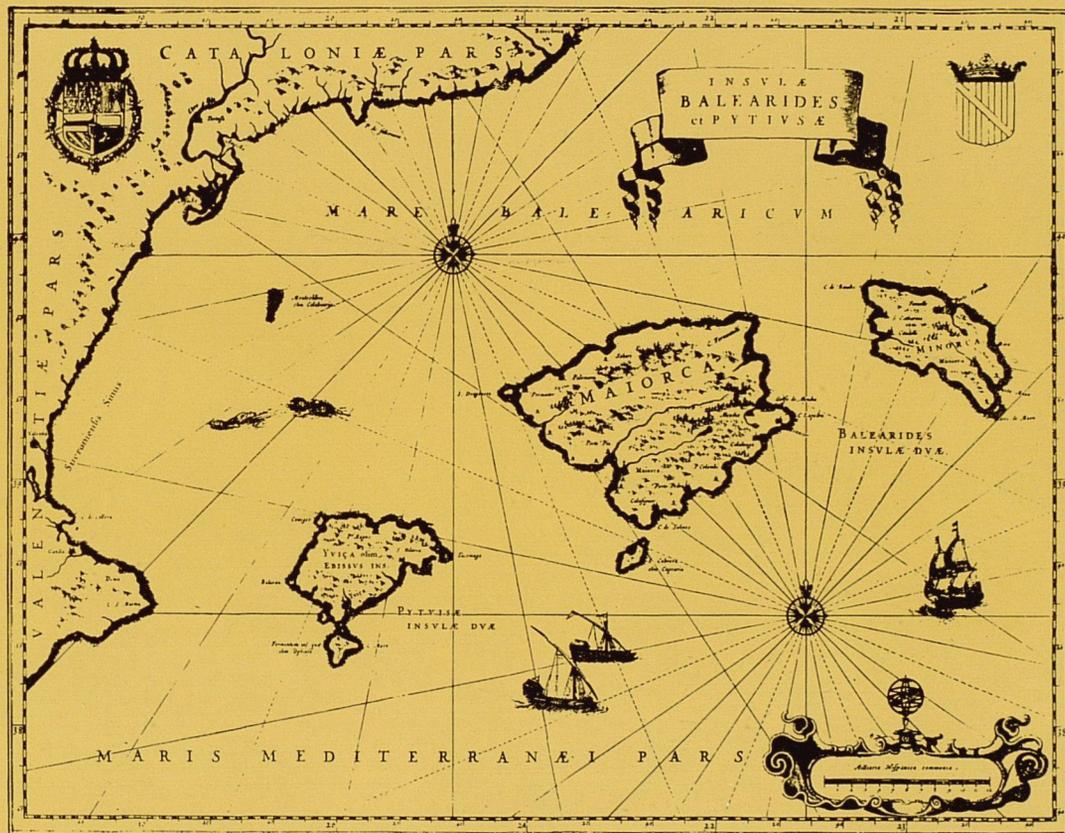


Medicina Balear

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 13, Número 3

Septiembre/Diciembre 1998

EN EL TRATAMIENTO DE LAS
INFECCIONES RESPIRATORIAS

ZITROMAX[®]

AZITROMICINA



3 DÍAS

DE ADMINISTRACIÓN

10 DÍAS

DE COBERTURA ANTIBIÓTICA

Con toda confianza



Mack
División de Pfizer

© Marca registrada Pfizer Inc

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

Volumen 13, Número 3

Septiembre/Diciembre 1998

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,
Macià Tomàs Salvà, Alvar Agustí García-Navarro.

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

Redacción:

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

ZITROMAX®

AZITROMICINA



Cápsulas - Suspensión - Sobres. (Vía oral). Composición cualitativa y cuantitativa: Cada cápsula contiene: Azitromicina (Dihidrato) 250 mg. Lactosa 151,55 mg. Cada 5 ml de suspensión reconstituida contienen: Azitromicina (Dihidrato) 200 mg. Sacarosa 3.870,8 mg. Cada sobre monodosis. Azitromicina (Dihidrato) 100 mg. Sacarosa 1.935,6 mg. Azitromicina (Dihidrato) 150 mg. Sacarosa 2.903,4 mg. Azitromicina (Dihidrato) 200 mg. Sacarosa 3.871,2 mg. Azitromicina (Dihidrato) 250 mg. Sacarosa 2.410,6 mg. **Datos clínicos. Actividad antibacteriana.** Azitromicina actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. **Aerobios gram positivos:** Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A), Streptococcus pneumoniae, estreptococos alfa-hemolíticos (Grupo viridans) y otros estreptococos, y Corynebacterium diphtheriae. Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a la Eritromicina, incluyendo Streptococcus faecalis (enterococos) y la mayoría de las cepas estafilococos 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, Pleisiomonas shigelloides. La actividad frente a Escherichia coli, Salmonella enteritidis, Salmonella typhi, Enterobacter spp., Aeromonas hydrophila y Klebsiella spp es variable y se deben hacer las correspondientes determinaciones de sensibilidad. Proteus spp., Serratia spp., Morganella spp. y Pseudomonas aeruginosa, son normalmente resistentes. **Anaerobios:** Bacteroides fragilis y especies afines, Clostridium perfringens, Peptococcus spp. y Peptostreptococcus spp., Fusobacterium necrophorum y Propionibacterium acnes. **Microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual:** Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, y Haemophilus ducreyi. **Otros microorganismos:** Borrelia burgdorferi (agente patógeno de la enfermedad de Lyme), Chlamydia pneumoniae (TWAR), Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium, Campylobacter spp. y Listeria monocytogenes. **Indicaciones terapéuticas. Infecciones del aparato respiratorio superior e inferior** (incluidas otitis media, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía), producidas por los gérmenes citados anteriormente, entre otros: S. pneumoniae, H. influenzae y parainfluenzae, B. catarrhalis. (La penicilina es el fármaco de primera elección en el tratamiento de faringitis originadas por Streptococcus pyogenes, incluyendo la profilaxis de la fiebre reumática). **Infecciones de la piel y tejidos blandos,** causadas entre otros por S. aureus, E. coli, Klebsiella spp., B. fragilis, Enterobacter spp. **Enfermedades de transmisión sexual:** infecciones genitales no complicadas producidas por Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae; dada la posología recomendada para estos procesos, deben excluirse las infecciones concomitantes por Treponema pallidum. **Posología y forma de administración. Adultos** (incluidos los pacientes ancianos): La dosis total es de 1,5 g, la cual debe ser administrada en forma de 500 mg (en una sola toma), al día durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, con una dosis de 500 mg el primer día, seguidos de 250 mg diarios del día 2 al 5. Para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual sensible, la dosis es de un gramo (cuatro cápsulas) tomado como dosis oral única. **Niños:** 10 mg/kg/día, administrados en una sola toma, durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada durante 5 días, administrando 10 mg/kg el primer día, para continuar con 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes. Cada dosis debe ser tomada como mínimo una hora antes de la comida o dos horas después de la misma. **Contraindicaciones.** Pacientes con historia de reacciones alérgicas a Azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La especialidad ZITROMAX (Azitromicina) cápsulas contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que 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 teórica posibilidad de un ergotismo, no se deben administrar simultáneamente ZITROMAX (Azitromicina) y derivados ergotámicos como cualquier antibiótico, debe mantenerse una atención permanente para detectar signos de crecimiento de microorganismos no sensibles, tales como hongos. No existen datos de seguridad de azitromicina en niños menores de 6 meses. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En los estudios realizados no se han detectado interacciones con teofilina, warfarina, carbamazepina y metilprednisolona. La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso concomitante con derivados ergotámicos (ver precauciones). Debe tenerse cuidado antes de administrarlo conjuntamente con ciclosporina. No se han observado interacciones con digoxina, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de una elevación de los niveles plasmáticos de esta última. En pacientes que reciben Azitromicina y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente. No se han observado interacciones con cimetidina. No se han observado efectos con significación estadística sobre los parámetros farmacocinéticos de zidovudina ni de su metabolito 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 próstata superan la CIM90 de los gérmenes patógenos habituales tras una dosis única de 500 mg. Aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, en su mayoría en las primeras 24 horas. Se han encontrado altas concentraciones de fármaco sin modificar en la bilis. **Datos preclínicos sobre seguridad.** En los estudios realizados con animales, se han observado grandes concentraciones de Azitromicina en los fagocitos. En los estudios animales a altas dosis, administrando concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se utilizarán en la práctica clínica, se ha visto que Azitromicina causa fosfolípidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas perceptibles. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de Azitromicina en humanos. **Incompatibilidades farmacéuticas.** Ninguna conocida. **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

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

SUMARIO

Editorial	Las fundaciones públicas sanitarias Macià Tomàs Salvà 129
Revisión	Malabsorción de lactosa D. Ginard, Ll. Bonet, A. Sapiña, A. Obrador 131
Revisión	Factores protectores de enfermedad cardiovascular M. Fullana, J. Forteza-Rey, M. Fiol 135
Revisión	Estructura de la actividad de extracción-trasplante. Centros en Baleares Isabel Ensenyat Antolí, Pedro Marsé Milla 143
Original	Medicina personalista o integral Miquel Munar Qués 147
Original	Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo M. Riesco Prieto, M. P. Sastre Alzamora 150
Original	El paper de l'endoscòpia en el maneig de la ingesta de càustics Ll. Bonet, A. Obrador 159
Ensayo	Recuerdos de infancia Jose M ^a Rodríguez Tejerina 164
Noticias	167
Índices 1998	168

Editorial

La fundaciones públicas sanitarias

Macià Tomàs Salvà

La realidad sanitaria europea viene marcada por una demanda que no para de crecer y absorbe inmediatamente cualquier nueva oferta. Esta oferta, por su parte, ofrece cada vez mayor calidad pero casi siempre con costos más elevados pues, lamentablemente, las innovaciones sanitarias no disminuyen los costes, sino que los incrementan. Los sistemas sanitarios continentales deben afrontar, asimismo, el envejecimiento de la población, la aparición de nuevas patologías y el aumento de las expectativas de los ciudadanos. De lo dicho se deduce, primero, que los aumentos incontrolados de la oferta -tanto más si no se encuentran plenamente justificados- generan déficits abusivos para la sociedad. La segunda consecuencia es que para las Administraciones debe ser un imperativo ético extraer el máximo provecho de las partidas presupuestarias que destinen a la sanidad, particularmente en tiempos de escasez de recursos, como los actuales.

Acuciadas por estas razones y con el objetivo de mejorar su eficiencia, durante la última década la mayoría de Comunidades Autónomas con sanidad transferida han creado o transformado hospitales en empresas autónomas. Cataluña fue pionera en dotar de autonomía a los hospitales de titularidad pública: 27 instituciones sanitarias de su red asistencial son hoy fundaciones, consorcios, concesiones administrativas o empresas públicas mientras que otros hospitales (Clínic, Sant Pau, Parc Taulí de Sabadell, etc.) son de fundaciones privadas sin ánimo de lucro. Galicia dispone de tres centros autónomos mientras que en Andalucía son dos y en Valencia se abrirá como concesión el hospital de Alcira.

Por su parte el Insalud tiene 73 hospitales propios, gestiona otras 9 y ha firmado convenios especiales con tres que disponen de gestión propia (Fundación Jiménez Díaz, Gregorio Marañón y Jove). en los últimos años ha creado como fundación el hospital de Manacor, que comparte con el de Alcorcón (Madrid) la experiencia novedosa en territorio Insalud en este sistema de autonomía sanitaria.

Fruto de un amplio consenso sobre la necesidad de dotar al sistema sanitario público de mecanismos de gestión empresarial que lo haga más eficiente, el Parlamento aprobó en 1997 una ley con el apoyo de PP, PSOE, CiU, PNV y CC que impulsaba la introducción de nuevas formas de gestión en la Sanidad. Para desarrollarla, a finales del pasado mes de noviembre, el Partido Popular presentó una enmienda a la Ley de Acompañamiento de los Presupuestos Generales que regula -con rango de ley- la posibilidad de que todos los hospitales y centros sanitarios dependientes del Insalud puedan convertirse en fundaciones públicas sanitarias, una figura jurídica de nueva creación cuyo contenido tiene como principal referente lo establecido en la propia enmienda.

Las principales ventajas de la nueva regulación son, para el Gobierno, que los hospitales y centros sanitarios podrán autogestionarse y evitar trámites burocráticos, pagar a tiempo a sus proveedores, disponer de presupuestos y tesorería propios y de capacidad de endeudamiento y, si la gestión se demuestra eficaz, obtener beneficios económicos con los que adquirir tecnología y mejorar los servicios. Todo ello ofreciendo las prestaciones sanitarias que tenga establecidas el Sistema Nacional de Salud. Sus cuentas estarán sometidas al control de la Intervención General del Estado y del Tribunal de Cuentas y dispondrán de un régimen jurídico especial, para que, siendo sociedades de derecho privado, su personal estatutario mantenga los derechos actuales.

Por su parte, las objeciones que destacan los grupos integrados en la Plataforma de la Defensa de la Sanidad Pública radican en que una legislación cuya redacción es tan

ambigua facilita la privatización de la Sanidad, propicia la selección de enfermos y la liquidación de patrimonio y permite externalizar la provisión de servicios mediante su subcontratación a empresas privadas. Además, la gestión ofrecida por intermediarios puede conducir a que los ahorros conseguidos no reviertan en la mejora de los servicios públicos de salud. Finalmente, señalan que la enmienda presentada en el Senado puede ser inconstitucional pues el Tribunal Constitucional declaró hace unos meses que esta ley sólo puede modificar normas que afecten a los ingresos o gastos del Estado.

El reparto de mayor peso es, acaso el que señala que el procedimiento empleado por el Gobierno impide el debate político en el Parlamento. No debemos olvidar que la reforma propuesta es la de mayor calado acometida

en el sistema sanitario público desde su creación y la sociedad en su conjunto no dispone aún de la información precisa sobre las nuevas formas de gestión en la sanidad.

Pocas instituciones son tan importantes en España como su sistema sanitario. Por eso en pocas materias está tan justificado que los partidos asienten una política general en materia de sanidad y que las discrepancias se centren en aspectos parciales. La viabilidad del sistema sanitario exige acometer sin dilación reformas substanciales que le doten de renovados criterios de gestión. Pero es preciso además, que aquellas se adopten disponiendo del mayor consenso posible e introduciendo las medidas de control necesarias a fin de asegurar que no puede afectarlo el núcleo de equidad y solidaridad que constituye la médula del sistema.

Revisión

Malabsorción de lactosa

D. Ginard, Ll. Bonet, A. Sapiña, A. Obrador (*)

La lactosa es un disacárido que se encuentra en la leche y en otros alimentos naturales y procesados. El intestino humano es incapaz de absorber la lactosa directamente. Precisa de la acción de una hidrolasa, la lactasa, situada en el borde en cepillo del enterocito, que divide la lactosa en glucosa y galactosa, que sí son absorbidas en el intestino delgado. Esta capacidad de digerir la lactosa existe en la infancia, pero se pierde en un porcentaje variable con la edad, causando su malabsorción (1).

La lactosa no hidrolizada ni absorbida en el intestino delgado, llega al colon donde se transforma en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) e hidrógeno (H₂) tras un proceso de fermentación llevado a cabo por la flora bacteriana anaerobia. Los AGCC son osmóticamente activos provocando la retención de sal y agua en la luz intestinal.

El déficit de lactasa provoca, tras la ingesta de lactosa, dolor, distensión abdominal por líquido y gas, acompañado de borborigmos y diarrea. Los síntomas debidos a la falta de absorción de la lactosa constituyen el síndrome de Intolerancia a la Lactosa (1,2). No obstante, el colon es capaz de absorber una pequeña cantidad de AGCC, lo que actúa como mecanismo compensador para mínimas cantidades de azúcares no absorbidos. El desarrollo de síntomas, en caso de malabsorción, sólo aparece cuando se ingieren cantidades de lactosa suficientes como para sobrepasar

estos mecanismos compensadores del colon, existiendo casos de malabsorción asintomáticos o subclínicos. Por ello es importante distinguir entre malabsorción e intolerancia (2). Además, los adultos "lactosa deficiente" suelen mantener entre un 10 y un 30% de actividad lactasa intestinal, lo que les permite la ingesta de pequeñas cantidades de lactosa sin provocar malabsorción, lo cual aparece al consumir cantidades mayores.

Existen varios métodos para estudiar la malabsorción de la lactosa. La determinación de los niveles intestinales de lactasa, obtenida mediante biopsia intestinal, tiene la limitación de que sólo estudia un punto determinado del tubo digestivo y de que se trata de una prueba invasiva. La medición de los incrementos de glucemia tras la administración de lactosa tiene tales tasas de falsos positivos y falsos negativos que la hacen inaceptables (3,4).

El test de aliento de Hidrógeno con lactosa (TAHL) es un test no invasivo, simple, rápido, con buena correlación con los niveles de lactasa, reproducible y útil para el cribaje de poblaciones amplias. Esta prueba se basa en el hecho de que la única fuente de H₂ en el organismo es la producida en el colon, a partir del catabolismo bacteriano de los hidratos de carbono (HC). La degradación de los HC endógenos explica la presencia de una pequeña cantidad de H₂ durante el ayuno, pero es la llegada de HC exógenos no hidrolizados al colon, donde son fermentados, lo que causa una producción importante de H₂. El 14% del H₂ producido es absorbido por la mucosa del colon y transportado por la sangre hasta el pulmón, donde es espirado. La cantidad espirada es igual a la cantidad absorbida por el intestino, siendo esta proporcional a la producción intestinal de este gas. Una elevación franca en el aire espirado de H₂ tras la ingesta de un HC nos indicará la malabsorción de esta sustancia y su llegada al colon donde es fermentada (5).

La cromatografía de gases es la técnica más utilizada para la estimación del H₂ espirado, sin embargo, han aparecido otros siste-

(*) Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

mas de semiconductores sensibles al H₂, como el Lactoscreen breath tester, más sencillos y con resultados superponibles a los de la cromatografía de gases. Para la realización del test es necesario no haber tomado antibióticos, no haber realizado exploraciones radiológicas o endoscópicas que utilicen contrastes baritados ni preparaciones colonicas durante los 15 días antes, estar en ayunas durante las 12 horas, realizar un enjuague bucal con clorhexidina y no fumar durante la prueba (6). La prueba consiste en la obtención de una muestra basal de aire espirado seguido de la administración de una solución de lactosa. Posteriormente se recogen muestras de aire espirado con intervalos de 15 a 20 minutos durante 3 horas. Mediante este método se define como "Malabsorción de Lactosa" el incremento de 20 partes por millón (ppm) del H₂ espirado durante la prueba (7,8) e indica un déficit de lactasa.

