fecunda-

ción, implantación. En: González Merlo, J.; Del Sol. *Obstericia*, Barcelona, Masson-Salvat, p.74-5.

21 Di Saia, P.J.; Creasman, W.T. (1994) Neoplasia trofoblástica gestacional. *Oncología ginecológica clínica*. Madrid, Mosby-Doyma, 1ª de. Esp. De la 4ª de. Original., p.214-6.

Ensayo

Aquel Puerto de Sóller

José M^a Rodríguez Tejerina

Homme libre, toujours tu chériras la mer
Charles Baudelaire

La reciente apertura de un largo túnel que horada una montaña de la Sierra de Tramontana ha reducido, de manera espectacular, el trayecto por carretera que separa Palma de Mallorca de Sóller. En apenas poco más de media hora puede llegarse, por tierra, a *Es Port*.

El Coll

Queda en el recuerdo nostálgico la ruta del *Coll*, con sus sesenta y cuatro cerradas revueltas, que acostumbábamos a recorrer en las mañanas de estío, con el mar siempre presente, y el chirriar de los frenos del coche desafiando al fondo umbrío del valle, cubierto de rocas, naranjos, limoneros, pinos; olivos viejos. La carretera fue construida, muy trabajosamente, en tiempos de Isabel II. Se estableció enseguida un servicio de diligencias. Que partía de Sóller a las cinco de la mañana, se detenía en *Ca'n Penasso*, frente a *Buñola*, para que desayunaran los pasajeros y cambiar de mulas, y llegaba a *Ciutat* después de las nueve de la "matinada".

A veces deteníamos el coche en lo alto del *Coll* y entrábamos en un pequeño y modesto hostel ubicado a la izquierda de la carretera, *Ca'n Topa*. Parada obligada antaño también, de las diligencias. Un edificio alargado, con la *porxada* de co-

lumnas de *marés*. En su interior, varias mesas bajas de madera, unas sillas de enea, un aparador repleto de vistosas botellas de licores.

Su obsequioso dueño, *Jaume*, era muy dado a curarse sus dolencias con yerbas que cogía por los alrededores. Bebía asimismo, abundantemente, agua pura de un manantial cercano, la *Font del Teix*. Solía regalarnos flores de *camamil·la*, la manzanilla recolectada en los árboles de aquella montaña, y que pretendía era de mejor sabor y tenía más virtudes curativas, frente a las enfermedades digestivas, que la famosa del castillo de la Mola en Mahón, que, tradicionalmente, se mandaba al Ministerio de Marina. Su mujer, *Aina*, era bajita, delgada, de tez renegrida. Hablaba sin cesar, de manera disparatada. No tenía hijos. Había sufrido muchos "asbordos", de fetos con formas de ratas, de siniestros murciélagos. Atribuía estos fallos de la Naturaleza, como en tiempos de Galeno, a que el "beneït" de su marido era "esmeril".

Pese a tomar tantas hierbas y beber mucha agua del cercano y "milagroso" manantial, *Jaume* murió pronto, súbitamente, su mujer abandonó el negocio y se marchó a residir en Sóller, de donde era nativa. *Ca'n Topa* pasó a manos de un sobrino de ella y después a sucesivos dueños, a quienes tocó vivir tiempos adversos. Con la apertura del túnel, la ruta del *Coll* quedó prácticamente desierta, sin tránsito alguno. Se arruinó el último propietario de la venta, un anciano medio francés, *Sa Cutrada*; le asaltó una fuerte depresión y se suicidó, pegándose un tiro con una escopeta.

Sóller

Antes de llegar al pueblo de Sóller, nos deteníamos a visitar, al final de la carretera de *Valldemossa*, el taller de un conocido ceramista, *Luis Castaldo*. Penetrábamos en su remozada casa antigua, de

payés, con la chimenea de su horno artesanal siempre humeante. Charlábamos con “Luis” y su mujer “Bel”. Admirábamos los cacharros de gres que se exhibían en grandes estanterías blancas. Recipientes de formas elementales y poéticas. En los que, al decir de Camilo José Cela, latía la huella divina, ancestral, del alfarero. El oficio de Dios, cuando creó, modelando en barro, a su imagen y semejanza, la figura del primer hombre.

Luego, entrábamos en la ciudad de Sóller, silenciosa, con su gran plaza y la iglesia, de fachada extraña, obra del arquitecto catalán Juan Rubió Bellver, apasionado discípulo de Gaudí, que la edificó en 1912.

Y, al fin, arribamos a la Estación Naval, tan activa durante la Guerra Civil y casi totalmente desmantelada hoy.

La Estación Naval

La *Estación Naval de Sóller* se llamó, en sus principios, *Base de aprovisionamiento Sóller*. Se construyó el 14 de abril de 1937, en plena Guerra Civil, y fue su primer Jefe don Joaquín María Pery Junquera, entonces teniente de navío, que llegaría a ser, ya almirante, el último Ministro de Marina, y a quien conocí a bordo del buque-escuela *Juan Sebastián de Elcano*.

En aquella *Base* se escondieron los submarinos *General Mola*, el antiguo *Archimede*, y *General Sanjurjo*, ex-*Torricelli*, que eran gemelos y de procedencia italiana. Operaban en el Mediterráneo hundiendo a los barcos mercantes extranjeros que pretendían abastecer a los republicanos.

El *General Sanjurjo* fue mandado, primero, por el capitán de corbeta Pedro Suances. Y luego, por el teniente de navío Luis Carrero Blanco. Hundió, entre otros, al buque inglés *Endymion*, que transportaba carbón a Cartagena, el 31 de enero de 1938, a la altura del cabo Tiñoso.

El *General Mola*, a su vez, echó a pique ese mismo día, al carguero holandés *Hanneh*, en las cercanías del cabo de San Antonio.

Por los años 40 estos dos submarinos pasaron a depender de la *Base de Submarinos de Cartagena* y fueron al fin dados de baja de la Armada el año 1959.

Hubo también otros buques de guerra y auxiliares en el Puerto de Sóller por aquellos años: el torpedero nº 17, un remolcador, la lancha del práctico.

En 1941 se convierte en *Escuela de Armas Submarinas “Bustamante”*. Dos años más tarde se la denomina *Estación Naval de Sóller*. Tiene una dotación de 460 marineros, una compañía de Infantería de Marina de 150 individuos, la *Escuela de Armas Submarinas* que, con sus alumnos, alcanza la cifra de 200 hombres.

En su *Enfermería* se instala la primera cámara hiperbárica que existió en Mallorca para el tratamiento precoz de los accidentes ocurridos durante la práctica de actividades subacuáticas. Es de fabricación inglesa y procede del desguace del buque de salvamento, *Alhucemas*. En 1973 fue trasladada a la *Estación Naval de Porto-Pi*. El médico de la Armada José Tomás Monserrat, el popular “metge” de la Base, utilizó, con éxito, esta cámara en repetidas ocasiones.

