revista de la REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM 11 - N.º 3 - SETEMBRE /DESEMBRE - 1996

NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

1r Els originals mecanografiats a doble espai i sense esmenes s'enviaran a la Redacció de la Revista per triplicat. Hi figuraran els noms i cognoms dels autors, el centre o lloc de treball i l'adreça postal pertinent.

2n Segons el contingut, els treballs admesos es publicaran en alguna de les seccions següents: Articles, Originals d'Investigació i Cartes al Director. En la secció d'Articles es publicaran les conferències magistrals o els treballs d'interès científic general. Originals d'Investigació són els treballs concrets, notables per llur interès i novetat. Cartes al Director són breus comunicacions científiques o primícies de resultats.

3r Els articles podran tenir una extensió màxima de 16 folls DIN A-4, mecanografiats a doble espai, inclouran un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès. La bibliografia es citarà amb l'ordre següent: autor o autors (cognoms i inicials dels noms), títol del treball, nom de la revista, volum, pàgines inicial i final i any de publicació.

4t Els Originals d'Investigació estaran redactats en català o castellà, tindran una extensió màxima de 16 folls DIN A-4, a doble espai, i comprendran els apartats següents: A) Introducció, B) Material i Mètodes, C) Resultats, D) Discussió o Conclusions. S'inclourà un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès.

5è Figures i Taules. S'admetran les necessàries però llur espai computarà en el de la totalitat del treball. Els peus de figura s'escriuran aparti amb identificació ben clara.

6è Les paraules «clau» del títol per a garatge de bancs de dades es seleccionaran i constaran subratllades al final del text.

NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

1º Los originales mecanografiados a doble espacio y sin enmiendas se remitirán a la Redacción de la Revista por triplicado. Deberán figurar los nombres y apellidos de los autores, el centro o lugar de trabajo y la dirección postal pertinente.

2º Según el contenido, los trabajos admitidos se ubicarán en alguna de las siguientes secciones: Artículos, Originales de Investigación y Cartas al Director. En la sección de Artículos se publicarán las conferencias magistrales o los trabajos de interés científico general. Originales de Investigación son los trabajos concretos, notables por su interés y novedad. Cartas al Director son breves comunicaciones científicas o primicias de resultados.

3º Los Artículos podrán tener una extensión máxima de 16 hojas DIN A-4, a doble espacio e incluirán un resumen en el idioma original y su traducción al inglés. La bibliografía se citará con el siguiente orden: autor o autores (apellidos e iniciales de nombres), título del trabajo, nombre de la revista, volumen, páginas inicial y final y año de publicación.

4º Los Originales de Investigación estarán redactados en catalán o castellano, tendrán una extensión máxima de 16 hojas DIN A-4, a doble espacio y comprenderán los siguientes apartados: A) Introducción, B) Material y Métodos, C) Resultados, D) Discusión y/o Conclusiones. Se incluirá un resumen en el idioma original y su traducción al inglés.

5º Figuras y Tablas. Se admitirán las necesarias pero se contará su espacio en el de la totalidad del trabajo. Los pies de figura se escribirán aparte, con identificación bien clara.

6º Las palabras «clave» del título para guía de los bancos de datos se seleccionarán y constarán subrayadas al final del texto.

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM ONZÈ - N.º 3 TERCER QUATRIMESTRE, 1996

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

PRESIDENT: Josep Laporte i Salas
VICE-PRESIDENT: Josep A. Salvà i Miquel
SECRETARI GENERAL: Joaquim Tornos i Solano
VICE-SECRETARI: Alfons Gregorich i Servat
TRESORER: Josep Sèculi i Brillas
BIBLIOTECARI: Jacint Corbella i Corbella
VOCALS: Josep Esteve i Soler
Jordi Sans i Sabrafen
Jordi Gras i Riera
ARXIVER: Josep M. Massons i Esplugas
PRESIDENT D'HONOR: Belarmino Rodríguez i Arias