Un problema que se plantea a la hora de comparar diversos estudios es la dosis administrada de lactosa. La dosis convencional es de 50 gr al 20%, lo que equivale a un litro de leche, por ello, algunos autores han utilizado dosis menores o bien leche (9,10).

En el estudio de Leis et al el porcentaje de malabsorción entre los sujetos que presentaban malabsorción con 50 gr de lactosa (ó 2 gr/Kg de peso) era de 78,8 y 40,9% al repetir el test con 25 y 12,5 gr de lactosa respectivamente. Al repetir la prueba con leche (250 cc) sólo el 13,7% de las inicialmente positivas (50 gr) continuaban siendo patológicas (6). El consumo de un litro de leche no es frecuente y probablemente en el estudio de un paciente individual en la práctica clínica, en el que interesa conocer la relevancia de la malabsorción de lactosa en un contexto sintomático, convendrá utilizar cantidades más habituales de lactosa (12,5 gr equivalente a 250 cc de leche) o bien leche natural, lo que constituye el vehículo de lactosa más frecuente, con el fin de aumentar la especificidad (11). Sin embargo, cuando realizamos un estudio poblacional de malabsorción de lactosa precisamos que el test tenga una alta sensibilidad y que nuestros resultados puedan ser comparados con los estudios realiza-

dos por otros grupos, por lo que utilizaremos dosis mayores, aunque no sean de consumo habitual (25 ó 50 gr de lactosa (12)).

Cuando existe sobrecrecimiento bacteriano la producción de H₂ en el intestino delgado está aumentada, pudiendo obtener falsos positivos al analizar la prueba. Otras causas que pueden provocar falsos positivos son el fumar o dormir durante la prueba, ya que aumentan la producción de H₂. Para que se produzca la formación de H₂ con la llegada de Hc al colon es preciso la presencia de bacterias capaces de fermentar los HC con formación de H₂. Aproximadamente un 10% de personas no son capaces de excretar H₂ después de la administración de un HC no absorbible como la lactuosa, este grupo, junto con las causas que modifiquen el ecosistema intestinal, como algunos antibióticos o las diarreas graves, constituirá los falsos negativos.

Algunos autores han publicado diferentes resultados en la correlación entre malabsorción de lactosa mediante el TAHL y la intolerancia a la lactosa. Ladas et al, estudiando la población griega adulta, encontraron malabsorción de lactosa en el 75% de la muestra, de los cuales, un 95% presentaron síntomas durante la prueba. Del 25% sin malabsorción, sólo el 4,5% presentaron algún síntoma (4). En otro estudio realizado entre la población gallega de 3 a 85 años, por Leis et al, el porcentaje de sujetos con malabsorción sintomática fue del 54,3% (6). Se ha descrito una relación inversa entre la gravedad de la intolerancia a la lactosa y el tiempo de tránsito intestinal, siendo éste uno de los mayores determinantes de la inducción de síntomas (4).

Existen diferencias geográficas en la prevalencia de malabsorción de lactosa. Según hallazgos publicados se han establecido grupos étnicos o raciales de prevalencia. Un primer grupo de alta prevalencia (mayor del 90 %) que incluye a los Orientales y a los Americanos Nativos; otro grupo, de prevalencia moderada (60-70%), constituido por Negros Americanos, Judíos, Hispanos y la Europa Mediterránea; y un tercer grupo, de baja prevalencia (10-15%), entre las poblaciones

del Norte y Oeste de Europa y los Americanos de estos orígenes (10, 12, 13). No obstante estos datos no han sido confirmados por Di Palma et al que no encontraron que la herencia predijese la malabsorción de lactosa (3).

La causa de esta diferencia en la persistencia de la lactasa en adultos se ha intentado relacionar con las sociedades que tenían tradicionalmente animales domésticos, consumidores de una dieta basada en productos lácteos. Los individuos que presentaban una mutación en la pérdida genética de la capacidad de producir lactasa, se beneficiaban al tolerar la leche, lo que pudo constituir una ventaja selectiva (2, 14, 15). Se ha descartado que el consumo o ausencia de lactosa de la dieta modifique las tasas de lactasa (enzima no adaptable) (11, 12).

En España se han realizado pocos estudios epidemiológicos a gran escala para valorar la prevalencia de malabsorción de lactosa, aunque los datos de que disponemos sitúan a nuestro país en una zona intermedia. Las primeras referencias de malabsorción de lactosa aplicando técnicas de curva de glucemia capilar tras sobrecarga de lactosa fueron las de Peña et al (16), en 1971, con una prevalencia del 18,8% y Vázquez et al (17), en 1975, con el 14,8%. El primer estudio utilizando el TAHL apareció en 1987 con una prevalencia del 46,9% en niños (18). Escribano et al, realizaron un estudio en Huesca utilizando leche (250 ó 360 cc según la edad) con una prevalencia de malabsorción de 12% (15). Fernandez-Bañares et al estudiaron un

grupo de sujetos sanos, para compararlo con pacientes con colon irritable, con una tasa de malabsorción del 33 y el 52% respectivamente (19). En el estudio de Leis et al, realizado en Galicia entre 850 individuos de todas las edades, encontraron una prevalencia del 32,5% de malabsorción (6).

Dado que la prevalencia de la malabsorción de lactosa puede ser muy elevada, es importante valorar su repercusión clínica, ya que la eliminación total de los productos lácteos de la dieta priva al paciente de un alimento altamente nutritivo, lo cual puede tener consecuencias negativas, sobre todo en periodos de crecimiento. Solo deberemos limitar la ingesta de lácteos en el caso en que un paciente con malabsorción de lactosa presente sintomatología de intolerancia con la ingesta de leche o derivados y mejore tras la supresión. Como ya hemos apuntado, la mayoría de los individuos "Lactosa deficiente" mantienen una pequeña cantidad de lactasa, además de los mecanismos compensadores, que permiten tolerar pequeñas cantidades de lactosa (12, 13). Por ello creemos que la actitud a tomar ante un paciente con malabsorción de lactosa debe ser individualizada, en dependencia de su sintomatología, siendo raros los casos en que se precisa una supresión completa de la leche y derivados.

En pacientes con intolerancia a la lactosa puede utilizarse leche prehidrolizada o diferentes suplementos de lactasa exógena que al añadirse a la leche y derivados hidrolizan la lactosa, evitando los síntomas (1, 11).

Bibliografía

- 1.-Editorial. Lactose intolerance. Lancet 1991; 338:663-4.
- 2.-Fernández-Bañares F. Malabsorción de azúcares: síntomas funcionales intestinales tras la ingesta de lactosa, fructosa, sorbitol y mezclas de fructosa-sorbitol en adultos. Gastroenterología y Hepatología 1992; 15:462-8.
- 3.-Di Palma J; Narvaez R. Prediction of lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small

- bowel transit time with the severity of lactose intolerance. Gut 1982; 23:968-973.
- 5.-Fernández Bermejo M. Bases físicas del test del Hidrógeno. Gastrum 1998; 148:13-16.
- 6.-Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25:296-300.
- 7.-Lloid M, Olsen W. Specific mucosal protein deficiency states: In: Yamada T, de. Textbook of Gastro-

enterology. New York: JB Lippincott, 1991; 1520:-30.

8.-Narayan L, Treem W, Sullivan B, Burke G, Hyams. 10 ppm versus 20 ppm: A reappraisal of diagnostic criteria for breath hydrogen testing in children. *J. Am J Gastroenterol* 1994; 89:758-61.

9.-Sategna-Guidetti C, Cruto E, Capobianco P. Breath hydrogen excretion after lactose and whole milk ingestion. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(3):287-9.

10.-Ramkishan D, Bello H, Warren A, Brown G. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race and sex. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1519-24.

11.-Suarez F, Savaiano D, Levitt M. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333:1-4.

12.-Yap Y, Berris B, Yong J, Math M, Chu M, Miller D, Pollard A. Lactase deficiency in Singapore-born and Canadian-born Chinese. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1085-8.

13.-Fernández Salazar L. Deficiencia de lactasa. *Gastrum* 1998; 148:17-20.

14.-Maggi R, Sayagues B, Fernandez A, Romero B, Barusso P, Hernandez C, Magariños M, Mendez G, Dilascio C, Martell M. Lactose malabsorption and intolerance in Uruguayan population by breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:373-6.

15.-Escribano J, sanz N, Villa Y, Tormo R. Influencia de la hipogalactasia sobre el consumo de productos lácteos. *An Esp Pediatr* 1993; 38:107-12.

16.-Peña A, Peña Jf. Malabsorción de lactosa en estudiantes españoles. Tolerancia intestinal a la sobrecarga oral de lactosa. *Rev Esp Enferm Dig* 1971; 35:925-8.

17Vazquez C. Malabsorción de hidratos de carbono en el niño: malabsorción de lactosa. *An Esp Ped* 1975; 8:166-78.

18.-Tormo R, Infante D. Malabsorción de hidratos de carbono en la infancia. Aplicación de la prueba de dosificación del hidrógeno en el aire espirado. En: Premios de nutrición infantil 1987. Barcelona: Sociedad Nestlé AEPa. 1988:9-30.

19.-Fernández Bañares F, Esteve-Pardo M, De León R, Humbert P, Cabré E, Llovet J, Gassull MA. Sugar malabsorption in functional disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2044-50.

Revisión

Factores Protectores de Enfermedad Cardiovascular

Fullana, M., Forteza-Rey, J., Fiol, M. (*)

La prevención de la enfermedad coronaria y no sólo su tratamiento, va adquiriendo cada vez más importancia en nuestra sociedad y, afortunadamente, cada vez se tiene más presente la idea de que las posibilidades de intervenir sobre la enfermedad cardiovascular (EC) son múltiples y no siempre farmacológicas. Los factores de riesgo, definidos como «condicionantes endógenos o ligados a estilos de vida, que incrementan la probabilidad de padecer o morir por enfermedad cardiovascular en aquellos individuos en los que inciden», han asumido el protagonismo tanto en líneas de investigación como en actuación preventiva y terapéutica. Sin embargo, emerge la idea de potenciar los factores protectores o «factores de riesgo negativos» y apostar por ellos.

El principal factor de riesgo negativo es la lipoproteína de alta densidad (HDL), la lipoproteína cardio-protectora por excelencia, por su conocida relación inversa con la EC; luego su potenciación y la de sus fracciones, el aumento de sus apoproteínas, especialmente la apo A-I y los enzimas ligados a ella, con probado efecto antioxidativo, ha motivado que las investigaciones actuales vayan en esa dirección. En los últimos años se ha demostrado que la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un factor patogénico esencial en la arteriosclerosis, luego el estudio de determinados anti-

oxidantes naturales y exógenos pueden tener un papel importante en la prevención de la misma. Entorno a estos 2 temas gira actualmente la investigación.

Dieta

La génesis de la arteriosclerosis es multifactorial e intervienen tanto factores genéticos como ambientales; entre estos últimos, los hábitos dietéticos constituyen un factor esencial determinante de la susceptibilidad a la arteriosclerosis y desarrollo de cardiopatía coronaria (CC). La dieta tiene efectos tanto sobre las concentraciones de colesterol en plasma y su composición lipoproteica, como sobre la oxidación lipídica, la presión arterial y la trombogénesis/fibrinólisis.

Entre los componentes de la dieta, los ácidos grasos son el factor más importante que determina las concentraciones de lípidos plasmáticos. De éstos, los ácidos grasos saturados (AGS) son los más directamente relacionados con niveles elevados de colesterol sérico, desarrollo de arteriosclerosis y mortalidad coronaria en distintos países; mientras que los ácidos grasos monoinsaturados y los poliinsaturados parecen reducirlo¹.

Ácidos grasos monoinsaturados (AGM)

Los ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico C18:1) fueron olvidados en la mayoría de estudios aunque los datos epidemiológicos apoyan su ingesta, como el estudio de los Siete Países² que demostró que el consumo elevado de monoinsaturados derivados del aceite de oliva se asociaba tanto a bajos niveles de colesterol como a tasas reducidas de cardiopatía coronaria. Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre las concentraciones de cHDL y el riesgo de EC, en consecuencia, la dieta ideal para reducir la colesterolemia debería aumentar o, al menos no disminuir los niveles de cHDL. En este sentido, estudios recientes confirman que la sustitución

(*) Servicio de Medicina Interna y Medicina Intensiva. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

de AGS por AGM no reduce el cHDL, y, en estudios donde se observó un aumento del cHDL, éste se asoció con un aumento paralelo de las concentraciones de apo A-I, apolipoproteína a la que se le atribuye un papel antiaterogénico importante.

En resumen, los AGM son tan eficaces en reducir los niveles de cLDL como los poliinsaturados, pero además pueden aumentar las concentraciones de cHDL y de apo A-I. Estos efectos combinados de las dietas ricas en monoinsaturados, inducen un perfil lipoproteico más favorable para disminuir el riesgo aterogénico. Por tanto, la dieta mediterránea, aunque tiene un alto contenido en grasa total (entre 35 y 40% de las necesidades energéticas) presenta baja incidencia de EC por tener un bajo contenido en grasa saturada (<10%), con un elevado contenido en AGM derivados del aceite de oliva³.

Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)

Los ácidos grasos poliinsaturados se clasifican en n-6 (u (-6) y n-3 (u (-3), los cuales no pueden ser sintetizados por el organismo humano y únicamente se obtienen a través de la dieta. El principal ácido graso n-6 es el linoleico (C18:2), que abunda en los aceites vegetales (maíz, girasol, soja, etc.). Los ácidos grasos n-3 se encuentran principalmente en los animales marinos y los principales son el ácido linolénico (C18:3), el eicosapentaenoico (EPA; C20:5) y el docosahexaenoico (DHA; C22:6). Los estudios en poblaciones que consumen grandes cantidades de grasa n-3 en forma de pescado y otros animales marinos sugieren que estos hábitos dietéticos se asocian a una baja incidencia de EC. El mecanismo de este presunto efecto protector puede ser múltiple: modificación del perfil lipídico (aunque su efecto es básicamente hipotrigliceridemiante), inhibición de la agregación plaquetaria (fundamentalmente al disminuir la formación de tromboxano A2 y mantener estable la producción de prostaciclina), reducción de la presión arterial y la viscosidad sanguínea³.

Durante muchos años se ha recomendado un aumento en el consumo de AGP, sin embargo, existen datos de que son sumamente susceptibles a la oxidación, su consumo elevado puede disminuir las HDL y la síntesis de apo A-I, favorecer la formación de cálculos biliares, y en estudios animales, se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo de carcinogénesis.

Otros nutrientes de origen marino y consumo frecuente en España son los moluscos y crustáceos denominados genéricamente «marisco». Éste es habitualmente pobre en grasa total y relativamente rico en ácidos grasos n-3, con un contenido variable en colesterol (bajo en los mejillones, almejas y ostras; intermedio en el cangrejo y relativamente alto en las gambas y calamares). Por otra parte, los moluscos de concha contienen cantidades apreciables de esteroides marinos que compiten con la absorción del colesterol y pueden disminuirla, por tanto la dieta rica en marisco tiene un efecto beneficioso sobre la composición lipoproteica⁴.

Fibra

Existen dos tipos distintos de fibra alimentaria: la insoluble, como la celulosa, lignina y algunas hemicelulosas, abundante en los cereales, y la fibra soluble, como las gomas y pectinas, contenidas en las legumbres, verduras y frutas. Por lo general, los alimentos que contienen abundante fibra soluble o sus extractos tienen mayor efecto hipocolesterolemizante que los vegetales ricos en fibra insoluble como el salvado³.

Antioxidantes

Existen numerosas evidencias de que la modificación oxidativa de las LDL representa el inicio del desarrollo de la placa de aterosclerosis, y en consecuencia, de la arteriosclerosis y contribuye en su progresión. La susceptibilidad de los lípidos de las LDL al estrés oxidativo depende del adecuado balance entre su contenido en ácidos grasos poliinsaturados y determinados antioxidantes. Determinados nutrientes de la dieta como las vitaminas E, C y los

betacarotenos, se comportan como antioxidantes, y hay datos epidemiológicos que muestran una relación inversa entre los niveles de vitamina E y la mortalidad por CC5. Los datos sobre otros antioxidantes (vitaminas A y C, selenio y betacarotenos) son menos congruentes. La vitamina P o quercetina, representante de los flavonoides, también son antioxidantes presentes en los vegetales y en el té que se comentan en el apartado del alcohol.

Se ha publicado que el tomate, concretamente su principio activo «licopeno», es un antioxidante natural de la dieta, con consumo elevado en la zona mediterránea y mayor absorción intestinal en presencia de aceite o grasa, también se sabe que su cocción aumenta la disponibilidad de sus antioxidantes6.

Otras publicaciones son la de Corti y col.7 que publicó la presencia de un aumento del riesgo de CC, enfermedad cardiovascular y mortalidad total con el descenso de los niveles de sideremia en una población de hombres y mujeres > de 71 años. Existe la posibilidad de que el tamaño de los depósitos tisulares de hierro guarde relación con la promoción de los procesos de oxidación.

Sin embargo, el papel de los complementos de vitaminas antioxidantes sigue siendo controvertido y hasta la fecha sólo podemos alentar las dietas ricas en frutas, vegetales y té.

Alcohol

La curva de la relación entre el consumo de alcohol y las tasas de mortalidad total tiene forma de U. En el caso de la cardiopatía coronaria, el riesgo es mayor para los abstemios (aunque no se conocen bien las posibles razones); en el caso de los accidentes cerebrovasculares con cantidades moderadas-severas puede ocurrir lo contrario debido al efecto adverso del alcohol sobre la hipertensión. Por lo tanto, se puede llegar a la conclusión de que el consumo moderado de bebidas alcohólicas (10-30 gr, de etanol al día, de 1 a 3 copas) reduce la

mortalidad cardiovascular debida fundamentalmente a cardiopatía isquémica aterosclerótica en comparación con la abstinencia8,9 y el consumo intenso de bebidas alcohólicas.

La mayoría de los datos disponibles respecto al efecto del alcohol sobre las lipoproteínas plasmáticas ponen de manifiesto que su consumo eleva las concentraciones del cHDL (HDL2 y HDL3), las concentraciones de apo A-I y apo A-II, y, en menor medida, disminuye el cLDL10. Otros efectos biológicos son la reducción de las concentraciones de fibrinógeno plasmático y de la agregación plaquetaria. Este efecto beneficioso sobrepasa los riesgos del consumo de alcohol en los grupos de población con mayor riesgo aterosclerótico: personas de edad, individuos con factores de riesgo y pacientes con eventos coronarios previos. Sin embargo, no está demostrado el beneficio del consumo de alcohol, ni siquiera en cantidades moderadas, sobre la población general, varones y mujeres con menos de 40 años de edad, ya que la mortalidad por otras causas, fundamentalmente por accidentes, cirrosis hepática y algunos tipos de cáncer, sobrepasan los beneficios sobre la enfermedad coronaria. Por lo tanto, no se puede recomendar su consumo como medida preventiva general.