El destructor *Almirante Miranda*, junto con los también destructores *Velasco* y *Huesca*, permanecieron en los muelles de la *Estación Naval* hasta 1969. Fecha en la que fueron llevados, asimismo, a Cartagena y dados de baja.

En 1971 se traslada la *Escuela de Armas Submarinas* a Cartagena y se desmonta la *Estación*, que se llamará a partir del 12 de marzo de 1973, *Destacamento Naval de Sóller*, con una dotación mínima de 13 marineros, 3 suboficiales, 2 maestros de Arsenal y un Jefe, el capitán de fragata de la Reserva Naval Activa, don Miguel Bosch Flexas.

Adornan el *Destacamento* viejas minas de orinque, cabezas de torpedo de ejercicio, paravanes, y se conservan, más o menos cubiertos, los raíles del tren que transportaba a la *Escuela de Armas Submarinas*, material de guerra desde Palma de Mallorca; minas, torpedos, carbón. Perdura el antiguo edificio de la Residencia de Jefes y Oficiales de la Armada, en lo que fuera hotel *Costa Brava*. Más lejos, hacia la montaña, estaba otro hotel, el *Torremar* y la casa de un cura muy adicto al Movimiento Nacional.

Desapareció el "xalet del Port", pero perdura la vieja fuente, de 1905, que abastece al *Destacamento* de agua potable de la Font des Uets.

Las campanas de la iglesia de la parroquia de Sant Ramon de Penyafort, fueron fundidas con el bronce de las máquinas de los torpedos W. Y en los bancos del templo figuran, todavía, los nombres de los antiguos barcos de guerra, varios desaparecidos jefes de la Armada y diversos personajes de Sóller.

Georges Bernanos

También se conserva en el Puerto de Sóller el recuerdo del polémico y famoso escritor francés Georges Bernanos. En un extremo de la playa de Es Repic nos encontramos una fuente con una lápida que rememora la corta estancia del novelista católico en este lugar.

Bernanos, su mujer, Jeanne, sus tres hijos varones, Yves, Michel, Jean-Loup, y sus tres hijas, Chantal, Claude y Dominique, llegaron a Sóller el 8 de octubre de 1934. Alquilaron una casa grande, la villa *Mar y Roca* (que aún se conserva, renovada), por 130 pesetas al mes. Cantidad que resultaba elevada para la época en Mallorca, pero que les pareció a la tribu, más bien "horda", de los Bernanos, económica. Además, la comida era muy barata y pudieron saciarse de pescado, cordero, legumbres, frutas. Georges estaba escri-

biendo por aquellos días una novela policiaca: *Un crime*.

Pronto, al cabo de un mes, se trasladaron todos a Palma. Tomaron primero el tranvía eléctrico y luego el pequeño tren que ya unía el "bourg" de Sóller con la capital de la Isla de Mallorca. Alquilaron sucesivos pisos en el barrio del Terreno. En uno de ellos les sorprendió la Guerra Civil. Y, pese de sus ideas conservadoras y profunda religiosidad y de que su primogénito, Yves, fuera falangista y estuviera adscrito al grupo de los fanáticos asesinos *Dragones de la Muerte*, se distanció enseguida de la ideología de la Cruzada. Sobreponiéndose a sus tremendas dificultades económicas, a la turbulenta vida de sus hijos, Georges Bernanos escribía como un forzado en un café del paseo del Borne de Palma, artículos y más artículos de prensa. Amén de varias novelas: *Journal d'un curé de campagne*, *Monsieur Ouvine*, *Nouvelle histoire de Mouchette*, *Vie de Jésus*. Y sobre todo, *Les Grands Cimitières sous la lune*, obra que sería publicada en París en abril de 1938 y constituyó una dura diatriba contra la represión franquista en Mallorca. El panfleto obtuvo un éxito enorme.

María Teresa León y Rafael Alberti

Cuatro años antes, en 1930, habían pasado también una temporada en el Puerto de Sóller una pareja de enamorados escritores: María Teresa León y Rafael Alberti.

Era ella una mujer muy bella, rubia, de ojos verdes, pasional. Casada, con hijos. Y él un joven y prometedor poeta gaditano, con aficiones pictóricas; tuberculoso.

María Teresa describirá, tiempo después, en un emotivo libro, *Memorias de la melancolía*, los días felices que vivieron en *Es Port*.

Estuvieron alojados en una pensión, cerca del Puerto. Paseaban descalzos, por

las rocas, trepaban por las colinas cubiertas de olivos. Cogían naranjas. Contemplaban los viejos barcos de vela, *pailebots*, *xabecs*, *llauts*, *falutxos*, *goletes*, que cabeceaban en la bahía con los mástiles y las jarcias repletos de pájaros.

¡Dulce mar!, ¡Dulce mar! Recuerda, emocionada, María Teresa.

Dos veranos más tarde, en 1936, Rafael y María Teresa arriban de nuevo a las Islas Baleares, esta vez a Ibiza. Les sorprenderá en ella el inicio de la Guerra Civil. Vivieron en un molino, el *Molí de Socarrat*, que tenía un velamen herrumbroso y se erigía en lo alto de un alcor. Desde sus ventanas se columbraba el mar latino, de un azul milenario; la arena de las calas, los algarrobos, los almendros, los pinos girasoles, los retorcidos geranios rojos de la ribera. Les despertaba, cada mañana, la luz de la aurora.

Un día la Guardia Civil fue a buscarlos. Se esconden en una frondosa higuera. Luego, huyen al monte, al *Pino*. Unos camaradas del Partido les ayudan y sobreviven veinte días angustiosos. Hasta que les liberan las huestes del capitán Bayo. Retornan a Madrid.

María Teresa murió muy anciana, a los 84 años, sumergida en las densas nieblas del mal de Alzheimer. Mas, en el fondo de sus verdes pupilas adormiladas, tal vez persistiera la imagen lejana de aquel puertecillo de Sóller: el primer escenario de su larga y apasionada aventura amorosa con Rafael Alberti.

Alberto Insúa y Renée

Un testimonio casi olvidado de la estancia en el Puerto de Sóller de otra pareja de literatos enamorados, es el que nos ofrece en sus libros de *Memorias*, Alberto Insúa.

Insúa fue un escritor muy famoso del primer tercio de nuestro siglo. Cuenta en su haber con una serie de novelas con cierto matiz erótico al par que romántico.

Entre ellas, *Las flechas del amor*, *El negro que tenía el alma blanca*, *Las fronteras de la pasión*.