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

DIRECTOR: Francisco García de Valdecasas i Santamaría
SUB-DIRECTOR: Santiago Vidal i Sivilla
SECRETARI: Francisco Climent i Montoliu
CONSELLERS: Moisès Broggi i Vallès
Josep M.ª Calbet i Camarasa
Antoni Caralps i Riera
Manuel Carreras i Roca
Jacint Corbella i Corbella
Rafael Esteve de Miguel
Joan Gibert i Queraltó
Josep M. Massons i Esplugas
Domingo Ruano i Gil
Jordi Sans i Sabrafen
Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Carme, 47 - 08001 Barcelona

PROPÒSITS EDITORIALS

Fonamentalment, el contingut de la Revista reflectirà les sessions, comunicacions i demés activitats científiques de la Reial Acadèmia. Tanmateix, les seves pàgines estaran obertes als treballs de col·laboració informats favorablement pel consell de redacció.

La publicació de la Revista serà cuatrimestral i el seu contingut es distribuirà en les seccions següents:

1) Articles.- En general es publicaran en aquesta secció les conferències pronunciades per acadèmics numeraris o corresponents o per personalitats sobresortints especialment invitades.

2) Originals d'Investigació.- En aquesta secció s'inclouran treballs originals d'investigació, notables per llur interès i novetat i estructurats com s'indica en les normes d'admissió.

3) Cartes al Director.- Seran comunicacions breus que aportin alguna investigació inicial, primícies de resultats o experiències personals en algun camp concret.

4) Temes d'Actualitat.

5) Notícies Acadèmiques.

6) Relació de publicacions i llibres rebuts.

PROPOSITOS EDITORIALES

Fundamentalmente, el contenido de la Revista será reflejo de las sesiones, comunicaciones y demás actividades científicas de la Real Academia. Sus páginas estarán abiertas también a los trabajos de colaboración favorablemente informados por el consejo de redacción.

La publicación de la Revista será cuatrimestral y su contenido se distribuirá en las siguientes secciones:

1) Artículos.- En general se publicarán en esta sección las conferencias pronunciadas por académicos de número o correspondientes o por personalidades relevantes especialmente invitadas.

2) Originales de Investigación.- Se incluirán en esta sección trabajos originales de investigación, notables por su interés y novedad y estructurados como se indica en las normas de admisión.

3) Cartas al Director.- Serán comunicaciones breves que aporten alguna investigación inicial, primicias de resultados o experiencias personales en algún campo concreto.

4) Temas de Actualidad.

5) Noticies Académicas.

6) Relación de publicaciones y libros recibidos.

... DESPUÉS DE ONCE AÑOS

Quiero tomarme la libertad –aunque como Físico no puedo creer en ella, las leyes del Universo macro y microcósmicas, y por supuesto el genoma que forma parte de ellas, hablan por si solas– como Secretario de la revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya y después de once años de ininterrumpida existencia el dedicar públicamente un profundo y sentido ADIOS a los que han sido hasta ahora Director y Sub-Director, Profesores, Drs. Francisco García de Valdecasas Santamaría y Santiago Vidal Sivilla.

Los dos se han despedido, explicándome sus razones que las comprendo aunque me duelan, y que no podrían ser de otra manera en un Físico como yo, al considerarlas pura y lógicamente como causas termodinámicas.

A los dos queridos amigos y compañeros de la Revista os diré que modulado el rigor y la meticulosidad con vosotros, y los tres juntos hemos demostrado con nuestros aciertos, y por que no, también con nuestros errores, un leal y total desprendimiento hacia nuestra estimada y prestigiosa Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya mediante el desinteresado esfuerzo de dedicación a su ya entrada en años Revista.

Termino deseando a los que nos sucedan iguales o mayores éxitos con la Revista y si esto es posible, igual interés e ilusión que nosotros hemos puesto en ella, y a vosotros queridos compañeros, hasta siempre...

F.C.M.

ARTICLES

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y SU VALOR PREVENTIVO

Ramón Segura

Catedrático de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Los ácidos grasos constituyen un grupo de sustancias muy complejo, integrado por más de cien compuestos distintos, cada uno de los cuales posee sus particulares características físico-químicas y biológicas. A medida que se ha avanzado en el conocimiento científico del papel que desempeñan los lípidos en el funcionamiento normal y, en su caso, en el asociado a distintos tipos de patología, se ha puesto de manifiesto que cada ácido graso posee su propia "personalidad" biológica y que, junto a características generales que comparte con los demás componentes, influye selectivamente sobre distintos procesos y funciones.