Aunque se ha discutido sobre la superioridad relativa de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, y más aún, sobre diferentes tipos de vino como cardio-protectores, no existen actualmente evidencias de una superioridad (en cuanto a las propiedades del etanol) entre los diferentes alcoholes (vino, cerveza, licores)11-26. El vino es el mejor estudiado y se ha observado que contiene componentes no alcohólicos antioxidantes, vasodilatadores y estimulantes del efecto antiagregante. Uno de ellos es la quercetina o vitamina P, perteneciente al grupo de los flavonoides, los cuales se encuentran en numerosos vegetales y en el té, aunque su concentración es muy variada. Los vinos, y en especial algunos tintos, contienen una alta concentración de polifenoles, que incluyen los flavonoides (como catequina y

quercetina) y los ácidos tánicos²⁷. In vitro, el poder antioxidante de los vinos tintos y de su mosto, en general es mayor que el de los vinos blancos, así como también su efecto antiagregante plaquetar²⁸. El etanol por sí solo carece de actividad antioxidante sobre las LDL. Serafini M.²⁹ demostró la capacidad antioxidante del vino tinto (sin alcohol) in vivo, sin embargo, son necesarios más estudios que lo apoyen.

Debemos insistir en que cualquier recomendación de salud pública a favor del consumo de alcohol sería con frecuencia interpretada erróneamente y llevaría al consumo excesivo, lo cual elevaría el riesgo de mortalidad total.

Influencias genéticas

Es bien sabido que los factores genéticos desempeñan una función importante en la etiología y patogénesis de las enfermedades cardiovasculares e intervienen en la susceptibilidad o resistencia del individuo a la enfermedad. Por ejemplo, la frecuencia alélica E4 del gen de la apoproteína E en la población española³⁰ e italiana³¹ es menor que en los países nórdicos, esto tiene importancia por cuanto la posesión de esta isoforma de apo E se asocia con una menor esperanza de vida, como han demostrado los estudios que analizan la frecuencia de los distintos alelos de apo E en octogenarios³²; si esta menor supervivencia se debe a una mayor incidencia de la enfermedad de Alzheimer o a la alteración del metabolismo de las lipoproteínas que produce la apo E4, está por determinar. Una publicación reciente demuestra una menor prevalencia del alelo E4 en ancianos, incluso ancianos fumadores, comparado con población joven³³.

La mutación del gen de la lipoprotein lipasa (LPL) (Ser447-Ter) se ha asociado con la presencia de un perfil lipídico y de lipoproteínas protector para C.C³⁴. Los sujetos con dicha mutación tienen niveles más elevados de cHDL y apo A-I, menores de triglicéridos y colesterol total/cHDL.

Interacciones gen-ambiente

Estudios recientes han demostrado que el polimorfismo genético de las apolipoproteínas puede tener un importante papel en la respuesta individual a las modificaciones de la dieta, identificando a los sujetos hiper o hiporrespondedores, pudiendo condicionar el desarrollo de hipercolesterolemias poligénicas. Se ha descrito que las variaciones genéticas de la apo E son responsables de un 14% de la variabilidad en los niveles de colesterol y LDL en la población general. Los mayores niveles de LDL observados en los sujetos portadores del alelo E4 se manifiestan principalmente en presencia de una dieta con gran contenido en grasa, pero no se modifican cuando sólo varía el contenido en colesterol dietético^{35,36}. La presencia del alelo E4 determina una mayor capacidad de absorción de colesterol en la mucosa intestinal que la del alelo E2. El alelo apo A-IV-2 no presentaba variaciones en los niveles de cLDL ante cambios en la grasa de la dieta, sino que presentaba hiperrespuesta en los niveles de cHDL^{37,38}. La mutación (Thr347-Ser) de la apo A-IV también presenta el fenómeno de respuesta lipídica a la dieta, los portadores del alelo Ser347 presentaron una hiperrespuesta en los niveles de cLDL al aumentar el contenido de grasa saturada de la dieta³⁹.

Por otra parte, existen fármacos que actúan como activadores, a nivel del gen, de la apo A-I y por tanto, incrementan los niveles de HDL, como son: el fenobarbital, el alcohol, las resinas (colestiramina), fibratos (gemfibrocilo), corticoides y estrógenos.

Actividad física

Los estudios epidemiológicos publicados en los años cincuenta comenzaron a establecer un nexo entre la actividad física regular y la reducción de la incidencia del infarto de miocardio y la muerte súbita. Se ha comprobado que los trabajadores físicamente activos tienen menos ataques cardíacos que los trabajadores más sedenta-

rios. En estudios más recientes⁴⁰ se ha estudiado el efecto a largo plazo del ejercicio fuera del medio de trabajo, mostrando un gran efecto beneficioso. Por tanto, la inactividad física, ya sea ocupacional o recreativa, está asociada con un mayor riesgo de CC, de mortalidad por cáncer y por todas las causas, independientemente de otros factores de riesgo. Destacar que no se ha encontrado dicha asociación en la población de raza negra⁴¹.

Los mecanismos por los cuales tiene un efecto protector son por reducir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los triglicéridos, aumentar el cHDL⁴², la sensibilidad a la insulina y favorecer la fibrinólisis. Por tanto, se recomienda ejercicio moderado, no agotador, durante el tiempo libre con sesiones de 20-30 minutos a días alternos, o bien caminar una hora diaria.

Terapia hormonal sustitutiva no anticonceptiva

Es notable que las fracciones de lípidos séricos no están distribuidas por igual en hombres y mujeres, en efecto, el nivel de cHDL es notablemente superior en las mujeres que en los hombres. La disminución de la diferencia en la prevalencia de CC, entre hombres y mujeres al avanzar la edad, se produce en el momento de la menopausia y va acompañado de un aumento en los niveles de LDL y de una disminución de los niveles de HDL en la mujer. Los estudios observacionales han demostrado que la terapia estrogénica sustitutiva se asocia a una reducción del riesgo de CC en mujeres postmenopáusicas⁴³. Su efecto cardioprotector se debe a que, a nivel de lípidos, aumenta los niveles de HDL y reduce los de LDL, aunque al sobreproducir VLDL puede aumentar los triglicéridos; así mismo, también aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio (al disminuir los

niveles de tromboxano), tiene propiedades antioxidantes, reduce el fibrinógeno y la lipoproteína (a)⁴⁴. Sin embargo, su recomendación debe considerar su potencial cancerígeno a nivel endometrial y mamario.

Factores conductuales y psicosociales

Hay diversas publicaciones sobre la asociación de enfermedad cardiovascular con ansiedad, estrés, movilidad social y falta de adaptación⁴⁵. Con todo, la mayor atención se ha prestado a un tipo peculiar de comportamiento que se llama personalidad tipo A, cuyas características son competitividad, impaciencia, agresividad, ambición, lenguaje y mímica bruscos o tensos. Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma incontestable la asociación, independiente de otros factores de riesgo, de este tipo de comportamiento con la EC⁴⁶. Se han diseñado estudios con métodos para la adaptación del individuo y modificación del comportamiento con reducción significativa del riesgo de reinfartos y de mortalidad cardíaca. Las intervenciones más efectivas son conductuales, tienen múltiples componentes interactivos y deben adaptarse al individuo proporcionándole apoyo⁴⁷. Un reciente estudio demostró que el rasgo de sumisión puede ser protector contra el infarto de miocardio no fatal, particularmente en mujeres⁴⁸.

Concluimos pues, que debe aconsejarse una disminución del consumo de grasa saturada, aumentar el consumo de cereales, legumbres, hortalizas y frutas, así como utilizar aceite de oliva y sustituir algunos platos de carne por pescado. Recomendar de forma individual el consumo moderado de alcohol y de forma general el ejercicio aeróbico regular en tiempo de ocio. Estas modificaciones dietéticas se acercan a la llamada dieta mediterránea.

Factores protectores de Enfermedad Cardiovascular	
1. Dieta	-Acidos grasos monoinsaturados -Aceite de pescado -Fibra -Antioxidantes
2. Alcohol	
3. Genética	-Interacción gen-ambiente
4. Actividad física	
5. Terapia hormonal sustitutiva no contraceptiva	
6. Factores conductuales y psicosociales.	

Tabla I

BIBLIOGRAFÍA:

- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:1-211.
- Carmena R, Ros E, Gomez-Gerique JA. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989;11-19.
- Campero B, Fisac C, Zambón D, Coronas R, Ros-Rahola E. Alimentación y obesidad: mitos y dietas alternativas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998;10:136-146.
- Hoffman RM, Garewal HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1995;155:241-244.
- Weisburger JH. Evaluation of the evidence on the role of tomato products in disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218:140-143.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Ferrucci L, Pahor M, Wallace RB, Hennekens CH. Serum iron level, coronary artery disease, and all-cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79:120-127.
- Hanna EZ, Chou SP, Grant BF. The relationship between drinking and heart disease morbidity in the

United States: results from the National Health Interview Survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:111-118.

- Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997;8:150-156.
- Dai J, Miller BA, Lin RC. Alcohol Feeding impedes early atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice: factors in addition to high-density lipoprotein-apolipoprotein A1 are involved. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:11-18.
- Hennekens CH, Willett W, Rosner B, Cole DS, Mayrent SL. Effects of beer, wine, and liquor in coronary deaths. *JAMA* 1979;242:1973-1974.
- Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am J Public Health* 1981;71:82-85.
- Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Shapiro S. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men. *Am J Epidemiol* 1985;121:548-554.
- Yano K, Rhoads GG. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med* 1977;297:405-409.
- Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation* 1981;64:27-31.
- Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, Racic Z, Dawber T, Gordon T et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: the Yugo-

slavia cardiovascular disease study. *Lancet* 1980;1:613-616.

17. Salonen JT, Puska P, Nissinen A. Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death a longitudinal study in eastern Finland. *J Chron Dis* 1983;36:533-543.

18. Kittner SJ, García PM, Costas RJ, Cruz VM, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 1983;117:538-550.

19. Friedman LA, Kimbali AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124:481-489.

20. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-273.

21. Rimm EB, Giovannucci EI, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991, 338:464-468.

22. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *Int J Epidemiol* 1992;21:74-81.

23. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, exdrinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990,66:1237-1242.

24. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Relation of alcohol beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1986;58:710-714.

25. Gronback M, Deis A, Sorensen TA, Becker U, Schohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br Med J* 1995;310:1165-1169.

26. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best?. *Am J Cardiol* 1993;71:467-469.

27. Rayo I, Marín Huerta E. Vino y corazón. *Rev Esp Cardiología* 1998;51:435-449.

28. Lasunción MA, Ortega H, Carrero P, Martínez-Botas J, Álvarez JJ, Gómez-Coronado D. Flavonoides del vino y oxidación de las lipoproteínas plasmáticas. En: Medina FX, editor. *La alimentación mediterránea. Historia, cultura, nutrición*. Barcelona: Icaria-Antrazyt, 1996;295-308.

29. Serafini M, Maiani G, Ferro-luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Nutr* 1998;128:1003-1007.

30. Lasunción MA, Olmos JM, Entrala A, Herrera E. Fenotipos de apo E y niveles de lipoproteínas en la población laboral del Hospital Ramón y Cajal. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;2:7.

31. James RW, Boemi M, Giansanti R, Fumelli P, Pometta D. Underexpression of apolipoprotein E4 isoform in an Italian population. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1993;13:1456-1459.

32. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.

33. Bowman ED, Bromeke B, Lensing W, Shields PG. Apolipoprotein E allelic frequency in elderly smokers. *Am J Med Genet* 1998;76:32-36.

34. Galton DJ, Mattu R, Needham EW, Cavanna J. Identification of putative beneficial mutations for lipid transport. *Z Gastroenterol* 1996;34:56-58.

35. López-Miranda J, Ordovas JM, Mata P, et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1994;35:1965.

36. Manttari M, Koskinen P, Enholm C, et al. Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism* 1991;40:217-21.

37. Marín C, Jansen S, López Segura F, et al. Polimorfismo de la apoproteína A-IV y respuesta lipídica a la grasa saturada. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994;6:14(abstrat).

38. Mata P, Ordovás JM, López-Miranda J, et al. Variation at the apolipoprotein A-IV gene locus affects plasma LDL cholesterol response to an NCEP step 2 diet. *Circulation* 1992; 86:1-405.

39. Ostos MA, Jansen S, Marín C, et al. Influencia de la mutación 347-serina de la apoproteína A-IV sobre la respuesta lipídica a la grasa saturada. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6:13(abstrat).

40. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-75.

41. Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:901-909.

42. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.

43. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación.

Ginebra 1992, OMS, (Serie de Informes Técnicos nº 841). Versión en español 1994.

44. Abrams J, Vela BS, Coultas DB, Samaan SA, Malhotra D, Roche RJ. Factores de riesgo coronario y su modificación: Lípidos, Tabaco, Hipertensión, Estrógenos y Edad. *Curr Probl Cardiol*. Edición española. Febrero 1996; 97-166.

45. Kannel WB, Eaker ED. Psychosocial and other features of coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 112:1066-73.

46. Kannel WB. Factores de riesgo en la enfermedad

coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. *Hiperten y Arterioscle* 1989;1:77-86.

47. *Primer de Cardiología Preventiva*. Primera edición española. Factores conductuales y psicosociales, procesos y estrategias. Levine DM, MD, MPH, ScD. 1996;163-170.

48. Whiteman MC, Deary IJ, Lee AJ, Fowkes FG. Submissiveness and protection from coronary heart disease in the general population: Edinburgh Artery Study. *Lancet* 1997; 350:541-545.

Revisión

Estructura de la actividad de extracción-trasplante. Centros en Baleares.

Isabel Ensañat Antolí (*), Pedro Marsé Milla (**)

En España la reglamentación legal del trasplante de órganos y tejidos se inicia con la Ley 30/1979, de 27 de Octubre, regula las actividades sobre la extracción y trasplante de órganos, así como extiende su ámbito a los trasplantes de córnea, otras piezas anatómicas y otros tejidos que reglamentariamente se determinan.

El Real Decreto 426/80 de 22 de Febrero de 1980 desarrolla la Ley 30 sobre extracción y trasplante de órganos.

La Orden de 29 de Noviembre de 1984 determina los criterios mínimos, básicos y comunes para la acreditación de Centros para la práctica de trasplantes de corazón y pulmón.

La Orden de 7 de Marzo de 1986 regula el nombramiento de los coordinadores de trasplantes en hospitales de la Seguridad Social.

Estas bases legales permiten el inicio de las actividades de trasplante en nuestro país, que no se desarrollan en profundidad hasta que se crea una estructura organizativa eficaz.

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) estaba "creada" sobre el papel desde una Resolución de 27 de Junio de 1980, pero carecía de estructura visible. A

(*) Jefe de sección de Inspección Sanitaria.

(**) Coordinador de Trasplantes de Baleares. Conselleria de Sanitat i Consum.

finales de 1989 se decide dotar de estructura física y personal adecuado a esta Organización. Desde entonces se ha procurado establecer un sistema organizativo propio y ajustado a nuestras características sanitarias y a nuestra realidad como país.

La ONT se concibe como un organismo técnico sin atribuciones de gestión directa y sin competencias ejecutivas específicas. Desarrolla una verdadera labor de coordinación entre las Comunidades autónomas y ello es posible gracias al convencimiento de todos los implicados de que dicha coordinación es imprescindible y desde luego positiva para todos.

La ONT fue concebida como un sistema reticular establecido sobre tres niveles básicos: nacional, regional y local. La coordinación nacional actual como nexo de cohesión entre las autoridades sanitarias locales, nacionales y europeas, los profesionales sanitarios, los diferentes agentes sociales implicados directa o indirectamente con la obtención y trasplante de órganos y la población general.

Las diecisiete Comunidades Autónomas tienen un representante en materia de coordinación de trasplantes para la Comisión Permanente de Trasplantes de Organos y Tejidos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Junto a los coordinadores autonómicos trabajan los coordinadores hospitalarios que son quienes finalmente catalizan la detección de donantes en todo en Estado.

Durante los últimos años, la ONT viene ocupando el primer lugar entre todas las organizaciones de trasplante mundial por la tasa de donación de órganos por millón de habitantes (29 donantes /por millón en 1997), por tasa de trasplantes renales de cadáver por millón de población (46'4 trasplantes p.m.p. en 1997) y por tasa de trasplantes hepáticos por millón de población (20 trasplantes p.m.p.).

Las causas a las que puede atribuirse este nivel tan destacado son:

-la buena implantación del Sistema Nacional de Salud Español.

-Existencia de una normativa legal adecuada.

-El trabajo cooperativo e incentivado, en base al número de extracciones e injertos realizados.

-Una sociedad con un grado de sensibilidad, madurez y solidaridad importantes.

-Creación de una organización escalonada de coordinación para el trasplante, que empieza en los coordinadores hospitalarios, continua con los provinciales, autonómicos y finaliza en la Oficina Central de la Organización Nacional de Trasplantes.

Esta Oficina Central de la ONT, está ubicada en C/ Sinesio Delgado, 8, 28029 Madrid. (tel. 91-3142406), y su personal está compuesto por un coordinador nacional, 3 médicos, 7 enfermeras/os, 4 auxiliares administrativos.

En 1997, el escalón básico, los coordinadores hospitalarios, estaba integrado por 135 equipos de coordinación compuestos por 139 médicos y 78 enfermeras/os. Entre los médicos coordinadores dominaban las especialidades en Medicina Intensiva y Nefrología (22'1%) entre otras especialidades.

La extracción de órganos procedentes de donantes vivos o muertos para su ulterior implante en otra persona sólo podrá realizarse en los centros sanitarios expresamente autorizados para ello por el Ministerio de Sanidad, debiendo reunir una serie de requisitos en cuanto a organización, infraestructura, personal dotación de material.

El Real Decreto 411/96, de 1 de Marzo, regula las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos, así como todas las actividades relacionadas con la obtención y utilización clínica de los tejidos de origen humano, incluidos su donación, obtención, preparación, procesamiento, preservación, almacenamiento, transporte, entrada y salida de España, y su distribución, suministro e implante. Este Real Decreto es la expresión del avance experimentado por las técnicas de conservación y utilización de tejidos humanos en los últi-

mos años y que necesitaba de una legislación específica más avanzada y completa que la contenida en la Ley de 27 de Octubre de 1979.