Antes de la Primera Guerra Mundial, hacia 1911, vivió en París, por cuenta de la editorial "Renacimiento" y como corresponsal de algún periódico de Madrid. Y conoció en la antigua Lutecia a Renée Lafont, culta hispanista y traductora de las obras de Blasco Ibañez.

Renée era soltera, treintona, de ideas progresistas, delgada, los ojos negros, rasgados, la boca grande y triste; una nariz descomunal que la "descomponía el rostro". Mujer francesa, "romanesque", inteligentísima, conocía a la perfección varios idiomas, amén del suyo propio; el alemán, inglés, italiano, español, griego antiguo y latín clásico. Renée estaba enamorada de Vicente Blasco Ibañez y había sido la amante frustrada de Jorge Rodenbach, el poeta belga muerto hacía unos años, autor del célebre libro, *Brujas la muerta*.

Vivía Renée con sus padres en una vieja casa del Barrio Latino, en la colina de Santa Genoveva, detrás del Partenón, en la calle del Cardenal Lemoine.

El padre, monsieur Charles Lafont, era profesor de Retórica en el Liceo Henri IV y acérrimo hispanista. El piso de los Lafont estaba repleto de muebles raros y, sobre todo, de libros. Los variopintos volúmenes llenaban las paredes de pasillos y alcobas y se amontonaban, desordenados, polvorientos, en la mesa, sillón, sillas y la raída alfombra del despacho.

Alberto, cuando conoció a Renée, estaba ya casado y tenía dos hijos. Aún era muy joven, poco más de veinte años. Moreno, algo obeso, ambicioso, con un espíritu muy gallego; de naturaleza sensual, quizás debida a la sangre cubana heredada de su madre. Se encaprichó enseguida de la erudita Renée. Y ésta cedió a sus requerimientos.

Alberto y Renée hicieron tres viajes juntos al extranjero. El primero a Inglaterra, el segundo a Bélgica y el tercero a la Isla de Mallorca, en el verano de 1913.

Dejó Insúa a su mujer y a sus hijos instalados en El Escorial y él se marchó en tren a Barcelona, donde le esperaban Renée y un curioso matrimonio de pintores franceses, monsieur y madame Poulet. El señor Poulet era un hombre callado, con mucho dinero, que se llamaba André pero era conocido por *Dedé*. Madame Poulet había sido una asidua y complaciente musa en los estudios de Montmartre. Se la conocía, a su vez, por *Gegé*, diminutivo de Germaine.

Renée Lafont iba a la Roqueta dispuesta a escribir un libro que titularía, *Un verano en Mallorca*, réplica al celeberrimo de George Sand, *Un hiver à Majorque*.

Alberto Insúa se prestó gustoso a desempeñar un imaginario papel de Chopin. Y, siempre estudioso, tomó antes muchos apuntes acerca de la Isla de la Calma, así calificada por Santiago Rusiñol.

Las dos parejas, los Poulet y los Insúa, embarcaron rumbo a Mallorca en un mercante naranjero consignado al Puerto de Sóller. En la primera mitad del siglo XX hubo un intenso tránsito de barcos cargados de naranjas, que iban de Sóller a Cataluña y el Sur de Francia, la Nouvelle, Cette, Marsella, Aigüamortes, Port Vendre, Agde, Cannes y Niza.

El barco que transportó a los "franceses", no disponía más que de un sólo camarote, que el capitán, galantemente, ofreció a Renée y Germaine. Pero éstas rehusaron. No quisieron separarse de sus hombres. Decidieron pasar la noche en cubierta, a la "belle étoile". Renée y *Gegé* fumaron sin cesar, charlaron durante mucho rato, hasta que *Gegé* se durmió pegada a un adormilado *Dedé*. Renée propuso a Alberto tomar sucesivas tazas de café, para desvelarse. Mas también acabó durmiéndose, sentada en una silla. Alberto, asimismo, fue vencido por el sueño, apoyada la cabeza en un cesto vacío que había contenido limones.

Cuando el sol despertó a los cuatro viajeros se columbraba en el horizonte la

costa violácea de Mallorca. Y, muy pronto, se divisó la bocana del Puerto de Sóller, con sus dos faros, el de la Punta Grossa de Muleta y el de Sa Creu.

Al atracar en el moll de la Riba, o de Fora, pudieron ver el Pi de Marisol y el próximo y pequeño oratorio de Sant Ramon de Penyafort, de estilo neoclásico, edificado en el viejo barrio de pescadores, con su ábside y espadaña.

Cuenta la leyenda que, en *Es Port*, en 1232, Sant Ramon de Penyafort recriminó al rey don Jaime I sus adúlteros amores con doña Berenguela. Enfadado el monarca ordenó a todos sus navíos no dejaran embarcar al religioso. Ramon se subió a una roca, imploró la ayuda del Cielo, arrojó su capa al mar y sobre ella arribó a Barcelona, donde fue recibido, entusiastamente, por numerosos pescadores.

Algo más lejos del oratorio se halla el monasterio de Santa Catalina d'Alexandria, levantado sobre una loma. Para ascender hasta él hay que atravesar, trabajosamente, las callejas del vetusto barrio de marineros.

En lontananza se recorta en el intenso azul del cielo, la silueta de la sierra del Teix.

La previsora Renée había alquilado una "torre" destartalada, inhabitable, mas que disponía de una casa próxima de espaciosas habitaciones. Se ascendía hasta la posesión por "un senderillo de guijarros y arena gruesa, que ondulaba entre naranjos, algarrobos y olivos". La terraza de la finca de veraneo, con su balustrada, es tal vez, la misma que hoy se conserva en la Residencia de Jefes y Oficiales del Destacamento Naval. Más distante estaban el hotel Terramar y Sa Torre Picada, y la Batería, y *es Bufador*.

Alternativamente atracaban en el muelle los vapores correos de la *Compañía de Navegación Sollerense*, *María Mercedes*, *Villa Sóller*. (El *Villa de Sóller* fue torpedeado por un submarino alemán, frente a las costas de Francia, durante la Primera Guerra Mundial).

Dedé y Gegé se pusieron de inmediato a pintar el paisaje. Renée y Alberto a escribir y recorrer la Isla siguiendo los itinerarios clásicos señalados por Rusiñol y Rubén Darío.

Renée y *Gegé* tomaban el sol, desnudas, en la terraza. Acabaron tan bronceadas que parecían mulatas. *Gegé* al final del verano, estaba embarazada.

Renée terminó su proyectado libro, que no llegó a publicarse como tal, sino cual fragmentos de un folletín, en una revista de poca divulgación.

Los Poulet exhibieron sus cuadros en París, y tuvieron un gran éxito de venta, sobre todo *Gegé* que era muy creativa en sus lienzos.

