

Medicina Balear

Publicació de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
<http://www.ramib.org> <http://www.medicinabalear.org>

SUMARI

EDITORIAL

Cultura, investigació i societat 5-8
 Edgardo D. Carosella

VIDA ACADÈMICA 9-11

Sessió en memòria del Dr. Santiago Forteza; La Dra. Marta Couce, acadèmica electa; Presentació de Vidas y muertes de Luis Martín Santos; Presentació de Del miedo a la sumisión de l'acadèmic Josep Tomàs; Presentació de Diseases in Minorca, a Maó; Simposi internacional sobre l'obra de Darwin; Òbit del Prof. Jean Dausset

ORIGINALS:

Enfermedades de la aorta y su tratamiento con endoprótesis aórticas..... 12-18
 J. Albertos, J. Pueyo, J. Zarzar, E. Moran, P. de Miguel, R. Jorda, A. Merino

Clínica y genética de la hipercolesterolemia familiar en Mallorca 19-31
 E. M. Martorell Mateu, M. Puigserver Colom

Estudio prospectivo sobre los patrones genéticos y correlaciones filogenéticas de las cepas gripales aisladas en las Islas Baleares..... 32-38
 J. Reina

Fitato y su utilidad en la práctica clínica..... 39-46
 A. A. López-Gonzalez, F. Grases, A. Costa-Bauzá, N. Monroy, M^a T. Vicente Herrero; M^a A. Jaume

IMATGE DIAGNÒSTICA

Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior 47-48
 J. Gutiérrez de la Peña, A. Montis Suau

Neuropatía óptica isquémica no arterítica y sildenafil (Viagra): ¿causa o coincidencia?..... 49-50
 M. J. de Timoteo Barranco, E. Rusiñol Rodríguez

LLIBRES

Dues revistes espanyoles d'història de la ciència, al Citations index 51
 Joan March Noguera

Manual de cefalea para el médico, de M^a Teófila Vicente Herrero, coord...... 52
 M^a Nieves Monroy Fuenmayor

PROGRAMA DE PREMIS PER AL CURS 2009 53

NORMES DE PUBLICACIÓ a Medicina Balear 55

ULTIMA HORA

**Ultima
Hora**

Nº 1 en difusión y ventas según control 

Exclusiva de publicidad: GERENCIA BALEAR DE MEDIOS.

Tel. 971 71 09 75 / e-mail: gbm@gbm.es

www.ultimahora.es

GRUPO  SERRA



Medicina Balear

www.medicinabalear.org

Publicació quadrimestral de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director	Macià Tomàs Salvà
Redactor en cap	José L. Olea Vallejo
Coordinador de secció	Joan March Noguera (revistes i llibres)
Vocals	Ferran Tolosa Cabani, Joan Buades Reinés, Miquel A. Limón Pons, Nuria Matamoros Florí

Consell científic extern

M^a José Anadón Baselga (Universidad Complutense de Madrid), Miquel Capó Martí (Universidad Complutense de Madrid), Antonio Coca Payeras (Universitat de Barcelona), Alexandre García-Mas (Universitat de les Illes Balears), Federico Hawkins Carranza (Universidad Complutense de Madrid), A. Arturo López González (Gestió Sanitària de Mallorca), Gabriel Martí Amengual (Universitat de Barcelona), Rosa Pulgar Encinas (Universidad de Granada), Ciril Rozman (Universitat de Barcelona)

Amb el patrocini de



Govern de les Illes Balears

Conselleria de Salut i Consum

i la col·laboració de



Revista inscrita en el Índice Médico Español, Dialnet i Latindex

Edita

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30
Email: realacademiademedicina@yahoo.es - Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Junta directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President	Alfonso Ballesteros Fernández
Vicepresident	Josep Miró Nicolau
Secretari General	Bartolomé Anguera Sansó
Vicesecretari	José L. Olea Vallejo
Tresorer	Ferran Tolosa Cabani
Bibliotecari	Macià Tomàs Salvà

Imprimeix

Estudi Trama - Tel. 971 51 05 98 - www.estuditrama.com - david@estuditrama.com

Acadèmics d'honor

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries

2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Manera Rovira
M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana M^a Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Guillermo Mateu Mateu
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. José Miró Nicolau
M.I. Sr. Antonio Montis Suau
M.I. Sr. Feliciano Fuster Jaume
M.I. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
Excm. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani
M.I. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Juana M^a Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutort Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grasses Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
Dra. Marta Couce Matovelle (electa)

Protectors de la Reial Acadèmia

Ministerio de Educación, Política Social y Deporte
Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears

Banca March

Grupo Serra

Col·legi de Metges de les Illes Balears

ASISA

Fundació Mateu Orfila

Benefactors de la Reial Acadèmia

D. Manuel Cifré Ramos

Consell de Mallorca

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Familia Medina Roses

Clinica Rotger

Mutua Balear

Fundación MAPFRE

Médicos Roselló

TIRME

Sa Nostra, "Caixa de Balears"

Oxidoc

USP. Clínica Palmaplanas

EMAYA

Centre d'Anàlisis Biològiques

SUMARI

EDITORIAL

Cultura, investigació y sociedad5-8
Edgardo D. Carosella

VIDA ACADÈMICA9-11

Sessió en memòria del Dr. Santiago Forteza; La Dra. Marta Couce, acadèmica electa; Presentació de Vidas y muertes de Luis Martín Santos; Presentació de Del miedo a la sumisión de l'acadèmic Josep Tomàs; Presentació de Diseases in Minorca, a Maó; Simposi internacional sobre l'obra de Darwin; Òbit del Prof. Jean Dausset

ORIGINALS:

Enfermedades de la aorta y su tratamiento con endoprótesis aórticas.....12-18
J. Albertos, J. Pueyo, J. Zarzar, E. Moran, P. de Miguel, R. Jorda, A. Merino

Clínica y genética de la hipercolesterolemia familiar en Mallorca19-31
E. M. Martorell Mateu, M. Puigserver Colom

Estudio prospectivo sobre los patrones genéticos y correlaciones filogenéticas de las cepas gripales aisladas en las Islas Baleares.....32-38
J. Reina

Fitato y su utilidad en la práctica clínica.....39-46
A. A. López-Gonzalez, F. Grases, A. Costa-Bauzá, N. Monroy, M^a T. Vicente Herrero; M^a A. Jaume

IMATGE DIAGNÒSTICA

Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior47-48
J. Gutiérrez de la Peña, A. Montis Suau

Neuropatía óptica isquémica no arterítica y sildenafil (Viagra): ¿causa o coincidencia?.....49-50
M. J. de Timoteo Barranco, E. Rusiñol Rodríguez

LLIBRES

Dues revistes espanyoles d'història de la ciència, al Citations index51
Joan March Noguera

Manual de cefalea para el médico, de M^a Teófila Vicente Herrero, coord......52
M^a Nieves Monroy Fuenmayor

PROGRAMA DE PREMIS PER AL CURS 200953

NORMES DE PUBLICACIÓ a Medicina Balear55

Ahora decide usted...



Nadie conoce mejor que usted sus necesidades, por eso, en A.M.A. le ofrecemos **4 modalidades** de seguros para su Automóvil.

Ahora, además, premiamos su fidelidad

Ponemos a su disposición un servicio de **Asistencia Jurídica Telefónica Especializada**, de manera totalmente gratuita para consultas en los ámbitos **personal** y **profesional**

TELÉFONO DE ASISTENCIA JURÍDICA

91 572 44 22



40 años asegurando a los profesionales sanitarios

Infórmate sobre todos nuestros Seguros y Servicios:

• A.M.A. P. Mallorca **971 714 982**

Barón de Pinopar, 10 07012 PALMA DE MALLORCA

pmallorca@amaseguros.com

• A través de internet: **www.amaseguros.com**

Editorial

Cultura, investigación y sociedad

Edgardo D. Carosella

*Cap del laboratori d'immunogenètica i d'expressió de gens. Hôpital Saint-Louis, París
Director de recerca del Commissariat à l'Energie Atomique (CEA)
Vicepresident del Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH)*

Per reflexionar sobre els processos d'assimilació de la tasca investigadora i analitzar els lligams que aquesta estableix amb l'educació i la cultura de les distintes societats, *Medicina Balear* va sol·licitar al Prof. Edgardo D. Carosella un editorial, que reproduïm a continuació.

Convidat pel Prof. Jean Bernard, Edgardo D. Carosella s'incorpora el 1976 a l'equip del Prof. Jean Dausset a l'Institut universitari d'hematologia de l'Hospital Saint-Louis, de París. Parteix després a Lyon, on entre 1981 i 1985 és cap del servei d'immunologia cel·lular i humoral de l'Institut Mérieux. Després d'un any sabàtic passat als Estats Units amb el Prof. Max Cooper, al Tumor Institute University of Alabama i d'ocupar, de nou a Lyon, el lloc de cap de departament de recerca d'immunologia general, el 1991 passa a l'Hospital Saint-Louis com a director de la unitat de recerca sobre la biologia de cèl·lules mare hematopoètiques de l'Institut universitari d'hematologia de l'Hospital Saint-Louis. Al mateix centre, des del 1995 és director de recerca del Commissariat à l'Energie Atomique i, des del 2003, cap del laboratori d'immunogenètica i d'expressió de gens. Des del 1997 és vicepresident del Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain

Els treballs del Prof. Carosella sobre la molècula HLA-G han contribuït de manera decisiva a la comprensió de la tolerància feto-materna i de la manera com el fetus es protegeix de les reaccions de rebuig mediades per les cèl·lules immunes de la mare. En el camp dels transplantaments hi ha un "rebuig natural". Edgardo Carosella va demostrar que, en aquest context particular, l'expressió de la proteïna HLA-G en els òrgans transplantats redueix significativament el nombre dels episodis de rebuig; malauradament aquesta proteïna HLA-G pot afavorir el desenvolupament de les cèl·lules canceroses. Edgardo Carosella ha introduït el concepte innovador de "molècula HLA de tolerància", ha estat pioner en l'estudi d'aquesta molècula i és líder mundial en aquesta disciplina.

Des del punt de vista bioètic, les qüestions lligades a la identitat són l'objecte de la seva reflexió. Ha estat iniciador i coordinador de dues conferències interacadèmiques entre l'Académie des Sciences i l'Académie des Sciences Morales et Politiques, la primera el juny de 2005 "*L'identité? Soi et non-soi*" i la segona el gener de 2008 "*L'identité changeante de l'individu*". Ultima, amb Thomas Pradeu, la publicació del llibre "*L'Autre est en nous. De l'identité biologique à l'identité humaine*".

Por lo general la investigación científica se asocia a la educación y no a la cultura, disociando así el tríplico « Cultura-Investigación-Educación » que constituye un sustrato esencial del comportamiento de una sociedad.

La investigación científica -y poco importa el área particular de referencia-, tiene como principio observar, comprender, mejorar y prolongar la vida.

La cultura y la civilización de un pueblo influyen en los conceptos de vida y de muerte. Esto hace que los mismos conocimientos, competencias y tecnologías conduzcan a los científicos de comunidades diferentes a orientar las investigaciones en direcciones diversas. Esto podría explicar el hecho de que deter-

minados descubrimientos en una temática dada se realicen en un país y no en otro. Por supuesto el talento desempeña un papel importante, pero no es una consecuencia de la cultura.

Al mismo tiempo podemos constatar que el avance de la tecnología, si bien ha reducido las distancias geográficas, no ha disminuido necesariamente las distancias culturales, que adquieren toda su importancia obligándonos a dar un enfoque universalista a nuestras concepciones.

Determinar si existe una cultura científica específica de la investigación de un país es un ejercicio delicado, que necesita un número importante de consideraciones previas.

La primera de ellas sería determinar la influencia, positiva o negativa, de la cultura sobre la investigación científica y, a la inversa, de la investigación sobre la cultura. Es decir ¿existe un vínculo debido a factores favorables o, al contrario, perjudicial entre la cultura de un país y su investigación?

Conocemos muy bien la riqueza de los trabajos científicos realizados en los laboratorios donde los investigadores provienen de horizontes y culturas diferentes; una vez más, la diversidad favorece la originalidad. Sin embargo, sería arbitrario que a partir de este ejemplo sacáramos conclusiones críticas sobre los laboratorios monoculturales. No obstante es importante diferenciar la manera de plantear la investigación, que es una consecuencia cultural; de la eficiencia (producción, rendimiento) que es la consecuencia de una estructura socioeconómica.

La investigación científica a través de sus respuestas y sus cuestionamientos interroga al investigador y a la sociedad, engendrando una reflexión filosófica. Es decir que a corto o largo plazo va a interpelar y modificar la evolución cultural, por ejemplo la aceptación del transplante de órganos en una sociedad donde la cultura no lo permitía.

Del mismo modo, a través del conocimiento adquirido, la ciencia influye sobre la expresión cultural, ya sea literaria, artística o arquitectónica. Ambos factores van a inducir inevitablemente cambios en la sociedad. A toda acción se opone una reacción. La sociedad en su complejo cultural y educativo no permanece indiferente a las consecuencias de la investigación científica.

A lo largo de la historia estas reacciones han sido dispares. En el siglo XVIII (el 1º de noviembre de 1755) un terremoto de gran magnitud desbastó la ciudad de Lisboa, lo que condujo a los científicos a pre-juzgar que la naturaleza era violenta y podía perjudicar a la población; en consecuencia, era necesario dominar la naturaleza: escepticismo hacia la naturaleza, optimismo hacia los científicos (Voltaire y J.J. Rousseau vieron en aquel desastre natural la ocasión de debatir sobre la Misericordia Divina y los meritos de la civilización urbana).

En la segunda mitad del siglo XX la reflexión se va invertir: el ser humano debe todo a la naturaleza, por lo tanto debe protegerla y desconfiar de los progresos científicos que pueden contaminarla: escepticismo hacia los científicos, optimismo hacia la naturaleza.

En los años 60 del pasado siglo la evolución de la sociedad se basó en el progreso del razonamiento, de la ciencia y de la democracia. El Este adoptó un sistema que no demostró su eficacia mientras que el Occidente siguió otro, que está bien contrariado.

En estos últimos diez años asistimos a un cambio de actitud con respecto a la ciencia, que está principalmente asociada al riesgo, más que al progreso. En efecto, en un primer tiempo la sociedad condicionada por un reflejo conservador y protector va a reaccionar de manera recelosa o negativa. Las consecuencias sobre la investigación pueden ir desde una disminución de su dinámica hasta un cambio total de los objetivos originales, pudiendo llegar incluso a una interrupción completa del programa, o a una reacción conflictiva si la posición de los investigadores fuera persistente.

Es decir que la sociedad, a través de sus reacciones, va a marcar la investigación científica con características propias de la comunidad en cuestión. Podemos hablar entonces de una cultura de la investigación científica.

Históricamente son raros los descubrimientos que la sociedad ha alentado desde un principio. En general los reconoce solamente después de un cierto lapso de tiempo. No obstante, la sociedad es impaciente y paradójicamente solicita cada vez más a los investigadores, como por ejemplo actualmente en el área de salud. Esto revela que el dialogo entre sociedad, cultura e investigación se establece de una manera irregular, tanto en un sentido como en otro, y generalmente tarde en la cronología de los hechos.

Progresará así, a través de un movimiento pendular, es decir, pasando de un extremo al otro, probablemente a causa de la ausencia de una plataforma y lenguaje común.

En el origen de una investigación hay siempre una base cultural que marca su concepción y sus aplicaciones, y caracteriza la formación de los científicos. Esquemáticamente podemos dividir esta influencia en dos: una, en la que predomina la imaginación (latina) y otra, en la que prevalece la normalización (anglosajona). Así para un investigador reconocido que trabaja en el seno de una cultura diferente a la suya, no variará ni su concepción ni su manera de encarar el estudio, transportará su modo de concebir la investigación sobre los medios que esta nueva cultura le ofrece, independientemente del beneficio que pueda obtener.

Los avances científicos son del orden exponencial; no obstante la cultura y principalmente la reflexión filosófica ha seguido el ritmo lento de las generaciones. Si comparamos la evolución científica y la reflexión filosófica a la época de Pascal, veremos que existe un verdadero paralelismo entre ambas; si esta misma comparación la efectuamos en el siglo XX, observamos un serio desfase entre las dos, creando así, cada vez más, una separación entre las estructuras científicas y las estructuras sociales y filosóficas.

En resumen podemos decir que la cultura actúa sobre la concepción de la investigación a través de la educación, y sobre sus consecuencias a través de la sociedad.

Llegamos así al tríptico del que hablé al principio: « cultura-investigación-educación » tríptico que debe ser indisoluble. Este comienzo de siglo se caracteriza por una mutación tecnológica radical, principalmente en los medios de acceso al conocimiento; en consecuencia cuando los instrumentos y los medios de acceso al conocimiento cambian, es nuestra relación con el saber la que se modifica fundamentalmente.

Una ruptura tecnológica debida a una evolución muy rápida puede conducir a una fractura cultural: históricamente la invención de la tipografía por Gutenberg en 1460 creó una fisura cultural entre los países que la adoptaron y los que no, afectando de esta manera a su evolución posterior.

Este desarrollo tecnológico que se vive actualmente, otorga un papel considerable a la economía de bienes inmateriales, y las teorías económicas basadas en la revolución industrial del siglo XVIII y XIX ya no se adaptan más a la economía actual.

La investigación científica no escapa a esta regla, el investigador debe ser productivo, la sociedad no puede financiar sin retorno de beneficios, la valorización de la investigación se hace imperativa. Los avances científicos y tecnológicos han hecho que el investigador pase del estado de descubridor al estado de creador, particularmente a través de todos los organismos genéticamente modificados. Esta evolución, caracteriza al investigador del tercer milenio y puede traer serias consecuencias, dado que sus aplicaciones pueden ser ilimitadas. Cuanto más importantes son los progresos científicos, más se multiplican las posibilidades de desorden y el peligro se acentúa; no se pueden levantar montañas sin cavar abismos y todo descubrimiento es igualmente potente para el bien que para el mal.

Para que la sociedad pueda actuar de manera ponderada frente a estos progresos, es conveniente prevenirla contra una demonización de la ciencia, lo que sólo podría llevarla a la desconfianza, al oscurantismo o a un debate reaccionario que aprovecharían quienes desean explotar el miedo.

La utilización excesiva del principio de precaución y la idea del “riesgo cero” conducen una sociedad al recelo y a la negación en las decisiones políticas. Personalmente prefiero una lucida anticipación a un tímido principio de precaución. Por otra parte, no olvidemos que en toda investigación, más que la masa crítica es importante la distancia crítica, esa distancia que permite una justa apreciación y que es la condición y el medio mismo de toda creación. Por supuesto que la cultura a través de su perspectiva aporta un elemento esencial a la proyección y al resplandor de la ciencia.

La investigación es a la vez sueño y esperanza, ¿cómo entonces estimular uno sin soportar las consecuencias de una aplicación excesiva, mal empleada o utilizada para otros fines que no tengan en cuenta el

respeto por la dignidad humana, es decir que tenga en cuenta la esencia del ser humano, su benevolencia para sus semejantes y el respeto debido?

En primer plano, los más involucrados son los científicos. Son ellos, en primer lugar, quienes deben explicar a la sociedad la pertinencia de sus investigaciones, de sus resultados, garantizar la transparencia y la ética de sus acciones. Ciencia y conciencia, saber y saber lo que se sabe.

El científico no debe olvidar nunca que para lograr una vida en armonía debe dedicar todos sus esfuerzos al progreso del hombre y de la naturaleza, independientemente de la cultura o de la sociedad a la cual pertenece, es la universalidad de sus ideas y descubrimientos la que debe predominar. Ciertamente, el hombre

es único, y esa diversidad es nuestra gran riqueza, ella es creadora y singulariza a los individuos de una sociedad, pero también hay que aceptar que pertenecemos todos a una misma especie “la especie humana”, que es una especie social y racional, lo que implica el reconocimiento del otro y que en los hombres poco importa su origen y su cultura; tenemos mucho más en común que diferencias (apenas el 0,1% de los genes) y, al cabo, es la especie humana la que da toda la fuerza a nuestra individualidad.

La investigación científica comienza por un gran sueño, luego la experiencia disipa las brumas del ensueño; finalmente la reflexión preserva a la humanidad. A los jóvenes y menos jóvenes llenos de ilusión les diría: No dejemos nunca de soñar puesto que lo que se sueña puede realizarse.



“La Escuela de Atenas” asamblea de científicos y filósofos de la antigüedad, imaginada por Rafael

Sessió en memòria del Dr. Santiago Forteza

Dia 7 d'abril passat es va celebrar la solemne sessió necrològica per honorar la memòria del M.I.Sr. Dr. Santiago Forteza Forteza. Ocuparen la taula presidencial devora el nostre president, Dr. Alfonso Ballesteros, l'Il·lm. Sr. President del Col·legi Oficial d'Odontòlegs, Dr. Guillem Roser, i el secretari general de la corporació, Dr. Bartomeu Anguera. Va assistir la família del Dr. Forteza i coneguts i amics seus. Oberta la sessió, el secretari general va llegir el certificat de l'acta de la sessió a la que figura l'acord pres de celebrar una solemne sessió necrològica en honor del M.I.Sr. Dr. Santiago Forteza. En acabar la lectura es va observar un minut de silenci.

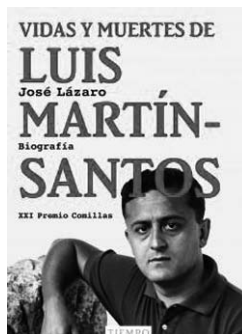
A continuació van donar lectura als seus parlaments els presidents Dr. Alfonso Ballesteros i Dr. Roser. Seguiren les intervencions de diversos acadèmics: el Dr. Tomàs Monserrat, Dr. Miró, Dr. Montis, Dr. Anguera, Dr. Tomàs Salvà i Dr. Riutord.

Especialment emotives foren les intervencions en nom de la família. En primer lloc va parlar el Dr. Ignasi Forteza-Rey, nebot del Dr. Santiago Forteza i cap del servei de cirurgia maxil·lofacial de l'Hospital Son Dureta, i després el Dr. Josep F. Forteza Albertí, fill de Don Santiago, qui va transmetre amb pinzellades clares i meditades el caràcter i senzillesa del seu pare i l'estimació que cap a ell sentia tota la família. El text dels parlaments de la vetllada es troba recollit a un opuscle editat per la Reial Acadèmia.

La Dra. Marta Couce, acadèmica electa

En la sessió extraordinària celebrada el 2 de juny passat va resultar elegida la Dra. Marta Couce Matovelle per ocupar la plaça d'acadèmic numerari, vacant des de la mort del nostre malaguanyat company Dr. Antoni Obrador. La acadèmica electa es va llicenciar a la Universitat de Santiago de Compostel·la, és especialista en neuropatologia i ha dut a terme una brillant carrera professional als Estats Units, en concret a Bethesda, Mayo Clinic, Yale i Pittsburgh. És adjunta al servei d'anatomia patològica i coordinadora del biobanc i de la Formació Mèdica Continuada de l'Hospital Universitari Son Dureta.

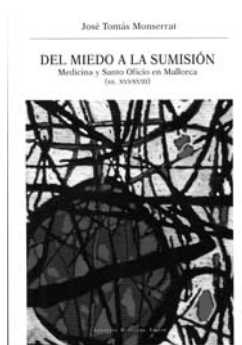
Presentació de *Vidas y muertes de Luis Martín Santos*



Dia 2 de juny va tenir lloc una sessió científica a càrrec del Dr. José Lázaro, professor d'humanitats mèdiques al Departament de Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Madrid, que va dissertar sobre Luis Martín Santos i la seva obra *Tiempo de silencio*. El conferenciant va ésser presentat pel seu bon amic i acadèmic numerari nostre Prof. Francesc Bujosa.

L'obra del Prof. Lázaro *Vidas y muertes de Luis Martín Santos* va estat guardonada amb el Premi Comillas, en la seva XXI edició, recull la vida de qui va ésser, a més d'escriptor renovador de les lletres espanyoles de postguerra, psiquiatra i destacat militant socialista. A la sala hi eren presents un bon nombre de psiquiatres mallorquins que, en el torn d'intervencions, van establir amb el conferenciant un col·loqui fructífer i amè.

Presentació de *Del miedo a la sumisión de l'acadèmic Josep Tomàs*



Amb un gran nombre d'assistents, dia 23 de juny va celebrar-se la presentació de l'obra *Del miedo a la sumisión. Medicina y Santo Oficio en Mallorca (ss. XVI-XVIII)*, original del Dr. Josep Tomàs Monserrat, que explora les obscures dinàmiques que entre el poder, la religió i la

ciència mèdica s'establiren a la societat mallorquina del barroc. També examina, des de l'òptica mèdica de l'època i contemporània, els processos oberts contra els acusats de cometre delictes sexuals, de bruixeria, heretgies...A l'acte hi van intervenir, successivament, el Dr. Alfonso Ballesteros, president de la Reial Acadèmia; el Prof. Francesc Bujosa Homar, catedràtic de la UIB; el Prof. Gabriel Janer Manila, catedràtic de la UIB, el Dr. Joan Gual, president del Col·legi Oficial de Metges i el Dr. Josep Tomàs, autor del llibre. Va cloure l'acte l'Hble Sr. Vicenç Thomàs Mulet, conseller de salut i consum.