En la donación se deben cumplir criterios de confidencialidad, gratuidad, finalidad terapéutica, consentimiento previo e informado de donación entre vivos. La obtención y la implantación de tejidos humanos sólo podrá realizarse en centros autorizados específicamente para ello. Corresponde a las Comunidades Autónomas la autorización que deberá notificar al Ministerio de Sanidad.

Las actividades relacionadas con la utilización de tejidos se pueden esquematizar en :

- Centros de obtención de tejidos humanos.
- Centros de implante de tejidos humanos.
- Bancos de tejidos humanos, centros de almacenamiento y procesamiento
- Transporte de tejidos humanos.

Los tejidos a los que afecta este tipo de actividades son :

- Médula ósea (progenitores hematopoyéticos, incluye los procedentes de médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical u otros).
- Tejido óseo-tendinoso.
- Piel.
- Válvulas cardíacas.
- Implantes vasculares.
- Tejido corneal.

Existen unos requisitos generales y específicos para cada uno de estos centros y para cada actividad en concreto.

Existen también unos criterios geográficos para la distribución de órganos y tejidos que se pueden resumir en:

- Urgencia vital -urgencia 0- que tiene prioridad absoluta a nivel nacional y sus criterios de inclusión se establecen anualmente entre la ONT y los equipos de trasplante de cada órgano específico.

En ausencia de urgencia 0, se considerarán los criterios geográficos, con el siguiente orden de prelación:

- Hospital generador.
- Otros centros trasplantadores de la misma ciudad
- Centros de la misma Comunidad Autónoma .
- Zona, España está dividida en zonas geográficas para actividades de trasplante.
- Lista general del Estado
- Extranjero.

En los últimos años, en España, el trasplante de órganos y la utilización de tejidos, se han convertido en técnicas médicas con un importante desarrollo e implante. Baleares no ha quedado ajena a este desarrollo, y actualmente el número de donaciones y las técnicas realizadas tanto en la medicina pública como en la privada son similares a las del resto de Comunidades. La estructura organizativa actual se basa en un Coordinador Autonómico de Trasplantes y la Coordinación Hospitalaria del Hospital de Son Dureta y se prevé un crecimiento de equipos de coordinación en otros centros.

Durante 1997 la actividad de donación y trasplante ha sido la siguiente:

- Nº de donantes 12
- Nº extracciones multiorgánicas 10
- Tasa donantes p.m.p. 18'8% Tasa España 29
- % donación multiorgánica 83'3% Tasa España 82'5%
- Nº trasplantes renales 25
- Nº T. progenitores hematopoyéticos autólogos 36
- Nº T. prog. Hematopoyéticos alogénicos emparentados 11
- Nº trasplantes córneas 25.
- Relación de centros autorizados.

1.Hospital de Son Dureta

- Andrea Doria 55. Palma
- Centro extractor de órganos (corazón, hígado, riñón, pulmón y páncreas)
 - Centro extractor de tejidos (córneas, osteotendinoso, piel, válvulas cardíacas)
 - Centro implantador de córneas.
 - Centro de trasplante renal.

- Centro implantador de tejido osteotendinoso.
- Centro de trasplante de médula ósea, autólogo y alogénico de progenitores hematopoyéticos.

2.Policlínica Miramar

- Camí de la Vileta 30. Palma
- Centro de trasplante de médula ósea, autólogo de progenitores hematopoyéticos.
 - Centro de extracción-implante de tejido osteotendinoso.
 - Centro de extracción-implante y Banco de córneas.

3.Clínica Juaneda (oftalmedic)

- Company 20. Palma
- Centro de extracción-implante de córneas.

4.Hospital General de Mallorca

- Plaça de l'Hospital 3. Palma.
- Centro de extracción-implante de córneas
 - Centro de extracción-implante de tejido osteo-tendinoso.

5.Clínica Femenia

- Camilo José Cela 20. Palma.
- Centro de extracción-implante de tejido osteo-tendinoso.

6.Clínica Mutua Balear

- Obispo Campins. Palma.
- Centro de extracción-implante de córneas.
 - Centro de extracción-implante de tejido osteo-tendinoso.

Totalización

- 1 centro extractor de órganos
- 1 centro de trasplante renal
- 2 centros de trasplante de médula ósea de progenitores hematopoyéticos
- 5 centros de extracción-implante de córneas.
- 5 centros de extracción-implante de tejido ósteo-tendinoso
- 1 centro extractor de tejidos: piel, válvulas cardíacas.
- 1 Banco de córneas.

La reciente constitución de la Fundación Banco de Sangre y Banco de Tejidos, patrocinada por la Conselleria de Sanitat y en la

que están representadas todas las estructuras sanitarias de la Comunidad: Conselleria de Sanitat, Insald, Serbasa..., es otro paso más para dotar a Baleares de una estructu-

ra funcionalmente más eficaz que garantice unos tejidos para trasplantar suficientes, biológicamente controlados y al menor coste posible.

Bibliografía

1. Ley 30/1979, de 27 de Octubre, sobre la extracción y trasplante de órganos.
2. R.D. 426/1980, de 22 de febrero, por el que se desarrolla la Ley 30/1979.
3. Orden de 23 de Abril de 1980, sobre la homologación de autorizaciones para la obtención preparación y utilización para injertos y trasplantes de órganos y tejidos humanos.
4. Resolución de 27 de Junio de 1980 sobre la ONT los laboratorios de diagnóstico de histocompatibilidad.
5. Resolución de 27 de Junio de 1980 por el que se desarrolla el reglamento de la Ley de trasplante de órganos.
6. Orden de 25 de Agosto de 1980, por la que se crea la Comisión Asesora de Trasplantes de Organos.
7. Orden del 29 de Noviembre de 1984, por la que se determinan los criterios mínimos, básicos y comunes para la acreditación de centros para la práctica de trasplantes de corazón y corazón-pulmón .
8. Orden del 7 de Marzo de 1986, sobre el mantenimiento de Coordinador de Trasplantes de los hospitales de la seguridad Social.
9. Circular 4/1989, de 15 de febrero, sobre funciones a desarrollar por el Coordinador de Trasplantes en los hospitales.
10. R.D. 41/96, de 1 de Marzo por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos.
11. Matesanz, R. Miranda, B.: Coordinación y trasplantes. El modelo español. Grupo Aula Médica, 1995, Madrid.

Original

Medicina Personalista o integral

Miguel Munar-Qués (*)

Introducción

He escogido como tema la Medicina personalista, la de personas como decía mi gran amigo y condiscípulo el Dr. Jordi Gol i Gurina, porque a pesar de su trascendencia para el enfermo, el médico y la sanidad, tiene cada vez menos adeptos.

Mi objetivo es comentar las diferencias conceptuales entre la Medicina organicista y la personalista, exponer la conducta del médico personalista o nehipocrático ante el paciente y hacer hincapié en la importancia de la historia clínica elaborada por él. Al final destacaré las principales dificultades para el ejercicio de la Medicina personalista y las posibles soluciones para superarlas.

Concepto de Medicina organicista y personalista

La Medicina tiene por objeto el conocimiento del enfermar y de las enfermedades, y el reconocimiento de la enfermedad en un enfermo determinado.

El concepto de la misma, ha oscilado desde la antigüedad entre dos tendencias perfectamente definidas, la medicina organicista y la personalista, basadas respectivamente en las ideas expuestas por dos grandes maestros de la cultura helénica: Erasístrato de la Escuela de Cnido e Hipócrates de la Escuela de Coós.

La diferencia básica entre ambas tendencias radica en la interpretación de la enfermedad. La medicina organicista la considera como algo enquistado o independiente dentro del enfermo. En cambio la medicina personalista entiende que el paciente es el protagonista de la enfermedad, o sea que todo él enferma; se basa en que no es posible explicar todos los fenómenos morbosos por alteraciones de órganos aislados del resto del paciente, porque "existe una integración de todos los órganos y funciones al servicio de la totalidad" según la acertada expresión de Siebeck.

Debido a su interpretación, los médicos organicistas estudian la alteración funcional y anatómica de los órganos supuestamente afectados sin apenas preocuparse del individuo en sí; como consecuencia dan poca importancia a la exploración física y menos aún al interrogatorio, y en cambio valoran muchísimo los métodos complementarios de exploración que progresivamente son más complejos y efectivos. Contrariamente, los médicos personalistas quieren conocer completamente al enfermo -de ahí el nombre de Medicina integral- y por ello valoran sobre todo el interrogatorio y la exploración física que llevan a cabo "con lo más humano de que dispone el hombre, sus sentidos, su percepción inmediata", como decía D. Carlos Jiménez Díaz. Con estos métodos recogen los datos del cuerpo o soma y los del espíritu o psiquis, no restringiéndose a los problemas anímicos íntimos sino que también se preocupan de las relaciones con los demás y de los problemas de tipo filosófico y religiosos. Respecto a las exploraciones sólo indican las sugeridas por la orientación o hipótesis diagnóstica fundamentada en los datos recogidos.

La tendencia organicista es la seguida actualmente por las Escuelas de alta especialización, en las que se estudia con todo detalle la alteración funcional y anatómica de los órganos pertenecientes al aparato o sistema de su especialidad, pero apenas se conocen datos del resto del enfermo. Forman médicos superespecializados y por tanto hipertrofiados; son los especialistas organicistas que tan duramente criticaba hace

(*)Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca.

Texto de la conferencia pronunciada en esa Real Academia el 5 de mayo de 1998.

más de un siglo el Profesor Letamendi cuando afirmaba que “ el especialista que no sabe medicina general ni es médico ni es especialista”. La tendencia personalista es la mantenida por las Escuelas de internistas en las que no sólo se valora la alteración somática sino también la psíquica y sus interrelaciones -alteraciones somatopsíquicas y psicósomáticas-. Como consecuencia forman médicos que estudian al enfermo en su totalidad o sea con criterio de internista; unos son los internistas propios o generalistas, y otros son los internistas especializados en alguna rama de la Medicina que siguen conservando la visión global del paciente por lo que son los especialistas más calificados. Esas Escuelas, se denominan neohipocráticas por seguir las normas del maestro de Cos adaptadas constantemente a la actualidad.

Yo tuve la fortuna y el honor de haberme formado como internista generalista en la Escuela del Prof. D. Máximo Soriano Jiménez, que era neohipocrático, y por ello tengo el concepto personalista o integral de la Medicina.

Ejercicio o práctica de la Medicina personalista o integral

Para atender al paciente con este tipo de Medicina, se requiere una buena formación médica, humanista y deontológica, y una actualización constante de los conocimientos de medicina somática y psicósomática. Con este bagaje, el médico, podrá interrogar debidamente al paciente y llevar a cabo la exploración física completa con una metodología impecable. Los datos recogidos serán la base par plantear la orientación o hipótesis clínica y razonar un detallado diagnóstico diferencial valorando los diferentes procesos de mayor a menor probabilidad.

Para precisar el diagnóstico, indicará las exploraciones complementarias intencionadas o sea con un objetivo determinado, que serán siempre razonadas y razonables, teniendo en cuenta sus posibilidades y limitaciones, las contraindicaciones y peligros y su costo. En consecuencia comenzará por las menos agresivas y costosas; de este modo evitará la

patología yatrogénica diagnóstica progresivamente más frecuente, debido al aumento de agresividad de los procedimientos.

Según los resultados, tendrá que completar el estudio con otras exploraciones para alcanzar el diagnóstico definitivo, señalar el pronóstico e indicar el correspondiente tratamiento.

La terapéutica, ya sea medicamentosa, quirúrgica o de otros tipos, también debe ser razonada y razonable y por tanto idónea, siempre que sea posible basada en la evidencia; además el médico ha de conocer perfectamente sus efectos adversos para evitar la patología yatrogénica terapéutica.

En todo momento el médico debe ser consciente que es el soporte profesional y psicológico de un enfermo con familiares o personas relacionadas, y que todos ellos están preocupados; por este motivo, con mucha humanidad y sentido común y teniendo siempre presente la Bioética, ha de mantenerles informados del porqué de su actuación, del resultado de las exploraciones complementarias, de la terapéutica y sobre todo del curso clínico y pronóstico. En cuanto al pronóstico es muy importante sopesar debidamente el tipo y grado de información que debe darse al enfermo y el momento más oportuno, especialmente en los casos incurables o con minusvalías progresivas, recordando que cuando no podemos curar, es preceptivo aliviar y consolar.

Esta medicina personalista o integral que se realiza en cada uno de los episodios patológicos y queda reflejada en la historia clínica, resulta muy atractiva porque está basada en el razonamiento; yo la he definido muchas veces como “la aplicación del sentido común a la curación de enfermos”. Constituye un ejercicio científico-práctico que será tanto más perfecto y eficiente cuanto mejor sea la formación, actualización de conocimientos y experiencia del médico.

Importancia de la historia clínica neohipocrática

Considero oportuno destacar la importancia de la historia clínica personalista para las

tres facetas de la profesión médica: asistencia, docencia e investigación.

En la labor asistencial, la historia clínica es la herramienta de trabajo que proporciona al médico personalista los datos para el diagnóstico diferencial específico o personalizado de cada paciente. En consecuencia puede y debe prescindir de los protocolos diagnósticos genéricos y por tanto despersonalizados, propuestos ante síndromes como cefalea, dolor abdominal o torácico y fiebre de larga duración entre otros. Respecto a esos protocolos es obligado comentar que el médico que los utiliza como un "robot" porque no piensa; además siguiendo las instrucciones de los listados indica exploraciones que en muchas ocasiones son absurdas, sobrecargan los servicios generales incrementando la lista de espera, originan grandes costos sanitarios, y en ciertos casos pueden producir patología yatrogénica diagnóstica.

La exploración de estas historias en las sesiones clínicas, tiene gran interés para la docencia, especialmente cuando se destacan los problemas que se han presentado para alcanzar el diagnóstico y los errores o deficiencias detectados en la historia clínica.

Dificultades para la práctica de la Medicina personalista

Antes de terminar es obligado comentar que en las dos últimas décadas han ido en

aumento las circunstancias desfavorables para ejercer la Medicina personalista o integral.

Entre ellas destacan la deficiente formación pregraduada (estudios de licenciatura) y postgraduada (etapa de especialización), la progresiva tendencia a la superespecialización, la masificación asistencial que obliga al médico neohipocrático a atender demasiados pacientes en poco tiempo, y finalmente, el aumento de denuncias por mala praxis por lo que el médico realiza una medicina defensiva acudiendo a los criticados protocolos diagnósticos.

Para remediar esta situación, que repercute negativamente sobre el enfermo, el médico y la sanidad, se imponen unos cambios sustanciales en la formación pre y postgraduada del médico y en la organización de la asistencia sanitaria, primaria, secundaria y terciaria. Su objetivo prioritario es que todos los médicos sean personalistas y dispongan del tiempo suficiente para elaborar una historia clínica detallada a cada paciente que será la herramienta de trabajo en todo momento.

De este modo los médicos podrán, no sólo realizar una buena labor asistencial que será muy agradecida por los enfermos y disminuirá sensiblemente los costos sanitarios, sino también dedicarse a la docencia e investigación por lo que el ejercicio profesional será para ellos mucho más gratificante.

Original

Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

M. Riesco Prieto. M.P. Sastre Alzamora.

Palabras clave: Osteoclastos (OC); Osteoblastos (OB); Marcadores óseos (MO); Osteoporosis (OP).

Introducción Para comprender el tema hay que pensar que el hueso es un tejido activo, que se renueva constantemente a lo largo de toda la vida, en un proceso denominado "remodelado": siempre se está resorbiendo parte y formándose de nuevo para rellenar el hueco del que se ha resorbido (1). Esto se debe fundamentalmente a la acción de unas células formadoras de "osteoblastos" (OB) y de otras destructoras, "osteoclastos" (OC).

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MO) no son más que sustancias producidas por estas células durante su actividad o fragmentos proteicos liberados cuando la matriz ósea se destruye por acción de los OC. Unos se determinan en sangre y otros en orina.

Ciclo de remodelado: Comienza en la fase de resorción en la que los OC excavan una cavidad erosionada que se revestirá por células mononucleares. A continuación, los OB segregarán matriz ósea (fase de formación) hasta conseguir la restauración de la cavidad. (fig 1).

Marcadores bioquímicos en relación con la histología y fisiología óseas:

El hueso tiene tres componentes básicos:

celular, mineral y orgánico.

1º C. Celular: Osteoblastos: encargados de la formación ósea y que segregan fosfatasa alcalina (esencial para la mineralización del hueso) y proteínas no colágenas como osteocalcina. Osteoclastos, responsables de la destrucción ("resorción") y que segregan fosfatasa ácida tartrato resistente. (Tabla 1).

La osteocalcina (2) y ambas fosfatasa serán reflejo del "remodelado": marcadores bioquímicos, que se determinan en sangre (3).

2º C. Mineral: fundamentalmente sales de fosfato y carbonato cálcicos. El calcio en orina relacionado con la creatinina se considera marcador de destrucción ósea.

3º C. Orgánico: Es la matriz o sostén sobre la que se depositan las sales de calcio, y sobre la que actúan los OC en la fase de resorción. El componente principal es el colágeno tipo I procedente de los OB, que producen su precursor: el procolágeno I. Este se desdobra en 3 moléculas, una de colágenos que será la matriz ósea y 2 "propeptidos", amino y carboxiterminal (4) (fig. 2).

La molécula de colágeno está formada por tres cadenas peptídicas dispuestas en forma helicoidal, menos en los extremos de la molécula (regiones telopeptídicas). Estas moléculas se agrupan en fibrillas y las fibrillas en fibras. Para dar consistencia a la matriz existen unos "puentes" intra e intermoleculares, que son las piridinolinas y deoxipiridinolinas.

En la fase de resorción, cuando los OC actúan sobre el hueso destruyendo la matriz, pueden pasar a la circulación distintos "fragmentos" de la molécula de colágeno, encontrándose en sangre y/o orina, reflejando el grado de destrucción ósea: son los marcadores "de resorción". Además de las piridinolinas, otros fragmentos son: la hidroxiprolina, la hidroxilisina y los telopeptidos carboxi y aminoterminal (CTx o Crosslaps y NTx) que proceden de la zona no helicoidal de los respectivos extremos de la molécula de colágeno.

Clasificación de los M.O.

	Formación	Resorción
Sangre	Fosfatasa alcalina total Fosfatasa alcalina ósea Osteocalcina Propéptidos del colágeno I: (carboxitermina:PICP) (aminoterminal:PINP)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente Telopéptidos del colágeno I: CTx: ICTP, Crosslaps
Orina		Índice calcio/creatinina Hidroxiprolina Galactosil-hidroxilisina Piridinolinas (Pir y D-Pir) N-Telopeptidos (NTx) C-Telopéptidos (CTx: Crosslaps)

Características Generales de los M.O.