A monsieur Poulet lo mataron en el frente de los Vosgos en 1916. Su esposa también falleció, al poco, en 1918, víctima de la "gripe española". Del hijo de ambos, el pequeño Raymond, llamado así por haber sido engendrado en Mallorca, cuna de Ramon Llull, bajo el sol afrodisíaco del Puerto de Sóller, no hemos podido saber nada, qué suerte le deparó el Destino.

Alberto Insúa y Renée Lafont mantuvieron sus ilícitas relaciones amorosas dos lustros más. Hasta que les llegó el inevitable desamor.

Santiago Rusiñol

Santiago Rusiñol fue un gran panegirista del Puerto de Sóller. El adinerado, bohemio, pintor, dramaturgo y escritor catalán, vino a Mallorca, por vez primera, en los últimos años del siglo XIX. Dio a la imprenta su archiconocido libro, *La Isla de la Calma*, en 1922. En el que afirma que, "acaso la calma mayor de la Isla y de esta tierra de la calma, es el venturoso puerto de Sóller".

Un puerto para descansar, en su vejez, los capitanes de goleta. Donde él quisiera disfrutar de los años de su ancianidad. Los laúdes son siempre blancos, no sue-

nan las sirenas; porque el Puerto de Sóller, "no quiere ruidos, ni el mar quiere olas, ni los hombres gritos". Es un puerto de gente tranquila. El mejor sitio de convalecencia e internada de los barcos averiados. Un lugar idóneo para practicar el deporte de la pesca con caña, mientras las mujeres zurcen la redes de pesca al lado de un ancla oxidada por los años, y, por la noche, el faro lanza sus periódicos destellos y suena, a veces, el sonido de un acordeón, lejano e insomne.

Santiago Rusiñol fue testigo de la inauguración de *Es tren de Sóller*, el día 16 de abril de 1912. Un acto solemne. En la estación de Sóller bendijo la máquina y los vagones, el señor obispo de la diócesis, el *bisbe* Campins. Pronunciaron sendos discursos, el gobernador civil, sr. de la Serna, el alcalde de Palma, don Antonio Pou, el diputado don José Valenzuela, el senador marqués de la Torre, don Jerónimo Estrada, el ingeniero Garau y, al final, se dirigió al numeroso público, en catalán, "nuestra lengua", el pintor y escritor, Santiago Rusiñol.

Este tren constituyó una revolución en su época. Era "el tren de la modernidad", que permitía prescindir, al fin, casi totalmente, del camino del Coll. Partía de la *gare* de Palma, con sus amplios andenes, la gran marquesina, unas verjas artísticas que recordaban, al decir de los muchos sollerinses afrancesados, la maravilla de ingeniería de la Tour Eiffel. El airoso viaducto de Montreals, los trece túneles; el "túnel gros", de 2.000 metros de longitud, el "túnel de la S"...

Don Miguel de Unamuno y otros viajeros

Poco después, en 1916, en plena Primera Guerra Mundial, don Miguel de Unamuno y Jugo estuvo también en Mallorca. Y se llegó al puerto de Sóller. Le pareció Sóller "como una isla dentro de la Isla". Y, su puerto, "un puertecillo apacible

y soñador, al que apechugan las montañas que desde lo más alto de sus márgenes parecen cerrar a la vista su entrada, un lago". Abunda en la idea de Rusiñol de que, "los barcos allí deben olvidarse que tienen que salir, pues es como un retiro".

Al estar Sóller cerrado al resto de la Isla por las montañas, piensa que se abre solamente al mar. Por él tienen que buscar los "sollerines", su destino. Y se van al Mediodía de Francia, y a toda Europa, a vender sus frutos, a pregonar sus naranjas:

¡Oranges! ¡Oranges de Sóller!

Ya la sabiduría popular había bautizado a Sóller como "S'Olla" y al valle de su nombre, por el "Vall dels emigrants".

Es comprensible que, en nuestros días, cuando el tren de Sóller es únicamente una emocionante reliquia turística, nos sintamos seducidos por las ventajas de la rápida ruta abierta por el Túnel. Y nos resignemos a la caótica circulación de tantos automóviles y tantos grandes autobuses. Y aceptemos la condena de la presencia de múltiples barcos que transportan pasajeros internacionales, fondeados en su bahía. Nos hemos acostumbrado a ver en sus calles, rebosantes de tiendas de "souvenirs", a múltiples turistas alemanes, japoneses y, sobre todo, franceses. Es imposible imaginarse el antiguo, sosegado, silencioso, *Es Port*. Y menos concebir el calvario que suponía acceder a él durante el siglo XIX, atravesando, en galera o diligencia, las estrechas revueltas del *Coll*.

Pero tenemos constancia fiel de aquellas pretéritas circunstancias merced a las relaciones de varios escritores decimonónicos. Por ejemplo, Laurens en *Souvenirs d'un voyage d'art à l'île de Majorque*, escrito en 1840. Wood, *Letters from Mallorca*, publicada en 1836. Pangenstecher, *La Isla de Mallorca*, en 1867. Vuillier, *Voyage aux Illes Baléares*, en 1890, y *Les illes oubliées*, en 1893.

Todos ellos calificaron de *Jardín de las Hespérides* al ubérrimo valle de Sóller. Exageraron sus excelencias. J.B. Laurens, por ejemplo, en sus *Recuerdos*, cuenta que, ha visto árboles con una carga de frutos de hasta dos mil cincuenta naranjas. E hizo cortar de una parra un racimo de uvas que pesaba más de veinte libras. Incluso el incómodo camino en carro de Sóller al Puerto, hora y media, le parecía agradable.

Otra referencia, poco conocida, de un viaje a Mallorca es la de Crawford Flitch. A principios de nuestro siglo, en 1911, un amigo de Unamuno, el escritor británico Crawford Flitch, traductor al inglés de la obra de don Miguel, *Del sentimiento trágico de la vida*, publicó en Londres un libro titulado, *Mediterranean Moods*. Curioso diario de un viaje a Mallorca, Ibiza y Cerdeña.

Crawford Flitch recorrió Mallorca a lomos de una mula llamada Conchita, y acompañado por un tal *Pepe* como rodrigón.

En este diario se dedica un extenso capítulo a Sóller y su Puerto. Con el libro se presentó Crawford a Unamuno en Salamanca. Don Miguel tomó buena nota de los humorísticos comentarios que, sobre Mallorca, hacía su "amigo del alma", que así calificaba a Flitch el Rector, en su ensayo, *De Fuerteventura a París*.

Tampoco dejemos caer en el desván del olvido las descripciones geográficas e históricas de Furió, Piferrer, José M^a Quadrado, de Sóller y su Puerto. Ni desdeñemos el erudito tratado del Archiduque Luis Salvador en *Die Balearem*.