D'esquerra a dreta, el Dr. Josep Tomàs, el Prof. Francesc Bujosa, el Dr. Alfonso Ballesteros, l'Hble. Sr. Vicenç Thomàs, el Dr. Joan Gual i el Prof. Gabriel Janer

Els participants destacaren la figura humanística i mèdica de l'autor, que va rebre els elogis amb emoció i gratitud.

Presentació de *Diseases in Minorca*, a Maó

Dia 13 de juny passat va tenir lloc a la seu del Institut d'Estudis Menorquins la presentació del llibre *Diseases in Minorca*, del cirurgià escocès George Cleghorn (1716-1789). L'acte va ésser molt concorregut i les presentacions van anar a càrrec del general Luis Alejandro, del historiador Josep Miquel Vidal i el president de la Reial Acadèmia, Dr. Alfonso Ballesteros.

Van estar presents a l'acte el conseller de Presidència Hble. Sr. Albert Moragues, el director de Recerca i Innovació Pere Oliver i el delegat del Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears a Menorca, Dr. García Olives.



D'esquerra a dreta, el general Luis Alejandro, el Sr. Josep Miquel Vidal i el Dr. Alfonso Ballesteros

Simposi internacional sobre l'obra de Darwin

Els dies 11 i 12 de juny passats va celebrar-se a la seu acadèmica de Can Campaner el simposi internacional "Darwin: 150 anys de la teoria de l'evolució", organitzat pel Comitè Darwin de la Universitat de les Illes Balears i per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

Les jornades van obrir-se el capvespre de dia 11 amb una cerimònia moderada pel president de l'Acadèmia Dr. Alfonso Ballesteros, amb la intervenció de la rectora de la UIB, Sra. Montserrat Casas, el president de l'IEC Dr. Salvador Giner i el Molt Hble. President del Govern de les Illes Balears, Sr. Francesc Antich. Va pronunciar la primera conferència el Premi Nobel Sheldon L. Glashow, professor de la Harvard University i Boston University; la segona conferència, va anar a càrrec de la professora Lynn Margulis, de la University of Massachusetts-Amherst. L'endemà va participar al simposi el Prof. Richard Fortey, del Natural History Museum, London, i, a continuació, el Prof. Francisco J. Ayala, de la University of California-Irvine.



D'esquerra a dreta, Pere Oliver (Director General de Recerca i Innovació), Sheldon Glashow, Professora Lynn Margulis, Dr. Salvador Giner (President del IEC) i Dr. Alfonso Ballesteros.

Va moderar la cerimònia de cloenda el vicepresident de la Reial Acadèmia, Dr. Josep Miró Nicolau, en la que van intervenir els coordinadors del Simposi Internacional Darwin, Dr. Ricard Guerrero i Dra. Misericòrdia Ramon, i l'Hble. conseller de Presidència del Govern, Albert Moragues. El simposi va ésser un èxit pel nivell científic i la massiva aflluència de públic interessat.

Òbit del Prof. Jean Dausset

El Prof. Jean Dausset, acadèmic d'honor de la nostra corporació, va morir dia 6 de juny passat a l'Hospital Son Llàtzer, on havia ingressat una setmana abans. El seu traspàs ha commocionat el món mèdic. El president de la República Francesa va emetre un comunicat oficial de condol; les principals institucions acadèmiques i sanitàries internacionals han recordat el geni del Prof. Dausset i la transcendència de les seves descobertes. A Balears, el conseller de salut Hble. Sr. Vicenç Thomàs va lamentar la pèrdua d'una figura que s'havia integrat amb senzillesa en la nostra societat i va voler destacar les moltes vides salvades gràcies a les descobertes del Prof. Dausset en els camps dels trasplantaments i de la medicina predictiva.

El seu enterrament al cementeri de Sóller va aplegar al costat de la seva vídua Rosa, els seus fills Henri, Irène i l'espòs d'aquesta, Eric, les seves nétes Candice i Estelle i altres familiars, amics mallorquins i deixebles del Professor, venguts de París (Prof. Edgardo Carosella, Prof. Kahn) i de la península (Prof. José Peña, Dra. Rocío Álvarez) que el van acomiadar en un ambient de serenor i recolliment.

Jean Dausset havia nascut el 1916 a Toulouse. Després de llicenciar-se en medicina, serveix com a metge transfusor durant les campanyes de Tunísia (1943) i Normandia (1945). Obté tot seguit el doctorat (1945) i es dedica a la investigació al Centre Nacional de Transfusió Sanguínia. El 1952 observa per primera vegada una leucoaglutinació en massa. Descriu el 1958 el primer antigen leucocitari (Mac) del futur sistema HLA (human leucocyte antigens). Nomenat professor associat (1958) i més tard professor d'immunohematologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de París (1968), accedeix el 1977 a la càtedra de medicina experimental del Collège de France. Guardonat el 1980 amb el Premi Nobel de Medicina, va consagrar les seves recerques a l'estudi del sistema HLA, clau de l'èxit dels trasplantaments d'òrgans, segell de la individualitat



humana i base del nou paradigma que representa la medicina predictiva. El 1969 funda France-Transplant i el 1972 organitza la investigació antropològica que defineix les grups HLA de les diferents poblacions. La Unitat d'Investigació que va dirigir a l'Hospital Saint-Louis de 1968 a 1984 ha descrit nombrosos antigens HLA i ha efectuat contribucions molt valuoses als estudis sobre la resposta immunitària de l'individu. Jean Dausset va crear el 1983 el Centre d'Estudis

sobre el Polimorfisme Humà i va contribuir a desxifrar el mapa del genoma humà i a identificar els gens relacionats amb les malalties genètiques.

Professor honoris causa per nombroses universitats europees i americanes, membre de l'Acadèmia de les Ciències de l'Institut de França (1977) i de l'Acadèmia de Medicina (1977), membre estranger de l'American Academy of Arts and Sciences (1979) i de la National Academy of Sciences (1980), havia rebut -entre moltes altres distincions- el Gran Premi de les Ciències Químiques i Naturals (1967), la Medalla d'Argent de la CNRS (1967), els Premis de la Fundació Gairdner (1977), de la Fundació Koch (1978), de la Fundació Wolf (1978), de la Fundació Jiménez Díaz (1990) i els Premis Honda (1988) i Medawar (1996). Gran oficial de la Legió d'Honor, estava en possessió de la Gran Creu del Mèrit Nacional de França. Amb residència definitiva a Mallorca des de feia dos anys, era acadèmic d'honor de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (1994), col·legiat d'honor del Col·legi de Metges de Balears i doctor honoris causa per la nostra universitat. És autor d'articles, llibres i tractats essencials per a la medicina contemporània i de diverses obres de reflexió científica, entre elles *Clin d'oeil à la vie* (1998; edició castellana, 2002) i, amb el Dr. Macià Tomàs Salvà, *Diàlegs sobre evolució genètica i cultural. Cap a l'home responsable* (edició catalana, 2005; edició castellana, 2006).

Rebi la família del Prof. Jean Dausset l'expressió del nostre condol i del nostre afecte.

Dr. Macià Tomàs

Enfermedades de la aorta y su tratamiento con endoprótesis aórticas

J. Albertos, J. Pueyo¹, J. Zarzar, E. Moran², P. de Miguel, R. Jorda³, A. Merino⁴

Servicio de Cirugía Cardiovascular
1- *Servicio de Radiología Intervencionista*
2- *Servicio de Anestesiología*
3- *Servicio de Cuidados Intensivos*
4- *Institut Cardiològic*
Clínica Rotger. Palma de Mallorca

Resumen

El aneurisma aórtico es una entidad de diagnóstico cada vez más frecuente y con unas indicaciones claras de reparación por su mala evolución en ciertos casos.

El presente estudio descriptivo, de serie de casos, expone la experiencia en la utilización de endoprótesis aórticas para el tratamiento de aneurismas en 13 pacientes, intervenidos desde hace diez años en nuestro centro hospitalario. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios, sobre todo al considerar la importante comorbilidad que presentaba la mayoría de pacientes. No se ha producido mortalidad tardía por ruptura del aneurisma ni se ha precisado conversión al procedimiento abierto en ningún caso. Pese a las limitaciones derivadas del tamaño muestral, los resultados obtenidos permiten plantear una ampliación de las indicaciones, muy restrictiva hasta ahora.

Palabras clave: Aorta, Aneurisma, Tratamiento, Técnicas endovasculares

Abstract

Aortic aneurysm is a clinical entity with very frequent diagnosis and clear repair indications due to bad evolution in many cases.

This descriptive study presents the experience in using aortic endoprosthesis for aneurysm treatment in 13 patients, operated in our institution since 10 years ago. The results have been satisfactory, mainly due to the extreme comorbidity that was present in most of them. There has not been late mortality due to aneurysm rupture, nor late open conversion. Although the numbers are small, our good results allow to consider expansion of the indications for this procedure, very restrictive at this moment.

Key-words: Aortic diseases, aneurysm, surgery, aortic endoprosthesis

Introducción

La patología no oclusiva de la aorta está adquiriendo una gran importancia dado que su prevalencia aumenta por el progresivo envejecimiento de la población. Una de sus presentaciones más frecuentes es el aneurisma, pero también están aumentando otras formas como las disecciones o los traumatismos. La definición más habitual de aneurisma aórtico es la de una enfermedad generalmente causada por arteriosclerosis que cursa con una dilatación del vaso superior a 1,5 veces su diámetro normal o 3 cm de diámetro en el caso de la aorta abdominal, medidos generalmente en sentido anteroposterior. La importancia del problema radica en el número muy elevado de casos. Se calcula que en Estados Unidos muer-

ren unas 14.000 personas al año por esta causa y originan unos 63.000 ingresos hospitalarios. En estudios seriados de autopsia, y también clínicos en Europa del Norte¹ y Estados Unidos se ha visto que la patología se hace más frecuente con la edad, llegando a presentarse entre un 5 y un 15% de casos en personas mayores de 65 años.

La muerte sobreviene fundamentalmente por la ruptura del aneurisma aunque otras complicaciones frecuentes son las tromboembolias y la compresión de estructuras adyacentes. El riesgo de ruptura se incrementa en función del diámetro del aneurisma², siendo del 20% anual en diámetros mayores de 5 cm., del 40% en mayores de 6 cm. y del 50% en mayores de 7 cm.

El riesgo de ruptura en casos con diámetro inferior a 4 cm. es muy bajo. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad es la de ir creciendo lentamente con el tiempo, por lo que un tamaño pequeño en el momento del diagnóstico no debe llevar a soslayar los oportunos controles periódicos para valorar la evolución del aneurisma. De hecho los estudios realizados muestran que los aneurismas de menos de 4 cm de diámetro crecen a un ritmo entre 1 mm. y 4 mm. anuales. Los de diámetro comprendido entre 4 y 6 cm. lo hacen a unos 5 mm. anuales y los de más de 6 cm. a un ritmo mucho mayor⁴. De hecho, un crecimiento más rápido de lo esperado es un criterio válido para intervenir antes de llegar al límite del tamaño. La cirugía ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad logrando disminuciones importantes de la mortalidad tanto total como por complicaciones cardiovasculares en estos pacientes². Aproximadamente se realizan 50.000 intervenciones por año en los Estados Unidos, con mortalidades que llegan a ser tan bajas como el 2% en algunos centros³.

Las enfermedades aórticas, fundamentalmente en su aspecto aneurismático, han sido tratadas desde antiguo mediante diversas técnicas que no tuvieron éxito (relativo) hasta principios del siglo XX con los primeros intentos de cirugía directa restauradora de Matas en la Universidad de Tulane. Posteriormente, ya en la década de los 50 del pasado siglo, los esfuerzos de Dubost, en París, De Bakey, recientemente fallecido, y su discípulo Cooley en Houston, Texas, lograron el desarrollo de los injertos sintéticos para sustituir la aorta patológica y desarrollaron la intervención clásica, (cirugía abierta de sustitución de la aorta por injerto protésico) tal y como hoy la conocemos.

Si la cirugía moderna tiende a disminuir la agresividad, la cirugía de los aneurismas aórticos ofrece un buen terreno para intentarlo, pues las intervenciones clásicas son seguras pero muy agresivas.

Por ello se ha desarrollado el abordaje de los aneurismas mediante endoprótesis consistentes en un injerto sintético montado sobre un stent expandible comprimido dentro de un catéter, introducidas a través de mínimas incisiones arteriales. Los primeros estudios fueron realizados en la década de los 80 y las primeras implantaciones clínicas se realizaron por J.C. Parodi en 1991⁴.

A lo largo de estos casi 20 años transcurridos los materiales y la técnica se han ido refinando hasta el

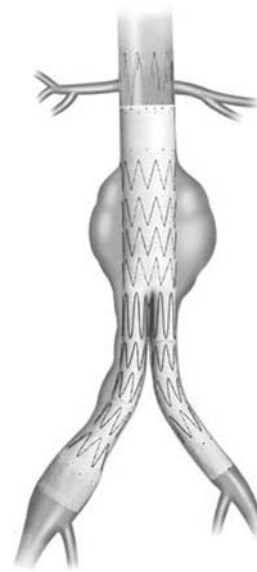


Fig. 1. Endoprótesis aórtica de la casa Cook en posición.

punto de que ya no se la puede considerar como una técnica experimental; por el contrario, cuenta con aplicaciones clínicas precisas y unos criterios de selección rigurosos.

Presentamos en este trabajo nuestra experiencia, pionera en Mallorca, con el uso de esta técnica.

Material y métodos

Comenzamos las intervenciones en la Clínica Rotger en 1999. Desde entonces hasta la actualidad hemos intervenido a 13 pacientes. Las intervenciones se han llevado a cabo en colaboración con la unidad de radiología intervencionista de la clínica y dentro de la sala de hemodinámica y radiología intervencionista, estéril y preparada para poder realizar anestesia general y una intervención abierta si fuera preciso. La media de edad de los pacientes intervenidos era de 68 años (+/- 16,3044) con un rango de 22 y 83 años. Dos tercios de los operados superaban los 70 años de edad.

La etiología de la enfermedad era arteriosclerosa en todos los casos menos en uno (el más joven) que sufrió una rotura traumática de aorta torácica con distress respiratorio severo.

Todos los casos menos uno presentaban patología asociada grave, muchas veces múltiple. Se puede considerar contraindicada la cirugía convencional en 12 de los 13 enfermos (Tabla I).

Caso	Edad	Enf. Pulm.	IRC	Cardiop.	ACV	URG.
JJ	76	+	+	+	+	-
AG	79	+	-	-	-	+
AV	22	+	-	-	-	+
CO	60	+	+	-	+	-
ES	66	-	-	-	+	-
FH	83	-	+	+	-	-
EB	80	+	-	-	-	-
GF	76	-	-	+	+	-
BV	72	+	-	-	-	-
GP	78	+	-	+	-	+
JG	56	+	+	-	-	+
SR	75	+	-	-	-	-
MG	57	-	-	+	-	-

Tabla I: Edad y factores de riesgo. *Enf. Pulm:* enfermedad pulmonar crónica. *IRC:* insuficiencia renal. *Cardiop:* cardiopatía isquémica. *ACV:* accidente vascular cerebral. *URG:* urgente. (+): presente. (-): ausente.

Además de los factores de riesgo reseñados, hubo un caso de insuficiencia hepática, otro de pancreatitis previa, otro de neoplasia activa y un politraumatismo muy severo.

El estudio preoperatorio incluyó en todos los casos angioTAC que fue la principal herramienta de diagnóstico y medición del tamaño del aneurisma. Actualmente utilizamos el TAC multicorte (Siemens Somatom) que ha representado un enorme avance, sobre todo por la posibilidad de tomar medidas exactas del aneurisma, lo que permite realizar la indicación con seguridad (fig. 2A y 2B). En los casos de aneurismas abdominales el diagnóstico inicial se realizó normalmente mediante ecografía. Se practicó aortografía en los casos electivos para determinar con precisión las medidas de la endoprótesis.

La indicación de intervención se basó en la presencia de aneurisma aórtico (rotura traumática en 1 caso, aneurisma iliaco primitivo en otro) mayor de 5,5 cm de diámetro o con rápido crecimiento o sintomático (fisurado). Como factor asociado se valoró el riesgo quirúrgico de la cirugía convencional. Las indicaciones siempre fueron restrictivas en esta primera fase.

Las endoprótesis no pueden ser utilizadas en todos los casos. Hay limitaciones anatómicas importantes que contraindican esta técnica:

- Ausencia de cuello libre de dilatación de al menos 2 cm. en los segmentos proximal y distal.
- Severa calcificación de los vasos.
- Excesiva tortuosidad de las arterias, con ángulos muy agudos entre aorta normal, cuello y aneurisma.
- Origen de ramas viscerales importantes.

La localización ha sido aorta torácica en 4 casos,



Fig 2 A: Reconstrucción en TAC multicorte de aneurisma de aorta abdominal en visión arteriográfica. El diámetro externo es mayor de lo presentado pues la imagen excluye la zona trombosada.

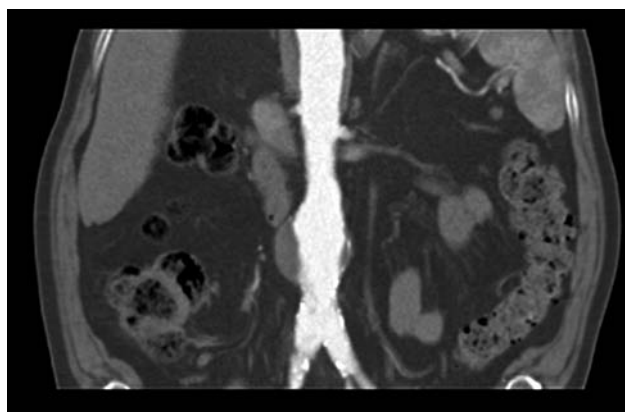


Fig. 2 B: Mismo paciente. Reconstrucción visualizando límites externos del aneurisma.

abdominal en 8 e iliaca primitiva en uno. Se operaron de urgencia 4 casos por fisuración o rotura traumática (3 torácicos y uno abdominal). Hemos utilizado prótesis de Cook fundamentalmente, así como Gore y Medtronic en dos ocasiones.

Técnica operatoria

Las intervenciones se realizaron en la sala de Radiología Intervencionista en ambiente estéril. Se preparó el campo quirúrgico para realizar un abordaje convencional. La anestesia fue general en casi todos los casos salvo en dos, en que fue epidural combinada con sedación. Se monitorizó el ECG, presión venosa, presión arterial y débito urinario.

El abordaje quirúrgico se realizó por vía iliaca externa mediante disección extraperitoneal o (más habitual ahora) femoral común bilateral. Siempre se realizó abordaje arterial directo, no por punción. En caso de que la arteria fuera de tamaño límite se suturó un injerto de 8 mm. de forma termino lateral a través del cual se realizo toda la manipulación.

Una vez aislados los vasos se realizo cateterización con una guía de Seldinger. Se introdujo un catéter pigtail para realizar arteriografía. Se cambio a una guía extrarígida para enderezar las arterias y sobre esa guía se introdujo el catéter portador de la endoprótesis mediante arteriotomía transversa.

El catéter se avanzó hasta las marcas tomadas como referencia en la arteriografía previa. Allí se procedió a soltar el extremo proximal de la endoprótesis, procurando en los casos abdominales que las arterias renales quedaran libres pero a nivel del comienzo del injerto sintético. En la aorta torácica se implantó en una zona libre de aneurisma por lo menos 2 cm. por encima de éste.

El extremo distal de la prótesis se liberó a continuación. En la aorta torácica quedó también un mínimo de 2 cm. mas allá de la zona dilatada. En un caso de aneurisma torácico urgente (GPM) hubo necesidad de embolizar el tronco celiaco tras comprobar la permeabilidad de las otras arterias viscerales para evitar una endofuga, implantando a continuación el extremo distal a través del mismo.

En un caso operado de urgencia por rotura de aneurisma abdominal se realizó endoprótesis exclusivamente a iliaca izquierda, embolización de iliaca derecha y by-pass femoro-femoral.

Resultados

La mortalidad operatoria fue de un caso, correspondiente al politraumatismo en el paciente más joven, que sufría rotura aórtica, polifracturado y con distress respiratorio y que falleció durante el procedimiento por disociación electromecánica.

Como complicaciones operatorias hemos tenido una trombosis iliaca resuelta con implantación de stent en el mismo acto quirúrgico y hemorragia a través de la arteriotomía durante la manipulación de los catéteres que requirió transfusión en 5 casos.

Ningún procedimiento requirió conversión a método abierto.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron las renales, con cuatro casos de empeoramiento de la insuficiencia renal preexistente sin llegar a necesitar diálisis. Uno de ellos sí que la precisó, al cabo de un año del procedimiento.

Hubo fiebre sin infección aparente en 2 casos, un accidente vascular cerebral con recuperación completa, una crisis de angor e insuficiencia cardiaca y una infección pulmonar. Todas las complicaciones se solucionaron con tratamiento médico y no hubo mortalidad precoz entre los supervivientes.

La estancia postoperatoria fue de 6,3 días (+/- 3,5913) con un rango de 1 a 16 días. 5 casos requirieron menos de 4 días de estancia.

La evolución posterior es conocida en todos menos un paciente (GP), que se ha perdido para el seguimiento tras ser dado de alta. Era portador de un aneurisma de aorta descendente fisurado que se intervino de urgencia, precisando embolización del tronco celiaco. Fue dado de alta en buen estado general.

El seguimiento tardío ha oscilado entre los 3 y los 93 meses.

Los resultados angiográficos inmediatos fueron buenos en todos menos en dos casos. En el primer caso de la serie quedó una endofuga tipo I en la anastomosis proximal que requirió una intervención nueva por vía endovascular (extensión de la endoprótesis) al cabo de seis meses, para sellar la fuga. Es el superviviente más veterano (93 meses) aunque el tamaño del aneurisma ha ido incrementando hasta los 12 cm. sin signos de endofuga actualmente.

En otro caso quedó una endofuga detectada en el primer TAC de control que desapareció en los siguientes.

La mortalidad tardía ha sido de 4 de 11 supervivientes (36%), entre 6 y 25 meses tras la intervención con una media de 18,2 meses. Las causas han sido neoplasia en dos (una preexistente), insuficiencia respiratoria crónica severa en uno y una muerte súbita en un paciente con cardiopatía isquémica severa. Otro paciente requirió diálisis tardíamente por empeoramiento de su insuficiencia renal que ya presentaba antes de la intervención.

Ningún enfermo ha fallecido por rotura de aneurisma.

Evolución del aneurisma

Durante el seguimiento se realizaron controles mediante angioTAC, a los tres meses de la intervención y después cada seis meses, para valorar endofugas y el tamaño del aneurisma. En los pacientes con insuficiencia renal severa se realizó TAC sin contraste. Actualmente realizamos ecografías alternando con angioTAC cada seis meses en los casos abdominales, y angioTAC anual en los torácicos (Fig. 3).



Fig. 3: Control postoperatorio a los dos años. Se visualiza la malla de stents que forman el esqueleto de la endoprotesis, desde las arteria renales hasta la bifurcación iliaca. No hay endofugas.

La evolución del tamaño de los aneurismas se expone en la tabla II.

En nueve de los once casos hubo disminución clara del diámetro aneurismático. Sólo en uno (primer caso de la serie) hubo aumento claro a lo largo de los 93 meses de observación. Este caso requirió la única reintervención en la serie por endofuga precoz que fue controlada con una extensión de la endoprótesis a los seis meses. Se implantó una prótesis de GORE.

Discusión

El aneurisma aórtico es una entidad patológica de diagnóstico cada vez más frecuente. Las indicaciones de reparación son claras debido a la mala evolución que ciertos casos presentan.

La cirugía clásica es eficaz y segura pero tiene el inconveniente de ser bastante agresiva. Dado el ele-

Preoperatorio	Postoperatorio
50	36
60	60
55	35
60	43
50	30
80	Perdido
50	35
55	45
55	45
75	120
70	40
60	40

Tabla II: Evolución del tamaño del aneurisma en mm. de diámetro

vado número de patologías asociadas que estos enfermos suelen presentar, las técnicas endovasculares suponen un importante avance.