Son complementarios de la densitometría (No alternativos)

No detectan masa ósea, sino actividad funcional: No valoran la pérdida de hueso, sino si se está perdiendo o recuperando. Es un reflejo del remodelado en un momento dado.

Varían con edad y sexo

NO hay un "marcador ideal": unos son más sensibles en unas patologías y otros en otras.

Como el remodelado óseo, presentan un ritmo circadiano, con la eliminación máxima entre las 7 y las 10 de la mañana y la mínima al atardecer (5)

Tienen alta variabilidad biológica intraindividual (6), por lo que deben determinarse en ocasiones, más de una vez.

Para alteraciones incipientes pueden no ser suficientemente sensibles. (pasarían inadvertidas).

M.O. de formación

La fosfatasa alcalina total, presenta el problema de su falta de especificidad debido a la presencia en el suero de las isoenzimas hepática, renal, intestinal y placentaria. A pesar de esto es utilizado en clínica para el estudio

de patologías con remodelado muy alto, como Paget o metástasis óseas. Aún en estos casos hay que asegurarse de que no hay patología hepato-biliar asociada. No es sensible en Osteoporosis (OP).

La fosfatasa alcalina ósea. Su eliminación es hepática, por lo que no se afecta por el filtrado glomerular.

Presenta mayor sensibilidad que la Fosfatasa alcalina total y otros marcadores de formación como la osteocalcina, siendo sensible en procesos con bajo remodelado, como OP en general, OP postmenopausica y en el seguimiento del tratamiento con bifosfonatos. Garneró (7) comprueba que en pacientes postmenopausicas en tratamiento con bifosfonatos, la fosfatasa alcalina ósea disminuye hasta valores similares a los del grupo control de mujeres premenopausicas. También aumenta en otras patologías con afectación ósea como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia, acromegalia y matástasis óseas.

Todo esto en ausencia de hepatopatía grave, pues aunque la fosfatasa alcalina ósea es mucho más específica que la total, la mayoría de métodos de determinación tienen un 10-15% de reacción cruzada con la isoenzima hepática, lo que puede ser importante cuando esta sea muy alta.

La osteocalcina, también denominada BGP y la proteína GLA, es una proteína no colágena sintetizada por los OB bajo influencia de la vitamina D, que presenta un ritmo circadiano y es rica en "GLA" (ác. Gamma-carboxi-glutámico). Es la proteína ósea no colágena más abundante, esta formada por 49 AA y contiene tres residuos de ac. Gamma-carboxi-glutámico, interviniendo la Vit. K como cofactor. Por tanto, la administración de Vit. K o de sus antagonistas condicionará su concentración.

Tras su síntesis por el OB, parte de esta proteína pasa al suero y otra parte permanece unida al hueso. El contenido en GLA determina una mayor o menor fijación de la osteocalcina a la matriz, por lo que la relación hueso-sangre no es constante. La labilidad de su molécula se fragmenta muy rápidamente tanto in vivo como in vitro, condiciona una manipulación especial de las muestras. Esto y la demostrada no comparabilidad entre resultados de distintos laboratorios, hace que se esté abandonando por otros marcadores de formación.

Su concentración sérica depende de la función renal. Otros factores que influyen son: la concentración de Vit D, el ciclo menstrual de la mujer y la ingesta de alcohol. Por tanto hay una gran variabilidad en cuanto al intervalo de referencia.

La osteocalcina está aumentada en el hiperparatiroidismo, en la osteodistrofia renal, en el hipertiroidismo y en los pacientes con metástasis óseas. Su concentración sérica estará disminuida cuando exista un remodelado óseo bajo, como en pacientes tratados con corticoides durante largo tiempo, en niños con déficit de hormona de crecimiento y en la osteomalacia.

La cantidad de osteocalcina presente en el suero sería directamente proporcional a la cantidad de proteína sintetizada, pero al producirse la resorción ósea, también pasa al suero parte de ella unida al hueso. Desde este punto de vista podríamos considerarla más como un marcador de remodelado (formación o resorción) que como un marcador de formación ósea.

Los propéptidos carboxi y aminoterminal (PICP y PINP) son los extremos carboxi y aminoterminal de la molécula precursora del colágeno I, el procolágeno I, que se escinden antes de la incorporación de las moléculas de colágeno en la matriz ósea. Cada molécula de PICP y PINP implica la formación de otra de colágeno. Ambos pasan a la sangre durante la síntesis de colágeno y son captados por endocitosis vía receptores específicos hepáticos.

Sus principales diferencias son:

	PICP	PINP
Localización	Carboxiterminal	Aminoterminal
Peso molecular	100.000	35.000
Receptor	De manosa	Scavenger
Heterogeneidad molecular	Una forma	Dos (mayor y menor)
Forma circundante	Molécula intacta	intacta y fragmentos
Reutilización	No	En piel
Influencia hormonal	Hormonas tiroideas	No demostrada
Otras diferencias	Velocidad de aclaramiento Liberación	

El PINP puede permanecer unido a la molécula de colágeno I formando una molécula que se conoce como pN-colágeno tipo I y ser incorporado a las fibrillas de colágeno. Es probable que este PINP más tarde sea escindido y se degrade en péptidos de menor

tamaño eliminables por el riñón.

No siempre los valores de ambos marcadores son concordantes, pudiendo estar estas discrepancias relacionadas con las diferencias en la liberación de los procolágenos en los tejidos o en su metabolismo.

Los valores del PICP cambian muy poco en la OP menopausica, y no se correlacionan con la tasa de pérdida ósea medida por densitometría.

La disminución del PICP es el marcador más sensible en la OP postcorticoidea, si bien una vez retirado el tratamiento sigue suprimido.

En cuanto al Paget, tanto el PICP como la osteocalcina presentan una baja sensibilidad diagnóstica.

M.O. de Resorción

La fosfatasa ácida tartrato resistente (Fosfatasa ácida no prostática) es una enzima lisosomal liberada por el OC y que disuelve la matriz ósea. Se determina en suero y se diferencia de la fosfatasa ácida prostática en su resistencia al tartrato.

Su especificidad ósea es limitada por encontrarse también en otras localizaciones (bazo, macrófagos pulmonares, epidermis y células hemáticas). Otra limitación es su inespecificidad en la muestra, dada la existencia de inhibidores plasmáticos.

La sensibilidad diagnóstica es suficiente en Paget, neoplasias e hiperparatiroidismo (En este caso pueden alcanzarse cifras 5 veces superiores a la normalidad). No es suficientemente sensible en OP. Hasta ahora ha sido el único marcador de resorción útil en la osteodistrofia renal.

La hidroxiprolina, es un aminoácido que se libera al destruirse el colágeno y es el MO tradicional (8). Puede determinarse en orina de 24 horas o en primera de la mañana en relación a la creatinina (9). Sin embargo, ha quedado obsoleto por: a) su poca especificidad ósea, ya que se encuentra en otros colágenos como la piel o cartílago, b) su escasa sensibilidad: ha de destruirse gran cantidad de hueso para que se detecten cifras aumentadas en orina, y c) porque al absorberse en intestino, 2-3 días antes debe hacerse una dieta libre de colágeno (carne, etc.).

La hidroxilisina (4) es otro aminoácido procedente del colágeno, y su derivado galactosil-OH-lisina, concretamente del

colágeno óseo, pero en gran proporción se encuentra también en la fracción C1q del complemento. No se reutilizan ni metabolizan en hígado ni están influidas por la dieta, pero se emplean poco por los problemas metodológicos que implica su determinación.

El cociente calcio/creatinina, como MO único tiene poco valor por presentar gran variabilidad intraindividual (de unos días a otros), pero debido a su reducido coste, y puesto que estas determinaciones se suelen realizar en los laboratorios diaria y automatizadamente, si tenemos muestra puede cuantificarse como un dato más. Las condiciones de la muestra son 12 horas de ayuno previo y una dieta cálcica adecuada (sin suplementos).

Las piridinolinas (Cross-links) o "puentes". Son puentes intra e intermoleculares que estabilizan junto a las fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas las fibrillas del colágeno maduro. Se forman a partir de 3 residuos de hidroxilisina (Piridinolina) o 2 residuos de hidroxilisina más 1 de lisina (Deoxipiridinolina). (fig.3).

Pasan a sangre al destruirse la matriz por acción de los OC. Se eliminan por orina sin pasar por el hígado y sin reutilizarse para formación de otros colágenos. No se absorben en intestino y por tanto no precisan ningún tipo de dieta previa. La Desoxipiridinolina es más específica ósea, pues la piridinolina, aunque en bajas concentraciones también se encuentra en piel y cartílago y puede aumentar sin patología ósea en procesos como la artritis reumatoide (10).

Son útiles en el pronóstico de la osteoporosis postmenopausica y en la monitorización de tratamientos antiresortivos (estrógenos, bifosfonatos, calcitonina, SERMs, etc.). También aumentan su excreción urinaria en el hiperparatiroidismo, en el hipertiroidismo y en el Paget.

Se encuentra en forma libre o unidas a péptidos, aunque la proporción entre ellas no es constante (11).

Ventajas de las piridinolinas y dexipiridinolinas frente a la hidroxiprolina:

1. Niveles no influenciados por la dieta.

2. No tienen catabolismo en el organismo, por lo tanto representa una medida directa de la destrucción del colágeno.
3. Proceden exclusivamente del colágeno maduro.
4. Son más específicas del tejido óseo (especialmente la deoxipiridinolina).

Marcadores derivados de las regiones telopeptídicas del colágeno tipo I

Son fragmentos de las cadenas de los extremos no helicoidales de la molécula de colágeno, liberados en la destrucción ósea. Contienen un puente piridinolínico o deoxipiridinolínico que les protege de una degradación posterior en el organismo. (fig.4).

Como las piridinolinas, tampoco necesitan dieta y se eliminan sin metabolización. La especificidad, sensibilidad y valor predictivo en distintas alteraciones óseas son semejantes a las de las piridinolinas (13), aunque se ha encontrado que éstas tienen menor variabilidad biológica inter e intraindividual.

Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) (fig.5)

Se aclara de la sangre por vía renal, con lo que aumenta su concentración en suero con la disminución del filtrado glomerular.

Es poco específico, ya que puede originarse de la degradación de cualquier colágeno que contenga puentes intermoleculares (II y III). Por lo tanto no es un buen marcador.

Se determina por RIA y guarda mala correlación con el resto de marcadores de resorción que han aparecido posteriormente.

Aumenta en los casos de metástasis óseas, en el mieloma múltiple (buen valor pronóstico para valorar la supervivencia) y la artritis reumatoidea (buen valor pronóstico para valorar la agresividad).

Telopéptido carboxiterminal (CTx) (Crosslaps)

Valora una secuencia peptídica de 8 aminoácidos que forman parte de una de las cadenas α -1 del c-telopéptido del colágeno tipo I, participando en el 2º aminoácido (lisina) en la formación de un puente piridinolínico. (fig.6).

Presenta 2 isoformas: secuencia natural (α -CTx) y secuencia isomerizada (β -CTx). Según que el método empleado determine una u otra isoforma, la sensibilidad en las distintas patologías óseas varía. El método más empleado (Crosslaps), que detecta la isoforma β es sensible en Op pero no en alteraciones óseas tipo Paget.

Tiene buena correlación con las piridinolinas no mostrando reactividad cruzada con otros colágenos. El incremento que presentan tras la menopausia es superior al que presentan las piridinolinas, por lo que dicho marcador parece más sensible al aumento del remodelado tras la menopausia.

Presenta una buena valoración para la OP del hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo y la postmenopausia quirúrgica reciente (superando a la hidroxiprolina, piridinolina y deoxipiridinolina).

Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx) (14).

Es un péptido derivado de la región N-terminal de colágeno I, que se origina en su degradación y que no se hidroliza posteriormente debido a su estructura, que contiene un puente intermolecular piridinolínico uniendo telopéptidos aminoterminales de 2 cadenas de 1 molécula, y la región helicoidal de otra molécula de colágeno tipo I. (fig 7)

Es un marcador muy sensible y muy específico del tejido óseo. Se correlaciona con Piridinolinas y CTx (15).

Presenta una gran eficacia diagnóstica en la postmenopausia con OP, en el tratamiento antirresortivo con bifosfonatos y estrógenos, en el Paget y en la anorexia nerviosa.

Los resultados expresan en nanomoles de equivalentes de colágeno óseo (nM-BCE) en relación a la creatinina. Esto porque es más fácil de interpretar en términos de masa ósea reabsorbida.

Potenciales usos clínicos de los marcadores óseos.

Osteoporosis de distintos tipos (postmenopausica, senil o secundaria a corticoides, hipertiroidismo, desnutrición, hábitos tóxicos, etc.)

Evaluación de riesgo de osteoporosis en postmenopausicas perdedoras “rápidas” o “lentas” de masa ósea. (16).

Hiperparatiroidismo primario

Metástasis óseas de otras neoplasias (Ej: cáncer de mama o próstata)

Monitorización de terapias antiresortivas.
Es la principal indicación clínica.

En ancianos, ayuda a evaluar el riesgo de fractura.

Marcadores bioquímicos óseos en distintas situaciones

Marcadores bioquímicos óseos en osteoporosis

La fosfatasa alcalina no tiene sensibilidad diagnóstica suficiente, pero puede aumentar como respuesta a tratamientos antiresortivos.

La osteocalcina aumenta en la postmenopausia como respuesta a la mayor destrucción ósea, y se normaliza tras el tratamiento con estrógenos.

La utilidad del PICP en osteoporosis no es concluyente. El PINP a pesar de producirse en concentraciones equimolares con el PICP, es menos sensible a las variaciones hormonales y actualmente se considera mejor marcador de formación (17).

Las piridinolinas y deoxipiridinolinas aumentan en el 90% de postmenopausicas no tratadas en relación a las premenopausicas. (Este aumento es de un 67% en las piridinolinas y de un 82% en las deoxipiridinolinas). En postmenopausicas tratadas con estrógenos, las concentraciones son inferiores (18).

CTx y NTx se comportan en general de forma similar a la deoxipiridinolina. En la anorexia nerviosa, el NTx es el mejor marcador.

En la osteoporosis con modificaciones lentas y sutiles, es frecuente que los marcadores bioquímicos cursen con valores en el límite de la normalidad, variando según la etiología e incluso en el momento evolutivo. Por ej.: en la OP por hipertiroidismo, la osteocalcina aumenta al principio y después se normaliza.

Marcadores bioquímicos en otras patologías óseas

En el Paget y en las metástasis, en que los cambios óseos son importantes, cualquiera de los marcadores de resorción suele presentar un incremento ostensible. Como marcador de formación, lo habitual es asociar la fosfatasa alcalina total, sensible en este tipo de patología.

Esta en estudio la posible aplicación de la deoxipiridinolina como marcador “tumoral” de metástasis óseas en neoplasias de mama y de próstata.

Marcadores bioquímicos óseos en tratamientos antiresortivos

En tratamientos con difosfonatos, las piridinolinas son los primeros marcadores que decaen, normalizándose en 5 semanas, y siendo el primer marcador que responde.

Los tratamientos con difosfonatos afectan antes a los OC que a los OB: la normalidad de los marcadores de resorción (Deoxipiridinolina, CTx y NTx) precede siempre a los de formación.

En la terapia hormonal substitutiva, los marcadores óseos pueden identificar pacientes no respondedoras, a las que habría que aumentar la dosis de estrógenos o pasar a otra terapia.

En tratamientos con otros fármacos (SERMs, PTHrp, ETC) actualmente se están realizando varios estudios, aunque parece confirmarse que también con estos fármacos, los marcadores de resorción son los primeros en normalizarse.

Marcadores bioquímicos óseos en tratamiento con corticoides

En los tratamientos con corticoides la mayor pérdida ósea se produce en la primera etapa del tratamiento debiendo valorarse por tanto lo MO en este período.

La prednisolona (40 mg/día) suprime los propéptidos y aumenta las piridinolinas y deoxipiridinolinas, mostrándose como más sensible el PICP, si bien una vez retirado el tratamiento, sigue suprimido durante al menos una semana (19).

Especímen

1. Suero: No se requiere ningún requisito especial

Orina:*El resultado de la orina se expresa siempre en relación a la creatinina.

*Hay que estandarizar la hora de recoger

Bibliografía

1. Delmas PD. 1993. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res*, 8, supl. 2:549-555
2. De la Piedra C, Toural V, Rapado A. 1987. Osteocalcin and urinary hidroxiprolina/creatininratio in the different diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypercalcaemia of malignancy. *Scand J Clin Lab Invest*; 47:587-592.
3. Navarro Moreno MA. 1996. SEQC. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo. 69-93.
4. Risteli J. And Risteli L. 1997. Assay of type I Procollagen domains and collagen fragments: Problems to be solved and future trends. *Scand S. Lab. Invest.* 57 (supl.227):105-113.
5. Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Chistianse C. 1992. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal womwn. *J. Clin Endocrinol Metab.* 74:476-480.
6. Panteghini M and Pagani F. 1996. Biological variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks: recommendations for the optimun specimen. *Ann Clin Biochem*, 33:36-42.
7. Garnero P, Shih WJ, Giets E, Karpf DB, Delmas PD, 1994. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 79:1693-1700.
8. Suquia B, Del Pino J, Juanes A, López Arias C. 1988. Comparación del índice hidroxiprolina/creatinina y de la hidroxiprolina de 24 horas. *Rev. Diagn. Biol*;37:177-179.
9. Podenphant J, Riis BJ, Larsen NE, Chistiansen C, 1986. Hlyroyproline/creatinine ratios as estimates of bone resorption in early postmenopausal women. Fasting and 24 h urine compared. *Scand J Clin Lab Invest*, 46:459-463.
10. Seibel MJ, Duncan A, Robins SP. 1989. Urinary hidroxypyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *J. Rheumatol*, 16:964-70.
11. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Chistiansen C, Selmas PD, 1995. Diferent effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-likes excretion. *J.Bone mine res*, 10:641-649.
12. Chistenson RH. 1997. Biochemical Markers of Bone Metabolism: An Overview *Clin. Biochem.* 30/ 8:573-593.
13. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Chistiansen C.1994. Inmunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem*, 40:2022-2025.
14. Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, Maslan SL, Siger FR, Eyre DR. 1992. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitatiio of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J.Bone Miner res*, 7:1251-1258.
15. Bettica P, Masino M, Cucinotta E, Vago T y cols. 1997. Comparison of the clinical performances of the immunoenzymometric assays for N-Terminal and C-Chem Biochem; 35:63-68.
16. Chistiansen C, Riis BJ, Rodbro P, 1987. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *The Lancet*,i:1105-1108.
17. Riita Tähtelä, Markku Turpeinen, Ritva Sorva, and Sirkka-Liisa Karonen. 1997. The Aminoterminal Propeptide of type I Procollagen: Evaluation of a comercial Radioinmunoassay Kit and Values in Healthy Subjects. *Clinical Biochemistry Vol. 30 N°1:35-40.*
18. Price CH P and Thompson PW, 1995. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem*, 32:244-260.
19. Oikarimen A, Autio P, Vuori J, Väänänen K, Risteli L, Kiistala U, Ristelis J. 1992. Systemic glucocorticoid treatment decreases serum concentrations of carboxiterminal propeptide of tipe I procollagen and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *British Journal of Dermatology* 126:172-178.