Su alteza Imperial y Real, en su primer viaje a Mallorca, en 1866, cuando sólo se presentaba como el conde de Neudorf, con su ya inseparable mentor, don Francisco Manuel de los Herreros, estuvo en el Puerto de Sóller.

Volvería en otras ocasiones. En una de ellas, mucho después, propietario al fin de Miramar, se alojó en el edificio modernis-

ta, *el xalet del Port*. Años antes, el 19 de junio de 1873, su barco, el *Nixe*, atracó en *Es Port*. Venía el yate de Fiume, Bona, Bugía, había atravesado el estrecho de la Dragonera, avistado Miramar, y arribó, muy de mañana, al Puerto de Sóller. Donde le esperaban Herreros, el cónsul y Vives, quienes embarcaron de inmediato.

El complaciente y servil Antonio Vives se turbó mucho al conocer, a bordo, a un joven de belleza clásica, perfecta; rubio, de aspecto “muy delicado”, Wlatislau Vyborni. Que se hallaba mareado por los vaivenes de la navegación.

Vyborni fue el trágico y gran amor homosexual del “Archiduque Errante”.

Poetas y Pintores

Los poetas clásicos mallorquines, Costa y Llobera, Juan Alcover, Miguel de los Santos Oliver, Gabriel Alomar, Lorenzo Riber, Miguel Ferrá, Miguel Frontera, Guillermo Colom, atraídos por la grandiosidad de la costa Norte de Mallorca, no se detienen a considerar la recóndita belleza del Puerto de Sóller.

Solamente en la posguerra, Jaime Vidal Alcover en su libro, *Dos viatges per mar, La volta a l'illa en llaüt*, presenta cinco poemas dedicados, también, al paisaje de la costa norte, mas titula el segundo, *Del Port d'Andraitx al Port de Sóller*. Y, el tercero, específicamente, el *Port de Sóller*. Consta éste de dos partes: *Entrada y Tors a la vorera*. Que recuerdan la simbología de los poemas del malogrado Bartolomé Rosselló-Porcel.

Comienza así la Entrada:

*Aquí verdegem
com a una terra promesa,
el llaüt que ara ens hi mena
potser no en sorti llaüt.*

Los pintores, a su vez, tampoco han sido proclives a inmortalizar con sus pinceles el panorama marítimo del Puerto de Sóller. Fueron, y son, más afines a seguir

la Escuela de Pollensa, iniciada por Hermenegildo Anglada Camarasa y Tito Cittadini, y la de Deià, con sus pontífices Antonio Ribas, Joaquín Mir, el grupo Deu des Teix.

Sóller aunque la afluencia de pintores fue masiva, no ha creado una escuela propia y diferenciada. Una pléyade de artistas pintó, sobre todo, sus montañas cercanas: Cristóbal Pizá, Antonio Gelabert, Lorenzo Cerdá, José Castellanas, José Puigdemogolas.

Santiago Rusiñol, Joaquín Mir, William Degouve, Eliseo Maifren, apenas han reflejado en sus óleos el Puerto de Sóller. Erwin Hubwert lo plasmó, en cambio, en varias minuciosas acuarelas. Y en nuestros días, Lucas Berendsen y Daniel Codorniu, han pintado el Puerto de Sóller, y sus cuadros han sido reproducidos, profusamente, en comerciales tarjetas postales.

Un pintor tan vinculado al paisaje de su tierra natal como Bernardino Celiá, tampoco ha prestado demasiada atención al mar; ni al *Port*. Quizás porque le inspirara poco o temiera caer en el amaneramiento de un arte denominado en el “argot” profesional, “de colección de postales del escudo de oro”. Bernardino Celiá Colón, durante cerca de veinte años, dibujó *Sa Calobra*. Vivía en una casa de *El Caserío, Ca'n Pinya*, que tenía un emparrado en su fachada de piedra. Pintó también el *Torrent de Pareis*, el impresionante escenario en el que ha cantado muchos veranos el coro de la *Capella Mallorquina*, acontecimiento musical organizado por el pintor catalán Josep Coll Bardoleit.

Otro famoso artista, Joaquín Mir, vivió, asimismo, en *Sa Calobra*. Como un salvaje. En una choza de la que salía cada mañana muy temprano. A pintar, con su paleta de exaltados colores, los acantilados, los celajes, las aguas sosegadas de la costa; la variopinta vegetación de *El Torrent*. Unos lugares muy próximos al Puerto de Sóller, a los que se acede por el litoral siguiendo el sendero de Balitx.

El paisaje de Castilla es horizontal. El del *Torrent de Pareis* es vertical, con el cielo partido en dos por la desazón de los altos roquedales.

Mir y Celiá reflejan en su obra pictórica, *Sa Calobra* y el *Torrent*, con violencia. José Ventosa, por el contrario, retrata en sus lienzos el mismo paisaje con suave primor.

Nos gustaría poder conocer, algún día, los cuadros que pintaron, un verano, enfebrecidamente, del Puerto de Sóller y sus alrededores, monsieur y madame Poulet.

Coda

De aquel romántico, literario, *Port*, *Puerto de la Calma*, fugaz refugio de raros personajes, célebres parejas de enamorados, poetas, pintores, y una bélica y olvi-

dada Estación Naval, sólo perdura la memoria de un tiempo desvanecido definitivamente.

El sol rojo se hunde en el horizonte. Llega la noche, y la luna redonda:

*Lluna del port
L'aigua que brilla
sosté la quilla
del meu record.*

Siempre retornaremos al mar. "A la sombra del mar".

El mar del Puerto de Sóller es una balsa de aguas verdes y transparentes. Una mar quieta, feliz, al socaire del mistral y la tramontana. Sin la zozobra de los vientos atlánticos ni la angustia de las orillas por descubrir. Tal vez porque duerme en su seno la sabiduría antigua de Grecia y de Roma.

Compañeros desaparecidos

El doctor Bartolomé Cabrer Barbosa

José Tomás Monserrat

In memoriam

El pasado día 13 de noviembre, después de una larga enfermedad, sufrida con admirable resignación cristiana, la Dama del Alba se llevó al doctor Bartolomé Cabrer Barbosa.

Bartolomé Cabrer había nacido en Palma de Mallorca, el 19 de setiembre de 1943.

Después de estudiar Medicina en la Universidad de Barcelona (1961-1967),



obtuvo el grado de licenciado con la calificación de sobresaliente (1967).

Se doctoró con la tesis "Bioquímica de los líquidos pleurales y su valor diagnóstico" que le valió un sobresaliente cum laude por unanimidad, en 1976.

Especialista en Medicina Interna y en Aparato Respiratorio (1970).