Los ácidos grasos saturados, algunos de los cuales (como el ácido palmítico o el ácido esteárico) son sintetizados por nuestro organismo, constituyen una excelente fuente de energía, que permite mantener a buen ritmo el funcionamiento de nuestro organismo. Sin embargo, desde el punto de vista estructural y metabólico, este tipo de compuestos presentan algunas características que los hacen poco "recomendables" cuando su proporción en la dieta sobrepasa un cierto valor.

Los ácidos grasos "insaturados" presentan características físicas, químicas y biológicas notablemente distintas de las de los ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos poli-insaturados que presentan un enlace doble en la posición omega-6 (como el ácido linoleico) o en la posición omega-3 (como el ácido a-linolénico) no pueden ser sintetizados por nuestro organismo por lo que deben ser ingeridos, en cantidades adecuadas, con la dieta.

En función del grado de insaturación y de la configuración que, en torno a los enlaces dobles, muestran los ácidos grasos integrantes de los fosfolípidos que constituyen las membranas celulares, varía el grado de fluidez, o capacidad de desplazamiento lateral, de la correspondiente bicapa lipídica, lo que repercute sobre la configuración molecular que adoptan las proteínas implantadas sobre aquéllas. Algunas de estas proteínas (receptores, enzimas, etc...) desempeñan un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas y, por tanto, en el del colesterol y triglicéridos del plasma. Los ácidos grasos saturados tienden a reducir el ritmo con que son metabolizadas las lipoproteínas de baja y de muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente) por lo que no es de extrañar que las dietas ricas en grasa "saturada" comporten un incremento en la concentración de triglicéridos y, sobre todo, de colesterol

del plasma.

Por otra parte, los ácidos grasos participan, como mensajeros químicos, en la transmisión de señales entre las células o entre regiones de la misma célula. De manera particular, cabe resaltar el papel especialmente importante que desempeñan los ácidos grasos poli-insaturados de veinte átomos de carbono que actúan como precursores de un conjunto de sustancias, dotadas de una notable actividad biológica, y que agrupamos bajo la denominación genérica de "eicosanoides" (eicos = veinte, en relación con el número de átomos de carbono que poseen). Entre estos compuestos, podemos citar distintos tipos de Prostaglandinas, de Tromboxanos, de Leucotrienos, etc... que participan en numerosos y diversos procesos: desde la agregación de las plaquetas y la coagulación de la sangre (con sus repercusiones sobre el desarrollo de la degeneración ateromatosa) hasta la remodelación del hueso; desde la elaboración de la orina hasta la repuesta inflamatoria o alérgica, etc... Las acciones de los distintos tipos de eicosanoides varían en función de las características del correspondiente precursor siendo, en muchos aspectos, distintas para los derivados de la familia omega-3 de las que muestran los derivados de la familia omega-6.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y METABOLISMO LIPOPROTEICO

Los ácidos grasos pueden ser considerados como la "fuerza motriz" del metabolismo lipídico. Sin ácidos grasos no se pueden formar ni triglicéridos ni ésteres de colesterol, la principal razón de ser de las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja densidad, respectivamente. La cantidad de triglicéridos sintetizados por la célula hepática, donde nacen las VLDL, y por el enterocito, lugar de origen de los quilomicrones, depende de la cuantía y tipo de ácidos grasos disponibles en cada caso. Los ácidos grasos saturados tienden a incrementar la concentración de triglicéridos (y de VLDL) del plasma mientras que los ácidos grasos poli-insaturados, especialmente los de la clase o familia omega-3, favorecen los procesos que determinan una reducción en la concentración de este tipo de compuestos en el plasma.

La capacidad de los ácidos grasos del tipo omega-3, para reducir los niveles de triglicéridos circulantes, es realmente notable y se manifiesta en un tiempo relativamente corto. La ingesta de aceite de pescado, rico en ácido eicosapentaenoico ($C_{20:5}$ n-3) y en ácido docosahexaenoico ($C_{22:6}$ n-3), va seguida, a las pocas semanas de una dieta enriquecida en este tipo de ácidos grasos, de una significativa reducción en la concentración de triglicéridos del plasma, en los individuos normales, y de una marcada caída de los mismos, en los sujetos afectos de hipertrigliceridemia.