Los resultados a largo plazo en la serie de la St. Louis University⁶ con 334 casos, randomizados a cirugía convencional o a endoprótesis, muestran buenos resultados iniciales y a largo plazo (5 años). La morbimortalidad inicial es baja pero los resultados tardíos se ven lastrados por una incidencia de complicaciones que requieren frecuentemente reintervenciones. Las más frecuentes son las endofugas tardías, que se pueden tratar generalmente con extensiones de las prótesis, y el incremento del tamaño del aneurisma sin endofuga aparente, que no se asocia con ruptura y conversión a procedimientos abiertos por diversas indicaciones. Sin embargo la supervivencia en la serie tratada con endoprótesis es similar a la de la serie de cirugía convencional. Se han comunicado también otro tipo de complicaciones a largo plazo, como la fractura de los stent metálicos por acodamiento excesivo, la migración de la prótesis en caso de cuellos cortos o la rotura del tejido sintético con presurización de nuevo del saco aneurismático. Asimismo se han comunicado casos de dilatación progresiva del cuello del aneurisma con aparición de nueva endofuga tardía. Todas estas complicaciones fueron frecuentes en los primeros modelos, pero actualmente con los criterios de selección y las prótesis modernas son bastante infrecuentes. Ello implica sin embargo que la vigilancia debe continuarse de por vida.

Nuestra experiencia es similar a la recogida hasta ahora en la literatura científica.

Partiendo de unos criterios muy restrictivos en cuanto a las indicaciones por ser pacientes de alto riesgo quirúrgico o con contraindicación absoluta para la cirugía y que tenían una anatomía apropiada, hemos obtenido unos resultados muy satisfactorios, sin mortalidad en los casos electivos y con una tasa de complicaciones baja lo que permitió estancias hospitalarias cortas.

Otro grupo en el que los resultados son muy aceptables es el de los casos con rotura establecida del aneurisma. En este grupo la mortalidad quirúrgica ronda el 40-80% en los abdominales y es casi del 100% en los torácicos. La utilización de endoprótesis mejora claramente estas cifras. El grupo de Lesperance ha publicado recientemente un estudio extraído del registro americano NIS en el que compara 949 endoprótesis con 8982 casos abiertos con aneurisma de aorta abdominal roto. La mortalidad fue más baja en las reparaciones mediante endoprótesis (31 frente a 42%). También fue mayor la probabilidad de ser dado de alta a domicilio con la endoprótesis, así como menor la estancia media post operatoria¹⁰.

Nuestros cortos resultados también son favorables a esta experiencia. Intervenimos tres casos, dos torácicos y uno abdominal. Los torácicos presentaban contraindicaciones absolutas para la cirugía abierta por edad e insuficiencia respiratoria grave y eran roturas contenidas con estabilidad hemodinámica y dolor persistente. El caso abdominal se presentó con insuficiencia renal severa, probablemente preexistente, y dolor severo aunque con estabilidad hemodinámica. Los tres fueron intervenidos con éxito tras un retraso de 24 – 48 horas, que fue el tiempo de suministro de la prótesis adecuada. Este es uno de los inconvenientes de esta técnica pues para la mayoría de centros no es posible disponer de un depósito de estas prótesis. Ello hace que en Estados Unidos se utilicen en sólo un 11% de casos en 2004¹⁰.

En el caso de los aneurismas torácicos es evidente la superioridad de las técnicas endovasculares pues la cirugía convencional tiene una morbimortalidad mucho más elevada⁷. Es discutible sin embargo su valor en pacientes jóvenes, sobre todo en casos de disección tipo B, úlcera aórtica penetrante o hematoma intramural. La tendencia actual sería reservarla para los casos en que aparecen complicaciones (isquemia, dolor persistente, etc.). Se ha demostrado que los resultados a los dos años no justifican su uso indiscriminado en estos grupos de pacientes⁷.

En el caso de las roturas traumáticas de aorta se plantea muchas veces un problema muy difícil por el carácter de politraumatismo que presentan estos enfermos. La asociación de lesiones graves cerebrales, pulmonares, óseas o viscerales compromete seriamente la supervivencia de estos enfermos y hace que la expectativa quirúrgica sea pobre. Se han desarrollado las técnicas de hipotensión controlada para evitar intervenir en la fase más aguda con buenos resultados iniciales. El papel de la endoprótesis en este subgrupo estaría en pacientes que se inestabilizan por su rotura y no son susceptibles de tratamiento convencional. Los resultados de las últimas series en el Deutsches Herzzentrum Berlin⁸ apuntan a una clara mejoría en los resultados con una mortalidad del 7,8% cuando se implantan endoprótesis frente al 20% cuando se recurre a la cirugía abierta. Sin embargo queda sin resolver el problema de los tamaños pequeños de prótesis que requieren estos pacientes, que son muchas veces jóvenes con aortas poco desarrolladas. Además son frecuentes las complicaciones (20%) como endofugas (14%) o paraplejía (3%), como recoge la serie multicéntrica de la American Association For Surgery of Trauma⁹. Puede encontrarse una revisión del estado actual de la materia en las guías publicadas recientemente por el grupo de la Society of Thoracic Surgeons para el tratamiento de los aneurismas de aorta descendente mediante endoprótesis¹¹.

Conclusiones

Presentamos el primer estudio descriptivo de serie de casos sobre el uso de endoprótesis aórticas en Baleares. Esta técnica, realizada en el mundo por primera vez en 1991, ofrece unos resultados lo suficientemente contrastados como para poder definir sus indicaciones: es de elección en casos con características anatómicas adecuadas y riesgo quirúrgico alto (aneurismas torácicos, aneurismas fisurados, patología coexistente grave).

La técnica clásica está más indicada en pacientes jóvenes con riesgo quirúrgico aceptable, por la posibilidad de complicaciones tardías más frecuentes con la técnica endoluminal. En casos intermedios y dada nuestra buena experiencia así como los resultados en la literatura, creemos que se puede ser menos conservador, por la recuperación postoperatoria más rápida con la endoprótesis. Sin embargo se debe advertir siempre al paciente de la necesidad de someterse a una vigilancia periódica de por vida así como del riesgo de futuras complicaciones.

Bibliografía

1. Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. *Ann N Y Acad Sci* 1996;800:1-24.
2. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, et al. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg* 1966;164:678-99.
3. Zarins CK, Harris EJ Jr. Operative repair for aortic aneurysms: the gold standard. *J Endovasc Surg* 1997;4:232-41.
4. Grimshaw GM, Thompson JM, Hamer JD. A statistical analysis of the growth of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:741-6.
5. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:491-499.
6. Peterson, BG, Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS. Five year report of a multicenter controlled study of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*.2007; 45(5): 885-90.
7. Moffatt-Bruce S Di , Mitchell R Si . Endovascular Therapy for the Treatment of Thoracic Aortic Disease. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:1299-1308.
8. Semih Buz*, Burkhart Zipfel, Sead Mulahasanovic, Miralem Pasic, Yuguo Weng, Roland Hetzer. Conventional surgical repair and endovascular treatment of acute traumatic aortic rupture. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:143-149.
9. Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, Jurkovich GJ, Karmy-Jones R, Teixeira PG, Hemmila MR, O'Connor JV, McKenney MO, Moore FO, London J, Singh MJ, Lineen E, Spaniolas K, Keel M, Sugrue M, Wahl WL, Hill J, Wall MJ, Moore EE, Margulies D, Malka V, Chan LS. Operative repair on endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. *J Trauma* 2008;64:561-71
10. Lesperance K, Andersen C, Niten Singh B, Starnes M, Martin J. Expanding use of emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: disparities in outcomes from a nationwide perspective. *J Vasc Surg* 2008;47:1165-71.
11. The Society Of Thoracic Surgeons Endovascular Surgery Task Force. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent grafts. *Ann. Thor. Surg*.2008;85: S1-41.



Clínica y genética de la hipercolesterolemia familiar en Mallorca

E. M. Martorell Mateu, M. Puigserver Colom¹

Hospital Comarcal d'Inca.
1- Centre Salut Inca.

Resumen

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica del metabolismo lipídico mejor conocida. La enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas, elevados niveles plasmáticos de cLDL y cardiopatía isquémica prematura debida al desarrollo de arteriosclerosis coronaria. En este trabajo realizamos el diagnóstico genético, a través de estudio del DNA, de los pacientes que presentaban características clínicas de HF de la Isla de Mallorca. La aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de la HF permite realizar un diagnóstico inequívoco en estos pacientes, iniciar un tratamiento precoz para intentar evitar las complicaciones ateroscleróticas de la enfermedad. Los objetivos que se plantean son: estudiar la prevalencia de mutaciones en el gen del LDLR, en los pacientes con criterios clínicos de HF en la población de Mallorca. Conocer el tipo y características de las distintas mutaciones en el gen LDLR responsables de HF en la Isla. Evaluar la repercusión de las distintas mutaciones. Conocer la frecuencia de manifestaciones clínicas (xantomas tendinosos, arco corneal, xantelasmas, tendinitis aquilea, HTA y DM) y conseguir el tratamiento adecuado y precoz de los individuos con HF. De la población de Mallorca se recogieron 212 casos con criterios clínicos de HF, de éstos se seleccionaron 65 casos índices (CI) que cumplían los criterios del MedPed holandés para HF. Un 23% presentaron enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) (11 varones y 3 mujeres) resultados inferiores a los descritos en otras provincias españolas. La primera manifestación fue la cardiopatía isquémica (CI) que fue el doble en varones y más frecuente en las edades medias de la vida. El territorio más afectado fue el conorario (17%) seguido del cerebral (4,6%). Se han encontrado 24 mutaciones y de éstas 4 han sido descritas por primera vez en este trabajo. Del mismo, se deduce una prevalencia de HF clínica de 1/474 y de HF con diagnóstico genético de 1/780. De este estudio ha derivado una propuesta de diagnóstico de HF.

Palabras clave: hipercolesterolemia familiar, enfermedad cardiovascular, mutaciones.

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is the best known monogenic disorder from the fat metabolism. This disease is characterized by xanthomas, increased serum levels of cLDL and premature cardiovascular disease. We carry out the genetical diagnosis from the DNA study, from selected patients who present clinical symptoms for FH in Mallorca Island. Thanks to molecular tecnics applied to this study we can have unequivocal results in those patients, we are able to start a treatment as soon as posible in order to delay the complications from this illness such as atherosclerosis. The objectives we persue are: study prevalence of mutaciones on coronary LRDR gene, on those patients with clinical criteria for FH in Mallorca population. To know the typus and characteristic from the different mutations of gen LRDR resulting on FH. Detect the effects on the different mutations. To study the frecuency of clinical symptoms (xanthomas tendinosos, arco corneal, xanthelasma, Achilles tendinitis, Hypertension and DM) in order to start correct and early treatment on patients with FH. We collect 212 cases with clinical criteria for FH, 65 cases (CI) were selected by Med Ped holandes for FH. 23% develop premature cardiovascular disease. Those results compared to the rest of the mainland were smaller. First complication was ischaemic heart disease, twice in number on males and middle age population. Coronary disease (17%) was first followed by brain disease (4.6%). We found 24 mutations, 4 of them were new finding on this study. We found that HF prevalence is 1/474 and HF by genetical diagnosis is 1/780. Resulting from this study we have realized a proposal for the diagnosis for FH.

Keywords: Familial hipercolesterolemia, cardiovascular disease, mutations

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica del metabolismo lipídico mejor conocida. La enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas, elevados niveles plasmáticos de cLDL y cardiopatía isquémica prematura debida al desarrollo de arteriosclerosis coronaria 1,2,3. La identificación de estas hipercolesterolemias se basa en los signos clínicos de la enfermedad, sin embargo, este criterio puede dar diagnósticos dudosos, mientras que los estudios de DNA nos proporcionan una mayor certeza. Por otra parte, no existe ningún estudio realizado en la Isla de Mallorca en el que se haya hecho un abordaje del análisis y características de la HF. Con la aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de la HF permite realizar un diagnóstico inequívoco en estos pacientes, iniciar un tratamiento precoz para intentar evitar las complicaciones ateroscleróticas de la enfermedad. Por todo ello, se plantean los siguientes objetivos:

- Estudiar la prevalencia de mutaciones en el gen del LDLR, en los pacientes con criterios clínicos de HF en la población de Mallorca.
- Conocer el tipo y características de las distintas mutaciones en el gen LDLR responsables de HF en la Isla de Mallorca (frecuencia, distribución geográfica)
- Evaluar la repercusión de las distintas mutaciones (concentraciones lipídicas, incidencia de EC) en los sujetos con HF.
- Conocer la frecuencia de manifestaciones clínicas (xantomas tendinosos, arco corneal, xantelasmas, tendinitis aquilea, HTA y DM), en los pacientes con HF de Mallorca.
- Conseguir el tratamiento adecuado y precoz de los individuos con HF.

Material y métodos

1. Selección de la población

Se seleccionaron aleatoriamente los pacientes y se abordó un 10% de la población de Mallorca. Para ello se planteó un estudio descriptivo transversal de base poblacional, con una muestra representativa de la

población residente en las Islas Baleares en el año 2002 con tarjeta sanitaria individual (679.792 habitantes de Mallorca según los datos del Instituto Balear de Estadística) y que en su momento cubría el 96% de la población censada en Mallorca. Para garantizar la representatividad de la muestra se contactó con los 38 centros de salud de la isla y se ofreció la participación a los médicos de familia. También se contactó con el laboratorio de Análisis clínicos del Ambulatorio del Carmen (donde se procesaban todas las muestras de Atención Primaria de la isla), y se revisaron las historias clínicas y los datos lipídicos de la población adscrita a los correspondientes médicos de los distintos centros de Salud.

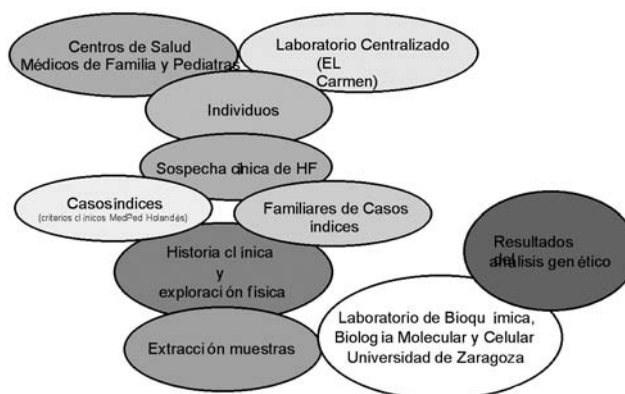


Fig. 1. Estrategia de reclutamiento

En todos los casos, nos desplazamos a los distintos centros para realizar una entrevista clínica, exploración física y extracción de análisis de sangre, de los individuos susceptibles de estudio, y una vez descartadas las causas de hipercolesterolemia secundarias, se seleccionaron los casos índices que cumplían criterios diagnósticos de HF según la OMS, Med-Ped holandés de 1994. Ver tabla 1. En total se identificaron 65 posibles casos índices.

- Criterios de inclusión
 - Pacientes diagnosticados en el Centro de Salud de HF hereditarias con 6 ó > puntos según criterios diagnósticos de HF MedPed holandés.
 - Pacientes no relacionados entre sí
- Criterios de exclusión :
 - Familias relacionadas en 1er y 2º grado con el sujeto previamente seleccionado.
 - TG > 250 mg/ dL
 - Causas secundarias evidentes de Hipercolesterolemia (hipotiroidismo, colestasis y consumo de fármacos entre otras).

A cada sujeto se le citó y se realizó la historia clínica con la obtención de los siguientes datos:

Personales. Nombre, apellidos, edad, sexo, lugar de nacimiento, dirección habitual, relación familiar con el probando, lugar de nacimiento de abuelos y bisabuelos (si lo recuerda con precisión), consumo de tabaco (cigarrillos / día, pipa, puros), consumo de alcohol.

Antecedentes patológicos. HTA, DM, enfermedades infecciosas, cardiovasculares (IAM, angina, IC, ECVA), hepáticas, renales, tiroideas, enfermedades crónicas, otras.

Fármacos. Fármacos hipolipemiantes, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, betabloqueantes, y otros fármacos que pudieran modificar las concentraciones lipídicas.

Exploración física. Peso, talla, perímetro cintura, perímetro de cadera, xantomas aquileos, xantomas manos, xantelasma parpebrales, arco corneal (<180°, 180-360°, 360°), Tensión arterial sistólica/Tensión arterial diastólica.

En todos los casos, se realizó la anamnesis y la exploración física. Una vez identificado un caso índice con HF se estudiaron todos los familiares en primer grado que voluntariamente decidían participar en el estudio, incluido el sujeto propósito.

2. Obtención de muestras

Tras un periodo mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvo una muestra de sangre periférica de 15 ml. distribuida en dos tubos vacutainer (un tubo con EDTA y otro sin anticoagulante).

- La muestra con EDTA se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos obteniéndose plasma y células para la extracción de DNA. Se guardaron 2 alícuotas de plasma a 40°C. Las células se resuspendieron en el mismo volumen con suero salino fisiológico (NaCl 0,9 g /l) y se congelaron a -20 -40°C.

- De la muestra sin anticoagulante se practicaron las siguientes determinaciones analíticas:

Colesterol total (se analizó enzimáticamente con un autoanalizador Beckman). Triglicéridos totales (se analizaron enzimáticamente con un autoanalizador Beckman). Colesterol LDL (calculado mediante la fórmula de Friedewald). Colesterol en HDL (por precipitación de las lipoproteínas que contienen Apo B con Mg++ fosfowolframato. Boeringer Mannheim). Apo AI (Método inmunoenzimático). Apo B (Método inmunoenzimático). Lp(a) (por inmunonefelometría genética con anticuerpos policlonales. Beckman). Glucosa. TSH.

HISTORIA FAMILIAR	
1. Familiar en 1er grado con antecedentes de ECV prematura	1
2. Familiar en 1er grado con cLDL > percentil 95	2
1. Familiar en 1er grado con xantomas	2
2. Niños menores de 18 años con cLDL > percentil 95	2
HISTORIA PERSONAL	
1. Evidencia de ECP	2
2. Evidencia de EVC o periférica prematura	1
EXAMEN FISICO	
1. Xantomas	6
2. Arco corneal < 40 años	4
ANALITICA	
1. cLDL > 330 mg/dl (< 8.5 mmol/L)	8
2. cLDL 250-329 mg/dl (6.5-8.4 mmol/L)	5
3. cLDL 190-249 mg/dl (5.0-6.4 mmol/L)	3
4. cLDL 150-189 mg/dl (4.0-4.9 mmol/L)	1
ANALISIS ADN	
Presencia de mutación funcional en el gen receptor del LDL	8
DIAGNOSTICO DE HF	
Seguro	≥ 8 puntos
Probable	6-8 puntos
Possible	3-5 puntos

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de hipercolesterolemia Familiar (MedPed holandés)⁴

Las muestras fueron remitidas al Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza mediante una agencia de transporte rápido controlando que la temperatura se mantuviera entre 4 y 8 ° C. Se obtuvo una alícuota de DNA genómico a partir de la muestra de sangre congelada extraída con EDTA (método habitual del Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza). Se realizó el diagnóstico genético a todos los casos índices con el diagnóstico clínico inicial.

A todos los casos índices participantes en el estudio, se les solicitó la colaboración de los familiares de primer grado, a los que se les realizó el mismo protocolo clínico y determinaciones lipídicas. Se definieron como afectos los que cumplían los criterios según el Med Ped Holandés⁴. Ver tabla 1.

3. Estadística

El procesamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versión 12.0.

Para contrastar la normalidad de las variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de las variables continuas se expresaron en media (± DE); o en mediana y rango, para aquellos casos en los que su distribución no era normal. Para las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, y los resultados se expresaron en porcentajes. El nivel de significación estadística se situó en el 5%.

4. Bases de datos consultadas

Para corroborar si las mutaciones identificadas en la población estudiada habían sido previamente descritas en otras poblaciones, se consultaron bases de datos a las que se acceden vía Internet: Universal LDLR-Mutation Database: <http://www.umd.necker.fr> The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia: <http://www.ucl.ac.uk/fh/>

Resultados y discusión

El análisis de los resultados se ha estructurado como se muestra en la Figura 2.

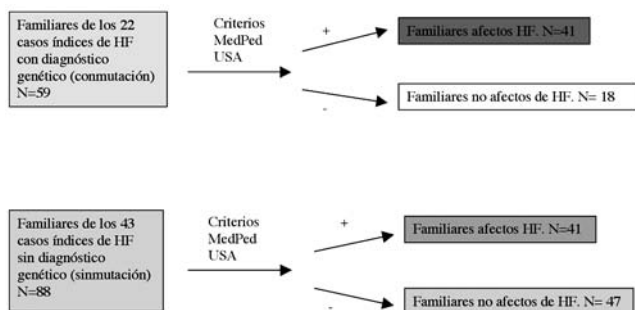


Figura 2. Análisis de los resultados

Características clínico epidemiológicas de los Casos índices

Las principales características de 65 casos índice con diagnóstico clínico y genético de hipercolesterolemia familiar procedentes de Baleares, se detallan en la Tabla 2.

Se seleccionaron 65 CI no relacionados (34 hombres y 31 mujeres). La edad fue mayor a la de los 4 estudios comparados y la edad de las mujeres mayor a la de los hombres. Esto se explica por lo que a esta edad la mayoría de los varones con HF ya hayan fallecido.

El IMC fue similar en hombres y mujeres. Un 20% eran obesos y un 57% sobrepeso. Datos superiores a los descritos por Alonso 5 Fernández6 y DORICA 7(15,5 y 39% sobrepeso)

Un 22% CI eran fumadores. Cifra algo menor a la descrita en el estudio CORSAIB8 (27,5%). En cuanto a la tensión arterial, un 13,5% eran hipertensos. Cifras menores a las dadas por Alonso5

(17,7%), Fernández6 (15%) y los del CORSAIB8 (47,8%). Ello puede explicarse porque los pacientes con HF tengan un mejor control ó factor protector. El 12,3% fueron DM. Cifras superiores a las de Alonso5 (3,4%) y a los de la población general (3,5%). Se podría explicar porque se incluyeran en nuestro estudio pacientes con glucemia basal alterada.

Se ha descrito que en los pacientes afectados de talasemia menor y afectados de HF presentan cifras de cLDL menores que los no afectados. Entre los familiares un 5,1% presentaban talasemia menor. En Menorca la frecuencia de TM es de 2,7% y en España del 0,4%. En cuanto a los depósitos lipídicos se encontraron pocos xantomas (3,2%) cifras menores que todos los estudios Alonso Villaverde9 (11,4%). Seguramente pudiese explicarse porque el diagnóstico se realizó por palpación o bien cabe la posibilidad de que la expresión fenotípica sea más leve en nuestro entorno. Los xantelasmas se vieron en un 13,8% (más en mujeres 23% frente a 5,7% en hombres). Estos datos son similares a Alonso Villaverde9 y Alonso5 y menores que los del estudio de Garcés10 y Fernández6. El arco corneal se vio en el 48% (incluidos arcos < 180°) estos resultados son similares a los descritos por Fernández y mayores a los descritos por Alonso5 y Garcés10.

Se recogieron episodios de tendinitis en el 4,7% de los CI y poliartritis en el 12,3%. Los heterocigotos de HF presentan tendinitis aquílea de 1/3 y se relaciona con la presencia xantomas. En nuestra serie tuvieron poca prevalencia.

La media de CT y cLDL (375 y 292 mg/dL) fue superior a la de Alonso Villaverde9 (355,283 mg/dL), Garcés10 (346,250) e inferior a Alonso5 (407, 312 mg/dL) y a los de Simon Broome11 y similar a la de Fernández6. Ello se explicaría por factores ambientales. Ejemplo de China. O que se hayan incluido HFC o hipercolesterolemia poligénica grave.

Las cifras de TG (159 mg/dL) fueron superiores a las de Alonso5 (118 mg/dL). El cHDL (51,6 mg/dL) cifras similares a las de Alonso5 y Garcés10 (53 y 53,4 mg/dL) y mayores que las de Alonso-Villaverde9 (47,1mg/dL) y menores que las de Fernández6 (56 mg/dL). Fue mayor en mujeres.

La HF mantiene las diferencias de sexo igual que en la población general atribuibles a factores hormonales.

	Hombres n=34	Mujeres n=31	p
Edad ± DE, años	49,5±13,81	56,9±16,2	0,050
IMC ± DE, (Kg/m ²)	27,5±3,18	27,3±3,99	0,780
Fumador (%)			
Actual	8 (23,5)	6(19,4)	0,815
No	11 (32,4)	13(41,9)	0,630
Ex fumador	15 (44,1)	12(38,7)	0,910
HTA n (%)	4(11,8)	5(16,1)	0,611
TAS (mmHg) Media (DE)	125±14,4	129±12,8	0,207
TAD (mmHg) Media (DE)	74±9,4	76±10,8	0,538
Diabetes Mellitus, n (%)	3(9,1)	4(12,9)	0,625
Talasemia menor, n (%)	0	0	
Xantomas n (%)	0	1(3,3)	0,291
Xantelasmas n (%)	2(5,7)	7(23,3)	0,045
Arco corneal n (%) (<45años)	16(47,1)	15(48,4)	0,915
Tendinitis n (%)	1(2,9)	2(6,5)	0,500
Poliartritis n (%)	4(11,8)	4(12,9)	0,889
Historia familiar de ECV n (%)	15(44,1)	15(48,4)	0,730
Historia personal de ECV n (%)	11(32,4)	4(12,9)	0,063
Colesterol Total *	377±110,4	374±82,9	0,912
TG*	163±80,4	154±81,5	0,585
c-LDL*	297±114,8	286±86,2	0,663
c-HDL*	45,6±13,30	57,6±14,26	0,001
Lp(a) *	47±45,4	52±51,5	0,929

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. ECV: enfermedad cardiovascular prematura. Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). * Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 2. Características de los casos índices con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar distribuidos por sexos.