Ocupó los puestos de médico residente (1968-1970) y médico adjunto (1972-1976) en la Clínica de Patología General del Hospital Clínico de Barcelona; Jefe de Sección (1976-1978) en la Residencia Sanitaria de Tortosa; Jefe de Servicio (1980-1982) y Jefe de Departamento de Medicina Interna (1982) del Hospital Son Dureta.

En su labor docente, hay que destacar que Bartolomé Cabrer fué profesor no numerario de la Facultad de Medicina de Barcelona, miembro de la Comisión Nacional de Docencia y profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería.

Fellow de la Interamerican Medical and Health Association.

Tras una fecunda etapa de labor asistencial, docente y de investigación científica sobre hepatología y enfermedades sistémicas, -recordemos que el doctor Cabrer publicó a título personal o en colaboración con destacados especialistas, -dieciocho trabajos sobre Patología Respiratoria, siete de Hepatología; cinco sobre Terapéutica; dieciocho relacionados con Enfermedades Sistémicas y tres sobre Patología Vasculat, tanto en Revistas científicas médicas españolas como extranjeras - y codirigió cuatro tesis doctorales.

Fue elegido Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Baleares, donde ingresó con el discurso "Geriatría. Una nueva especialidad" (1984). Pronunció el reglamentario parlamento inaugural del curso 1994, sobre "Doctor D. Pedro González Juan. Un científico mallorquín".

En la faceta político-sanitaria, conseguimos que fue nombrado Director General de Sanidad del Govern Balear (1991), Director de Serbasa (1992), Conseller de Sanidad y Seguridad Social en 1993, y, finalmente Director Provincial del Insalud.

Como director de la política sanitaria de las Islas, propició la transferencia de los Hospitales del Consell Insular de Mallorca, la creación de un contrato programa con el Insalud y otro para la acreditación docente para la formación de los mir.

En la vertiente social, en su etapa de Conseller, el doctor Cabrer Barbosa, desarrolló un Plan Autonómico de lucha contra la drogadicción, otro destinado a favorecer a las personas mayores; impulsó, además, la implantación voluntaria y generalizada, de la vacunación contra la hepatitis B.

Consiguió, finalmente, el ingreso de Baleares en el Instituto Europeo Interregional del Consumo y la puesta en marcha de los tribunales arbitrales sobre la materia en las Islas.

Persona de gran capacidad de trabajo, la Real Academia le debe, en gran parte, la satisfacción de poder ocupar la sede actual. Su ayuda generosa y su visión de futuro son deudas impagables por parte de la Corporación.

La aportación personal del Dr. Bartolomé Cabrer a la Real Academia fue su entusiasmo, su coherencia absoluta y su ejemplo.

Con la pérdida del amigo y compañero se ha ido una parte relevante, sustancial de la institución.

Descanse en paz.

Noticias

Real Academia Nacional de Medicina

Encuentro con las Academias Nacionales de Medicina Iberoamericanas, de Portugal y Reales Academias Españolas de Distrito

Madrid, 17-19 Nov. 1997

Hace exactamente cinco años, la Conferencia Anual del Club de Roma se celebró en Kuala Lumpur y más de ochenta cualificados representantes de treinta países de los cinco continentes se dieron cita para exponer sus inquietudes, compartir puntos de vista y sugerir alternativas a las nuevas condiciones de globalización y pluralismo cultural bajo el lema: "Para un mejor orden mundial". El tema Vo. de tal Conferencia trataba de la explosión demográfica, de cuya trascendencia no necesitamos hacer hoy una elocuente defensa, el solo hecho de encontrarnos reunidos en esta casa bajo la hospitalidad de la Real Academia Nacional de Medicina con objeto de tratar sobre "Superpoblación", ya nos indica con claridad el manifiesto acierto de tal convocatoria y la oportunidad del interés que vamos a dedicar a su estudio. Según palabras de Nicole Rosensihn, Presidente del citado Club, la supervivencia de la Humanidad está amenazada tanto por el crecimiento de la población como por los del desarrollo económico; una de las consecuencias de

estos efectos -la destrucción del medio ambiente natural- atrae más justificadamente la atención a nivel internacional que la otra amenaza, la constante superpoblación. Sin embargo la población es el principal factor de presiones sobre el medio ambiente y lleva al límite los recursos disponibles para el desarrollo.

Las cifras en 1992 contenían un mensaje aterrador, la población mundial había ya alcanzado los 5.400 millones y ha continuado creciendo a una media anual de 1,7 %, lo que supone un aumento de 90 millones al año, tardaremos pues 20 años en alcanzar la cifra de 8.000 millones, que se considera el límite máximo que puede soportar el sistema ecológico mundial, aún cuando expertos en alimentación señalen que se podrá dar de comer a una población de hasta 15.000 millones.

Los estudios demográficos de crecimiento se basan en escenarios regionales que una vez sumados dan cifras de población, así el Instituto Internacional de Análisis de Sistemas Aplicados (IIASA) de Laxemburgo (Austria) y la División de Población de las Naciones Unidas, son sus más exactos exponentes científicos.

Queda claro que las primeras manifestaciones del futuro desastre afectarán a los países más pobres del mundo, que poco aportan a la elevación de nivel de vida y también debemos manifestar claro es, que la Humanidad ha alcanzado una fase en la que la planificación familiar no es cosa a decidir por los individuos en base a ideas subjetivas, sino que debe ser universalista, si bien se nos antoja de una aceptación muy difícil de universal aceptación.

Superpoblación

Bajo este enunciado hemos asistido en Madrid, al Encuentro con las Academias Nacionales de Medicina Ibero-Americanas, de Portugal y Reales Academias Español-

las de Distrito, cuya organización, intención y hospitalidad, fueron de forma magistral y sabiamente asumidas por la Real Academia Nacional de Medicina de

España; aquí una justa y reverente inclinación hacia la humanidad y solvencia de su Presidente, Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán, al que en todo momento le cupo la onerosa misión, de atender y contentar a una grey formada por un centenar de sabios de todo pelaje o calvicie y de la que naturalmente me excluyo por obvios motivos de recato y autocrítica.

Si bien la convocatoria del Encuentro tenía por lema científico el título de esta crónica, subyacía en la misma el fervoroso deseo de acentuar las relaciones entre colegas de toda Iberoamérica y de la Península Ibera, aprovechando nuestra sintonía común idiomática -español y portugués-, en similitud a la manera de comprender la vida, la cultura, la religión y en fin de cuentas, el Hombre. Ambas facetas se complementaron de manera eficaz y educada.

En los días 17, 18 y 19 de noviembre y en sesiones de cinco horas cada mañana y tarde, fueron leídas, treinta y tres ponencias con estricto control de tiempo, que intercalaban autores centro y sudamericanos de quince países, con otros portugueses y españoles representantes de la Academia Nacional y la gran mayoría de las de Distrito. Al final de cada sesión se celebraba una Mesa Redonda para la discusión de los temas presentados en la misma y aportaciones de breve duración, que siempre fueron animadísimas y algunas hasta emocionantes.