Componente celular

	Osteoblastos	Osteoclastos
Origen	Cels. estroma M.O.	Stem cell
Función	Siíntesis colágeno Mineralización	Resorción ósea
Liberación	F. Alcalina BGP (Ostocalcina)	F. ácida tartr-resistente
Receptores	Estrogenos y vit.D	PTH

Tabla 1

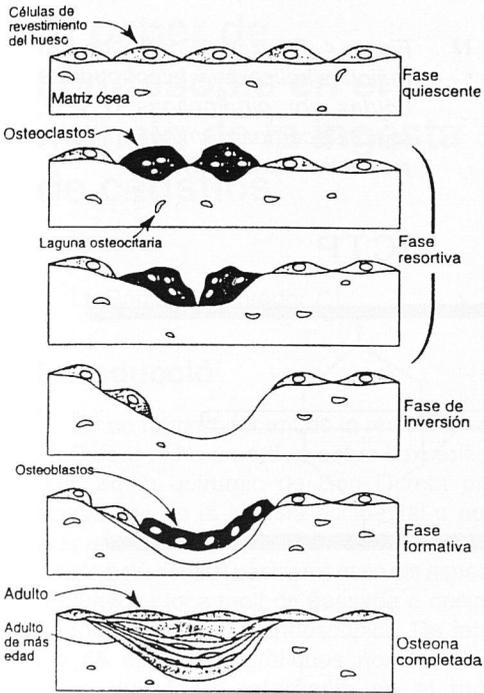


Figura 1: Secuencia de la remodelación ósea

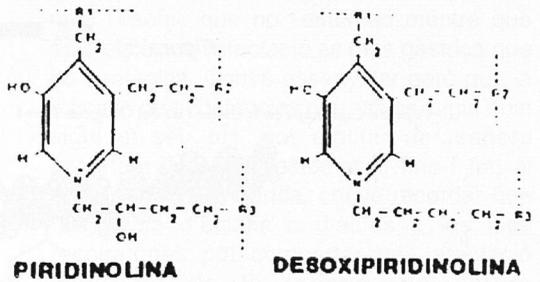


Figura 3

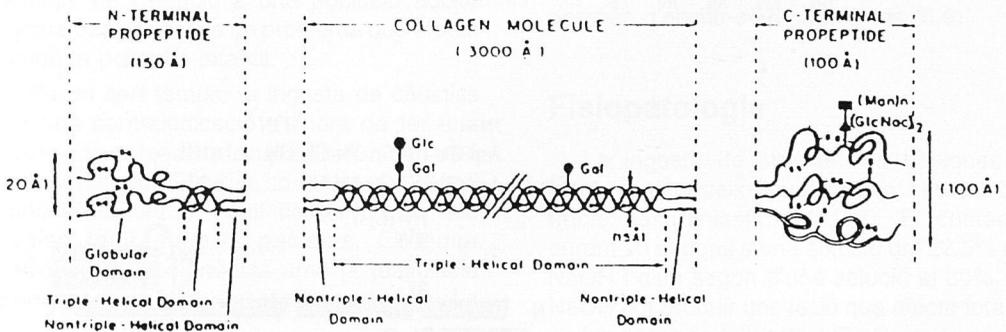


Figura 2. (4)

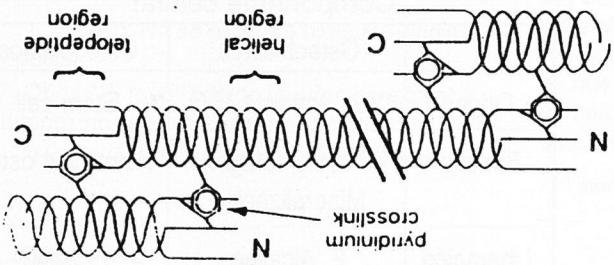


Figura 4. Fibrillas de colágeno con regiones helicoidal y telopeptídicas unidas por piridinolas C y N: regiones carboxi y aminotermiales respectivamente (12)

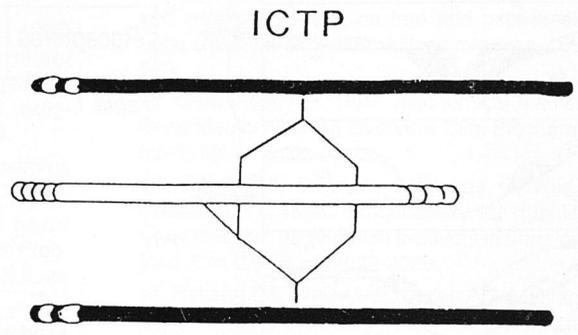


Figura 5

Péptido CrossLaps en la Cadena $\alpha 1$ del Colágeno Tipo I

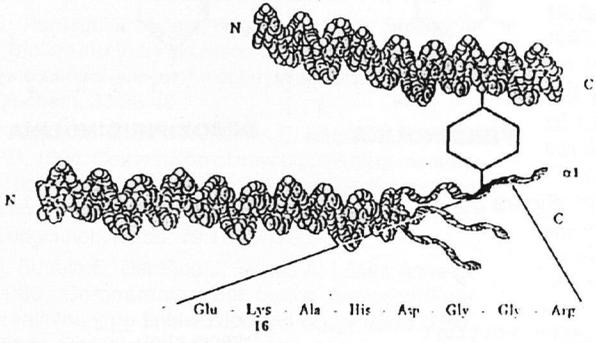


Figura 6

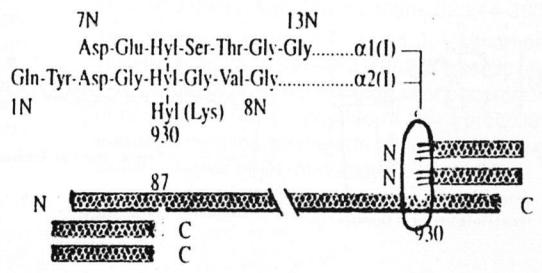


Figura 7. Diagrama molecular del entrecruzamiento intermolecular del N-telopectido en el colágeno tipo I

Original

El paper de l'endoscòpia en el maneig de la ingesta de càustics.

Ll. Bonet, A. Obrador (*)

Introducció

En un número recent de la revista Medicina Balear hi ha un article sobre l'experiència d'un equip quirúrgic de Son Dureta en el tractament de la ingesta accidental o no de preparat líquids amb àcid clorhídric (1). Aquest article està centrat bàsicament en els aspectes quirúrgics i toca molt de passada o deixa de banda els aspectes endoscòpics. De fet, de les 45 cites bibliogràfiques només n'hi ha dues que facin referència en el títol a l'endoscòpia. Per això ens ha semblat adient fer uns comentaris sobre aquesta qüestió aportant un text on revisam específicament el paper de l'endoscòpia en el maneig de la ingesta de càustics. El material d'aquest article forma part d'una guia de tècniques digestives en vies d'elaboració. Convé precisar d'entrada que ens referirem especialment als aspectes derivats de l'atenció a una població adulta encara que aquest és un problema que afecta també la població infantil.

Fa un cert temps, la ingesta de càustics era una contraindicació a l'hora de fer una esofagogastroduodenoscòpia. La raó fonamental adduïda per no indicar un estudi endoscòpic era el perill de perforació que podien tenir aquests pacients. El temor derivava de l'experiència amb la realització d'endoscòpies amb l'esofagoscopi rígid. La

introducció dels fibroscòpis i la disminució del diàmetre dels moderns aparells feren canviar l'opinió dels metges i, per això, actualment l'endoscòpia té un paper, al nostre entendre, clau en el maneig d'aquests pacients (2).

La gravetat de les lesions esofàgiques i gàstriques com a conseqüència de la ingesta de substàncies càustiques depèn, no només de les propietats corrosives i de la concentració de l'agent, sinó també de la quantitat ingerida (3). Habitualment, els pacients que s'envien substàncies corrosives amb intencions suïcides ingereixen quantitats superiors que els que ho fan accidentalment. Per això les lesions que podem trobar solen ésser més greus en les ingestes amb intenció suïcida que en les accidentals.

S'ha dit que els àlcalis "mosseguen l'esòfac i llepen l'estómac", mentre que els àcids forts "llepen l'esòfac i mosseguen l'estómac" (4). De manera típica la ingesta d'àlcalis afecta més l'esòfac que no l'estómac mentre que amb els àcids l'afectació es més gàstrica que no esofàgica. Convé assenyalar però que la ingestió de substàncies corrosives, sigui quin sigui el seu pH, pot afectar de manera important l'esòfac, l'estómac i, fins i tot, el duodè. Per altra banda, convé recordar que l'aspiració d'àlcalis o d'àcids a les vies respiratòries pot comportar una afectació important de la laringe, de l'arbre traqueobronquial i dels pulmons i que, fins i tot, pot posar la vida del pacient en perill. No és infreqüent la perforació de l'estómac en pacients que s'han enviat lleixiu i no és estrany trobar una afectació important de l'esòfac després d'enviar-se líquids àcids (5,6).

Fisiopatologia

La ingesta de substàncies bàsiques o alcalines produeix liquefacció o necrosi del tracte gastrointestinal (5,7,8). El contacte durant 10 segons d'una solució del 22,5% de NaOH i d'un segon d'una solució al 30% de NaOH pot produir una lesió que afecta tota la gruixa de la paret digestiva (7). Posteriorment, al cap d'uns dos o tres dies, es produeix trombosi dels vasos sanguinis, necrosi

(*) Servei de Digestiu. Hospital Son Dureta. Palma (Mallorca).

cel·lular, infiltració bacteriana i saponificació greixosa. Una escara o pèrdua de la mucosa es produeix al cap d'uns 4-7 dies del contacte inicial amb la substància alcalina. L'estenosi es pot produir al voltant de les tres setmanes encara que, a vegades, es pot presentar posteriorment, fins i tot, anys després.

El grau de les lesions produïdes per les substàncies bàsiques depèn també en part de la forma física. Així, les partícules sòlides en forma de grànuls s'adhereixen a la mucosa bucal i presenten una certa dificultat per esser empassades i provoquen més poques lesions a l'esòfag. Per altra banda, els líquids alcalins, que moltes vegades no tenen gust ni olor, són enviats amb facilitat i poden lesionar l'esòfag i l'estómac (7).

La ingestió de substàncies àcides generalment és dolorosa i per això provoquen reaccions d'expulsió de manera molt immediata, llevat que la ingesta sigui amb intencions suïcides (7,9). D'aquesta manera, si la ingesta és accidental, es disminueix el grau de les lesions. L'àcid també induïx una necrosi per coagulació amb formació d'escarses que eviten la penetració tissular més profunda. Com hem dit inicialment, es creia que les substàncies àcides no afectaven l'esòfag per mor de l'epiteli escatós però estudis recents indiquen que l'esòfag també es pot afectar.

El grau d'afectació per càustics de la mucosa gastrointestinal es classifica de la mateixa manera que les cremades de la pell (6). Primer grau: La lesió és superficial i produeix edema i eritema de la mucosa. El canvi consegüent es produeix sense formació d'escara ni d'estenosi. Segon grau: L'efecte càustic arriba a la submucosa i fins a les capes musculars. En una o dues setmanes es produeixen úlceres profundes i després apareix teixit de granulació. Durant la segona i tercera setmana apareix la reacció fibroblàstica i després, en un període que pot durar setmanes o mesos, el col·lagen es contreu i, depenent de la importància de l'extensió de la lesió i del grau de contracció, es produeix una estenosi de la llum. Tercer grau: apareix quan l'agent càustic perfora la paret de l'esòfag o de l'estómac. Posteriorment

veurem la classificació endoscòpica de les lesions per càustics.

Paper de l'endoscòpia

S'ha dit que hi ha una pobre correlació entre els signes i símptomes dels pacients i el grau de les lesions i que, per això, s'hauria de fer una esofagogastroskòpia a tots els pacients amb una història de ingesta de càustics. Per altra banda, també s'ha posat de relleu que la majoria dels pacients amb lesions importants tenen qualche signe (per exemple: cremades orofaríngies) o símptoma (per exemple: disfàgia, vòmit, dolor abdominal) i que els pacients asimptomàtics previsiblement no tendran lesions que progressin cap a l'estenosi o a la perforació. Basats en aquestes consideracions (i que no hi ha cap tractament preventiu de l'estenosi) s'ha recomanat que només s'hauria de fer una endoscòpia als pacients simptomàtics (5,6,10). Per altre banda, la seguretat que té avui en dia l'endoscòpia fa que la pràctica habitual sigui fer una endoscòpia a tots els pacients amb una història de ingesta de càustics. El moment de fer l'endoscòpia també està en discussió. N'hi ha que diuen que convé fer-la tot d'una després d'estabilitzar el pacient. Altres suggereixen que l'extensió de les lesions es pot valorar més bé si han passat 48 ó 72 hores. Finalment n'hi ha que recomanen evitar fer una endoscòpia entre els dies 5 i 15 de la ingesta perquè és quan hi ha més perill de perforació. La nostra pràctica habitual es fer-la amb el pacient estabilitzat hemodinàmicament i quan hem descartat situacions en les quals l'endoscòpia està contraindicada. Aquestes situacions es troben a la taula 1 (5). Realitzar l'endoscòpia dins les primeres 48 hores de l'ingrés hospitalari és a la pràctica habitualment més acceptada i l'endoscòpia és l'exploració d'elecció (5,6,11,12).

Quan l'endoscòpia es realitza fins a un 50% de pacients no es troben lesions. Aquests pacients no requeriran cap tractament especial d'urgència. Estudis recents han indicat que no hi ha una correlació entre les lesions que es poden observar a la zona orofaríngia

i l'afectació esofagògica. S'havia dit que no era convenient seguir l'endoscòpia més enllà de la zona on es troben les primeres lesions, per perill de perforació. Avui dia, n'hi ha que no accepten aquest criteri tan conservador per dues raons: perquè el risc de perforació no és tan alt com es pensava i perquè poden quedar lesions sense diagnosticar si no es fa una exploració més completa. Les lesions endoscòpiques també es classifiquen d'acord amb el grau de gravetat (vegeu taula 2) (13). Els graus endoscòpics no són tan precisos com els graus patològics de les cremades per càustics. El grau I endoscòpic es correspon amb les cremades de primer grau. El grau II es correspon amb l'afectació de segon grau, mentre que el grau III seria l'afectació transmutar que no sempre es correspon amb el tercer grau histològic que es caracteritza per la perforació evident. Per això hi ha un autor, Zargar (13), que ha dividit el segon grau (com es veu a la taula 2) amb IIA i IIB segons que l'afectació sigui lineal o agafi tota la circumferència. Hi ha autors que classifiquen l'afectació de tota la circumferència com a grau III. L'afectació grau IV no s'hauria de trobar endoscòpicament perquè és una contraindicació de l'endoscòpia, com ja hem indicat, i les dades clíniques i radiològiques haurien d'haver donat el diagnòstic abans de fer l'exploració endoscòpica.

Els graus I i IIA generalment no produeixen estenosi mentre que entre el 70% i el 100% dels pacients amb grau IIB i III a la llarga en presentaran.

En general es pot dir que quan es troba una necrosi extensa en l'endoscòpia aquest pacient s'haurà d'intervenir.

Seguiment endoscòpic i tractament de les seqüeles

Una vegada ha passat el període agut haurem de fer tot el possible per a prevenir una estenosi i, si es presenta, haurem de fer dilatacions endoscòpiques. Clàssicament s'han utilitzats els corticoides per prevenir la formació d'estenosi. Els estudis per a

recomanar aquesta pràctica s'havien fet amb animals. Els treballs que hi havia sobre pacients no eren concloents. No fa molt, s'ha publicat un article sobre un assaig controlat fet en 60 nins sobre el paper dels corticoides en les lesions esofàgiques per càustics (14). La conclusió d'aquest article indica que els corticoides no aporten cap benefici a aquests pacients i que la presentació de l'estenosi depèn de la gravetat de les lesions causades pels càustics.

També està en discussió el paper de la sonda nasogàstrica inicial. N'hi ha que han indicat que la sonda nasogàstrica serviria per a prevenir la oclusió total de la llum esofàgica. Per contra, n'hi ha d'altres que troben que la sonda nasogàstrica podria augmentar la inflamació i la formació de col·lagen amb el possible augment de la llargada de l'estenosi i que, a més a més, contribuiria a provocar reflux gastroesofàgic. En conclusió: no hi ha estudis definitius sobre aquesta qüestió. Així i tot n'hi ha que son partidaris de deixar una sonda nasogàstrica prima, quan hi ha una afectació esofàgica important, basant-se en les consideracions següents: a) la sonda es pot usar per nutrició; b) es pot prevenir, en els casos greus, l'oclusió total de la llum esofàgica; c) aquesta sonda servirà per a mantenir la llum per passar guies quan s'hagin de fer dilatacions (5).

De la mateixa manera, en els anys cinquanta, alguns autors varen recomanar les dilatacions inicials, començant el dia següent de la ingesta de càustics, per prevenir l'estenosi. Ben aviat, es va veure que els perjudicis eren més que els beneficis: el perill de perforació és molt gran. Per tot això, avui dia no es considera apropiat fer dilatacions profilàctiques. Allò que sí sembla adequat es fer un estudi radiològic amb bari a les dues setmanes de la ingesta i si hi ha estenosi aleshores iniciar les dilatacions.

Quan es presenta una estenosi esofàgica es pot plantejar dilatació endoscòpica amb sondes de Savary-Guilliard o amb altres sistemes com el baló (15-21). A vegades, en el cas d'estenosi molt llargues que afecten quasi tot l'esòfag no serà possible fer dilatacions i serà millor recórrer a la cirurgia

(que habitualment substituirà l'esòfag no funcionant per la interposició d'una plàstia de còlon). És una experiència ben contrastada que les estenosis esofàgiques per càustics requereixen un nombre més elevat de sessions que quan l'estenosi és per reflux gastroesofàgic (16,22).