Los valores de Lp(a) fueron de 49,5 mg/dL (similares a los de Alonso5 (48,8mg/dL). De los 65 CI, 41 presentaba cifras superiores a 30 mg/dL.

Características clínicas de los CI con o sin la presencia de enfermedad cardiovascular prematura

Las características de los casos índices con o sin ECV se muestran en la Tabla 3

Comparando el grupo de casos índices con ECV con el grupo de casos índices sin ECV, cabe señalar que la edad fue superior en el grupo de casos índice con ECV sin ser la diferencia estadísticamente significativa. También fue más prevalente la HTA y la DM en el grupo con ECV. En estos grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de fumadores y ex fumadores. En cuanto a las cifras de CT y c-LDL fueron más elevadas en el grupo de casos índice con ECV que el grupo de casos índices sin ECV sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas (394 mg/dL vs 370 mg/dL de CT y 305 mg/dL vs 287 mg/dL de c-LDL respectivamente). Resultados que coinciden con los estudios antes comparados.

Características de la enfermedad cardiovascular en los casos índices

Las características de la ECV en los CI se muestra

en la Tabla 4. La HF se asocia con un elevado riesgo de ECV. En nuestro estudio del total de pacientes con diagnóstico clínico de HF 15 presentaron enfermedad cardiovascular prematura (23,1 %).

De estos el 4 (12,9 %) eran mujeres y 11 (32,4%) hombres. Estos resultados son similares a los descritos por Alonso5(14,3 % mujeres y 30,8% en los varones) y al estudio de Extremadura6 (28% en varones y 11% en mujeres)5,6. En 11 de los pacientes la primera manifestación fue la cardiopatía isquémica siendo su frecuencia más del doble en varones que en mujeres.

La enfermedad cardiovascular, en algunos casos, apareció antes de los 30 años; sin embargo, su frecuencia fue mayor en las edades medias de la vida. Así el 55% de los varones de entre los 50 y 59 años de edad y el 21,7% de las mujeres del mismo grupo de edad ya habían presentado algún episodio cardiovascular.

El territorio más afectado en el primer episodio cardiovascular fue el coronario (17 %), seguido del territorio cerebral con el 4,6 % y por último la enfermedad periférica con un 1,5%. El 8,8 % de varones presentó angina de pecho y el 14,7 % IAM, frente a un 6,5 % de mujeres que presentaron IAM y 3,2% de mujeres con angina.

	CI con ECVP n=15	CI sin ECVP n=50	P
Edad ± DE, años	61.4±12.57	50.5±15.36	0.015
Sexo varón /mujer	11(73.3)/ 4(26.79)	23(46.0)/ 27(54.0)	0.063
IMC ± DE,(Kg/m ²)	27.83±3.76	27.3±3.56	0.628
Fumador (%)			
Actual	4(26.7)	12(24)	0.096
No	1(6.7)	11(19.6)	0.196
Ex fumador	10(66.6)	27(54)	0.924
HTA n (%)	4(27.6)	11(19.6)	0.101
TAS (mmHg) Media (DE)	133±20.8	125±10.5	0.211
TAD (mmHg) Media (DE)	72±11.1	76±9.5	0.124
Diabetes Mellitus n (%)	3(21.4)	4(8.0)	0.155
Talasemia menor n (%)	0	0	
Xantomas n (%)	0	1(2.0)	0.581
Xantelasmas n (%)	1(6.7)	8(16.3)	0.346
Arco corneal n (%) (<45años)	7(46.7)	24(48.0)	0.928
Tendinitis n (%)	0(0.0)	3(6.0)	0.331
Poliartritis n (%)	1(6.7)	7(14.0)	0.448
Historia familiar de ECVP n (%)	8(53.3)	27(54.0)	0.964
Colesterol Total *	394±136.5	370±83.5	0.414
TG *	177±80.9	153±80.2	0.248
c-LDL *	305±143.7	287.4±86.6	0.556
c-HDL *	46.3±11.59	52.8±15.59	0.144
Lp(a) *	.0±53.0	43±45.3	0.127

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TG: triglicéridos. c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE desviación estándar. Tanto por cien entre paréntesis. CI: casos índices. * Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 3. Casos índices con o sin enfermedad cardiovascular

	Hombres n=34	Mujeres n=31	P
ECVP total (%)	11(32.4)	4(12.9)	0.063
IAM n(%)	5(14.7)	2(6.5)	0.072
Angina n(%)	3(8.8)	1(3.2)	
ECVAP n(%)	2(5.9)	1(3.2)	0.082
EV pre nefrónica n(%)	1(2.9)	0	
ACTP/Cirugía RVC n (%)	6(66.7)	2(66.7)	0.820
Edad 1er episodio (años)	42.6	52.5	0.005
Historia familiar de ECVP n (%)	15(44.1)	15(48.4)	0.730

Los datos entre paréntesis indican el tanto por cien. ECVP: enfermedad cardiovascular prematura. CIP: cardiopatía isquémica prematura.

Tabla 4. Características de la ECV en los CI

La edad media de presentación de la primera manifestación cardiovascular fue a los 42,6 años en los varones y a los 52,5 años en las mujeres (p<0,05). Estos resultados son muy similares a los observados previamente por Alonso et al (42,6 años en varones y 51,7 años en las mujeres) y a los del estudio de Extremadura (42 años en los varones y 53,8 años en las mujeres)^{5,6}

Se practicó angioplastia o cirugía de revascularización coronaria en el 72,7 % de los pacientes con enfermedad coronaria prematura. Un paciente había precisado un bypass aorto femoral. Estos porcentajes son similares a los descritos en otros estudios^{5,6}. De los pacientes con criterios clínicos de hipercolesterolemia familiar, un 48,4 % de las mujeres y un 44,1 % de los hombres referían historia familiar de primer

grado con ECVP. Porcentajes que resultaron ser ligeramente superiores a los descritos en otros estudios de HF: Alonso⁵(39% varones, 37% en mujeres), Fernandez⁶(35% mujeres y 32% hombres) y en el estudio de Alonso-Villaverde⁹ (32,4%). En el estudio de las zonas centro y norte de HF, estos porcentajes de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica resultaron ser más elevados que los del presente y anteriores estudios mencionados (51,5% mujeres y 50,0% para varones)¹⁰. No encontramos una explicación racional plausible a esta disparidad de porcentajes según los estudios, en cuanto a la historia familiar de cardiopatía a no ser que se deba a los distintos procesos de selección de los casos índices ya que en algunos criterios tiene un gran peso en el diagnóstico la historia familiar de ECP; o bien en el hecho de que en algunos estudios no se realicen únicamente con casos índices sino que se incluyan familiares en el cómputo total, lo que conllevaría un sesgo en la evaluación de la historia familiar de ECP.

Puntuación del MedPed (holadés) de los Casos índices

Es destacable que de los 65 pacientes, 33 individuos presentaban el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar de probable y 32 el diagnóstico clínico de certeza, según MedPed holandés⁴. El 51% de los casos índice presentaron entre 6 y 7 puntos según el criterio MedPed Holandés⁴, y el 49,2% diagnóstico de certeza, de éstos últimos el 86,4% presentó mutación.

Entre los pacientes con criterio probables se encontraron 3 (13,6%) casos que sí presentaban mutación.

Características clínicas de los casos índices con o sin mutación

Las características de la ECV en los CI se muestra en la Tabla 5

Hemos encontrado mutaciones en 22 de los 65 casos índices (24 mutaciones, dos casos índices con doble mutación). Ante esto se podría pensar que el criterio utilizado tiene el problema que incluya algunos pacientes con Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) dentro del diagnóstico de certeza. La HFC es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de los lípidos. Se estima que de un 1-2% de la población general está afectada. La frecuencia de enfermedad coronaria prematura en la HFC es sólo discretamente más baja que en la HF con manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica en aproximadamente el 50% de los varones afectados antes de los 60 años. Sin embargo, ya que la HFC es más frecuente que la HF, el impacto sobre la enfermedad coronaria es mayor en términos absolutos. La HFC afecta por igual a mujeres y varones. La mitad de los miembros de una familia de un paciente con HFC presentan este trastorno¹.

En nuestro estudio el grupo en donde no se ha encontrado mutación presenta unos valores de TG más elevados que el grupo en el que se ha encontrado mutación.

No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión de la HFC, por lo que se puede confundir en determinados casos con una HF, máxime si no hay aumento muy elevado de TG.

Se encontraron 22 pacientes con mutaciones en el LDLR entre los 65 casos índices y en 43 de los casos no se encontró mutación alguna.

La edad media de los pacientes con y sin mutación fue similar 53,9 y 52,6 años, respectivamente. En cuanto al sexo se encontraron un 68,2% de varones y un 31,8% de mujeres en el grupo con mutación frente a un 44,2% de varones y un 55,8% de mujeres en el grupo sin mutación; resultando casi resultó ser estadísticamente significativas estas diferencias (p<0,067).

El 18 % de los casos índices con mutación eran fumadores frente a un 23% de los casos índices en los

	Casos índices con mutación n=22	Casos índices sin mutación n= 43	P
Edad (años) Media (DE)	53,9±15,49	52,6±15,48	0,745
IMC (Kg/m ²) Media (DE)	27,7 ± 3,41	27,3±3,70	0,651
Sexo varón /mujer	15(68,2) /7(31,8)	19(44,2) /24(55,8)	0,067
Fumador (%)			
Actual	4(18)	10(23)	1,206
No	10(46)	15(35)	1,103
Ex fumador	8(36)	18(42)	0,325
HTA (%)	4(18,2)	5(11,6)	0,469
TAS (mmHg) Media (DE)	127±14,5	127±13,5	0,926
TAD (mmHg) Media (DE)	73±7,2	76±11,1	0,259
Diabetes Mellitas (%)	0	7(16,7)	0,042
Talasia menor (%)	0	0	
Xantomas (%)	1(4,5)	0	
Xantelasmas (%)	4(18,2)	5(11,6)	0,469
Arco corneal (%) (<65años)	9(40,9)	22(51,2)	0,434
Tendinitis (%)	1(4,5)	2(4,7)	
Poliartritis (%)	4(18,2)	4(9,3)	0,302
Historia familiar de ECVP (%)	12(54,5)	23(53,5)	0,936
Historia personal de ECVP (%)	6(27,3)	9(20,9)	0,566
Colesterol Total *	438±116,5	343±68,1	0,002
TG *	135 ±65,1	170±85,5	0,096
LDL *	357 ±125,1	288±66,8	0,001
CHDL	49 ±13,1	53 ±15,8	0,371
Lp(a) *	43 ± 32,9	54±55,3	0,465

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. CLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE: desviación estándar.* Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 5. Características de la ECV en los CI con y sin mutación

que no presentaban mutación. El 46% y el 35% respectivamente nunca habían fumado y un 36% del grupo de los casos índices con mutación habían dejado el tabaco frente a un 42% del grupo de casos índices sin mutación.

El 18,2 % de los casos índices con mutación presentaban HTA frente al 11,6 % de los que no tenían mutación, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC de ambos grupos (27,7 Kg/m² y 27,6 Kg/ m²). En el grupo de casos índices con mutación ningún paciente presentó DM, en cambio el 16,7 % de los del grupo sin mutación resultó ser diabético, siendo la diferencia estadísticamente significativa para p<0,042.

Sólo se detectaron por palpación, xantomas en 1 paciente del grupo de los CI con mutación y ninguno en el grupo de sin mutación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a xantelasmas ni arco corneal.

En el 27,3 % de los casos índices con mutación había historia personal de ECVP frente al 20,9 % de los casos índices sin mutación; no siendo esta diferencia significativa estadísticamente. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los antecedentes de historia familiar de ECVP (54,5 y 53,5%) respectivamente.

En el grupo de los casos índices que presentaron mutación se observaron cifras medias de CT de 438 mg/dl frente a 343 mg/dL en el grupo sin mutación y para c-LDL estas fueron de 357 y 258 mg/dL, respectivamente. Estos resultados resultaron ser altamente significativas estas diferencias. $P < 0,02$ y $p < 0,001$ para CT y c-LDL respectivamente. La concentración de TG fue más elevada en el grupo de pacientes HF sin mutación que en el grupo de pacientes HF con mutación (135 mg/dl vs 170 mg/dl no alcanzando estas diferencias significación estadística ($p < 0,096$).

Las concentraciones de Lp(a) resultaron ser más elevadas en el grupo de casos índices sin mutación aunque estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. De los 65 CI en 22 se encontró mutación y en 43 de ellos el método no las encontró. Los criterios clínicos no excluyan poligénicas graves o HFC (Los TG y c-HDL fueron mayores en el grupo de CI sin mutación). De los 43 CI sin mutación 20 presentaban fenotipo IIB lo que supondría haber un 46,51% de HFC.

Características clínicas de los sujetos afectos (casos índices y familiares) según presencia o no de la mutación en el caso índice

Teniendo en cuenta el criterio MedPed USA12,13 los familiares de los casos índices con diagnóstico genético de FH, se clasificaron en afectos y no afectos. Criterios para diagnóstico clínico de HF MedPed USA Figura 3

Se encontraron 63 sujetos afectos (según criterios MedPed USA)12,13 de casos índices con mutación y 84 sujetos afectos de casos índices sin mutación. Tabla 6.

La edad media de los sujetos afectos del grupo de casos índices con mutación fue menor que la de los familiares para el grupo sujetos afectos sin mutación (39,9 años vs 45,8 años) diferencia que no llego a alcanzar significación estadística ($p < 0,059$). Igualmente el IMC fue superior en el grupo de sujetos afectos de casos índices sin mutación que en los sujetos considerados afectos de casos índices con mutación 24,9 Kg/m₂; vs 26,9 Kg/m₂; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,019$).

En el momento del estudio un 19% de los sujetos afectos de casos índices con mutación y un 44% del total de los afectos según MedPed USA12,13 de

Colesterol Total y c-LDL (entre paréntesis) en mg/dL* corte para el diagnóstico de FH en USA MEDPED Program

Grupos por edad (años)	Grado de relación familiar en FH			Población general	Probabilidad "100%"
	Primer	Segundo	Tercer		
<20	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	240
20-29	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	260
30-39	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	280
≥40	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	300

Diagnóstico de FH con una especificidad del 98%. Primer grado: padres, hermanos y hermanas. Segundo grado: primos, tíos, abuelos, nietos y. Tercer grado: MEDPED Program: Make Early Diagnosis to Prevent Death Program
* Para pasar de mg/dL de colesterol a mmol/L., dividir los valores por 38,7

Fig. 3. Criterios para diagnóstico clínico de HF MedPed USA

	Total sujetos (Familiares+CI) afectados de casos índices con mutación n= 63	Total sujetos (Familiares+CI) afectados de casos índices sin mutación n=84	P
Edad (años) Media (DE)	39.9±19.91	45.8±17.57	0.059
IMC (Kg/m ²) Media (DE)	24.9 ± 4.82	26.9±5.08	0.019
Sexo varón	34(54.0)	38(45.2)	0.295
Sexo mujer	29(46)	46(54.8)	0.295
Fumador (%)			
Actual	11(18.6)	37(44)	0.097
No	18(30.5)	14(16.0)	0.314
Ex fumador	34(54)	33(37.4)	0.412
HTA (%)	5(7.9)	16(19.0)	0.057
TAS (mmHg) Media (DE)	116±17.5	126±18.9	0.001
TAD (mmHg) Media (DE)	67±11.1	75±12.4	0.001
Diabetes Mellitus (%)	1(1.6)	10(12.0)	0.040
Talasemia menor (%)	2(3.2)	0	
Xantomas (%)	1(1.6)	1(1.2)	
Xantelasmas (%)	5(7.9)	9(10.8)	0.555
Arco corneal (%) (<45años)	36(57.1)	56(66.7)	0.238
Tendinitis (%)	6(9.5)	5(6.0)	0.415
Poliartritis (%)	9(14.3)	6(7.1)	0.157
Historia familiar de ECVP (%)	27(42.9)	27(32.1)	0.182
Historia personal de ECVP (%)	10(15.9)	11(13.1)	0.634
CT *	390 ±105.8	336±62.2	0.001
TG*	126 ±64.1	185±101.4	0.001
CLDL*	313±108.3	247±61.7	0.001
CHDL *	50±11.5	54±14.3	0.146
Lp(a)*	36±28.3	53±58.8	0.967

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura (varones < de 55, mujeres < de 65 años). IMC: índice de masa corporal. DM: diabetes mellitus HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica Tanto por cien entre paréntesis. TG: triglicéridos. C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. CLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Lp(a) lipoproteína (a). DE: desviación estándar. * Datos en mg/dL expresados como Media ±DE.

Tabla 6. Características clínicas de los sujetos afectos con o sin mutación en el caso índice

casos índices sin mutación eran fumadores. El 30,5% y 16 % de ambos grupos nunca habían fumado y un 54% y 37,4% de los dos grupos respectivamente eran exfumadores. La HTA fue más prevalente en el grupo de los sujetos procedentes de casos índices sin mutación que en el grupo procedentes de casos índices que tenían mutación (19% vs 8%) respectivamente, diferencia que resultó ser casi estadísticamente significativa $p=0,057$.

Las cifras tensionales fueron más elevadas en el grupo de sujetos afectos de casos índices sin mutación que en los de casos índices con mutación (126/75 mmHg vs 116/67 mmHg) con diferencia estadísticamente significativa $p < 0,001$ y $p < 0,001$ respectivamente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la DM 1,6% vs 12% siendo más frecuente en el grupo de casos índices sin mutación ($p < 0,004$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la historia familiar ni personal de ECVP.

Cabe destacar que se encontró talasemia menor en el 3,2% de los pacientes del grupo de sujetos con mutación y no se encontró talasemia menor en ninguno de los sin mutación.

En relación a los depósitos lipídicos, destacar que en los xantomas, xantelasmas y arco corneal no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tendinitis ni poliartritis.

La concentración de colesterol total y cLDL resultó ser más elevada en los sujetos afectados con mutación que en el grupo sin mutación (390 mg/dL vs 336 mg/dL y 313 mg/dL vs 247 mg/dL respectivamente $p < 0,001$). También en las concentraciones de TG se encontraron diferencias estadísticamente significativas (126 mg/dL en el grupo con mutación frente a 185 mg/dL en el grupo de sujetos sin mutación para una $p < 0,001$). Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles de Lp(a).

Mutaciones encontradas en el gen del LDLR de los casos índices

En el 34% de los estudiados se encontraron mutaciones causales de HF. En el total de los 65 casos índices encontramos 22 mutaciones distintas y en 3 pacientes se encontraron dos mutaciones en el mismo alelo (dobles mutantes): [313+1 G>C] + [Q71E], [C371X]+[2140+5 G>A] y [E256K]+[W(-18)X]. Uno de los casos índices resultó ser un heterocigoto compuesto con un alelo de cambio de aminoácido y gran deleción (S156L)+(del Prom-exón1) y en otro paciente pudimos detectar una gran deleción de 3,1 Kb que elimina desde el exón 16 hasta la zona 5' del exón 17 (Tabla 7). La mutación D471N es una transición G>A situada en el exón 10 que produce el cambio del aminoácido aspártico de la posición 471, residuo ácido por una asparagina residuo neutro. Este cambio conlleva una modificación del potencial de superficie que puede llevar a un mal plegamiento del dominio del factor de crecimiento epidérmico, y por tanto a una disfunción de la proteína. Esta mutación se encontró en una mujer de 31 años, sin antecedentes de ECV.

Sin tratamiento farmacológico hipolipemiante presentó cifras de CT de 349 mg/dL, TG 76 mg/dL y c-LDL de 275 mg/dL. La paciente tiene una hija con hipercolesterolemia. La probando procede de Palma

Mutaci ón	Tipo	Nº de pacientes
1358 + 1 G>A	Ayuste	1
[313+1 G>C] + [Q71E]	Doble mutaci ón: ayuste+cambio amino ácido	1
884delT	Cambio de pauta de lectura	1
[C371X]+[2140+5 G>A]	Doble mutaci ón: Cod ón de parada + mutaci ón de ayuste	1
D157G	Cambio de amino ácido	1
[E256K]+[W(-18)X]	Doble mutaci ón: cambio de amino ácido+ cod ón de parada	1
G571E	Cambio de amino ácido	2
Q133X	Cod ón de parada	2
T433N	Cambio de amino ácido	1
Z389+4 A>G	Ayuste	1
G248D	Cambio de amino ácido (probable polimorfismo)	1
C42Y	Cambio de amino ácido	1
D471N*	Cambio de amino ácido	1
1061 -8T>C	Ayuste	1
R60 C*	Cambio de amino ácido	1
C35R	Cambio de amino ácido	1
-115 A>T*	Mutaci ón promotor	1
313+1 ins T	Ayuste	1
[S156L] + [del Prom -ex ón1]	Heterocigoto compuesto de mutaci ón de cambio de amino ácido y gran deleción	1
Deleción 3,1Kb: xx ón 16 + 5' xx ón 17*	Gran reordenamiento	1

* Mutaciones no descritas en otras poblaciones

Tabla 7. Mutaciones encontradas en gen LDLR encontradas en los casos índices

de Mallorca, la familia materna procedía de Asturias y la familia por parte de padre de Cádiz. Sin embargo dado que se carece de antecedentes de hipercolesterolemia en estas familias no conocemos la procedencia de la hipercolesterolemia.

Esta mutación no se ha encontrado en otras zonas por lo que probablemente se trate de una mutación nueva. (Familia 2). Figura 4

La mutación R60C es una transición de C>T localizada en el exón 3 que codifica para la zona de unión al ligando.

Esta mutación se encontró en un varón de 68 años que no presentaba antecedentes personales de ECP pero tenía un hermano que había sufrido un IAM a los 63 años. Presentaba sin tratamiento farmacológico unas cifras de CT 335 mg/dL, c-LDL de 275 mg/dL con TG y c-HDL normales. El probando y toda su familia procede de Mancor del Valle (Mallorca).

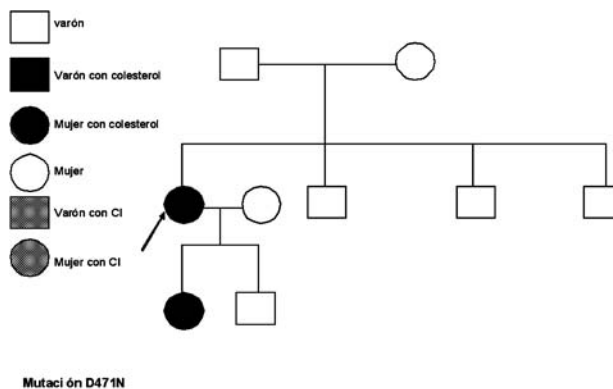


Fig. 4. Árbol genealógico familia 2.