Dado el interés que la acción hipolipidemiante de este tipo de compuestos posee como posible medida terapeútica en los pacientes con hipertrigliceridemia, PHILLIPSON y asociados han estudiado el efecto de los ácidos grasos

del tipo omega-3 en individuos afectos de distintos tipos de hiperlipidemia asociados, fundamentalmente, a incrementos en la concentración de triglicéridos del plasma.

Los pacientes con hiperlipidemia del tipo IIb, caracterizada por un incremento tanto en la concentración de VLDL como de LDL, muestran una reducción espectacular en la concentración de triglicéridos y marcada, aunque de menor cuantía, en la de colesterol del plasma, tras solamente cuatro semanas de seguir una dieta rica en aceite de pescado. La concentración de triglicéridos que, en los individuos estudiados por PHILLIPSON y cols, mostraba, cuando los sujetos seguían su dieta habitual, unos valores dos veces y media por encima del máximo tolerable, se redujo hasta cifras normales tras cuatro semanas de un aporte incrementado de ácidos grasos de la familia omega-3 mientras que se mantuvo sensiblemente por encima de los valores normales máximos, a pesar de haber disminuído un 30% respecto a los iniciales, cuando los pacientes siguieron una rica en aceite vegetal (una mezcla de aceite de maíz y de aceite de cártamo) (Tabla I).

Incluso en los casos en los que los sujetos muestran la presencia de quilomicrones, como es el de los pacientes con hiperlipoproteinemia del tipo V, la hiperlipidemia (y quilomicronemia) que aparece después de comer se ve notablemente reducida cuando la dieta contiene una adecuada cantidad de ácidos grasos del tipo omega-3 (GOODNIGHT y cols) indicando que la tolerancia a la grasa mejora sensiblemente por efecto de dicho tipo de compuestos.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ATEROGENESIS

Los estudios de carácter epidemiológico han puesto de manifiesto la existencia de una relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos del tipo omega-3 (n-3) y la incidencia de enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente de infarto de miocardio. El efecto "protector" de los ácidos grasos del tipo omega-3 podría ser atribuído al menos en parte, a la menor extensión y gravedad que alcanzan las lesiones ateromatosas en los individuos que complementan su dieta con este tipo de compuestos.

La compresión de los efectos que ejercen los ácidos grasos del tipo ome-

Tabla I. *CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN DE LOS LÍPIDOS DEL PLASMA EN PACIENTES CON HIPERLIPOPROTEINEMIA DEL TIPO II TRAS SEGUIR TRES TIPOS DISTINTOS DE DIETA*

Lípidos (mg/dl)	Control	Dieta a. vegetal	Dieta a. pescado
Triglicéridos	374±105	258±72	137±26
Colesterol-VLDL	80±22	46±18	18±6
Colesterol-LDL	173±25	149±16	156±19
Colesterol-HDL	36±4.8	56±9	64±11
Colesterol total	285±8	235±6	199±12

ga-3 sobre el desarrollo del proceso aterosclerótico se ha basado, en gran medida, en su impacto sobre la cantidad y tipo de eicosanoides generados en su presencia. Por otra parte, los ácidos grasos del tipo omega-3 reducen, como se ha visto en el apartado anterior, los niveles de triglicéridos y de colesterol del plasma así como el grado de incidencia de otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial. Sin embargo, estas acciones no permiten explicar la totalidad del efecto protector, antiaterogénico, de, los ácidos grasos omega-3 ni su impacto sobre determinados procesos, claves en el desarrollo de la placa de ateroma, los cuales son independientes de sus efectos sobre la síntesis de eicosanoides y de su influencia sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas del plasma.