Hi ha autors que han defensat la conveniència de posar una pròtesi esofàgica als pacients amb estenosi per càustics però allò que sembla més raonable és que no se'n posin si no és en el connex d'assaigs clínics dissenyats per avaluar l'eficàcia d'aquesta nova tècnica.

El tractament de les estenosis antrals que es presenten a conseqüència d'una ingesta de càustics era tradicionalment quirúrgic. Actualment es pot intentar fer dilatacions o

amb baló de Savary amb bons resultats (23, 24).

Se sap que la ingesta de càustics incrementa enormement el risc de tenir càncer esofàgic. Es parla de increment de risc d'entre 1000 i 3000 amb un període de latència de 40 anys. Però també hi ha autors que posen de relleu la dificultat de fer estimacions fiables, ja que no es tenen registres de tot representatiu dels pacients amb ingesta de càustics. Encara que el risc és elevat no hi ha pautes ben establertes que indiquin la necessitat de fer un seguiment acurat ni quin hauria d'esser el programa de revisions endoscòpiques als pacients amb antecedent d'ingesta de càustics.

Per acabar i a manera de conclusió, a la taula 3 es resumeix el maneig endoscòpic dels pacients amb ingesta de càustics (7).

Bibliografia

1. Pagán Pomar A, Salinas García R, Gómez Sanz M, Morales Sánchez M, Martín Franco MA, Carlos Pino J, Soro Gosálvez JA. Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la comunidad Balear. Diez años de experiencia. *Medicina Balear* 1988;13:6-28.
2. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976;21:74-82.
3. Goldman LP, Weigert JM. Corrosive substance ingestion: a review. *Am J Gastroenterol* 1984;79:85-90.
4. Muhletaler CA, Gerlock AJ Jr, de Soto L, Halter SA. Acid corrosive esophagitis: radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1980;134:1137-1140.
5. Spechler ST. Caustic ingestions. Dins: Taylor MB (editor). *Gastrointestinal emergencies*. Williams & Wilkins, Baltimore 1992:13-21.
6. Loeb PM, Eisenstein AM. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. Dins: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (editors), *Gastrointestinal and liver disease*. WB Saunders, Filadèlfia, 1998:335-342.
7. Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1-5.
8. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol* 1992;87:337-341.
9. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of strong corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Gastroenterology* 1989;97:702-727.
10. Cox AJ 3rd, Eisenbeis JF. Ingestion of caustic hair relaxer: is endoscopy necessary?. *Laryngoscope* 1997;107:897-902.
11. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroentero Clin North Am* 1991;20:847-857.
12. Oakes DD. Reconsidering the diagnosis and treatment of patients following ingestion of liquid lye. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:85-86.
13. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991;37:165-169.
14. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990;323:637-640.
15. Chen PC. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures following surgical anastomoses, endoscopic variceal sclerotherapy, and corrosive ingestion. *Gastrointest Endosc* 1992;38:586-589.
16. Broor SL, Raju GS, Bose PP, Lahoti D, Ramessh GN, Kumar A, Sood GK. Long term results of endoscopic dilatation for corrosive oesophageal strictures. *Gut* 1993;34:1498-1501.

17. Broor SL, Lahoti D. Balloon dilatation of corrosive esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 1993;39:597-598.

18. McBride MA, Ergum GA. The endoscopic management of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:595-562.

19. Marks RD, Baron TH. Dilatation of esophageal strictures and subgroup analyses. *Gastrointest Endosc* 1996;43:531-532.

20. Broor SL, Lahoti D, Bose PP, Ramesh GN, Raju GS, Kumar A. Benign esophageal strictures in children and adolescents: etiology, clinical profile, and results of endoscopic dilation. *Gastrointest Endosc* 1996;43:474-477.

21. Miller LS, Jackson W, MsCray W, Chung CY. Bening nonpeptic esophageal strictures. Diagnosis and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:329-355.

22. Lahoti D, Broor SL, Basu PP, Gupta A, Sharma R, Pant CS. Corrosive esophageal strictures: predictors of response to endoscopic dilation. *Gastrointest Endosc* 1995;41:196-200.

23. Hogan RB, Polter DE. Nonsurgical management of lye-induced antral stricture with hydrostatic balloon dilation. *Gastrointest Endosc* 1986;32:228-230.

24. Orvar K, Fagel D, Summers RW. Savary dilation of antral stricture from lye ingestion. *Gastrointest Endosc* 1992;38:512-513.

Taula 1. Contraindicacions per fer l'endoscòpia als pacients amb ingesta de càustics.

Xoc
Edema hipofaringi greu i necrosi
Epiglòtis necròtica
Destret respiratori greu
Sospita de perforació

Taula 2. Graus de les lesions endoscòpiques per càustics

Grau	Característiques endoscòpiques
I	Edema i eritema
IIA	Hemorràgies, erosions, bòfegues, úlceres superficials, exsudat
IIB	Lesions que afecten tota la circumferència
III	Úlceres profundes amb material marronós obscur o grisenc
IV	Perforació

Taula 3. Resum del maneig endoscòpic de la ingesta de càustics

1. L'endoscòpia inicial s'ha de fer amb el pacient estable hemodinàmicament. Habitualment no és necessari fer una intubació endotraqueal ni utilitzar anestèsia general.
2. S'ha d'intentar examinar completament l'esòfag i l'estómac i el duodè amb esment i sense insuflar massa.
3. A vegades és convenient repetir l'endoscòpia després d'unes dues setmanes per valorar la curació de les lesions i per detectar complicacions.
4. No és recomanable fer una dilatació precoç per a prevenir l'estenosi . Utilitzarem l'endoscòpia terapèutica per:
 - a. Fer dilatacions esofàgiques a les estenosi establertes
 - b. Fer dilatacions amb baló a les estenosis antrals
5. No esta ben establert el paper del seguiment endoscòpic per prevenir el càncer d'esòfag.

Ensayo

Recuerdos de infancia

José María Rodríguez Tejerina

*Después de todo, todo ha sido nada
a pesar de que un día lo fue todo.*

José Hierro
Cuadernos de Nueva York

La lectura de la "narración" de Eduardo Haro, *El niño republicano*, me retrotrae a mi niñez, transcurrida también durante los primeros años de la Segunda República Española.

Nací en Madrid, el 29 de enero de 1921, sábado, bajo el turbador signo de Acuario. En el paseo Príncipe de Vergara, al final del mismo, en el número 60, principal derecha, en la frontera con el extrarradio de la ciudad.

Príncipe de Vergara

En la misma avenida, en la acera de enfrente, esquina a la calle Maldonado, estaba el colegio de Primera Enseñanza, "Eduardo Benot".

Príncipe de Vergara tenía aires de "boulevard" parisiense, con su ancha acera central bordeada de falsos plátanos; los árboles de las bolitas de "pica-pica". Nuestra casa estaba cerca ya de la calle Diego de León, y contigua al palacete de don Santiago Alba. Aquella parte del barrio de Salamanca tenía, aún, muchos desmontes y solares por edificar. Los chicos solíamos corretear por ellos y jugar al fútbol en el cercano campo de la Gimnástica. Incluso cazábamos ranas en una charca próxima. Yo era, sin embargo, un chico retraído, tímido, poco proclive a participar en los juegos infantiles comunitarios. Me gustaba más dibujar, leer libros de toda clase, sobre todo de Emilio Salgari y Julio Verne.

Recuerdo al vecino del principal izquierda, don Claudio Freijo, hombre muy delgado, maldiciente, profesor, que construía, en sus ratos de ocio, absurdos juguetes de madera. Y, a otro vecino, de un piso, superior, conocido periodista del ABC, que se quejaba continuamente de que "su mujer vomitaba siempre". Un día la tuvieron que operar de un "cólico miserere", y se murió.

Una tarde, desde el paseo, vi como se enrojecía el cielo por la parte del Oeste. Era el terrible incendio del teatro Novedades, que causó numerosos muertos, pues los espectadores, aterrorizados, intentaron huir de las llamas por las estrechas puertas, y se aplastaron unos con otros.

Los veranos íbamos, mis padres y yo, al Norte. A Gijón, Santander, San Sebastián; Guernica. Todavía conservo una hoja de roble, disecada, del célebre árbol de Guernica, con un calado que dibuja un árbol, su tronco atravesado por dos perros.

A mí no me gustaba ir a la playa, y mucho menos tener que someterme a los obligados chapuzones que me proporcionaba un bañero en el Sardinero, para que pudiera ver un hipotético cangrejo "que había en el fondo del mar". Los bañistas adultos se bañaban agarrados a la maroma. Con unos bañadores a rayas horizontales que les cubrían casi todo el cuerpo. Pero la mayor parte del tiempo lo pasaban sentados en unas grandes sillas, "canastas", de mimbre, al resguardo del sol, muy vestidos. Mi madre, Amelia, jamás se bañó. Y, mi padre solía llevar un sombrero de paja, un "canotier", y corbata de pajarita. Tampoco le vi jamás meterse en el mar. Sí le recuerdo contando a unos amigos que, la noche anterior, era en San Sebastián, había ido en busca de una farmacia de guardia y se tropezó en el malecón con don Jacinto Benavente, abrazado a un robusto negro.

La "Lineal"

El reuma de mi progenitor y los tenaces cólicos nefríticos de mi madre, hicieron que nos decidiéramos por veranear en la Ciudad Lineal, la colonia residencial, próxima a Ma-

drid, que fundara don Arturo Soria, y que, según los ingenuos higienistas de la época, era el lugar más sano de España. Al principio alquilamos un chalé, propiedad de un maestro de obras, el "seño" Ciríaco, mas terminamos por construimos uno. Aquel hotelito se llamaría "Villa Amelia" y, al final de la Guerra Civil, lo ocuparon las rebeldes tropas comunistas que establecieron en él su Cuartel General. Acabada la contienda, hubo que venderlo. Nos lo compró un comerciante de lámparas, Fernández-Concejo, que tenía una lujosa tienda en la calle Arenal. Este acaudalado mercader, lo vendió pronto al famoso torero "Manolete" quien, a su vez, se lo regaló a su amante, una artista hispanoamericana que murió muy tempranamente y se llamaba Lupe, Lupita Sino.

"Villa Amelia", con sus lirios blancos y violetas, sus acacias, sus pocos árboles frutales, jugó un papel destacado en mi niñez. Rememoro algunos sucesos que dejaron honda huella en mi espíritu.

A la Ciudad Lineal íbamos en un tranvía que partía de las Ventas del Espíritu Santo. En la "Lineal", como se decía, tuve algunos amigos. Juntos correteábamos por el campo, hacíamos castillos de barro, cazábamos grillos y lagartijas y hormigas de alas. Lanzábamos al aire cometas, panderos las denominaba mi padre que era sevillano. Y, sobre todo, nos dedicábamos con frenesí, a confeccionar cepos para cazar pájarillos, trampas que cebábamos con las gruesas hormigas de ala y colocábamos en las ramas bajas de los pinos.

Al lado de "Villa Amelia", que hacía esquina a dos calles, había un solar que compraron unos amigos de mi padre. El se llamaba Dionisio Prieto, era maestro del Grupo Escolar Cervantes y estaba muy identificado con el quehacer pedagógico de la Institución Libre de Enseñanza. Hombre castellano, de parla grave, sosegada, solemne, muy metido en política. Recitaba de continuo versos de Antonio Machado:

*Encinares castellanos
en laderas y altozanos...*

Santiago Carrillo lo cita a él y a su hermano Ildelfonso, "dos buenos profesores del

Colegio Cervantes, de Cuatro Caminos", en su libro *Memorias*.

Dionisio Prieto no tuvo tiempo de construir nada en su solar. Murió en el exilio, en Burdeos, años después. Tenía el matrimonio una hija, Carmencita, que estudiaba en el Instituto-Escuela. La recuerdo como a una niña muy guapa, muy seria; muy inteligente. La veo, todavía, apoyada en un eucaliptus que había en el ángulo del jardín de "Villa Amelia", recortando su esbelta silueta en el cielo altísimo, de Castilla, con su blusita blanca y su falda negra plisada.

Mi primera comunión

Una de las vivencias más intensas de mi infancia, tal vez sea la de mi primera comunión. Me preparó para ella, con otros niños, un maestro del "Eduardo Benot", sumamente beato, don Mariano Perales, que no hacía sino repetirnos en sus pláticas que, si comulgábamos en pecado mortal, moriríamos en el acto. Yo entonces, y pese a mi timidez, decidí jurar, impíamente, en voz baja a ver lo que me pasaba. Ni que decir tiene que el tan señalado día, al bajar las gradas del altar, con mi flamante trajecito blanco de marinero, a poco me caigo redondo, del miedo que pasé de verme fulminado por el inexorable castigo divino. La hostia no me pasaba de la garganta; menos mal que los parientes que asistían al acto achacaron mi marcha vacilante a mi mucha devoción.

Pienso, ahora, que se refería el dómine, sin duda, a la masturbación que era, por entonces, el gran pecado de la infancia y pubertad. Pero yo, en mi absoluta y pueril inocencia, lo atribuí a las metafísicas blasfemias.

El 14 de abril

Otra remembranza muy fuerte, es la proclamación de la Segunda República Española. Vivíamos ya por entonces en la calle Torrijos 71, duplicado. Mi padre me llevó, pese a las protestas de mi madre, a la Puerta del Sol,

aquella noche del 14 de abril. -"Será un recuerdo inolvidable para tí"- me auguró mi progenitor.

Parecía que íbamos a vivir todos, a partir de esos momentos, en el reino de Jauja. Lo creía también mi padre, que estaba últimamente decepcionado con la actitud política del rey Alfonso XIII, y bastante acorde con la doctrina preconizada en un artículo de Ortega y Gasset titulado, "Delenda est monarchia".

Gran parte del vecindario de Madrid estaba en la calle desde por la mañana. "Igual -dice un anciano- que cuando entró Alfonso XII en la Corte y fue a caballo desde Atocha al Palacio Real".

La gente reía, gritaba, cantaba. Nadie sabía la letra de la Marsellesa, pero todos tararean su música. Los más enterados entonan coplas del Himno de Riego:

*Si los curas y frailes supieran
la paliza que les van a dar
subirían al coro gritando
¡libertad, libertad, libertad!*

"-Ya se ha ido, ya se ha ido! Vociferan algunos.

-¡No se ha ido que le hemos barrido!" gritaban otros.

Los más jóvenes y audaces se subían al techo de los tranvías, se apiñaban agarrados a sus troles. Muchos se encaramaban a las rejas de las ventanas y trepaban a los balcones.

"-A las tres de la tarde -afirma a voces un mozalbete- ya había una bandera roja en el Palacio de Comunicaciones, en Correos, en la plaza de la Cibeles". "A las dos horas justas fue sustituida por una bandera tricolor".

Flameaban improvisadas enseñas rojas, amarillas, moradas, a lo largo de la calle de Alcalá. Y se exhibían pancartas con grotes-

cos dibujos de Martínez Anido, Mola y Berenguer.

Parecía la Puerta del Sol el escenario de una gran fiesta de títeres.

En el balcón, engalanado, del Ministerio de Gobernación, bajo el reloj, unos señores, a los que no conozco, saludan a la multitud, sonrientes.

-¡"El más viejo es Lerroux!" -puntualiza un menestral con gafas que está a nuestro lado.

¡"Y el del pelo blanco -continúa- es Alcalá Zamora!"

Estoy aturdido, un poco asustado.

Ahora, al cabo de más de sesenta años, la memoria de aquella remota tarde de primavera se me parece teñida de melancolía. Y entreverada con extraños recuerdos de la misma jornada.

El portero de nuestra actual casa de la calle de Torrijos se ha quedado paralítico. De media parte del cuerpo. Su mujer, sin embargo, está muy esperanzada. Cree que se va a curar enseguida. En cuanto le toque el nervio trigémino en la nariz el doctor Asuero, un médico muy milagroso que vive en San Sebastián.

El barrendero borrachín que viste un raído uniforme de pana parda y limpia la acera, levanta su escobón y amenaza:

-¡"Ya somos todos iguales! ¡Viva la República!"

La señora cuarentona, obesa y viuda, del entresuelo derecha, que tiene dos perros lúlus blancos, primorosamente adornados con cintitas de colores, no puede disimular tampoco su fervor republicano:

-¡"Ya era hora, ya era hora!"- repite anhelante.

La única que calla, no dice nada, es mi madre.

Noticias

Relevante distinción

La Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears concedió el *Premi Jordi Gol i Gurina 1997* a nuestro Académico Numerario Dr. Miguel Munar Qués, por su trayectoria profesional y humana.

El Dr. Gol i Gurina, fallecido en 1985, ha sido una de las figuras más destacadas de la Medicina Catalana contemporánea. Por ello la citada Academia estuvo muy acertada en dar su nombre, a partir del año 1987, al Premio más importante de los que concede anualmente.

En la foto puede verse al Dr. Munar Qués después de recibir la placa acreditativa de manos del Honorable Conseller de Sanitat Dr. Eduard Rius i Pey.



Índices 1998

Índice de artículos

- Bethencourt, A.; Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro; 67.
- Bonet, Ll.; El paper de l'endoscòpia en el maneig de la ingesta de càustics; 159.
- Bonet, Ll.; Malabsorción de lactosa; 131.
- Cabrer Gonzalez, M.; Nuevas tecnologías en medicina. Telemedicina en Baleares; 97.
- Corominas Roura, C.; Complicaciones vasculares tras cateterismo cardíaco; 29.
- Editorial; La generación médica del 98 en Mallorca; 5.
- Enseñat Antolí, I.; Estructura de la actividad de extracción-trasplante. Centros de Baleares; 143.
- Ferreira, I.; Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro; 67.
- Fiol, M.; Factores protectores de enfermedad cardiovascular; 135.
- Forteza-Rey, J.; Factores protectores de enfermedad cardiovascular; 135.
- Fullana, M.; Factores protectores de enfermedad cardiovascular; 135.
- Ginard, D.; Malabsorción de lactosa; 131.
- Gómez Jaume, A.; Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro; 67.
- Gómez Ruiz, F. T.; Complicaciones vasculares tras cateterismo cardíaco; 29.
- Gómez Sanz, M.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
- Gomila Blanch, A.; Análisis de la demanda. Caso clínico; 37.
- Julia Montoya, J.; Complicaciones vasculares tras cateterismo cardíaco; 29.
- López Celada, S.; Resultados fisiológicos y clínicos tras la intervención de Delorme en el tratamiento del prolapso rectal completo; 94.
- Lozano Vilardell, P.; Complicaciones vasculares tras cateterismo cardíaco; 29.
- Marin Franco, M. A.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
- Marsé Milla, P.; Estructura de la actividad de extracción-trasplante. Centros de Baleares; 143.
- Martín Izard, C.; Análisis de la demanda. Caso clínico; 37.
- Miquel Puigserver, M^a. L.; Análisis de la demanda. Caso clínico; 37.
- Morales Sánchez, R.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
- Munar Qués, M.; Medicina personalista o integral; 147.
- Obrador, A.; El paper de l'endoscòpia en el maneig de la ingesta de càustics; 159.
- Obrador, A.; Malabsorción de lactosa; 131.
- Pagán Pomar, A.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
- Palou, A.; Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro; 67.
- Pastelin, G.; Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro; 67.
- Pino, J. C.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
- Riesco Prieto, M.; Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo; 150.
- Rimbau Muñoz, E. M.; Complicaciones vasculares tras cateterismo cardíaco; 29.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; Unas infancias remotas; 41.
- Rodríguez Tejerina, J. M^a.; Discurso de los zurdos; 120.