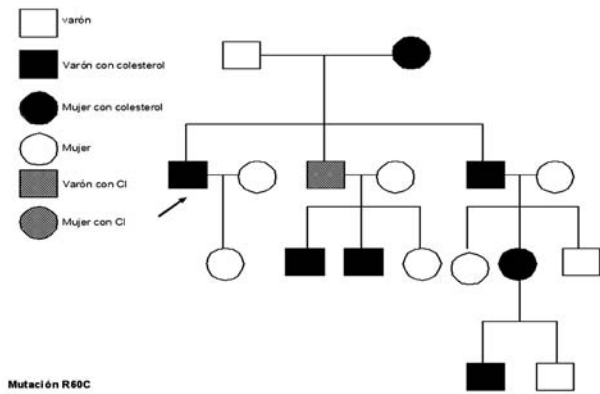


Fig. 5. Árbol genealógico familia 3

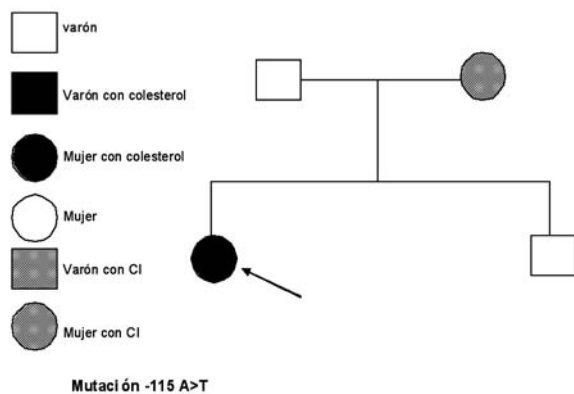


Fig. 6. Árbol genealógico familia 4

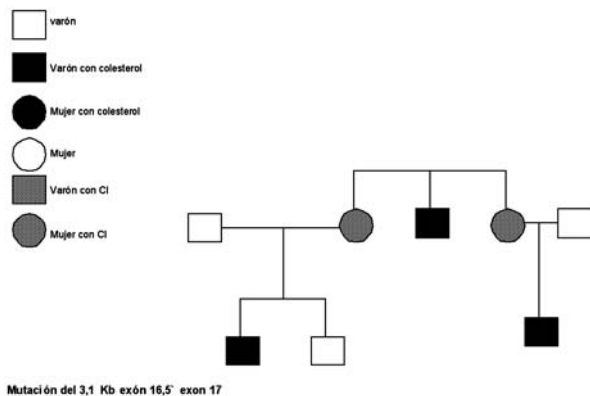


Fig. 7. Árbol genealógico familia 1

No conocemos descripción previa de esta mutación en ninguna otra población, por lo que creemos que esta mutación se describe por primera vez en este trabajo. (Familia 3). Figura 5

La mutación -115 A>T se trata de una transversión A>T situada en el promotor del gen. El promotor del gen contiene 3 repeticiones imperfectas, dos de ellas son lugares de unión del factor de transcripción Sp1 y la tercera es el lugar de unión del elemento de respuesta a esteroides SRBP. Por su localización podría

afectar a la unión de este elemento de respuesta a esteroides y por tanto producir un efecto importante en la producción de mRNA. Sin embargo, este punto no ha sido todavía analizado. Esta mutación se ha encontrado en una mujer de 72 años y con antecedentes familiares de ECV. Presentaba sin tratamiento farmacológico hipolipemiente unas cifras de CT 371 mg/dL, c-LDL 272 mg/dL, TG 251 mg/dL y c-HDL normal. La procedencia de la familia era de Inca. (Familia 4). Figura 6

La mutación Del de 3,1 Kb: exón 16 + 5' exón 17 consiste en una deleción que se caracterizó mediante el análisis de fragmentos de PCR largas posteriores acotamientos y secuenciación. Se trata de una deleción que elimina 3129 pb que incluyen el exón 16 y la zona 5' del exón 17. Esta deleción se encontró en un caso índice varón de 47 años con historia familiar de hipercolesterolemia autonómica dominante. El paciente presentaba arco corneal y sus cifras máximas de CT y c-LDL alcanzaron unos niveles de 350 y 282 mg/dL respectivamente, con concentraciones de TG y c-HDL normales.

El diagnóstico clínico de HF alcanzó una puntuación según criterios del MedPed Holandés de 9 puntos. El paciente procedía de la localidad de Inca (Balears) y tenía una hija con hipercolesterolemia. Esta deleción, se describe en este trabajo por primera vez y es probable que sea una mutación, que esté circunscrita a esta familia. Figura 7

Hemos visto como la mayoría de mutaciones encontradas tienen su procedencia en otras provincias. Sólo se han encontrado 4 mutaciones nuevas no descritas anteriormente. También es importante destacar que hay muy pocas familias de origen mallorquín, esto está seguramente en relación a que sólo se hayan encontrado 4 mutaciones nuevas en las 65 familias.

Distribución geográfica de las mutaciones encontradas en Mallorca

En la Figura 8 se puede visualizar la distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca.

El análisis de las mutaciones en los 65 casos índice mostró una gran heterogeneidad, de hecho no hubo ninguna mutación con alta frecuencia. Únicamente dos mutaciones (G571E, Q133X) se encontraron en más de un paciente.

Cabe señalar que 3 casos índices, presentaron dos mutaciones en el mismo alelo: [E256K]+[W(-18)X]; [313+1G>C] + [Q71E]; [C371X]+[2140+5G>A] Un paciente resultó ser un heterocigoto compuesto portador de la mutación denominada Puerto Rico y de un gran reordenamiento que comprende toda la zona promotora y el exón 1: [S156L] + [del Promotor exón 1].

Distribución geográfica de las distintas mutaciones en el LRLR encontradas en España

En la Figura 9 se muestra la distribución en España. De las 22 mutaciones encontradas, sólo 4 parecen estar circunscritas a Mallorca (D471N *, R60C*, -115A>T*, Delde 3,1K: exón16+5' exón 17*), ya que el resto se ha encontrado en otras poblaciones españolas (tabla 5.11). Se han encontrado mutaciones compartidas en La Coruña, Asturias, León, Zamora,

Badajoz, Sevilla, Cádiz, Málaga, Granada, Almería, Murcia, Valencia y Barcelona. Esto pone de manifiesto los movimientos migratorios hacia la isla de Mallorca; sobretodo de Levante la comunidad de Andalucía.

Prevalencia de la Hipercolesterolemia Familiar en Mallorca

El número total de hipercolesterolémicos familiares (casos índices + familiares afectos) detectados clínicamente fue de 147; por lo tanto la prevalencia estimada de HF ha sido de 1 cada 474 habitantes. Cifra que estaría en consonancia con la estimada en población caucasiana 8. Solamente existe un estudio en el que se haya estudiado la prevalencia de la HF en la población. Este estudio, fue realizado en Holanda en la ciudad de Hordorf cercana al Aeropuerto Internacional de Schipool (Amterdam), población que se consideró representativa de la población holandesa ya que allí viven un gran número de empleados de dicho aeropuerto de procedencia muy dispar. En esta población holandesa, la frecuencia observada fue de 1:230 habitantes; cabe señalar, sin embargo, que el criterio utilizado para la selección de sujetos con HF estuvo basado únicamente en la determinación de CT y la observación de hipercolesterolemia en la familia.

Si nosotros tenemos solamente en cuenta los individuos que se ha conseguido diagnóstico genético la prevalencia sería de 1/780.

Propuesta de diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar

En la actualidad el diagnóstico de HF no está completamente estandarizado, siendo los criterios MEDPED4 los más usados. La mayoría de las agrupaciones de criterios consideran tanto datos clínicos como cifras de colesterol total o LDL, y la historia familiar. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipemias corresponde inicialmente a los profesionales de atención primaria, si bien en determinadas circunstancias va a ser necesaria una actuación conjunta de ambos niveles, primaria y especializada, siendo aconsejable una buena coordinación entre los mismos para transmitir al paciente, mensajes similares sobre estilos de vida, pautas de seguimiento etc.

Se debería derivar al paciente a una unidad de lípidos ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar. Cuando se tenga una puntuación de más de 8 puntos, es decir, diagnóstico de certeza según los



Fig. 8. Distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca



Fig. 8. Distribución geográfica de las distintas mutaciones encontradas en Mallorca

criterios clínicos del MedPed holandés⁴ estamos ante un caso con una altísima probabilidad de un HF. En los sujetos en los que el diagnóstico clínico sea incierto <8 puntos según los criterios del MedPed Holandés⁴ (tabla 1) se debería realizar el diagnóstico genético.

Creemos que, el diagnóstico genético, se debería usar también en las siguientes situaciones: poblaciones donde la mayoría de los casos de HF esté causada por pocas mutaciones y poblaciones donde se conozca la mayoría de las mutaciones causantes, y se hayan desarrollado herramientas rápidas de diagnóstico genético, tal y como ocurre en España.

También en sujetos en los que el diagnóstico clínico sea incierto, y pertenecientes a familias con mutaciones conocidas.

Conclusiones

- El estudio genético, basado en los diagnósticos clínicos en Atención Primaria, ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección de sujetos con mutación en el gen del LDLR.
- La frecuencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar de Mallorca, y especialmente la coronaria es más baja que en otras provincias españolas.
- Las mutaciones encontradas demuestran que la hipercolesterolemia familiar, no tiene un efecto fundador en la Isla; lo que apoya la heterogeneidad genética observada en esta población.
- En los sujetos con diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar diagnosticados en Atención Primaria, se han encontrado un 10,4 % de individuos que presentaban mutaciones en el gen del LDLR causales de su hipercolesterolemia.
- En nuestro estudio se demuestra, que la mejor forma de detectar mutaciones en el LDLR, es analizar sujetos con criterios clínicos que según el MedPed holandés tengan 8 ó más puntos.
- La frecuencia de hipercolesterolemia familiar con diagnóstico clínico en la isla de Mallorca, es de 1/474 y con diagnóstico genético es de 1/780.
- Nuestros datos, revelan, que muchos de los indivi-

duos en los que no se ha detectado mutación en el gen del LDLR, presentan un fenotipo de hiperlipemia familiar combinada.

- En los individuos afectados de hipercolesterolemia familiar de Mallorca, se mantienen las diferencias en cuanto al sexo del c-HDL, probablemente atribuibles a factores hormonales.
- Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, presentan un mejor control de la tensión arterial, que los individuos sin hipercolesterolemia familiar; ya sea porque sean conocedores de su situación de mayor riesgo cardiovascular, o bien porque exista algún factor protector de la hipertensión arterial.

Bibliografía

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1981-2030.
2. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-1568.
3. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124(Suppl): S11-20.
4. Defesche JC. Familial Hipercolesterolemia. En *Lipids and Vascular Disease*. Editor Betteridge J. London Martin Dunitz 2000; 6:65-76.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
5. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
6. Fernández, JM. Estudio de la Hipercolesterolemia Familiar en Extremadura. Tesis doctoral Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz 2004.
7. Aranceta J, Foz M, Gil B, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15:196-232

8. Rigo F, Frontera G, LLobera J, et al Prevalence of cardiovascular risk factors in theBalearic Islands. CORSAIB Study. Rev Esp Cardiol 2005; 58:1411-1419
9. Alonso Villaverde, C.; Sardá, P.; Vallbé, J.C.; et al. Manifestaciones clínicas de la hipercolesterolemia familiar en una población mediterránea. Medicina clínica 1999 ; 113: 521-525
10. Garcés C, Rodríguez Artalejo F, Serrano A, et al. Manifestaciones clínicas de la hiperolesterolemia familiar heterozigota en España : estudio de 301 casos de la zona centro y norte. Medicina clínica 2000; 114:50-51.
11. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303:893-896.
12. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosis heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J cardiol. 1993; 72:171-176
13. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004; 173:55-68.



Estudio prospectivo sobre los patrones genéticos y correlaciones filogenéticas de las cepas gripales aisladas en las Islas Baleares

Jordi Reina

Unidad de Virología
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Resumen

La importancia del conocimiento de las características genéticas y antigénicas de las cepas gripales que afectan a una determinada comunidad en una determinada temporada gripal, es la base sobre la que se ha realizado este estudio sobre cepas aisladas en la temporada 2006-2007. Los procesos de aislamiento, tipificación, amplificación y secuenciación genética se han realizado por métodos automatizados. Los datos se analizaron mediante el programa Clustal W y los árboles filogenéticos se realizaron mediante la técnica de neighbor-joining y bootstrap. De las 20 cepas estudiadas, 2 eran influenza A (H1N1), 14 influenza A (H3N2) y 4 influenza B. Las cepas H1N1 fueron identificadas genéticamente como pertenecientes al linaje 1 (A/New Caledonian/20/99-like) vacunal. Aunque la mayoría de cepas aisladas en el resto del país pertenecían al linaje 2 (A/Solomon Islands/3/06-like). En las cepas H3N2 se han obtenido 2 agrupaciones genéticas distintas. El más numeroso (57%) estaba genéticamente alejado de la cepa vacunal (A/Wisconsin/67/05), mostrando el inicio del cambio antigénico estacional. De las cepas gripales tipo B, se obtuvo una cepa semejante a la cepa vacunal (linaje Victoria) y el resto eran filogenéticamente semejantes al linaje Yamagata. Se detectó una falta de concordancia antigénica y genética con la cepa B vacunal de la temporada. Estos estudios permiten conocer las características antigénicas de las cepas co-circulantes y tomar las decisiones adecuadas si se observara un deslizamiento antigénico mayor que obligara a realizar una nueva recomposición vacunal y a la necesidad de una dosis vacunal de refuerzo para compensar la menor concordancia observada.

Palabras clave: Gripe A y B; Genética; Filogenética; Epidemiología

Abstract

The aim of this study is to analyze the genetic and antigenic characteristics of influenza virus strains isolated in our regional zone in the 2006-2007 epidemical season. Automatized methods were used for the processes of isolation, typing, amplification and genetic sequence analysis of viral strains. The results were analyzed by the Clustal W informatic program and the phylogenetic trees were developed by the methods of neighbor-joining and bootstrap. We studied 20 viral strains, 2 influenza A (H1N1), 14 influenza A (H3N2) and 4 influenza B. The H1N1 strains were genetically identified as belonging to the vaccine clade 1 (A/New Caledonian/20/99-like). In the rest of Spain the predominance was influenza strains belonging to clade 2 (A/Solomon Islands/3/06-like). In the H3N2 influenza strains we detected 2 genetical clusters. The predominant (57%) was not genetically related to vaccine strain (A/Wisconsin/67/05), starting the seasonal antigenic drift. Of influenza B strains, we detected one strain related to the vaccine strain (Victoria clade) and the others were phylogenetically related to the Yamagata clade. We detected an antigenic and genetic mismatch between the isolated B strains and the vaccine strain. These genetic studies are very important to know and evaluated the strains that co-circulate in every influenza season. The detection of an important mismatch (antigenic drift) could determine the modification of the influenza vaccine composition and the need to re-vaccinate all the population with an additional dosis.

Keywords: Influenza A and B; Genetic analysis; Phylogenetic analysis; Epidemiology

Introducción

La gripe es una enfermedad vírica causada preferentemente por los virus gripales A y B (virus influenza A y B) que se presenta anualmente como brotes epidémicos con una duración media 6-8 semanas. La gripe es una enfermedad considerada como benigna

pero con un alto índice de morbilidad, especialmente en las edades extremas de la vida^{1,2}. Las cepas gripales humanas del tipo A presentan un genoma RNA monofilar segmentado¹⁻⁴. Desde el punto de vista genético las cepas gripales presentan una serie de mutaciones puntuales, inducidas por la presión selectiva del sistema inmunológico, que determinan

pequeños cambios antigénicos designados como deriva antigénica (origen de las epidemias de gripe). Este fenómeno es en parte el responsable de la necesidad anual de actualizar las vacunas en cada temporada. Además de ello, estos virus son capaces de intercambiar segmentos genómicos con otros virus de diferentes especies animales, en un proceso designado como reasortamiento, dando lugar a un cambio antigénico profundo y a la aparición de una cepa con un subtipo nuevo frente al cual la población humana generalmente carece de memoria inmunológica (origen de las pandemias de gripe)^{3,5-7}.

La evolución de los virus gripales, preferentemente el virus gripal A en la especie humana, es muy parecida a los otros virus RNA y se caracteriza básicamente por (a) los diferentes genes evolucionan con una tasa mucho más elevada que los virus DNA, calculándose un error por cada 10.000 nucleótidos; (b) la tasa de recambio o sustitución de los diferentes aminoácidos difiere en cada uno de los genes, pero la tasa de sustituciones silentes es muy similar entre ellos; (c) los genes gripales considerados de forma individual acumulan unas tasas casi constantes de mutación a lo largo de los períodos evolutivos⁶⁻⁸. Los diferentes estudios realizados hasta ahora parecían indicar la existencia de un proceso evolutivo extremadamente rápido del virus gripal A, especialmente en el gen de la hemaglutinina (H), lo cual podría ser debido a un proceso de selección positiva continua.

La importancia del conocimiento de las características genética y antigénicas de las cepas gripales que afectan a una determinada comunidad en una determinada temporada gripal, es la base sobre la que se ha realizado este estudio sobre cepas aisladas en pacientes pediátricos en la temporada 2006-2007.

Material y Métodos

Se ha realizado un estudio prospectivo durante el período gripal epidémico 2006-2007 (octubre-mayo) sobre las características antigénicas, genéticas y filogenéticas de las cepas gripales A y B aisladas en los pacientes pediátricos con una infección respiratoria aguda. A todos ellos se les tomó un aspirado nasofaríngeo. A todas las muestras se les realizó inicialmente la prueba de la detección antigénica rápida frente al virus respiratorio sincitial (VRS) mediante un ensayo inmunoenzimático comercial en fase sólida (dot-blot) (Directigen RSV, Becton & Dickinson, USA) y frente a los virus gripales A y B (Directigen FluA+B,

Becton & Dickinson, USA) siguiendo en ambos casos todas las recomendaciones del fabricante.

Las muestras que fueron negativas frente al VRS fueron sembradas en dos shell vials de la línea celular MDCK (Vircell, Granada). La técnica de inoculación utilizada ha sido la del cultivo postcentrifugación (3500 rpm/10 minutos). Los viales fueron mantenidos a 36°C durante 30 minutos para favorecer el proceso de adsorción viral a la monocapa y posteriormente se les añadió el medio de mantenimiento. El medio base utilizada fue el MEM con adición de tripsina (2 µg/ml) para las líneas destinadas al aislamiento de los virus gripales A y B y el virus de la parainfluenza. Los viales fueron incubados a 36°C durante 3 días. Los diferentes viales fueron teñidos con anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los diferentes virus respiratorios mediante una inmunofluorescencia indirecta (Monofluokit, BioRad, Irlanda). En el caso de los virus gripales se utilizaron monoclonales diferenciales dirigidos contra la proteína de matriz (M1A y M1B) (Monofluokit FluA+B, BioRad, Irlanda). Se consideraron como positivas aquellas muestras que presentaron una fluorescencia específica de localización citoplasmática compatible con el efecto viral de cada uno de ellos.

Para el proceso del subtipado H1 y H3, las cepas fueron inoculadas en tres viales de la línea celular MDCK e incubados durante 3 días a 36°C. Uno de los viales fueron revelados con los anticuerpos monoclonales comerciales específicos anti-H1 y anti-H3 (Chemicon, Palex, Barcelona) mediante una técnica de inmunofluorescencia indirecta.

Para el proceso de extracción del RNA viral se han utilizado 200 µl de cada una de las muestras respiratorias. Se ha utilizado el sistema automatizado de extracción EZ1 virus minikit v2.0 (BioRobot EZ1; Qiagen, UK). El proceso de amplificación genómica del RNA viral extraído se ha realizado mediante una técnica de retrotranscriptasa-PCR (RT-PCR) utilizando el sistema comercial automatizado en tiempo real OneStep RT-PCR FluA+FluB (Qiagen, UK) con el sistema de amplificación SmartCycler (Izasa, Barcelona). La amplificación específica de los genes de la hemaglutinina para cada uno de los virus gripales (AH1, AH2 e IB-H) se realizó a partir del material procedente del proceso de extracción (5 µl) junto a la mezcla de amplificación y detección. Los primers para el virus HA1 (subtipo H1), virus AH3 (subtipo H3) y virus influenza B (IB-H) fueron los recomendados por Smith et al.⁹ con pequeñas modificacio-

nes adaptativas al sistema de amplificación SmartCycler. Los productos amplificados de los genes de la hemaglutinina (H) fueron purificados con una columna MicroSpin S-300 HR-PCR kit (Amersham Bioscience, UK), marcados mediante el empleo de BigDye terminator cycle sequencing kit (version 3.1) (Applied Biosystems, CA) siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante. Las secuencias obtenidas fueron posteriormente analizadas con el secuenciador automático ABI 3100. Las secuencias fueron ensambladas mediante el empleo del programa MEGA (version 3.1) descrito por Li et al.¹⁰. Los alineamientos de las secuencias múltiples se analizaron mediante el programa Clustal W para los segmentos procedentes de las tres zonas codificadoras: HA1 (938 bp), HA3 (923 bp) y IB-H (894 bp).

Los árboles filogenéticos se elaboraron utilizando el sistema de análisis designado como neighbor-joining and bootstrap¹¹. Se definieron como grupos filogenéticos distintos aquellas ramas con valores de bootstrap superior al 70%. Se utilizaron como controles las cepas vacunales A y B utilizadas en las últimas temporadas gripales.

Los linajes del subtipo H1N1 se establecieron en función de la presencia de la mutación Y252F (sustitución de tirosina por fenilalanina en la posición 252) en el gen HA1 (linaje o clade 1) o de la presencia de la mutación K104E (sustitución de lisina por ácido glutámico en la posición 104) en el gen HA1 (linaje o clade 2)^{11,12}.

Resultados

Durante la temporada epidémica 2006-2007 se han diagnosticado 103 casos de infección gripal. De todos ellos 72 (70%) correspondían a pacientes pediátricos (menores de 14 años).

Las cepas fueron identificadas a nivel de tipo como 63 virus influenza A (gripe tipo A) (87%) y 9 como virus influenza B (13%) (p<0.05). De las cepas identificadas como influenza A, 61 (96.8%) pertenecían al subtipo (H3N2) y 2 (3.2%) al subtipo (H1N1) (p<0.05). De las cepas tipadas sólo se les realizó el estudio genético y filogenético en 20 de ellas (27.7%), siguiendo las recomendaciones internacionales sobre caracterización final de los aislamientos gripales. Las cepas fueron seleccionadas con los siguientes criterios: primeros aislamientos (comprobación de concordancia antigénica vacunal), cepas de

pacientes inmunodeprimidos y cepas del final de la temporada epidémica (adelanto de las posibles derivas antigénicas de la próxima temporada).

Las dos cepas gripales inicialmente caracterizadas como tipo A (H1N1)(100% de las aisladas) fueron confirmadas definitivamente como pertenecientes al linaje/clade 1, perteneciente al tronco genético de la cepa vacunal A/New Caledonia/20/99 (Figura 1). Filogenéticamente se agruparon en un cluster común de la temporada junto a las cepas aisladas preferentemente en las comunidades del sur y arco mediterráneo. La divergencia genética entre ellas permitía subclasificarlas en clusters subtípales; aunque las dos cepas estudiadas por nosotros eran prácticamente indistinguibles genéticamente entre si, a pesar de haberse aislado en pacientes procedentes de localizaciones geográficas distintas.

En la Figura 1 se observa como casi el 50% de las cepas gripales A (H1N1) estudiadas ya pertenecían genética y filogenéticamente al linaje/clade 2 y eran muy similares a la cepa A/Solomon Islands/3/2006, que circulaba endémicamente en el hemisferio sur.

De las 61 cepas gripales identificadas inicialmente como tipo A (H3N2), se realizó el estudio genético en 14 de ellas (22.9%).

Como puede observarse en la Figura 2 se han obtenido dos agrupaciones o clusters genética y filogenéticamente bastante divergentes. El primero de ellos y mas numeroso (8 cepas, 57%) estaban bastante alejadas genéticamente de la cepa vacunal de la temporada (A/Wisconsin/67/05), a pesar de lo cual fueron caracterizadas definitivamente como cepas Wisconsin-like.

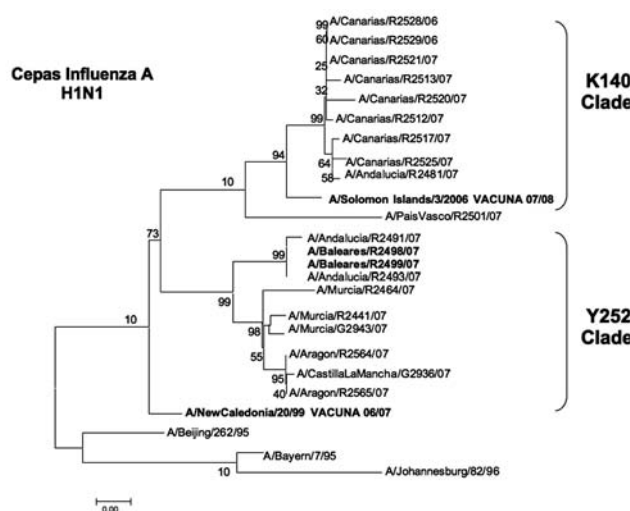


Figura 1

La cepa gripal A (H3N2) ha mostrado desde su introducción en la especie humana en 1968, un proceso de evolución y divergencia genética en sus glicoproteínas H y N que ha determinado la aparición continuada de variantes antigénicas (genéticas) que se han ido distanciando del tronco genético principal que caracteriza a esta cepa^{15,16}. Durante los últimos 5 años (2001-2006) las cepas gripales A (H3N2) han evolucionado a partir de una cepa intermedia entre la A/Panama/2007/99 y la A/Fujian/411/02 deslizando antigénicamente hacia la nueva cepa A/Wisconsin/67/05 incluida en la vacuna de la temporada 2006-2007¹⁷. Los genes de la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) evolucionan de forma independientes siguiendo líneas genéticas secuenciales pero no lineales, mientras que los genes estructurales como el de matriz (M) presentan un proceso evolutivo no lineal e independiente de los genes anteriores¹⁸. El gen H evoluciona mucho más rápidamente, número de nucleótidos sustituidos por temporada, que los genes N y M, de forma que en la cepa A (H3N2) los cambios son sincrónicos entre los diferentes genes^{18,19}.

Los genes H (fragmento H1) de las cepas gripales aisladas en la temporada 2006-2007 se diferenciaban claramente de las cepas vacunales incluidas en las últimas temporadas (A/Panama y A/Fujian), desplazándose hacia la cepa americana A/Wisconsin aislada en 2005²⁰. Los estudios filogenéticos realizados en este gen han demostrado que la mayoría de las cepas aisladas en España en la temporada 2006-2007 eran muy similares a la cepa vacunal (A/Wisconsin/67/05) presentando los cinco cambios en los aminoácidos descritos como caracterizadores de la cepa vacunal.