Para mis menguadas dotes reporteriles y memoriales, es algo más que imposible una síntesis de la científica labor desarrollada en este Encuentro, la sola enumeración de los títulos de ponencias ensarragoso, pero el recuerdo de palabras que enraízan con superpoblación me sugiestiona: explosión demográfica, envejecimiento poblacional, geografía política, estadís-

tica, pirámides de población, desarrollo humano, natalidad y mortalidad, deforestación, educación sanitaria, ecología, neomaltusianismo, recursos energéticos y alimentarios, prospectiva humana para el siglo XXI, criterios, pesimista y positivo, las ONU, UNESCO, OMS, el Club de Roma, etc.

El rol que corresponde a la Medicina desde finales del siglo anterior hasta ahora mismo, en la realidad inflacionaria de la humanidad es de una categoría descollante, no somos los únicos pero sí seguramente los más influyentes, las investigaciones en ciencias básicas y las aplicadas a nuestra profesión, han dado más años a la vida aunque falte por concluir a la recíproca, dar más vida a los años. Nuestra responsabilidad no ha decrecido ni ha sido confinada, todo lo contrario, en Madrid las Academias hemos elaborado un diagnóstico muy preciso del crecimiento humano actual, casi matemático también en su futuro inmediato; igual se analizaron los factores determinantes de tal progresión, a pesar de ello no se estableció consideración alguna, ni mayoritaria y menos unánime de resolución inmediata del peliagudo problema.

Se calcula que la Humanidad lleva dos millones de años de existencia terrenal (insignificante cifra comparada con los cinco o diez mil millones de años, para la aparición del universo) en su evolución histórica, es muy probable que ésta sea la primera confrontación consciente de su intrínseco supercrecimiento, medios adecuados no le faltan para ello en la actualidad, una respuesta globalizadora a tal reto aún no aparece en lontananza, pero hay que tener esperanza, si no podemos nosotros lo conseguirán nuestros hijos o nuestros nietos, la Humanidad, el Hombre, ha batido marcas más dificultosas.

Santiago Forteza Forteza.

Indices 1997

Indice de artículos

- Antich, José Luis; Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares; 164.
- Bennassar, S.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la isla de Formentera; 51.
- Bergadá Garcia, Jaime; Regisro hospitalario de infartos agudos de miocardio en el hospital Son Dureta. Análisis comparativo con otros 32 hospitales españoles; 8.
- Bernardo Arroyo, M.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Bernardo, M.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Bonet, L.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Cabeza, E.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Calderón, E.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Capó, A.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Carrasco Cantos, José; Vacuna contra la tuberculosis. Su historia y controversia; 33.
- Casellas, A.; Citoprotección miocárdica. ¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?; 157.
- Comas Gallardo, F.; Hematoma abdominal secundario a sobredosificación de Warfarina; 105.
- Contreras Mas, Antonio; Francesc Ribalta, médico mallorquin de Benedicto XIII; 117.
- Editorial; Sesión Inugural del curso académico 1997; 5.
- Editorial; 79.
- Editorial; La ética médica del "fotomatón"; 137.
- Ferrer, M^a Jesús; Citoprotección miocárdica. ¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?; 157.
- Ferrer, V. A.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Ferrer Pérez, V.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Fiol Sala, Miguel; Registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en el Hospital Son Dureta. Análisis comparativo con otros 32 hospitales españoles; 8.
- Fiol, N.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Flores, I.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Forteza Forteza, Santiago; Superpoblación; 188.
- Forteza-Rey, J.; Hematoma abdominal secundario a sobredosificación de Warfarina; 105.
- Franco, Elena; Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares; 164.

- Garrido, C.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Gayà, J.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Gili Planas, M.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Gili, M.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Ginard, D.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Girona, Enrique; Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares; 164.
- Guijarro Ponce, José Andrés; Evolución histórica de los conocimientos sobre la mola hidatiforme; 171.
- Gutierrez Sanz-Gadea, A.; Leiomiomas fibrosos malignos: tumores infrecuentes renales; 80.
- Ibañez Gómez, Patricia; Medicina Balear, 1986-1995. Análisis Bibliométrico; 58.
- Leal, S.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Lima Comas, Catalina; Deu anys de D.P.C.A. a Mallorca; 100.
- Llompert, A.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Marrugat, Jaume; Registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en el hospital Son Dureta. Análisis comparativo con otros 32 hospitales españoles; 8.
- Martín-Calpena, Miguel; Registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en el hospital Son Dureta. Análisis comparativo con otros 32 hospitales españoles; 8.
- Martínez Meléndez, Salvador; Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego; 139.
- Martín Izard, Carmen; Reflexiones sobre el trabajo en equipo en instituciones psiquiátricas; 86.
- Mascaró, Martín; Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares; 164.
- Montaño, J.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Morey Molina, Antonio; Deu anys de D.P.C.A. a Mallorca; 100.
- Morey Molina, Antonio; Siglas en nefrología; 102.
- Mulet, Juana M.; Aplicaciones de la técnica PCR a la medicina; 93.
- Muñoz Vélez, D.; Leiomiomas fibrosos malignos: tumores infrecuentes renales; 80.
- Mus Manlleu, A.; Leiomiomas fibrosos malignos: tumores infrecuentes renales; 80.
- Obrador, A.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Ozonas Moragues, M.; Leiomiomas fibrosos malignos: tumores infrecuentes renales; 80.
- Pallarés Ferreres, Lucio; Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego; 139.
- Peris, Javier; Citoprotección miocárdica. ¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?; 157.
- Ramos Asensio, R.; Leiomiomas fibrosos malignos: tumores infrecuentes renales; 80.