Para la formación de la placa de ateroma se requiere, en una primera fase, la **adhesión de leucocitos a la superficie del endotelio vascular** y, acto seguido, su migración a través del mismo. Para la realización de estos procesos se requiere la presencia de móleculas específicas que determinan la adhesión de los leucocitos sobre la célula endotelial (conocidas como VCAM-1 -"vascular cell adhesion molecule-1", ICAM-1 "intercellular adhesion molecule-1" y selectina-E) dotadas de la capacidad de interaccionar con "ligandos", o zonas específicas de unión, ubicados en la superficie de la membrana de los leucocitos. Por otra parte, se requiere también la participación de sustancias de carácter quimiotáctico para los monocitos y de la Interleuquina-8 (IL-8) responsables de atraer a las células que, más tarde, actuarán como macrófagos en la pared celular, hacia la superficie intravascular de la capa endotelial.

Estos distintos procesos están modulados por el tipo de ácido graso contenido en los fosfolípidos que integran la membrana de la célula endotelial . DeCATERINA y LIBBY han demostrado que la incubación de células de endotelio vascular (obtenidas a partir de fragmentos de vena safena utilizados para la realización de un "by-pass" coronario) con distintos tipos de ácidos grasos comportan variaciones importantes en el grado de respuesta a la estimulación con diversos tipos de citoquinas (como la Interleuquina-1) que participan en la génesis y el desarrollo de las lesiones ateromatosas. La naturaleza del ácido graso presente en la membrana celular condiciona el grado de expresión de las moléculas que determinan la adhesión de los leucocitos sobre la capa endotelial así como el de las moléculas, segregadas por el endotelio vascular, reponsables del reclutamiento de los leucocitos hacia la zona lesionada y del grado de amplificación local con que se produce la respuesta proliferativa.

A medida que se incrementa la proporción de ácidos grasos de la familia omega-3, fundamentalmente de ácido docosahexaenoico (DHA) y disminuye la de los ácidos de la familia omega-6, se reduce la expresión del factor de adhesión (VCAM-1) así como la de la proteína Selectina-E. El tiempo de incubación necesario para conseguir (en los experimentos "in vitro") que los distintos ácidos grasos, añadidos al medio de cultivo, manifiesten su efecto sugiere que la acción de los mismos no es in-

mediata sino que, como ha sido observado en otros experimentos, requiere su incorporación a los fosfolípidos integrantes de la correspondiente membrana celular (Tabla II). En cualquier caso, es interesante señalar que la concentración de ácido graso necesario para conseguir los mencionados efectos se halla dentro del rango de valores que pueden alcanzarse, en condiciones fisiológicas, tras la administración "in vivo".

El mecanismo por medio del cual el ácido docosahexaenoico (DHA) ejerce su acción dista de ser totalmente aclarado. En un trabajo reciente (KHAN y asociados) se ha demostrado que algunos ácidos grasos poli-insaturados pueden regular de forma selectiva, por medio de procesos de oxido-reducción, la expresión, por parte de las células del endotelio vascular, del gen que controla la síntesis del factor de adhesión de los leucocitos a la pared vascular. Al parecer, el ácido linoleico y, su derivado, el ácido araquidónico, pertenecientes ambos a la familia omega-6, inducirían la expresión de dicho factor, incluso en ausencia de citoquinas estimulantes. Cabe pensar que la sustitución de dichos ácidos grasos por los de la familia omega-3, particularmente por el ácido docosahexaenoico (DHA) daría lugar a una reducción en la cantidad de factor de adhesión sintetizado en estas circunstancias.

Es interesante señalar que el ácido docosahexaenoico (DHA) es, con mucho, el ácido graso de la familia omega-3 más efectivo en su capacidad para inhibir la expresión del factor de adhesión de los leucocitos por parte de la superficie endotelial. No obstante, el ácido eicosapentaenoico potencia la acción del anterior, cuando se halla presente a concentraciones que, por sí mismas, son ineficaces para inhibir la expresión de dicho factor.

Uno de los aspectos más importantes, implicados en el desarrollo del proceso aterosclerótico, lo constituye la **proliferación de las células de músculo liso de la pared vascular**. SHIINA y cols han observado que esta proliferación se reduce, y puede llegar a ser totalmente inhibida, por los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), pertenecientes a la familia n-3, pero no por los ácidos grasos

Tabla II. *EXPRESIÓN DE VCAM-1 Y DE SELECTINA-E, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO. TRAS ESTIMULACIÓN CON INTERLEUQUINA, EN PRESENCIA Y EN AUSENCIA DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA)*

Tiempo de incubación (horas)	VCAM-1		SELECTINA-E	
	Control	DHA	Control	DHA
0	4±5	5±5	1±2	1±2
2	15±3	10±3	396±20	205±18
6	302±12	140±10	770±42	402±36
22	296±25	100±10	435±50	230±15

poli-insaturados pertenecientes a la familia n-6.