En el estudio filogenético de las 14 cepas pertenecientes al subtipo H3N2 se ha observado la existencia de dos agrupaciones o clusters genéticos divergentes. El primero de ellos, que ha representado el 57% de las cepas está suficientemente alejado de la cepa vacunal de la temporada en curso (A/Wisconsin/67/05). A pesar de ello el grado de divergencia ha permitido clasificarlas y asignarlas a esta cepa vacunal, de modo que los estudios de respuesta inmunológica en los vacunados han dado tasas de protección por encima del 80%^{13,18}.

El segundo agrupamiento corresponde al conjunto de cepas predominante en toda la península y están genéticamente muy cercanas a la cepa vacunal. Estos resultados son similares a la mayoría de temporadas en las que el 70-80% de las cepas circulantes se sitúan a poca distancia genética (deslizamiento menor) de la

cepa vacunal de la temporada en curso. Todas estas cepas correspondían al inicio y parte central de la temporada gripal, de modo que a medida que avanza la misma se observa un mayor deslizamiento antigénico, que en nuestro estudio correspondería a las cepas del cluster anteriormente analizado. La presión inmunológica selectiva realizada por el sistema inmune de la población general vacunada determina variaciones menores de las cepas a lo largo de la temporada que se detectan en las cepas aisladas al final de la misma. Este hecho es la base que establece la necesidad del aislamiento y caracterización genética y antigénica de las cepas aisladas al principio y final de cada nueva temporada gripal²¹.

La evolución de las cepas gripales tipo B es un proceso completamente distinto, ya que se produce una co-circulación de variedades genéticas y antigénicas que proceden de dos linajes antiguos derivados de un ancestro común^{12,15}. De este modo los dos linajes actualmente existentes, con relaciones filogenéticas comunes en sus genes H, derivan de una cepa predominante en los años 70, que dio lugar al linaje Victoria (B/Victoria/287) y al linaje Yamagata (B/Yamagata/16/88). Desde el punto de vista epidemiológico debe distinguirse de forma clara entre los linajes con tiempo de extinción corto (<6 meses de circulación poblacional) y los de tiempo de extinción largo (>6 meses). Así se ha postulado que los nuevos linajes que van apareciendo y que presentan una mayor y especial ventaja adaptativa (fitness), determinan más fácilmente la extinción de los linajes cocirculantes más viejos, siendo esta capacidad más eficaz que los nuevos linajes que presentan un escaso o nulo fitness (ventajas mínimas o sin ellas).

Las cepas pertenecientes a estos dos linajes han predominado en diferentes períodos, sustituyéndose uno a otro en temporadas consecutivas o alternas. Inicialmente el linaje Victoria predominaba casi exclusivamente en Asia, mientras que el linaje Yamagata predominaba en Europa, África y América¹⁷. Sin embargo en los últimos años ambos linajes se han expandido por todos los continentes, y cuando predomina uno de ellos, lo hace a nivel mundial²¹. Estudios recientes han demostrado que en una misma temporada gripal, un linaje puede predominar en el hemisferio norte y el otro en el hemisferio sur, siendo difícil prever con suficiente antelación los cambios y sustituciones entre ellos. De ahí que en algunas temporadas gripales, como la que hemos estudiado, se hayan podido detectar ambos linajes, no estando los dos incluidos en la vacuna^{13,17}.

Tal y como se ha mencionado, en el estudio realizado sobre las cepas gripales tipo B de esta temporada, sólo una de ellas (25%) era genética y antigénicamente similar a la cepa vacunal (B/Malaysia/2506/04)(linaje Victoria). El resto de las cepas (75%) estaban lo suficientemente alejadas de la misma y fueron incluidas en un cluster con semejanza genética con la cepa patrón del linaje Yamagata. Como consecuencia de ello se pudo comprobar una falta de concordancia entre las cepas B circulantes y la cepa vacunal, aunque no se obtuvieron tasas de prevalencia superiores a las esperadas.

El análisis y la caracterización genética y antigénica de las cepas gripales A y B que circulan en una determinada temporada gripal, es un dato imprescindible para el conocimiento de la biología y ecología gripal. La designación, en febrero, de las cepas gripales que va a contener la vacuna antigripal que se administrará en octubre de este mismo año, representa un problema logístico y de probabilidad evolutiva²¹. Las cepas gripales están en un continuo cambio y selección antigénica que hace muchas veces impredecible su comportamiento al inicio y final de una temporada gripal. Estudios parecidos a los realizados por nosotros permiten conocer en tiempo real, durante se está produciendo la epidemia gripal, las características antigénicas de las cepas co-circulantes y tomar las decisiones adecuadas si se observara una desviación o deslizamiento antigénico mayor que obligara a realizar una nueva recomposición vacunal y a la necesidad de una dosis vacunal de refuerzo para compensar la menor concordancia observada.

Bibliografía

- Hayden FG, Palese P. Influenza virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds.). *Clinical virology*. Churchill Livingstone Inc, New York, 1997, p.911-942.
- Ito T, Kawaoka Y. Avian influenza. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.). *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998, p.126-136.
- Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1533-1579.
- Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1487-1532.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56:152-179.
- Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Phil Trans R Soc Lond* 2001; 356:1861-1870.
- Bush R, Bender M, Subbarao CA, Cox NJ, Fitch W. Predicting the evolution of human influenza A. *Science* 1999; 286:1921-1925.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Res* 1992; 56:152-179.
- Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus A, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza viruses. *Science* 2004; 305:371-376.
- Li D, Saito R, Le MT, Nguyen HL, Suzuki Y, Shobugawa Y et al. Genetic analysis of influenza A/H3N2 and A/H1N1 viruses circulating in Vietnam from 2001 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46:399-405.
- McCullers J, Wang A, He GC, Webster RG. Reassortment and insertion-deletion are strategies for the evolution of influenza B viruses in nature. *J Virol* 1999; 73:7343-7348.
- Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota J, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990; 175:59-68.
- Mumford JA. Vaccines and viral antigenic diversity. *Rev Sci Tech* 2007; 26:69-90.
- Young JF, Palese P. Evolution of human influenza A viruses in nature. Recombination contributes to genetic variation of H1N1 strains. *PNAS* 1979; 76:6547-6551.
- Yamashita M, Krystal M, Fitch WM, Palese P. Influenza B virus evolution: cocirculating lineages and comparison of evolutionary pattern with those of influenza A and C viruses. *Virology* 1988; 163:112-122.
- Holmes E, Ghedin E, Miller N, Taylor J, Bao Y, George S et al. Whole-genome analysis of human influenza A virus reveals multiple persistent lineages and reassortment among recent H3N2 viruses. *PLoS Biol* 2005; 3:1579-1588.
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81(9):82-86.

18. Cox N, Black R, Kendal AP. Pathways of evolution of influenza A (H1N1) viruses from 1977 to 1986 as determined by oligonucleotide mapping and sequencing studies. *J Gen Virol* 1989; 70:299-313.
19. Hayashida H, Toh H, Kikuno R, Mayata T. Evolution of influenza virus genes. *Mol Biol Evol* 1985; 2:289-303.
20. Mar A, Rahmanian R, Lei V, Lawrence D, Kraiden M, Brunchman RC et al. Longitudinal analysis of genotype distribution of influenza A virus from 2003 to 2005. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3583-3588.
21. Gillim-Ross L, Subbarao K. Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies. *CLIN Microbiol Rev* 2006; 19:614-636.



Fitato y su utilidad en la práctica clínica

A.A López-Gonzalez, F. Grases¹, A. Costa-Bauzá¹, N. Monroy², M^a T. Vicente Herrero³, M^a A. Jaime⁴

Servei Prevenció Riscs Laborals GESMA

1- Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS). Universitat de les Illes Balears

2- Servei Prevenció Riscs Laborals Administració de les Illes Balears

3- Servicio Médico Correos. Valencia

4- C.S Arquitecte Bennàsar. Palma

Resumen

Se realiza un análisis de diferentes aspectos relacionados con el fitato. En primer lugar se indican aquellos alimentos donde se encuentra en mayores cantidades, después se valoran los mecanismos fisiológicos (absorción, distribución y excreción) y finalmente cuales son los diferentes mecanismos de acción biológica de esta sustancia.

Se explica el interés clínico del fitato. Se describen los clásicos estudios de litiasis renal y se incluyen nuevas utilidades, tales como prevención de calcificaciones cardiovasculares, sialolitiasis, sarro dental y déficit de masa ósea.

Palabras clave: Fitato, myo-inositol-hexafosfato cálcico-magnésico (IP6), calcificación.

Abstract

An analysis of different aspects related with phytate is performed. Firstly, food products where phytate is present in greater quantities are indicated; next, the physiological mechanisms of phytate (absorption, distribution and excretion) are assessed, and finally the different mechanisms of biological action of this substance are indicated.

The clinical interest of phytate is explained. The classical studies in renal lithiasis are described, and new roles, such as prevention of cardiovascular calcifications, sialolithiasis, dental plaque and bone mass loss are included.

Keywords: Phytate, myo-inositol hexakisphosphate calcium-magnesium, calcification.

¿Qué es el fitato?

A finales del siglo XIX Pfeffer descubrió en diferentes semillas vegetales un compuesto en cuya estructura se encontraban numerosos grupos fosfato, de ahí el nombre que recibió: fosfato orgánico. Este es el compuesto al que actualmente denominamos fitato (myo-inositol-hexafosfato).

Pasados unos años, concretamente a principios del siglo XX, Anderson describió la estructura química del fitato. Dicha estructura se muestra en la figura 1.

En la tercera década del siglo XX Mellanby comenzó a realizar investigaciones nutricionales con fitato. En sus primeros estudios, realizados en animales, empleó el fitato sódico y observó que se producía una inhibición de la absorción de calcio en perros llegando a provocarles raquitismo.

Cuando en posteriores estudios se sustituía el fitato sódico por fitina (fitato cálcico-magnésico), que es la

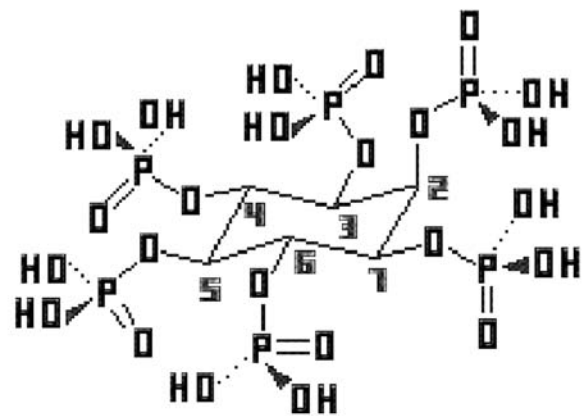


Figura 1. Estructura química del fitato (myo -inositol hexafosfato)

sal que generalmente se encuentra de forma natural en las semillas vegetales, se producía una eliminación del raquitismo en estos animales. Desde entonces se han realizado numerosos estudios para valorar la influencia del fitato sobre la absorción intestinal y la biodisponibilidad de diferentes minerales, destacando especialmente calcio, hierro y zinc.

Debido a estos estudios, y por la consideración de antinutriente que se le asignó, se propuso la eliminación del fitato de la dieta para evitar los problemas de biodisponibilidad de los minerales citados anteriormente.

Estudios recientes demuestran que sólo en el caso de ingerir grandes cantidades de alimentos ricos en fitato junto con dietas pobres en contenido mineral se pueden producir problemas de biodisponibilidad mineral. De hecho, si se consumen cantidades moderadas de fitato junto con dietas equilibradas desde el punto de vista mineral no se observan problemas de biodisponibilidad. Así, incluso la ingesta de cantidades de fitato, 2 g por día, no afecta al balance mineral, cuando el consumo mineral es adecuado.

La acción biológica real del fitato se descubrió recientemente una vez superadas las dificultades técnicas para su cuantificación en organismos vivos (tejidos y fluidos biológicos).

Se había podido determinar su presencia en determinados alimentos, (cereales, legumbres y frutos secos fundamentalmente) debido a su alta concentración y a que no eran necesario para ello métodos analíticos muy sensibles, sin embargo, su presencia en los tejidos y fluidos biológicos humanos no fue demostrada hasta finales de los años 90, debido al desarrollo de metodologías adecuadas.

Fue en 1996 cuando se demostró que el fitato estaba presente en la orina humana, hecho este que supuso un importante avance en la investigación del fitato en el campo de la química biomédica.¹

En los últimos años se ha comprobado que el fitato se absorbe a nivel gastrointestinal y, por lo tanto, se encuentra de forma natural en los tejidos y fluidos corporales.

Debemos saber también que sus niveles guardan una relación directa y proporcional con el tipo de alimentación recibida, siendo necesaria su presencia en la dieta para mantener unos niveles adecuados, ya que está demostrado que el organismo no es capaz de sintetizarlo en cantidades apreciables. Por ello una disminución del consumo lleva aparejado un descenso en los niveles sanguíneos y urinarios.

Uno de los efectos de la revolución industrial del siglo XIX se produce en la dieta de los llamados países industrializados, que experimentará importantes

cambios. El cambio principal supuso que en la actualidad la mayoría de los alimentos sean refinados y en este proceso se pueden perder componentes propios de los alimentos que pueden llegar a reportar efectos beneficiosos a las personas que los consumen y efectos perjudiciales a los que no los consumen. Además, hay que considerar que el consumo de las fuentes más importantes de fitato como son cereales y legumbres, se ha reducido a la mitad durante las últimas décadas y, por ello, es de esperar que en la actualidad se den auténticas situaciones carenciales de esta sustancia.

Localización natural del fitato

El fitato es el inositol fosfato más abundante de la naturaleza, estando en concentraciones elevadas en cereales, legumbres, frutos secos y semillas en general.

En el caso de las semillas estos depósitos insolubles de fitato se localizan como inclusiones globulares enlazadas a la membrana y sirven como una fuente de reserva de fosfatos. De hecho, el fitato representa el mayor aporte de fósforo para la semilla durante la germinación llegando a representar entre el 50 y 80 % del fósforo total. En el germen de las semillas se localiza el contenido más elevado de fitato, en el endosperma se encuentra en pequeñas cantidades, siendo el contenido aún menor en raíces. En el tronco, hojas y frutos el contenido en fitina es prácticamente indetectable.

En la tabla 1 se muestra el contenido en fitato de diferentes semillas.

La presencia de fitato en fluidos biológicos (sangre, orina, saliva, fluido intersticial) de mamíferos se ha demostrado claramente.

VEGETAL	FITATO (%)
Maiz	2 - 6.4
Trigo	1.1 - 4.8
Judía	2.5
Cacahuete	1.9
Arroz	2.2
Girasol	1.9
Soja	0.1 - 1.8
Cebada	1.0
Guisante	0.9
Avena	0.8

Tabla 1. Contenido en fitato de diferentes semillas

Además, se ha establecido la existencia de fitato intracelular en células de mamíferos. La mayor parte del fitato extracelular (en tejidos, órganos y fluidos biológicos) procede de su aporte exógeno (principalmente dietético aunque también puede aplicarse tópicamente) y no es consecuencia de una síntesis endógena, mientras que el fitato intracelular probablemente se origina en el interior de la célula.² El fitato dietético se absorbe en pequeña proporción y cuando se consumen dietas pobres en fitato sus niveles extracelulares decaen. Entonces, puede deducirse que los beneficios relacionados con la salud del fitato extracelular deben atribuirse a su aporte exógeno.

Absorción, distribución y excreción del fitato

Estudios realizados en animales de experimentación demostraron que los niveles de fitato en el organismo se encontraban directamente relacionados con su ingesta oral, alcanzándose unos niveles plasmáticos máximos tanto con una dieta que contenía un 1% de fitato en forma de sal sódica, como con la misma dieta conteniendo un 0,12% de fitato en forma de sal cálcico-magnésica (fitina) proveniente de germen de garrofn.³

De hecho, al eliminar completamente el fitato de la dieta, la concentración urinaria disminuyó hasta valores no detectables a los 22 días de haberse suprimido su consumo.⁴

La adición de cantidades crecientes de fitato a una dieta carente del mismo demostró que con un consumo de fitato de 20,9 mg por kg de peso corporal, se alcanzaba la máxima excreción urinaria, que correspondía al 2% de la cantidad ingerida, y que aumentos posteriores en el consumo de fitato no originaban aumentos en la excreción urinaria.⁴

En humanos, la eliminación total del fitato de la dieta durante un periodo de 36 horas produjo una disminución de los niveles urinarios cercana al 50%.⁵ El estudio de la absorción y excreción urinaria de fitato administrado oralmente a humanos demostró que después de un periodo de dos semanas de consumir una dieta pobre en fitato los niveles en orina de dos horas, disminuyeron alrededor del 90% y los niveles plasmáticos un 74%.⁶

Se deduce de nuevo que los niveles urinarios y plasmáticos de fitato dependen básicamente de su inges-

ta con la dieta, y que el organismo no es capaz de producir síntesis endógena de novo a partir del inositol para mantener unos niveles normales. Estos estudios también evidenciaron que el fitato se absorbe rápidamente, aunque en un bajo porcentaje del administrado oralmente, presentando un máximo de absorción a las 4 horas de su ingesta.⁶

Con la administración a sujetos sometidos a dietas pobres en fitato de tres dosis y sales diferentes correspondientes a 400 mg de fitina (308 mg de fitato), 3200 mg de fitina (2470 mg de fitato) y 1400 mg de fitato sódico (1000 mg de fitato), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de fitato urinario excretados.⁶

Dado que un aumento en más de 6 veces la dosis ingerida no producía un incremento considerable de la excreción urinaria de fitato, estos resultados concuerdan totalmente con los estudios realizados con animales de experimentación, en el sentido de demostrar que con dosis bajas de fitato se alcanzan valores de excreción urinaria máximos. Por otra parte, estos resultados también demuestran que las cantidades de fitato excretadas en la orina no se modifican con el tipo de sal suministrada.

En los mismos sujetos, el consumo de una dieta con un contenido normal en fitato, transcurridos 15 días con una dieta pobre en fitato, produjo un aumento paulatino de los niveles urinarios de fitato. Sin embargo, a los 16 días aún no se habían estabilizado los valores alcanzados. Los valores de concentración plasmática del fitato estaban directamente relacionados con los de su excreción urinaria producida durante las dos horas anteriores a la recogida de la muestra sanguínea.

Ello demuestra que la concentración de fitato urinario puede utilizarse como un marcador del estatus de fitato en el organismo.

En este aspecto debemos considerar que la dieta humana es, en la mayoría de las ocasiones, una dieta bastante variada, de modo que el consumo de fitato no es regular, contrariamente a lo que ocurre con los animales de experimentación a los que se les suministra continuamente la misma dieta, de ahí que los niveles urinarios se incrementen y estabilicen más rápidamente en los animales de experimentación. Otros estudios demostraron que el fitato está distribuido en todos los órganos y fluidos del organismo analizados.

La determinación de la concentración de fitato en animales de experimentación alimentados con una dieta sintética en la cual el fitato se añadió en forma de sal sódica, evidenció que las concentraciones variaban según las características de los tejidos, desde valores de 0,2 mg/L en plasma hasta valores de 20 mg/g en el cerebro, mientras que cuando se suministró la misma dieta carente de fitato los valores se redujeron a 0,02 mg/L en plasma y 0,9 mg/g en cerebro.⁷

Finalmente debemos señalar que los estudios de toxicidad aguda del ácido fítico y del fitato sódico, administrados por vía oral, con ratas y ratones determinaron una DL50 situada entre 400 y 2.750 mg/kg.^{8,9}

Además, un estudio reciente demuestra que no existen diferencias estadísticas en los perfiles de absorción y excreción de fitato dependiendo de las condiciones estomacales, por lo que éste puede tomarse tanto durante como entre las comidas con la misma eficacia.¹⁰

Mecanismo de acción

Cuando un sistema contiene cantidades superiores de soluto que la cantidad permitida por su solubilidad, se encuentra en una situación inestable desde el punto de vista termodinámico (sistema sobresaturado) y más tarde o más temprano cristaliza para alcanzar el equilibrio.

El tiempo que un sistema sobresaturado tarda en precipitar puede durar desde segundos a años y depende de factores cinéticos, causa por la cual no se producen en el organismo, en condiciones normales, cristalizaciones indiscriminadas, a pesar de encontrarse los fluidos biológicos sobresaturados en algunas sustancias.

De hecho son tres los aspectos principales que deben considerarse para explicar las cristalizaciones patológicas:

- Sobresaturación superior al valor habitual (factor termodinámico).
- Presencia de nucleantes heterogéneos (promotores de la cristalización), tales como macromoléculas, restos celulares o lesiones epiteliales (factor cinético).

· Y/o el déficit de inhibidores de la cristalización, que son sustancias que impiden o dificultan el desarrollo de los cristales (factor cinético).^{11,12}

En condiciones fisiológicas estos factores normalmente se compensan evitando la formación de cristales. Ahora bien, al producirse una ligera modificación de alguno de ellos, de modo que se rompa este balance, se producen cristalizaciones indiscriminadas que acaban provocando procesos patológicos.

Cabe señalar que en condiciones fisiológicas, la sobresaturación no se mantiene invariable sino que oscila dentro de unos límites, por ello unos niveles adecuados de inhibidores de la cristalización son esenciales cuando la sobresaturación alcanza su valor máximo puesto que evitan que se formen partículas sólidas hasta que de nuevo se alcanzan los niveles óptimos.

El fitato posee importantes propiedades inhibitorias de la cristalización del oxalato y fosfato cálcico. Este mecanismo va a permitir que el organismo se proteja del desarrollo de calcificaciones patológicas en los diferentes tejidos, sangre y orina como podrían ser la formación y desarrollo de los cálculos renales o de calcificaciones a nivel cardiovascular.¹³

Esta situación tiene su reflejo a nivel clínico en el hecho de que la incidencia de litiasis renal cálcica en los países con un consumo elevado de cereales no refinados, ricos en fitato, resulta ser menor que la de los países desarrollados donde predomina el consumo de cereales refinados.

El fitato posee también importantes propiedades antioxidantes. Se une con una gran afinidad al hierro y por este mecanismo resulta ser un potente inhibidor de la formación de radicales libres, actuando como un antioxidante natural y protegiendo a las células de posibles daños ocasionados por estos radicales.

Fitato y litiasis renal

La patología más ampliamente estudiada y en la que existe mayor evidencia científica de la relación directa entre el consumo o no de fitato y su presencia es la litiasis renal. Los primeros estudios aparecen en los años noventa y desde entonces se han multiplicado. Debido al gran número de estudios que relacionan litiasis con fitato vamos a hacer tres apartados, en el primero de ellos analizaremos algunos trabajos reali-

zados in vitro, en el segundo bloque veremos estudios realizados en animales de experimentación, concretamente en ratas y, finalmente presentaremos los resultados más interesantes obtenidos en los estudios realizados en humanos.

En el apartado de estudios in vitro destacamos un trabajo¹⁴ donde se comparaban los efectos inhibitorios de citrato y fitato en la formación de cristales de hidroxiapatita, (Figura 2) los resultados mostraban que el citrato lograba una ligera reducción mientras el fitato producía una eliminación total. Un estudio posterior¹⁵ relacionaba también el consumo de fitato con un descenso en la formación de cristales de oxalato cálcico. La capacidad del fitato para disminuir la cristalización de oxalato cálcico se atribuía a la combinación de su capacidad inhibitoria de la cristalización y a su acción antioxidante.

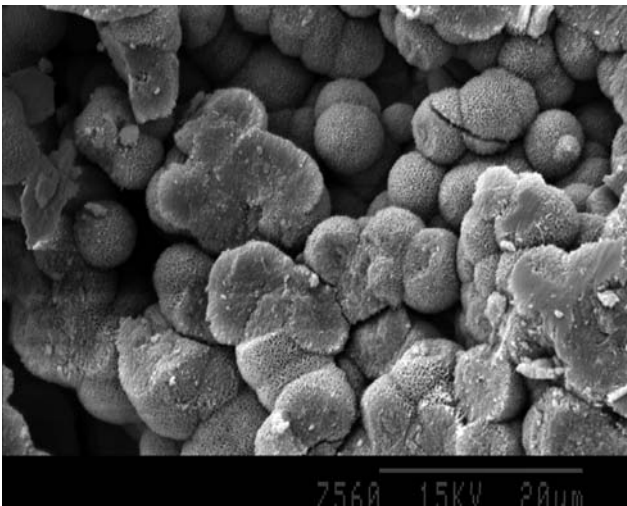


Figura 2.- Imagen obtenida mediante microscopía electrónica de barrido de esferulitos de hidroxiapatita observados en un cálculo renal.

En un estudio del año 2000¹⁶ se comparaba la potencia inhibitoria de fitato y otros pirofosfatos en la formación de cristales de hidroxiapatita, los resultados mostraban que con fitato se producía una mayor inhibición.