Rodríguez Tejerina, J. M^a.; Recuerdos de infancia; 164
Salinas García, R.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
Sapiña, A.; Malabsorción de lactosa; 131.
Sastre Alzamora, M. P.; Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo; 150.

Serra Oliver, C.; Análisis de la demanda. Caso clínico; 37.
Soro Gozalvez, J. A.; Intoxicación no medicamentosa por ácido clorhídrico en la Comunidad Balear. Diez años de experiencia; 6.
Tomàs Salvà, M.; Editorial. Terapia Genética: Diez años de esperanzas; 65.
Tomàs Salvà, M.; Editorial. Las Fundaciones Públicas Sanitarias; 129.

Índice de autores

Bethencourt, A.; 67.
Bonet, Ll.; 131.
Bonet, Ll.; 159.
Cabrer González, M.; 97.
Corominas Roura, C.; 29.
Enseñat Antolí, I.; 143.
Ferreira, I.; 67.
Fiol, M.; 135.
Forteza-Rey, J.; 135.
Fullana, M.; 135.
Ginard, D.; 131.
Gómez Jaume, A.; 67.
Gómez Ruíz, F. T.; 29.
Gómez Sanz, M.; 6.
Gomila Blanch, A.; 37.
Julià Montoya, J.; 29.
López Celada, S.; 94.
Lozano Vilardell, P.; 29.
Marín Franco, M. A.; 6.
Marsé Milla, P.; 143.
Martín Izard, C.; 37.

Miquel Puigserver, M^a. L.; 37.
Morales Sánchez, R.; 6.
Munar Qués, M.; 147.
Obrador, A.; 131.
Obrador, A.; 159.
Pagán Pomar, A.; 6.
Palou, A.; 67.
Pastelin, G.; 67.
Pino, J. C.; 6.
Riesco Prieto, M.; 150.
Rimbau Muñoz, E. M.; 29.
Rodríguez Tejerina, J. M^a.; 41.
Rodríguez Tejerina, J. M^a.; 120.
Rodríguez Tejerina, J. M^a.; 164
Salinas García, R.; 6.
Sapiña, A.; 131.
Sastre Alzamora, M. P.; 150.
Serra Oliver, C.; 37.
Soro Gozalvez, J. A.; 6.
Tomàs Salvà, M.; 65.
Tomàs Salvà, M.; 129.

Índice de materias

Ácido clorhídrico. Intoxicación por; 6.
Análisis de la demanda; 37.
Cateterismo cardíaco; 29.
Delorme, intervención de; 94.
Endoscopia; 159.
Enfermedad Cardiovascular; 135.

Extracción-Trasplante; 143.
Fundaciones Públicas Sanitarias; 129.
Generación médica del 98; 5.
Infancia, recuerdos de; 164.
Infancias remotas; 41.
Malabsorción de lactosa; 131.

Marcadores bioquímicos; 150.
Marcapasos auriculares; 67.
Medicina personalista; 147.

Telemedicina; 97.
Terapia Génica, 97.
Zurdos; 120.

Programa de Premios para el Curso 1998

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, abre Concurso para conceder, durante el año 1998, 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 1999.

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

Palma de Mallorca, 22 de enero de 1998.

El Secretario General Perpetuo:
Santiago Forteza Forteza

El Presidente:
José Tomás Monserrat

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: NERAGADAN (lovastatina) es una forma inactiva de la lactona del correspondiente hidróclido abierto, potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno y, por tanto, fármaco hipocolesterolémico. La forma activa de lovastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, el enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso precoz y limitante en la biosíntesis de colesterol. En estudios con animales, tras dos semanas de tratamiento con una alta selectividad por el hígado, donde alcanza concentraciones sustancialmente más altas que en tejidos no diana. Lovastatina está sujeta a extensa extracción de primer paso hepático, lugar primario de acción, con la subsiguiente excreción del fármaco en bilis. NERAGADAN ha sido estudiado en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria cuando la dieta sola no ha resultado suficiente. NERAGADAN ha demostrado eficacia para reducir el colesterol total y el colesterol LDL en las formas familiar heterocigota y no familiar de hipercolesterolemia y en la hiperlipemia mixta cuando el colesterol elevado fue la causa principal. La respuesta terapéutica fue considerable a los dos meses, luego a su máximo en cuatro a seis semanas, y se ha mantenido al continuar el tratamiento. Al suspender la administración de NERAGADAN, las concentraciones de colesterol total han vuelto a sus niveles anteriores a su tratamiento. NERAGADAN es eficaz en hipercolesterolemia primaria de pacientes con diabetes dependientes de insulina (tipo II) no dependientes de insulina (tipo II) no complicada y bien controlada. Las disminuciones de los lípidos plasmáticos fueron similares a las obtenidas en pacientes no diabéticos y no se alteró el control de la glucosa. En los ensayos clínicos NERAGADAN no se asoció con cambios en los niveles de los lípidos plasmáticos. **COMPOSICIÓN:** NERAGADAN 20 mg Lovastatina (DCI) 20 mg, lactosa y otros excipientes csp 1 comprimido. NERAGADAN 40 mg Lovastatina (DCI) 40 mg, lactosa y otros excipientes csp 1 comprimido. **INDICACIONES:** Reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL-colesterol, en pacientes con hipercolesterolemia primaria cuando la respuesta a la dieta y otras medidas solas han sido insuficientes. **POSOLOGÍA:** El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolémica estándar antes de recibir NERAGADAN y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con NERAGADAN. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, como dosis única, con la cena. Se ha demostrado que una dosis única diaria con la cena es más efectiva que la misma dosis administrada con el desayuno, quizás porque el colesterol se sintetiza principalmente por la noche. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada se puede iniciar el tratamiento con 10 mg diarios de NERAGADAN. Si se necesitan, los ajustes en la dosis se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios, administrados en una sola toma o en tres tomas al día con el desayuno y la cena. Dos tomas al día son más efectivas que la misma dosis en una sola toma diaria. La dosis de NERAGADAN debe ser reducida si los niveles LDL-colesterol descienden por debajo de 75 mg/100 ml (1.94 mmol/L) o los niveles de colesterol total descienden por debajo de 140 mg/100 ml (3.6 mmol/L). Terapia Concomitante: NERAGADAN es efectivo solo en combinación con secuestradores de ácidos biliares. En pacientes con hipercolesterolemia primaria tratados simultáneamente con lovastatina la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (ver PRECAUCIONES, Efectos Musculares). Dosis en la insuficiencia renal: Puesto que NERAGADAN no sufre una excreción renal significativa, no debe ser necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) los niveles de creatinina mayores de 20 mg diarios deben ser cuidadosamente considerados y, si se juzgan necesarios, se debe administrar con precaución (véase PRECAUCIONES, Efectos Musculares). Uso en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños. **CONTRINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación. Enfermedad hepática activa (véase elevación de transaminasas). Enfermedades de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia (ver también PRECAUCIONES). **PRECAUCIONES:** Efectos Hepáticos: Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con NERAGADAN (ver REACCIONES ADVERSAS). Estos cambios tras el inicio de medicación con NERAGADAN son, en su mayoría, usualmente transitorios y no se acompañan de síntomas; no se requirió la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos iniciales unos cuantos pacientes presentaron aumentos marcados de las transaminasas (hasta más del triple del límite superior de los valores normales) 3 a 12 meses después de iniciar el tratamiento con NERAGADAN, pero sin el desarrollo de síntomas hepáticos. En algunos de estos grupos de síntomas clínicos no hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes presentaban pruebas de función hepática alteradas antes del tratamiento con lovastatina y/o consumían cantidades considerables de alcohol. En aquellos pacientes en los cuales se suspendió el fármaco por elevación de las transaminasas, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente hasta obtener valores pretratamiento. En una extensión de la evaluación clínica de lovastatina (estudio EXCEL) en 8245 pacientes, la frecuencia de elevación de las transaminasas marcadas de las transaminasas (más del triple del límite superior de los valores normales) en pruebas sucesivas fue de 0,1% con placebo, y de 0,1% con 20 mg diarios de lovastatina, 0,5% con 40 mg diarios, y 1,5% con 80 mg diarios. Se recomienda realizar pruebas de transaminasas antes de comenzar el tratamiento, y 4-6 meses después de iniciar el tratamiento en todos los pacientes que tienen riesgo de desarrollar cantidades sustanciales de alcohol. Si los valores de transaminasas se elevan por encima de tres veces el valor normal debe suspenderse el riesgo de continuar el tratamiento con NERAGADAN frente a los beneficios que se espera obtener. El control de transaminasas debe repetirse periódicamente si estas elevaciones son consistentes y debe suspenderse el uso de NERAGADAN si persisten. En algunos casos, los pacientes con una historia pasada de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa es una contraindicación para el uso de NERAGADAN (ver CONTRINDICACIONES). Efectos Musculares: Se han observado con frecuencia elevaciones ligeras y transitorias de los niveles de creatínofosfoquinasa (CPK) en pacientes que reciben lovastatina, pero no han tenido habitualmente síntomas. En algunos casos, los pacientes con lovastatina debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o se diagnostica miopatía. La mayoría de los pacientes que han desarrollado miopatía incluyendo rabdomiolisis estaban recibiendo tratamiento con un fármaco que incluye ciclosporina, terapia concomitante con gemfibrozil, dosis hipercálmicas de ácido nicotínico. Algunos de estos pacientes también tenían antecedentes de enfermedad preexistente generalmente como consecuencia de diabetes de larga duración. Se ha descrito rabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, en pacientes graves tratados con eritromicina concomitantemente con lovastatina. En pacientes tratados con lovastatina y que recibieron estas terapias concomitantemente, la incidencia de rabdomiolisis fue del 0,3% de descomposición de 0,1% de descomposición de 0,1% de descomposición con uso concomitante de lovastatina y otros fibratos. Por lo tanto, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso concomitante de lovastatina con estos fármacos. En una extensión de la evaluación clínica de lovastatina durante 48 semanas (estudio EXCEL), en la que se comparó lovastatina con placebo en 8245 pacientes, los niveles de CPK fueron similares en los grupos de placebo y de lovastatina. No ocurrió (con síntomas musculares y concentraciones de creatínofosfoquinasa más de diez veces mayores que el límite superior de las normales) en cinco pacientes (<0,1%) tratados con lovastatina (uno con 40 mg diarios y cuatro con 80 mg veces al día). Casi ninguno (<0,1%) de los pacientes de este estudio desarrolló hipotensión concomitante con ciclosporina o gemfibrozil. En los ensayos clínicos, los pacientes con trasplantes cardíacos en tratamiento con inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) y concomitantemente con lovastatina los niveles plasmáticos medios de los metabolitos activos derivados de lovastatina fueron cuatro veces superiores a los esperados. En este grupo de pacientes también fue proporcionalmente mayor en relación con la dosis utilizada. Debe tenerse en cuenta que los niveles plasmáticos elevados de metabolitos activos derivados de lovastatina y miopatía, la dosis diaria en pacientes en tratamiento con inmunosupresores no debe exceder de 20 mg/día (véase POSOLOGÍA). Incluso a esta dosis deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de lovastatina en pacientes tratados con inmunosupresores. El tratamiento con NERAGADAN debe suspenderse temporalmente o discontinuarse en cualquier paciente con enfermedad aguda grave que indique miopatía o que presente un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de fracaso renal secundario a rabdomiolisis incluyendo infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteración metabólica endocrina o electroclítica grave y convulsiones no controladas. Los pacientes deben ser advertidos para consultar a su médico prontamente si presentan dolor muscular sin causa justificada o sensación de entumecimiento o entumecimiento de los miembros superiores o inferiores o fiebre. Evaluación oftalmológica: En ausencia de cualquier tratamiento farmacológico, es de esperarse que la frecuencia de opacidades del cristalino aumente al paso del tiempo, como resultado del envejecimiento. Los datos actuales a largo plazo de los estudios clínicos no indican ningún efecto adverso de lovastatina sobre el desarrollo del catarata. Pacientes de edad avanzada: Los datos de los ensayos clínicos en mayores de 60 años, la eficacia de NERAGADAN fue similar a la observada en el total de pacientes tratados y no hubo ningún aumento apreciable de la frecuencia de efectos adversos clínicos de lovastatina. Hipercolesterolemia Familiar Homocigota: En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, NERAGADAN ha sido muy eficaz en la reducción de los niveles de colesterol total y LDL-colesterol, pero no normalizó los niveles. NERAGADAN parece causar, probablemente, un aumento de las transaminasas (ver REACCIONES ADVERSAS) en estos pacientes homocigotos. Hipertriglicéidemia: NERAGADAN tiene sólo un moderado efecto hipotriglicéidémico y no está indicado cuando la hipertriglicéidemia es la anomalía de más importancia, por ejemplo, hiperlipemias tipo I, II y IV. **INTERACCIONES:** Efectos Musculares: Se han observado con frecuencia elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de los valores normales) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con NERAGADAN. 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 síntomas de intolerancia, en caso de que aparezcan diarreas, deben tomarse las medidas apropiadas. **INTERACCIONES:** Fármacos inmunosupresores, penicilina, ácido nicotínico, eritromicina, ciclosporina, gemfibrozil, ciclosporina, derivados cumarínicos. Cuando se administran concomitantemente lovastatina y anticoagulantes cumarínicos el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes el tiempo de protrombina debe determinarse previamente al comienzo del tratamiento con lovastatina y después ser monitorizado a los intervalos recomendados para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Antipirina: La antipirina es un modelo para los fármacos que se metabolizan vía sistema enzimático microsomal hepático (citocromo P-450). Puesto que NERAGADAN no tiene efectos sobre la farmacocinética de la antipirina, no son de esperar interacciones con otros fármacos metabolizados por la misma vía. **PRECAUCIONES:** En voluntarios normales, no se presentaron interacciones farmacocinéticas ni farmacocinéticas clínicamente significativas con la administración concomitante de dosis únicas de NERAGADAN y propranolol, digoxina. En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de NERAGADAN y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina. Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, NERAGADAN se usó conjuntamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **INCOMPATIBILIDADES:** No se conocen. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** NERAGADAN está contraindicado durante el embarazo. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la suspensión de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en la evolución del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Sin embargo, el colesterol y otros productos de su vía de biosíntesis son componentes esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares. Debido a la capacidad de NERAGADAN de disminuir la síntesis de colesterol y posiblemente de otros productos de las vías de biosíntesis del colesterol, puede causar efectos adversos en el feto. Un pequeño número de mujeres embarazadas que han recibido tratamiento con NERAGADAN durante el embarazo han tenido abortos espontáneos. Un pequeño número de mujeres embarazadas que han recibido tratamiento con NERAGADAN durante el embarazo han tenido abortos espontáneos. En ratones y en ratas madres fueron tratadas durante el embarazo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver CONTRINDICACIONES). NERAGADAN debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando el embarazo sea muy improbable que vaya a quedar embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco NERAGADAN debe ser suspendido y la paciente debe ser advertida de suspender el fármaco. No se sabe si NERAGADAN se excreta en la leche materna. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al peligro de reacciones adversas graves en lactantes con NERAGADAN, los pacientes que tomen este fármaco no deben lactar a sus hijos (ver CONTRINDICACIONES). **REACCIONES ADVERSAS:** NERAGADAN es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son los niveles y transitorias. En estudios clínicos controlados, las reacciones adversas (consideradas posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con el fármaco) que ocurrieron con una frecuencia mayor del 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambos musculares, dolor de pecho, entumecimiento de los miembros superiores o inferiores, dolor de cabeza, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Se han informado raramente un aparente síndrome de hipersensibilidad que ha incluido uno o más de los siguientes rasgos: anafilaxia, angioedema, síndrome lupus-like, polimialgia reumática, exsultación, trombocitopenia, leucopenia neutrofilia, anemia hemolítica, positividad de los tests de sensibilidad de la piel, eritema, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), artritis, artralgia, urticaria, anemia, fotosensibilidad, fiebre, urticaria, escalofríos, disnea y molestias generales. Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio: En raras ocasiones se han comunicado incrementos marginales y persistentes de transaminasas séricas (PRECAUCIONES). También se han comunicado otras anomalías de las pruebas de laboratorio, tales como elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han comunicado incrementos en la creatínofosfoquinasa sérica (atribuibles a la fracción no cardíaca de la CPK). Estas elevaciones han sido habitualmente ligeras y transitorias, elevaciones marginales y se han comunicado raras veces (ver PRECAUCIONES, Efectos Musculares). **SOBREDOSAJE:** No se puede recomendar una dosis superior a la indicada. En caso de sobredosaje con NERAGADAN hasta que se obtenga más experiencia. Se deben aplicar medidas generales y vigilar la función hepática. Actualmente se desconoce si la lovastatina y sus metabolitos son dializables. Cinco voluntarios sanos tomaron hasta 200 mg de lovastatina en una sola dosis y no sufrieron ningún trastorno de importancia clínica. Se han notificado unos cuantos casos de sobredosaje con NERAGADAN en los que los pacientes presentaron síntomas específicos y todos se recuperaron sin secuelas. La mayor cantidad ingerida fue de 5 a 6 g. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. T.L.D. Financiable por el Seguro Social. ESTIMACIÓN DEL COSTE DE TRATAMIENTO/DÍA: Entre 74 y 475 pesetas. **PRESENTACIÓN:** Envases de 28 comprimidos para 20 mg de lovastatina; 4.160 pzas. (PVP IVA44). Envase de 28 comprimidos de 40 mg de lovastatina; 6.645 pzas. (PVP IVA44).

Nergadan®

Nergadan
Lovastatina

Freno a la progresión de la



aterosclerosis



URIACH

J. URIACH & Cia, S.A. Degà Bahí, 59 08026 Barcelona Tel. (93) 347 15 11 Fax (93) 456 06 39