La acción de los ácidos grasos de la familia n-3 es debida a su capacidad de modular la transducción de las señales que actúan estimulando el crecimiento celular, fundamentalmente el denominado factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Determinando el grado de captación de Timidina marcada, como índice de la intensidad de síntesis de ADN y, por tanto, del ritmo de proliferación celular, TERANO, SHIINA y TAMURA han comprobado que las céulas del musculo liso, aisladas de la pared vascular de la rata y cultivadas en un medio adecuado, muestran una importante reducción en el grado de proliferación celular (inducida por la adición del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) tras su incubación en presencia de triglicéridos constituidos por ácido eicosapentaenoico o por ácido docosahexaenoico. En ausencia de los mencionados ácidos grasos, la adición del factor de crecimiento al medio de cultivo dio lugar a un incremento del orden de 10 a 20 veces, sobre el valor basal, en la intensidad de síntesis de ADN mientras que, tras la incubación con este tipo de compuestos, el ritmo de síntesis de ADN se redujo hasta un 60%, en función de la cantidad de compuesto añadido al medio de cultivo. La incubación del mismo tipo de células en presencia de triglicéridos integrados por ácido linoleico o por ácido oleico no modificó, en absoluto, el efecto estimulante que, sobre la síntesis de ADN, ejerce el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Figura 1).

La acción del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA) incorporados a las membranas de las células de músculo liso en proporciones crecientes a medida

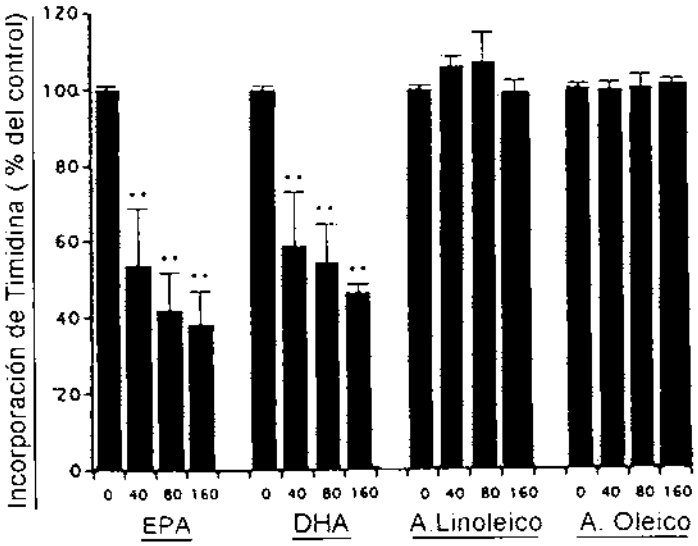

Figura 1. *Efecto de distintos ácidos grasos sobre la proliferación de las células del músculo liso inducida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.*

que se incrementa la concentración del correspondiente triglicérido en el medio de cultivo, tiene lugar probablemente como consecuencia de los cambios que provoca sobre el grado de fluidez de la bicapa lipídica. Esto determina que la interacción entre el factor de crecimiento y su correspondiente receptor, ubicado en la membrana celular, sea menos efectiva.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y FIBRILACIÓN VENTRICULAR

La fibrilación ventricular constituye una complicación muy frecuente en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Se estima que del 50 al 60% de las 500.000 muertes que se producen anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica, como consecuencia de un infarto de miocardio, obedecen a la aparición de fibrilación ventricular dentro de la primera hora subsiguiente a la presentación del accidente isquémico miocardio.