Diversos estudios en animales de experimentación han valorado el efecto inhibitor del fitato en la formación de cálculos renales, en uno de ellos¹⁷ se observó que sólo en las ratas tratadas con fitato se producía un descenso significativo en las calcificaciones papilares. Un estudio posterior¹⁸ confirmaba estos datos y mostraba que sólo las ratas con una dieta en la que no había fitato mostraban calcifica-

ciones intrarenales.(Figura 3) Un estudio del año 2007¹⁹ mostró que las ratas con una dieta sin fitato desarrollaban importantes depósitos de calcio tanto en los riñones como en la papilas y túbulos renales, de esta manera se ponía de manifiesto que la acción inhibitoria de la cristalización ejercida por el fitato se producía tanto a nivel intrapapilar como en la orina.(Figura 4)

Los trabajos realizados en humanos muestran también la relación existente entre fitato y litiasis renal.

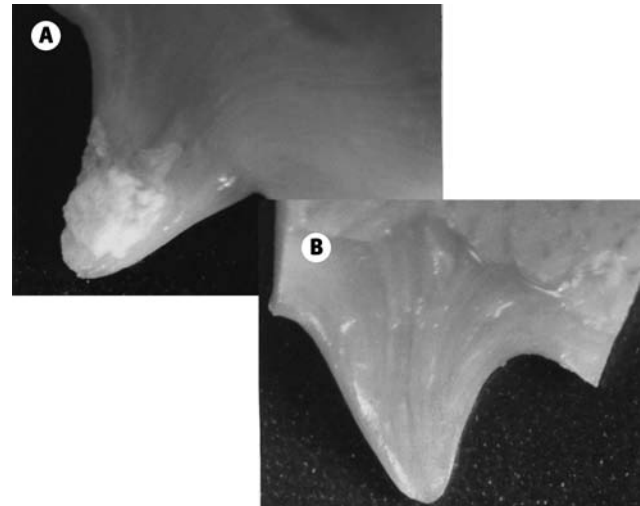


Figura 3.- Imágenes obtenidas mediante microscopía óptica de papilas de rata Wistar (a) sometida a una dieta litógena sin fitato, donde pueden apreciarse importantes depósitos de oxalato cálcico monohidrato, y (b) sometida a la misma dieta con un suplemento de fitato.

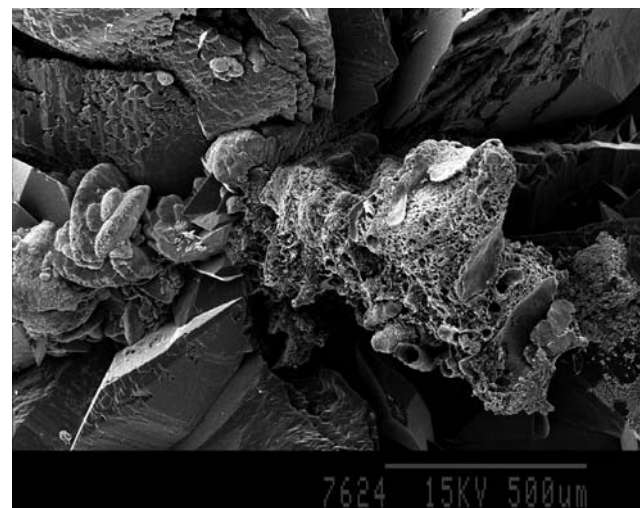


Figura 4.- Imagen obtenida mediante microscopía electrónica de barrido de un cálculo renal papilar en el que se observa la presencia de túbulos renales calcificados situados en la zona de unión del cálculo a la papila renal.

Un ensayo clínico²⁰ donde se comparaba el riesgo de formación de cálculos urinarios de calcio en personas tratadas con citrato o fitato frente al grupo sin tratamiento mostró que en las personas tratadas con citrato o fitato se producía un descenso en el riesgo. Alrededor del 50% de pacientes tratados tanto con citrato como con fitato eliminaron los cristales de oxalato cálcico frente al 7% del grupo sin tratamiento.

En un estudio realizado en más de 96000 mujeres²¹ se observó que la ingesta de fitato se relacionaba con un menor riesgo en la formación de cálculos renales, de manera que se consideró que la ingesta de fitato era un nuevo, importante y seguro elemento en la prevención de esta patología.

Cuando se valoraron los niveles urinarios de fitato²² en personas con cristales de oxalato cálcico y en personas sanas se observó que los valores eran significativamente menores en las portadoras de cálculos, por lo tanto se consideró que la excreción de cantidades bajas de fitato podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de este tipo de cálculos renales.

Fitato y calcificaciones cardiovasculares

Otra de las posibles utilidades del fitato es la inhibición de las calcificaciones a nivel cardiovascular. De acuerdo a su mecanismo de acción, el fitato debería ser considerado como un inhibidor, sin embargo no existen muchos estudios al respecto.

En 2006 se publica un estudio¹³ realizado en ratas donde se observa una elevación significativa del contenido de calcio en la aorta y tejido cardiaco en aquellos animales no tratados con fitato frente al grupo si tratado. Resultados similares se observaron en otro estudio del mismo grupo donde se realizaba una valoración del impacto del consumo de fitato frente a las calcificaciones aórticas relacionadas con el envejecimiento y en el que se demostró que dietas ricas en fitato disminuían significativamente estas calcificaciones.²³

Hay algunos estudios en animales que comparan la potencia inhibidora de la calcificación cardiovascular de diferentes polifosfatos²⁴ entre ellos los bifosfonatos y el fitato. En uno de ellos²⁵ los resultados muestran que tanto etidronato como fitato son capaces de inhibir la calcificación del pericardio bovino in vitro, aunque fitato resultó más eficaz.

Fitato y problemas bucales

La sialolitiasis es una enfermedad común de las glándulas salivares aunque la etiología y el mecanismo de producción de los cálculos es poco conocido. En un estudio²⁶ se analizaron 21 cálculos y se determinó la concentración en saliva de fitato, 18 cálculos estaban compuestos de hidroxapatita y materia orgánica y 3 solo de materia orgánica. La concentración de fitato en saliva en personas con cálculos de hidroxapatita era significativamente inferior a la observada en personas con cálculos de materia orgánica y en personas sanas, por ello se piensa que los déficits de fitato son un importante factor etiológico en la génesis de los cálculos salivares. (Figura 5)

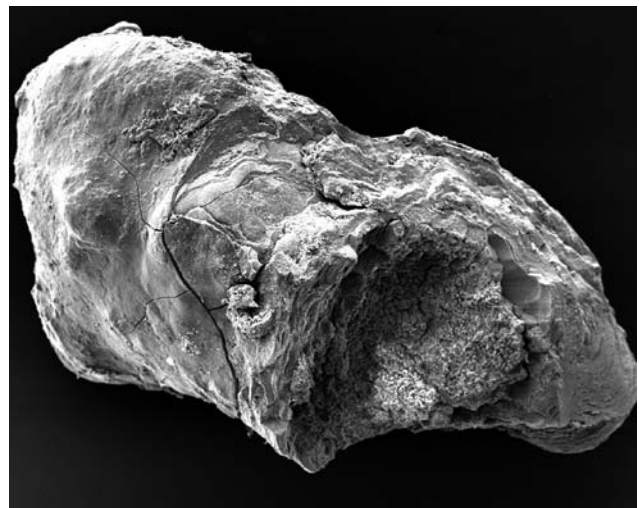


Figura 5.- Imagen obtenida mediante microscopía electrónica de barrido de un sialolito (cálculo salivar) compuesto por hidroxapatita y materia orgánica.

Otra patología donde se ha observado que el fitato tiene algún efecto es el sarro dental, en 2008, un trabajo²⁷ mostró que las personas que se sometieron a tratamiento con colutorios bucales con fitato presentaban una disminución significativa en la formación de sarro frente a placebo.

Fitato y densidad mineral ósea

Hasta hace muy poco tiempo, cuando se analizaba la literatura científica buscando trabajos que relacionaran el fitato con patologías óseas sólo se encontraban referencias al efecto sobre la absorción intestinal de calcio provocado por el consumo de fitato sódico. Desde hace décadas se conoce que los polifosfatos producen inhibición de la cristalización de las sales de calcio.

Fue Fleisch quien demostró que el pirofosfato estaba presente en orina y suero y que podía prevenir la calcificación al unirse a la hidroxiapatita. Sin embargo, los estudios en animales mostraron que la inhibición de las calcificaciones ectópicas en vasos y riñones sólo se producía cuando se inyectaba el pirofosfato más que si se administraba oralmente. La administración oral producía hidrólisis lo que inactivaba el pirofosfato, esta situación hizo que se buscaran análogos que fueran más estables.

Los bisfosfonatos, un tipo de pirofosfatos, se vio que tenían una gran afinidad por la hidroxiapatita y que podían prevenir la calcificación, tanto in vitro como in vivo, incluso si la administración a los animales se realizaba por vía oral.

Los bisfosfonatos, como inhibidores de la cristalización, se unían al núcleo o a las caras del cristal y alteraban su desarrollo.

La adhesión de estos compuestos a las caras del cristal también podía provocar una inhibición de su disolución.

El hecho de que los bisfosfonatos pudieran inhibir la disolución de cristales de hidroxiapatita y que este efecto se lograra con su administración oral dio lugar a diversos estudios que examinaban su utilización potencial como inhibidores de la reabsorción ósea. Hasta el momento, han sido muchos los estudios^{28,29,30,31} con diferentes bisfosfonatos, tanto a nivel experimental como a través de ensayos clínicos, que han demostrado que se logra una inhibición de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos.

El fitato ya ha demostrado que es capaz de inhibir la cristalización de sales de calcio, tanto en orina como en tejidos blandos, de forma similar a otros polifosfatos como los pirofosfatos y los bisfosfonatos.

Recientemente, un equipo de investigadores del IUNICS (Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut) encabezado por el profesor Grases ha conseguido determinar el efecto in vitro del myo-inositol hexafosfato (fitato) en el hueso. En este estudio se comparan los efectos del fitato y de dos bisfosfonatos (alendronato y etidronato) con la intención de evaluar el posible uso del fitato como inhibidor de la reabsorción ósea. El estudio mostró que la preincubación de una disolución in vitro de hidroxiapatita (HAP) con fitato fue capaz de inhibir la disolución de HAP mediada con ácido, de una

forma dependiente de la concentración. El efecto del fitato inhibiendo la disolución de HAP fue similar al obtenido con alendronato y superior al obtenido con etidronato.

Estudios en animales han demostrado que cuando el fitato se suplementaba en la dieta los niveles en hueso llegaban a ser consistentes, pero que una vez que el fitato era eliminado de la dieta la concentración en hueso disminuía drásticamente hasta niveles prácticamente indetectables.³²

Un estudio en ratas³³ donde se valoraba el efecto del consumo de fitato en los valores de masa ósea mostró una elevación en el grupo de animales que consumían fitato frente al grupo de no consumidores. En humanos son pocos los estudios que relacionan el consumo de myo-inositol hexafosfato cálcico magnésico (fitina) con los valores de masa ósea. En 2008 un estudio pone de manifiesto tanto el efecto beneficioso del consumo de fitina sobre la densidad mineral ósea como el efecto protector de un consumo adecuado de fitina ante la presencia de diferentes factores de riesgo clásicos de osteoporosis³⁴.

Bibliografía

- 1.- Grases F, Llobera A. Determination of phytic acid in urine by ICP atomic emission spectrometry. *Analytical Letters* 1996; 29(7):1193-9.
- 2.- Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. Intracellular and extracellular myo-inositol hexakisphosphate (InsP₆), from rats to humans. *Anticancer research* 2005; 25: 2593-98.
- 3.- Grases F, Simonet BM, Prieto RM, March JG. Dietary phytate and mineral bioavailability. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 221-228.
- 4.- Grases F, Simonet BM, March JG, Prieto RM. Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. *BJU Int* 2000; 85: 138-142.
- 5.- Grases F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauzá A, García-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people. Dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 162-64.
- 6.- Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Prieto RM, Costa-Bauzá A, March JG, Shamsuddin AM. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate IP₆ or phytate) in humans. *BioFactors* 2001; 15: 53-61.
- 7.- Grases F, Simonet BM, Prieto RM, March JG. Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *Brit J Nutr* 2001; 86: 1-8.
- 8.- Fujitani T, Yoneyama M, Kabashima J, Hosokawa N, Ichikawa H. Acute toxicity of phytic acid and sodium phytate in mice. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 368-70.

- 9.-Ichikawa H, Ohishi S, Takahashi O, Kobayashi H, Yuzawa K, Hosokawa N, Hashimoto T. Acute oral toxicities of phytic acid and sodium phytate in rats. *Kenkyu Nenpo-Tokyo-toristu Eisei Kenkyusho* 1987; 38: 371-76.
- 10.-Grases F, Costa-Bauzá A, Perello J, Isern B, Vucenik I, Valiente M, Muñoz JA, Prieto RM. Influence of concomitant food intake on the excretion of orally administered myo-inositol hexaphosphate in humans. *J Med Food* 2006 ; 9(1): 72-6.
- 11.-Grases F, Costa-Bauzá A. Phytate is a powerful agent for preventing calcifications in biological fluids: usefulness in renal lithiasis treatment. *Anticancer Res* 1999; 19: 3717-22.
- 12.-Grases F (a), Costa-Bauzá A, Königsberger E, Königsberger L-C. Kinetic versus thermodynamic factors in calcium renal lithiasis. *Int Urol Nephrol* 2000; 32: 19-27.
- 13.-Grases F(a), Sanchis P, Perelló J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, Fiol M, Bonnin O, Torres JJ. Phytate (Myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats. *Frontiers in Bioscience*.2006; 11: 136-142.
- 14.- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. Study of the early stages of renal stone formation: experimental model using urothelium of pig urinary bladder. *Urol Res*. 1996;24(5):305-11.
- 15.- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron*. 1998;78(3):296-301.
- 16.- Grases F, Ramis M, Costa-Bauzá A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. *Urol Res*. 2000 Apr;28(2):136-40.
- 17.- Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ, Llobera A. Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Jul;32(4):261-5.
- 18.- Grases F, Prieto RM, Simonet BM, March JG. Phytate prevents tissue calcifications in female rats. *Biofactors*. 2000;11(3):171-7.
- 19.- Grases F, Isern B, Sanchis P, Perello J, Torres JJ, Costa-Bauza A. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. *Front Biosci*. 2007, 12(1) :2580-7.
- 20.- A. Conte, P. Piza, A. Garcia-Raja, F. Grases, A. Costa-Bauza, and R.M. Urinary lithogen risk test: usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). *Prieto. Arch. Esp. Urol* 1999, 52, 3 (305-310).
- 21.- Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):885-91.
- 22.- Grases F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauzá A, García-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people--dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol*. 2000 Jun; 34(3):162-4.
- 23.- Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, Saus C. Phytate reduces age-related cardiovascular calcification. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:7115-22.
- 24.- Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, Torres JJ. Effect of crystallization inhibitors on vascular calcifications induced by vitamin D: a pilot study in Sprague-Dawley rats. *Circ J*.2007; 71(7):1152-6.
- 25.- Grases F, Sanchis P, Costa-Bauzá A, Bonnin O, Isern B, Perello J, Prieto RM. Phytate inhibits bovine pericardium calcification in vitro. *Cardiovasc Pathol* 2008; 17(3): 139-45.
- 26.- Grases F, Santiago C, Simonet BM, Costa-Bauzá A. Sialolithiasis: mechanism of calculi formation and etiologic factors. *Clin Chim Acta*. 2003 Aug;334(1-2):131-6.
- 27.- Grases F, Perelló J, Sanchis P, Isern B, Prieto RM, Costa-Bauzá A, Santiago C, Ferragut ML, Frontera G. Anticalculus effect of a triclosan mouthwash containing phytate: a double-blind, randomized, three-period crossover trial. *J Periodontal Res*. 2008 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 28.- Fleisch HA. New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1993; 3 Suppl 2:15-22.
- 29.- Bell NH, Johnson RH. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrine*. 1997; 6(2): 203-6.
- 30.- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med*. 1997; 29(1): 55-62.
- 31.- Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int*. 2006; 37(2):103-7.
- 32.- Grases F, Simonet BM, Prieto RM, March JG. Variation of InsP4, InsP5 and InsP6 levels in tissues and biological fluids depending on dietary phytate. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2001;12:595-601.
- 33.- Grases F, Sanchis P, Perelló J, Prieto R, López-González AA. Effect of phytate (myo-inositol hexaphosphate) on bone characteristics in ovariectomized rats. *Frontiers Bioscience* 2009. (en prensa).
- 34.- López-González AA, Grases F, Roca P, Marí B, Vicente-Herrero MT, Costa-Bauzá A. Phytate (myo-inositol hexaphosphate) and risk factors for osteoporosis. *Journal of Medicinal Food*. 2008. 11(4):747-52.

Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior

J. Gutiérrez de la Peña, A. Montis Suau¹

Especialistas en Dermatología
1- Académico numerario

Palabras clave: Virus herpes simple, Encefalitis, Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM)

Key words: Herpes simplex virus. Encephalitis. Computed tomography (CT). Magnetic resonance (MR).

Caso clínico

Paciente mujer de 35 años de edad que acude a consulta por presentar desde hace dos días unas vesículas agrupadas en labio inferior, que se transforman en pústulas y costra hemorrágica. Se iniciaron con antecedente de prurito y sensación de hormigueo en la zona. Comenta la paciente que en el último año se ha repetido episodios de vesículas similares en varias ocasiones, en la misma zona (Fig. 1).



Fig. 1.- Herpes simple labial

Diagnóstico

Herpes simple labial recidivante.

Comentario

El Herpes simple es una infección vírica contagiosa e incurable, que puede afectar a la piel y a las membranas mucosas¹. Es debido al *Herpesvirus hominis*, del que existen dos tipos: el VHS1 suele afectar a la zona peribucal mientras que el VHS2, a la zona genital². Herpes significa “racimo”, en griego.

La mayoría de los seres humanos sufre una primoinfección herpética, localizada en la boca con ampollas y erosiones dolorosas, que dificultan la alimentación, curan espontáneamente en ocho a diez

días, y suele cursar sin llegar a diagnosticarse como una infección faríngea o una gingivostomatitis. Otras veces el primer brote se localiza en la zona genital, con gran profusión de vesículas y úlceras pequeñas, dolorosas, en el pene o en la vulva. Puede ser un cuadro grave. Ambas formas, peribucal y genital, suelen acompañarse de adenopatías regionales. Después de la infección el virus permanece para siempre latente en los ganglios sensitivos de los nervios correspondientes y al reactivarse se extiende por éstos hasta la piel, originando el herpes simple labial o genital recidivante. Estos brotes en ocasiones van precedidos de pródromos en forma de quemazón, escozor, hormigueo o dolor.

El *herpes simple labial* presenta vesículas pequeñísimas agrupadas en forma de racimo, con picor, hormigueo y escozor, que evolucionan a la formación de costra negruzca o amarillenta que dura unos diez días. Otras veces afecta a las mejillas, a los dedos (panadizo herpético), e incluso a la nariz o a los párpados. Está favorecido por la exposición al sol, la sequedad de los labios, la menstruación, el estrés, y procesos infecciosos acompañados de fiebre como catarros o neumonías.

El *herpes genital* se localiza en el pene o escroto, vulva, muslos y nalgas. Es una infección de transmisión sexual, que suele repetir con mayor frecuencia que la forma facial, y también consiste en pequeñas vesículas agrupadas que pronto se erosionan y dejan unas pequeñas úlceras en racimo pruriginosas o dolorosas (Fig. 2). Actualmente es la primera causa de úlcera genital. A veces es una infección vírica durmiente o asintomática, pero pueden contagiar a las parejas sexuales. Puede deberse también al VHS1 por práctica de sexo oral, y la clínica es indistinguible. En los pacientes inmunosuprimidos es una forma mucho más grave con lesiones extensas y duraderas. Este virus herpético favorece el contagio por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).



Fig. 2.- Herpes genital recidivante

El diagnóstico se basa en las características clínicas y se confirma por medio del citodiagnóstico de Tzanck, donde al tomar una muestra del exudado teñido por el método de Giemsa se aprecian unas células epiteliales gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares. Las formas atípicas de herpes simple se pueden diagnosticar mediante cultivo vírico, técnica no disponible para la mayoría de los laboratorios. Existen métodos serológicos que detectan el nivel de inmunoglobulinas M o G frente al virus. La IgM sirve para diagnosticar las infecciones recientes o en las fases iniciales, y la IgG nos indica que ha habido una infección previa.

Como complicaciones posibles, el virus puede infectar las zonas eczematosas de los atópicos, con gran extensión de lesiones herpéticas por las mismas: esta complicación, conocida como erupción variceliforme de Kaposi, puede parecer y confundirse con un impétigo extenso. En la forma palpebral puede originar una grave queratoconjuntivitis, que, en algunos casos, da lugar a ceguera. Si la forma genital se desarrolla en el parto, puede causar una grave meningi-

tis al neonato, por lo que en caso de enfermedad en ese momento del parto es conveniente un tratamiento intensivo o practicar una cesárea. Si erróneamente el paciente es tratado con cremas de corticoides la lesión puede evolucionar hacia una úlcera tórpida. Como profilaxis cabe señalar que las personas infectadas de herpes labial no deben besar a los recién nacidos.

Si bien la infección es incurable al permanecer el virus latente en los ganglios sensitivos, los tratamientos antivíricos disponibles son eficaces y seguros³. El tratamiento es con Aciclovir, de escasa biodisponibilidad, o mejor con sus modernos derivados como Valaciclovir (500 mg/12h/5d) o Famciclovir (250 mg/12h/5d). Para evitar las recaídas no se dispone de vacuna preventiva eficaz, y debido a que su constante repetición llega a provocar desesperación y graves repercusiones psicosociales en los afectados, se aplican tratamientos supresivos de la replicación viral con Valaciclovir o Famciclovir a la dosis de 500 mg/día/ durante meses o años.

Bibliografía

1. Dulanto F, Armijo M, Camacho F y Naranjo R. Dermatología Médico-Quirúrgica. Granada: Editorial Anel; 1981: 911-915
2. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *Journ Am Acad Derm, Continuing medical education*, 2007; 57 (5): 737-763
3. Martín JM, Villalón G y Jordá E. Actualización en el tratamiento del herpes genital. *Actas Dermosifilogr* 2009; 100: 22-32

Neuropatía óptica isquémica no arterítica y sildenafil (Viagra): ¿causa o coincidencia?

M.J. de Timoteo Barranco¹, E. Rusiñol Rodríguez

1- Especialista en Oftalmología

2 - Licenciada en Medicina

Palabras clave: disfunción eréctil; neuropatía óptica, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa; sildenafil.

Key words: erectil dysfunction; optic neuropathy; phosphodiesterase type 5 inhibitors; sildenafil citrate.

Caso clínico

Paciente varón de 58 años que acudió a consulta por presentar un cuadro de pérdida visual del hemicampo superior en el OD, de 24 horas de evolución. Entre sus antecedentes personales se destacaba HTA leve (150/90 mmHg), niveles de colesterol total en el límite alto (215 mg/dL) y tratamiento de tres comprimidos semanales de Sildenafil 50mg desde hacía dos meses.

En la exploración oftalmológica del OD se observó alteración del campo visual superior y defecto pupilar aferente con medios transparentes. En el examen fundoscópico se apreció edema de papila superior. La campimetría confirmó la presencia de hemianopsia altitudinal unilateral (Figura 1) y la angiografía fluoresceínica mostró hiperfluorescencia en los sectores temporal y nasal superior (Figura 2). Los niveles de VSG estaban en el límite de la normalidad y la PCR fue de 6'3mg/dl. Los estudios complementarios como la RMN cerebral, el ECO Doppler carotídeo y la biopsia de la arteria temporal fueron totalmente normales. Los Potenciales Evocados Visuales mostraron presencia de neuropatía axonal del nervio óptico derecho, diagnosticándose al paciente de NOIANA.

Comentario

Los fármacos inhibidores específicos de la fosfodiesterasa tipo 5 son útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil (Sildenafil, Vardenafilo y Tadalafilo). En todos ellos se han descrito alteraciones oculares. El cambio de percepción de colores, los episodios de visión borrosa transitoria, la hiperemia, el dolor ocular, la fotofobia y las alteraciones en la percepción de la luz, se clasifican como efectos dosis dependiente y su incidencia se correlaciona con los niveles en san-

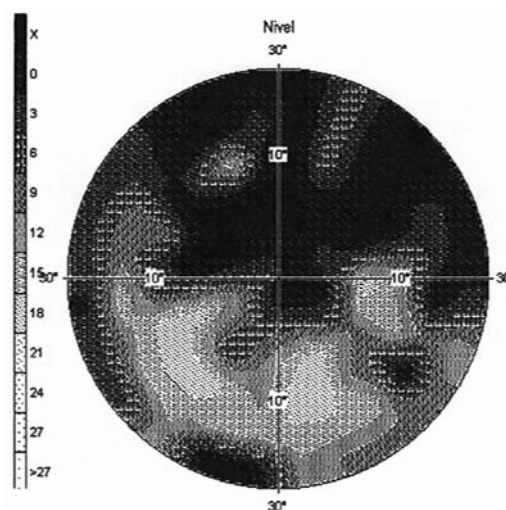


Fig. 1 Hemianopsia altitudinal superior del campo visual derecho.