- RebassaLull, M. J.; Leiomiocarcinoma e histiocitoma fibroso maligno: tumores infrecuentes renales; 80.
- Riera, J.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Roca Bennassar, M.; Prevalencia de trastornos mentales en población general de la Isla de Formentera evaluada mediante el schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN); 42.
- Roca, M.; Variables sociodemográficas y niveles de salud en población general: Un estudio en la Isla de Formentera; 51.
- Rodríguez Tejerina, José María; Los primeros años; 64.
- Rodríguez Tejerina, Jose Maria; Don Fernando Weyler y Laviña, general médico; 109.
- Rodríguez Tejerina, Jose Maria; Bartolomé Mestre Mestre, Académico; 126.
- Rodríguez Tejerina, José María; Aquel Puerto de Soller; 177.
- Salomón Sánchez, Antonio; Fenómeno de Raynaud, método diagnóstico y tratamiento con antagonistas del calcio de liberación prolongada. Ensayo clínico prospectivo a doble ciego; 139.
- Sansó, A.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Serdeño, Matilde; Uso del plasma fresco congelado para transfusión. Consumo en Baleares; 164.
- Serra Oliver, Cristobal; Reflexiones sobre el trabajo en equipo en instituciones psiquiátricas; 86.
- Tobajas Ruber, P.; Hematoma abdominal secundario a sobredosificación de Warfarina; 105.
- Tomás Monserrat, Josep; Bartolomé Mestre Mestre; 124.
- Tomás Monserrat, Josep; El Doctor Bartolomé Cabrer Barbosa; 186.
- Tomás Salvá, Macià; Medicina Balear, 1986-1995. Análisis Bibliométrico; 58.
- Tomás Salvà, Macià; Llorenç Villalonga, col·legiat núm. 408; 62.
- Torrens Darder, I.; Leiomiocarcinoma e histiocitoma fibroso maligno: tumores infrecuentes renales; 80.
- Vaquer, P.; Introducció a la prevalença de la colecistectomia a Mallorca; 29.
- Viader Farré, Carlos; Aplicaciones de la técnica PCR a la medicina; 93.
- Zabey, José M^a; Aplicaciones de la técnica PCR a la medicina; 93.

Índice de autores

- Antich, José Luis; 164.
- Bennassar, S.; 51.
- Bergadá Garcia, Jaime; 8.
- Bernardo Arroyo, M.; 42.
- Bernardo, M.; 51.
- Bonet, L.; 29.
- Cabeza, E.; 29.
- Calderón, E.; 51.
- Capó, A.; 51.
- Carrasco Cantos, José; 33.
- Casellas, A.; 157.
- Comas Gallardo, F.; 105.
- Contreras Mas, Antonio; 117.
- Editorial; 5, 79, 137.
- Ferrer, M^a Jesús; 157.
- Ferrer, V. A.; 51.
- Ferrer Perez, V.; 42.
- Fiol Sala, Miguel; 8.
- Fiol, N.; 51.
- Flores, I.; 42.
- Forteza Forteza, Santiago; 188.
- Forteza-Rey, J.; 105.
- Franco, Elena; 164.
- Garrido, C.; 29.

- Gayà, J.; 29.
 Gili Planas, M.; 42.
 Gili, M.; 51.
 Ginard, D.; 29.
 Girona, Enrique; 164.
 Guijarro Ponce, José Andrés; 171.
 Gutierrez Sanz-Gadea, A.; 80.
 Ibañez Gómez, Patricia; 58.
 Leal, S.; 42.
 Lima Comas, Catalina; 100.
 Llompart, A.; 8.
 Martín-Calpena, Miguel; 8.
 Martínez Meléndez, Salvador; 139.
 Martín Izard, Carmen; 86.
 Mascaró, Martín; 164.
 Montaña, J.; 42.
 Morey Molina, Antonio; 100.
 Morey Molina, Antonio; 102.
 Mulet, Juana M.; 93.
 Muñoz Vélez, D.; 80.
 Mus Manlleu, A.; 80.
 Obrador, A.; 29.
 Ozonas Moragues, M.; 80.
 Pallarés Ferreres, Lucio; 139.
 Peris, Javier; 157.
 Ramos Asensio, R.; 80.
 Rebassa Llull, M. J.; 80.
 Riera, J.; 29.
 Roca Bennassar, M.; 42.
 Roca, M.; 51.
 Rodríguez Tejerina, José Maria; 64, 109, 126, 177.
 Salomón Sánchez, Antonio; 139.
 Sansó, A.; 29.
 Serdeño, Matilde; 164.
 Serra Oliver, Cristóbal; 86.
 Tobajas Ruber, P.; 105.
 Tomás Monserrat, Josep; 186, 124.
 Tomás Salvá, Macià; 58, 62.
 Torrens Darder, I.; 80.
 Vaquer, P.; 29.
 Viader Farré, Carlos; 93.
 Zabey, José M^a; 93.

Índice de materias

- Aplicaciones PCR a la medicina; 93.
 Cabrer Barbosa, Bartolomé; 186.
 Colectomía en Mallorca; 29.
 Congreso en Madrid; 188.
 D.P.C.A. en Mallorca; 100.
 Ética médica; 137.
 Hematoma abdominal; 105.
 Infartos agudos de miocardio Hospital Son Dureta, 8.
 Leiomiomas; 80.
 Medicina Balear. Análisis bibliométrico; 58.
 Mestre Mestre, Bartolomé; 124.
 Mola hidatiforme, historia; 171.
 Primeros Años, 64.
 Raynaud. Fenómeno; 139.
 Ribalta, Francesc; 117.
 Sesión Inaugural Curso 1997; 5.
 Siglas nefrología; 102.
 Sóller, Puerto de; 177.
 Trabajo en equipo; 86.
 Transfusión plasma fresco; 164.
 Transtornos mentales Formentera, 42.
 Trimetazina y angina pectoris, 157.
 Vacunación contra la tuberculosis, 33.
 Variables sociales y nivel social en Formentera; 51.
 Villalonga, Llorenç; 62.
 Weyler y Laviña, general médico; 109.

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 - 07003 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 1997, 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 resumidos.

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

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 peptidos. **Aerobios gram positivos:** Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A), Streptococcus pneumoniae, estreptococos alfa-hemolíticos (Grupo viridans) y otros estreptococos, y Corynebacterium diptheriae. Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a la Eritromicina, incluyendo Streptococcus faecalis (enterococos) y la mayoría de las cepas estafilococos meticilin-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 parahaemolyticus, 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, 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), T. soplasmia gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocistis carinii, Mycobacterium avium, Campylobacter spp, 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). **Infección 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 evitarse 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 aparecieran 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 teoría de 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 glucuronido. **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 próstatas 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. **Período de validez.** El período 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 período 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 SOBRES 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

EN EL TRATAMIENTO DE LAS
INFECCIONES RESPIRATORIAS

ZITROMAX[®]

AZITROMICINA



3 DÍAS

DE ADMINISTRACIÓN

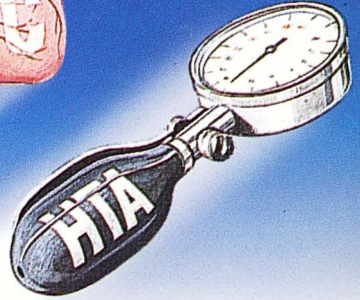
10 DÍAS

DE COBERTURA ANTIBIÓTICA

Con toda confianza

Pfizer **Mack**
División de Pfizer

© Marca registrada Pfizer Inc



Crijno[®]ren

Maleato de enalapril



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