Fig. 2 Hiperfluorescencia de la mitad superior de la papila óptica derecha durante la angiografía fluoresceínica.

gre del fármaco. Sin embargo, el papel de estos agentes en la aparición de NOIANA es controvertido y parece no ser dosis dependiente¹. La NOIANA no está relacionada con la inflamación de las arterias.

Se presenta debido al déficit de la circulación de las arterias ciliares posteriores cortas de la cabeza del nervio óptico causando su infarto.

La incidencia aumenta con la edad y mantiene una fuerte asociación con los factores de riesgo cardiovascular como HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, anemia, hipotensión nocturna y apnea del sueño². Otro factor de riesgo de aparición de esta neuritis es la presentación del llamado “disc at risk” o “crowded disc” que se caracteriza por la presencia de una excavación fisiológica muy pequeña o ausente, de modo que el hacinamiento de las fibras nerviosas en un canal escleral reducido predispone al síndrome compartimental³.

La NOIANA se ha asociado al uso de PDE5i en pacientes con disfunción eréctil⁴. No se ha podido establecer una relación causal debido al importante número de pacientes que utilizan este tipo de fármacos y el limitado número de casos de neuropatía descritos. Ante una brusca disminución de AV, es necesario suspender la toma de PDE5i y remitir al paciente al oftalmólogo. Los médicos que prescriban el fármaco, deben informar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos, incluso contraindicando su uso

en aquellos con antecedente personal de NOIANA previa.

En la anamnesis oftalmológica de pacientes con sospecha de neuropatía isquémica anterior se debe investigar el uso de fármacos que predispongan su aparición. Muchos de los afectados son reticentes a dar información voluntaria sobre el uso de PDE5i debido al estigma asociado a la disfunción eréctil.

Bibliografía

- 1 Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-induced ocular side effects. 5th ed. Woburn, MA. Butterworth-Heinemann, 2001:824
- 2 Laties A, Sharlip I: Ocular safety in patients using sildenafil citrate therapy for erectile dysfunction. *J SexMed* 2006, 3:12–27.33.
- 3 Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM Jr et al. Sildenafil-associated Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2002;109:584-587.
- 4 Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. *J Neuroophthalmol* 2005, 25:9–13.28.



Dues revistes espanyoles d'història de la ciència, al Citations index

Joan March Noguera

Grup d'Investigació d'Història de la Salut. IUNICS-UIB
Acadèmic corresponent



Els conreadors de la història de la ciència en qualsevol de les llengües oficials a l'Estat espanyol estan de enhorabona perquè dues de les revistes espanyoles d'història de la ciència de més tradició, *Asclepio* (1948-), del CSIC, i *Dynamis* (1981-), de la Universidad de Granada, han entrat l'any 2008 en els llistats de les revistes que formen part del Citation Index.

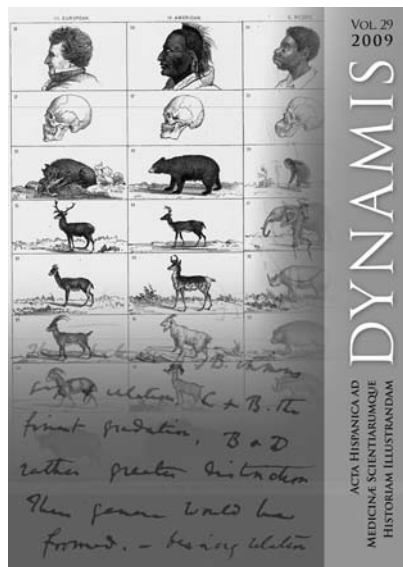
ASCLEPIO. *Revista de Historia de la Medicina y de la Ciencia*, va néixer l'any 1948 en el si del que es deia Patronato Santiago Ramón y Cajal del CSIC, amb el nom de Archivo Iberoamericano de Historia de la Medicina y Antropología Médica. La revista fou codirigida inicialment pels metges i historiadors de la medicina Pedro Laín Entralgo (1908-2001), des de Madrid, i Anibal

Ruiz Moreno (1907-1960) des de Buenos Aires. L'any 1964 se va anteposar el nom de Asclepio al fundacional i així ha romàs fins les hores d'ara.

Seguint l'evolució d'altres revistes de les mateixes disciplines actualment tenen cabuda a la revista articles de totes les ciències en sentit ample, en qualsevol de les llengües de l'estat i de les oficials a la Unió Europea. Des de l'any 2008 tots els articles apareguts a la revista són consultables a text complet a la pàgina Web de la revista :

<http://asclepio.revistas.csic.es>

Actualment esta dirigida pel membre del Instituto de Historia del CSIC Ricardo Campos amb un consell de redacció amb persones com Jon Arrizabalaga, del CSIC, Rosa Ballester, de la Universitat Miquel Hernández, M^a Luz López Terrada, del CSIC i Enrique Perdiguero, de la Universitat Miquel Hernández, entre altres, i treuen a llum dos números a l'any.



DYNAMIS. *Acta hispanica ad Medicinæ Scientiarumque Historiam Illustrandam*, va néixer l'any 1981 en el si de la càtedra d'Història de la Medicina de la Universidad de Granada. L'editorial d'aquest primer número deia entre altres coses: *La historia de la medicina es algo más que la historia de las ideas médicas. Es también, y debe serlo, historia de los aspectos prácticos y sociales de la medicina e historia de las instituciones científicas, educacionales, asistenciales médicas...*

La revista esta tutelada pel Departament d'Història de la Ciència de la Universidad de Granada. La revista esta dirigida per la professora de la Facultat de Medicina, de la Universidad de Granada Teresa Ortiz, compta amb un consell editorial en el que figuren Alvar Martínez i Jorge Molero, de la Universitat de Barcelona, Guillermo Olague i Esteban Rodríguez Ocaña, de la Universidad de Granada y Maria Isabel Porras, de la Universidad de Castilla la Mancha i publiquen un número cada any en les llengües oficials de la Unió Europea. És possible consultar tots els números i tots els articles a text complet a la plana web de Revistes Catalanes d'Accés Obert (RACO) <http://www.raco.cat>

Rebin les dues revistes la nostra felicitació.

Manual de cefalea para el médico. Minusvalía, incapacidad y accidente de trabajo, de M^a Teófila Vicente Herrero, Coord.

M^a Nieves Monroy Fuenmayor

Especialista en Medicina del Treball



*Manual de cefalea para el médico.
Minusvalía, incapacidad y accidente
de trabajo.*

Ediciones Lettera; Bilbao:2009

La cefalea, como síntoma y como enfermedad, constituye un problema de salud pública frecuente en las consultas de Atención Primaria y en las de neurología y de especial atención para el médico del trabajo al conllevar implicaciones sociales y laborales que afectan a esta especialidad.

Con este Manual, los autores, que forman parte del grupo de trabajo de neurología de la Sociedad Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT) y que lo han realizado en colaboración con la Fundación Migraña, aportan una guía de gran ayuda para una mejor valoración del paciente afecto de cefalea, sobre todo en determinados aspectos como: la valoración y regulación

de minusvalías, la tramitación de incapacidades o la valoración del riesgo de sufrir un accidente laboral por la propia enfermedad o por las medicaciones que necesita.

Tal y como los autores señalan en el prólogo, su intención es contribuir a mejorar la calidad de la práctica médica relacionada con la salud de los trabajadores y colaborar con los sanitarios de cualquier especialidad que tengan que hacer frente a este problema de salud y requieran del apoyo o del asesoramiento en temas como el que ocupa a este texto y que se incluyen en un marco legislativo complejo al que el médico del trabajo se enfrenta cada día.

El manual establece unas pautas de orientación en el ámbito laboral para el manejo de trabajadores con cefalea, al valorar conceptos tan importantes como la aptitud de los trabajadores, el concepto de trabajador especialmente sensible o la cefalea como indicador sanitario en riesgos concretos laborales o en patologías emergentes en el mundo del trabajo.

Se aporta como novedad una exhaustiva revisión de la jurisprudencia existente en España desde 1984 y sus distintas visiones conceptuales en función de las instancias judiciales revisadas, los diagnósticos que motivan las demandas o reclamaciones, las comunidades autónomas de donde proceden, los fallos judiciales y el enfoque de los informes periciales.

Cuando los trámites administrativos previos realizados por los afectados, no tienen el resultado que las personas buscan, se acaba recurriendo a la vía judicial, con el coste social y económico que ello implica". Según los autores del manual, no existe jurisprudencia o doctrina española en cefalea y migraña antes de 1988, a partir de ese año comenzó a generarse de forma paulatina y desde 1989 hasta la actualidad, se aprecia un incremento exponencial del número de sentencias, a expensas básicamente de los tribunales de lo social –que acumulan el 90 por ciento de la jurisprudencia en este tema-. Las causas fundamentales que motivan las demandas son las reclamaciones de incapacidad en cualquiera de sus grados, las revisiones en el grado de incapacidad, las minusvalías, las modificaciones en las condiciones de trabajo y, en menor proporción, los despidos improcedentes y los accidentes laborales.

Es la primera vez que se presenta un trabajo de estas características y los integrantes de este grupo y autores del manual pretenden con él iniciar una serie de revisiones profundas en otras patologías o enfermedades con implicaciones neurológicas de relevancia en el mundo del trabajo y en la salud pública en general.

PROGRAMA DE PREMIOS PARA EL CURSO 2009

A.- PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LAS ILLES BALEARS

La Real Academia de Medicina de las Illes Balears abre Concurso para conceder durante el año 2009, el Premio de esta Real Academia, de título de Académico correspondiente y 1.000 €, al autor del mejor trabajo presentado sobre un tema de medicina o cirugía en cualquiera de sus especialidades.

B.- PREMIOS PATROCINADOS

Asimismo, la Real Academia de Medicina de las Illes Balears convoca, en colaboración, los siguientes premios dotados de 1.500 € y un diploma acreditativo.

Premio Dr. Francisco Medina Martí. Pediatría.

Premio Dr. Ramón Rotger Moner. Cirugía y especialidades quirúrgicas.

Premio Mutua Balear. Seguridad e Higiene en el Trabajo.

Premio Fundació MAPFRE. Patología traumática.

Premio Metges Rosselló. Reumatología.

Premio TIRME. Salud medioambiental.

Premio Fundació Mateu Orfila. A la trayectoria de un profesional de la salud.

Premio "Sa Nostra", Caixa de Balears. Estudio histórico sanitario sobre las Illes Balears.

Premio Oxidoc. Medicina de urgencias.

Premio USP. Clínica Palmplanas. Medicina y especialidades médicas.

Premio Dr. Emili Darder. Higiene y Salud pública.

Premio Centre d'Anàlisis Biològiques. Laboratorio clínico.

La concesión de estos premios se registrará por las siguientes:

BASES

1. El Premio *Fundació Mateu Orfila* se concederá a un profesional sanitario seleccionado entre los currículos profesionales propuestos por los Colegios Oficiales de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears, que tengan relación con las ciencias de la salud. Las propuestas y curriculumms deberán remitirse antes del 31 de Octubre de 2009.

2. A los otros premios podrán concursar doctores o licenciados en medicina y cirugía o en ciencias afines, de la Unión Europea. Los aspirantes deberán remitir sus trabajos antes del 31 de Octubre del año en curso. **Los patrocinadores podrán divulgar las bases del concurso de cada uno de los premios en los medios de comunicación que consideren oportuno.**

3. Los trabajos que opten a los premios deberán ser originales e inéditos, no siendo aceptados aquellos que en el momento de la adjudicación hayan sido total o parcialmente publicados.

4. Los trabajos estarán escritos mediante programa Word o WordPerfect de tratamiento de textos, a espacio y medio. La extensión de los originales será de un mínimo de 20 hojas y un máximo de 50 hojas DIN A4 por una sola cara, incluyendo en el texto bibliografía o referencias documentales, además de iconografía complementaria..

5. Los originales (cuatro copias impresas y un disquete), redactados en lengua catalana o castellana, serán remitidos a la Secretaria General de la Real Academia de Medicina de las Illes Balears (Calle de Can Campaner, 4, bajos. 07003 Palma de Mallorca) bajo sistema de lema y plica, sin firma del autor o autores, cuya identificación, dirección y teléfono deberán figurar en un sobre cerrado, a su vez identificado con el mismo lema del trabajo original. Junto al lema, en el trabajo figurará claramente el nombre del premio al que se concurre. En aquellos casos que la Real Academia estime conveniente, por el contenido del trabajo, podrá reasignarse a optar al premio más afín.

6. Los premios se votarán en sesión de gobierno extraordinaria de la Real Academia, previo informe de la Sección correspondiente. **En los premios patrocinados, un representante designado por el patrocinador podrá participar, con voz pero sin voto, en las deliberaciones de la Sección de evaluación.**

7. El fallo del concurso será inapelable y se hará público a través de rueda de prensa con los medios de comunicación locales. Igualmente será comunicado oficialmente al primer autor de los trabajos premiados. La entrega de los premios tendrá lugar en la Solemne Sesión inaugural del próximo Curso Académico de 2010. **El Secretario general de la Real Academia reflejara en la memoria anual una semblanza del patrocinador.**

8. En caso de que el trabajo galardonado con el Premio de la Real Academia fuese de más de un autor, el título de Académico correspondiente sólo será otorgado, obligatoriamente, al primer firmante.

9. Los trabajos premiados quedarán en propiedad de la Real Academia de Medicina de las Illes Balears, que podrá publicarlos en su revista de Medicina Balear, en cuyo caso se podrá solicitar a los autores las correcciones necesarias con el fin de adaptarlos a las características de dicha publicación.

10. Los premios no podrán dividirse, pero podrán ser declarados desiertos, en cuyo caso la cuantía de los premios patrocinados se destinará a becas concedidas por un concurso convocado a tal fin, que se publicará en los medios de comunicación y la pagina web de la Real Acadèmia.

11. La participación en el presente concurso implica la aceptación total de las bases de esta convocatoria, cuya interpretación será exclusiva de esta Real Academia.

El secretario general
Bartolomé Anguera Sansó

El Presidente
Alfonso Ballesteros Fernández

Palma de Mallorca, 27 de Enero de 2009

NORMES DE PUBLICACIÓ a *Medicina Balear*

1. *Medicina Balear*, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, publica treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears.

2. Tots els manuscrits són objecte de revisió anònima per al menys dos experts externs. La recepció es comunicarà tot d'una al primer signant, que haurà d'esperar entre tres i cinc mesos per rebre les revisions. Previsiblement els autors hauran d'esperar uns vuit mesos per a veure publicats dels articles acceptats. En cas de no ésser acceptat, l'original es retornarà a petició de l'autor.

3. Els manuscrits s'han de redactar seguint les recomanacions del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Mèdiques (N Engl J Med 1997; 336: 309-315 o Med Clin (Barc) 1997; 109: 756-763, disponibles a <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq.htm> i ajustar-se a les següents indicacions (els autors poden, a més, consultar el manual d'estil Medicina Clínica. Manual de estilo: publicaciones biomédicas. Barcelona: Doyma, 1993):

Fonamentalment, la revista consta de les següents seccions:

ORIGINALS: Treballs relacionats amb les ciències de la salut, en les seves branques clínica i d'investigació. L'extensió màxima recomanada és de 12 fulls, de 30 línies, 60-70 pulsacions, i s'admetran fins a sis figures i sis taules. S'inclouran un màxim de 25 referències bibliogràfiques. És aconsellable que els autors no superin el nombre de sis.

Cal incloure el títol, paraules clau i resum estructurat en castellà i anglès, d'aproximadament 250 paraules, amb les paraules clau del MeSH.

Tindran preferència els treballs que hagin estat motiu de comunicació a la Reial Acadèmia o hagin rebut algun dels premis que anualment convoca la Corporació.

El Consell editorial podrà encarregar editorials sobre temes d'especial transcendència i actualitat, així com qüestions importants de la vida acadèmica o de la dinàmica de la medicina balear. Hauran de tenir una extensió de tres a cinc fulls i un màxim de dos signants.

REVISIONS: Seran publicats articles d'actualització o divulgació. Podran ésser encarregats pel Comitè de redacció. Tindran una extensió de cinc a 12 fulls de 30 línies, 60-70 pulsacions, i s'admetran fins a sis figures i sis taules. S'inclouran un màxim de 50 referències bibliogràfiques i els signants no seran més de tres.

Cal incloure el títol, paraules clau i resum estructurat en castellà i anglès, d'aproximadament 250 paraules, amb les paraules clau del MeSH.

CARTES AL DIRECTOR: Aquesta secció pretén incloure de manera prioritària observacions i aportacions d'opinió formalment acceptables sobre temes publicats recentment a la revista i també notes clíniques o experiències que puguin ésser resumides en un text curt i tinguin un valor sobresortint. L'extensió màxima serà de 60 línies, de 60 a 70 pulsacions i s'admetrà una figura i una taula. El número de signants no ha d'excedir de quatre i les referències bibliogràfiques no superaran les deu. Cal incloure el títol i les paraules clau en anglès d'acord amb el MeSH.

La revista estarà composta també d'altres seccions (vida acadèmica, recensions de llibres etc.) el contingut de les quals dependrà exclusivament del Consell editorial.

PRESENTACIÓ I ESTRUCTURA DELS TREBALLS

Els treballs hauran d'ésser tramesos per triplicat a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears – Sr. Director de *Medicina Balear* -, Carrer de Can Campaner, 4. 07003-Palma de Mallorca, acompanyats d'una carta de presentació que indiqui: 1) La secció de la revista on es desitja publicar el treball; 2) Declaració de que l'article és original; 3) Declaració que tots els signants reuneixen les condicions d'autoria i han aprovat el text original. En aquesta carta s'indicarà el nom, llinatges i adreça de l'autor responsable de la correspondència. El treball serà també remès en disquet informàtic, tot especificant el nom de l'arxiu i el programa de processament de texts emprat.

Els treballs es faran sempre sobre fulls DIN A4 (212 per 297 mm), mecanografiats o impresos a espai i mig i amb numeració correlativa en l'angle superior dret.

Els treballs seran lliurats i publicats en llengua catalana o castellana.

Caldrà que la redacció dels escrits sigui clara, concisa i només seran utilitzades sigles quan el seu significat hagi estat aclarit prèviament en el text.

Cada part del treball haurà d'iniciar una nova pàgina, en l'ordre següent:

1. A la primera plana de l'article s'indicaran les dades següents: a) títol de l'article; b) nom i llinatges dels autors; nom i adreça completa del centre de treball; c) llista de tres a deu paraules clau del text; d) direcció per a la correspondència.

2. Els treballs hauran d'ésser dividits clarament en apartats, segons l'esquema següent:

En els originals: Resum, Introducció, Material (o Pacients, o Subjectes) i Mètode, Resultats, Discussió i Bibliografia.

En les Notes Clíniques de les cartes al director: Introducció, Cas clínic, Comentaris i Bibliografia.

a.- Resum: Explicarà molt breument els objectius i els resultats del treball, amb una extensió màxima de 150 paraules. No inclourà dades que no es trobin dintre del text.

b.- Introducció: Serà tan breu com sia possible. Situarà el tema del treball i explicarà el motiu i l'objectiu que es pretén.

c.- Material (o Pacients, o Subjectes) i Mètode: Donarà totes les dades necessàries de l'estructura del treball a fi que aquest pugui ésser reproduït exactament.

d.- Resultats: Donarà les observacions efectuades sense interpretar-les i sense repetir les dades de les taules o les figures.

e.- Discussió: Comentarà els resultats i els compararà, si procedeix, amb els obtinguts en altres treballs previs.

f.- Bibliografia: Tots els treballs científics han d'anar acompanyats de la bibliografia corresponent, que figurarà al final de l'article. Se presentaran segons l'ordre d'aparició en el text amb la corresponent numeració correlativa. De les cites bibliogràfiques caldrà que en sigui feta referència en el text, on s'identificaran de manera successiva en xifres aràbigues volades. Les citacions s'hauran d'ajustar a les normes internacionals, de manera que el nom de les revistes caldrà que sigui abreujat d'acord amb l'estil utilitzat en l'Index Medicus: consultar la "List of Journals Indexed" que inclou tots els anys el número de gener de l'Index Medicus, també disponible a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>

A continuació es transcriuen uns exemples de formats de cites bibliogràfiques:

Revista

Article ordinari: Relacionar tots els autors si són sis o menys; si són set o més, relacionar els sis primers i afegir l'expressió et al. després d'una coma. Sedeño M, Mascaró M, Franco E, Girona E. Serotipaje del virus de la hepatitis C en Balears. *Medicina Balear* 2000; 15: 20-24.

Article corporatiu

Grupo de Trabajo DUP España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (IV). Los fármacos utilizados durante la lactancia. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 726-30.

No s'indica el nom de l'autor

El VII Congreso Nacional de Reales Academias de Medicina [editorial]. *Medicina Balear* 2000; 15: 69-70.

Indicació del tipus d'article

Cárdenes M, Artiles J, Arkuch A, Suárez S. Hipotermia asociada a eritromicina [carta]. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 715-6

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987; 35: 475^a.

Treball en premsa

González JA, Bueno E, Panizo C. Estudio de la reacción antígeno-anticuerpo en enfermedades. *Med Clin (Barc)*. En prensa 2002.

Llibres i altres monografies

Autor(s) personal(s)

Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez C. Diferencias y desigualdades en salud en España. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1994

Director(s) i compilador(s) d'edició com a autors

Martínez-Navarro F, Anto JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, editors. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998.

Capítol de llibre

Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology of the study of drugs. In: Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, editors. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. Cincinnati (OH): Harvey Whitney Books Company; 1991.p. 2-17.

Ponències publicades

Sanz-Aguado MA. La epidemiología y la estadística. En: Sánchez-Cantalejo E, editor. Libro de Ponencias del V Encuentro Marcelino Pascua; 1995 Jun 16; Granada, España. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996. P. 35-44.

Tesis doctorals

Guijarro JA. Contribución a la bioclimatología de Baleares [tesis doctoral]. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 1986.

Article de diari

Nau JY. Une équipe française découvre chez la souris une hormone impliquée dans le métabolisme du fer. *Le Monde* 2002 Abr 5; p. 7 (col. 1-4).

Material legal

Ley de Prevención de Riesgos Laborales. L. No. 31 (Nov. 8, 1995).

Arxiu d'ordinador

EPISAME [programa informàtic]. Versió Macintosh. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad / Universidad Nacional de Educación a Distancia; 1998. 15.

Pàgina a Internet

Departamento de Histología. Universidad de Granada. Buscador de revistas médicas en Internet [accedit 1998 Nov 3] disponible a URL: <http://www.histolii.gr/>

Article de revista en format electrònic

Berger A, Smith R. New technologies in medicine and medical journals. *BMJ* [edició electrònica] 1999 [citat 14 gener 2000]; 319. Disponible a URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/319/7220/0>

FIGURES: D'una mida màxima de 9 per 12 cm., caldrà que siguin de bona qualitat i ben contrastades. Contràriament, seran rebutjades. Les fotografies aniran numerades al dors amb una etiqueta adhesiva, senyalant la part superior el títol del treball i el primer signant, així com el número de fotografia. Els peus de les figures aniran mecanografiats en un full a part.

TAULES: Seran mecanografiades en fulls independents i aniran mecanografiades en xifres romanes. Si una taula ocupa més d'una plana caldrà repetir les encapçalaments en el segon full. La revista admetrà taules que ocupin un màxim d'una plana d'aquesta.

4. El Comitè de redacció acusarà recepció dels treballs tramesos i informarà sobre la seva acceptació.

El Comitè de redacció podrà suggerir modificacions en el text quan les cregui necessàries, així com refusar la publicació dels treballs que cregui que no s'adapten als objectius de la revista. *Medicina Balear* es reserva el dret d'introduir modificacions semàntiques i de sintaxi en el manuscrit en vistes a una millor comprensió del text, sense que això suposi un canvi del seu contingut intel·lectual.

El primer signant de l'article rebrà unes proves impreses per a la seva correcció que procurarà retornar a la redacció abans de 48 hores. No seran admeses correccions sintàctiques o d'estil.

Els judicis i opinions expressats en els articles publicats a la revista són exclusivament responsabilitat de l'autor. L'equip de direcció declina qualsevol responsabilitat sobre el material publicat. Ni l'equip de direcció ni la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears garanteixen o recolzen cap producte anunciat a la revista ni garanteixen les afirmacions dels anunciants.

■ ■ | Siempre,
estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

asisa *vida*

ASISA 
Somos médicos

asisa Baleares Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: jvillar@asisa.es

asisa contrata 901 10 10 10 | asisa informa 902 010 010 | asisa.informacion@asisa.es · www.asisa.es

TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas de la primera tarjeta "Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos: servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en www.bancamarch.es o llamando al teléfono 901 111 000

Más de **80 años** a tu servicio | **TRADICIÓN DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**