McLENNAN y cols han puesto de manifiesto que las ratas alimentadas con dietas ricas en ácidos grasos saturados o en ácidos grasos mono-insaturados (básicamente, ácido oléico) presentan, tras la inducción experimental de un infarto de miocardio, una elevada incidencia de fibrilación ventricular, mortal. En contraposición, los animales alimentados con una dieta rica en aceite de girasol (muy rico en ácido linoleico, perteneciente a la familia n-6) muestran una incidencia de fibrilación ventricular significativamente menor mientras que los alimentados con aceite de atún (con un abundante contenido en ácido eicosapentaenoico y en ácido docosahexaenoico, ambos pertenecientes a la familia n-3) no presentan alteración alguna del ritmo cardíaco, tras la inducción del infarto.

Recientemente (BILIMAN et al), se ha podido comprobar que la infusión endovenosa, inmediatamente antes del insulto isquémico, de una emulsión que contiene, fundamentalmente, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico evita la presentación de fibrilación ventricular en un 80% de los perros sometidos a ejercicio físico y, en el transcurso del cual, se les provocó un infarto de miocardio. Este hecho pone de manifiesto que el efecto antiarritmogénico de este tipo de ácidos grasos se produce de forma rápida y que el efecto protector del aceite de pescado es debido a su particular riqueza en ácidos grasos del tipo omega-3 y no a algún otro componente presente en el aceite administrado al animal.

El efecto anti-arritmogénico de los ácidos grasos de la familia omega-3 ha sido puesto de manifiesto, de una forma muy elegante, por KANG y LEAF en una serie de experimentos llevados a cabo en miocitos aislados de corazón de rata, de pocos días de edad, y estimulados por medio de distintos procedimientos y sustancias, capaces de inducir fibrilación ventricular en el corazón humano: compuestos de carácter adrenérgico (como el isoproterenol ISO), uabaína, elevadas concentraciones de calcio, etc... Dichos autores han podido comprobar que la adición de EPA o de DHA al líquido nutricio que baña a la célula miocárdica va se-

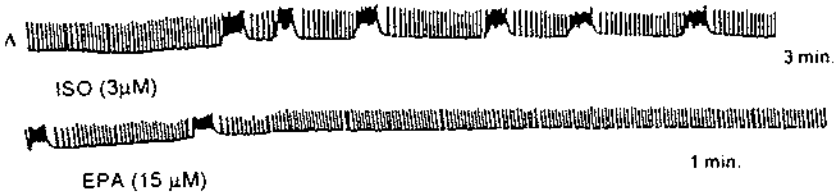

Figura 2. *Inducción de arritmias en miocitos, aislados de rata, por medio de Isoproterenol (ISO) y terminación de las mismas tras la perfusión con ácido eicosapentaenoico (EPA).*

guida, sistemáticamente, de una rápida terminación de la arritmia (Figura 2).

La acción anti-arritmogénica de los ácidos grasos de la familia omega-3 parece obedecer a su capacidad para reducir el grado de excitabilidad de la correspondiente célula. Como se puede comprobar en la figura 3, cuando el medio líquido que nutre al miocito no contiene ácidos grasos del tipo omega-3, la célula sigue el ritmo impuesto por el marcapaso eléctrico. En cambio, en presencia del ácido eicosapentaenoico (EPA) los miocitos dejan de responder al estímulo eléctrico y siguen un ritmo totalmente disociado del correspondiente al del "marcapaso". KANG, XIAO y LEAF han puesto de manifiesto que la adición de EPA o de DHA al líquido que baña a los miocitos va seguida de un alargamiento en la duración del período refractario. Nosotros hemos observado, en la rata, que el período refractario efectivo del ventrículo varía en función de la cantidad y proporción de ácidos grasos poli-insaturados presentes en la dieta lo que se refleja en cambios en la composición en ácidos grasos de los distintos fosfolípidos que integran la membrana de las células miocárdicas.

El efecto anti-arritmogénico de los ácidos grasos de la familia omega-3 no parece limitarse a los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) sino que también lo manifiesta el ácido a-linolénico precursor, en la línea biosintética, de los dos primeros. Los resultados obtenidos en dos estudios de prevención secundaria del infarto de miocardio ponen de manifiesto el efecto beneficioso, protector, que una mayor ingesta de ácido –linolénico puede tener sobre la función miocárdica. En uno de dichos estudios, correspondiente a la "Dieta mediterránea enriquecida

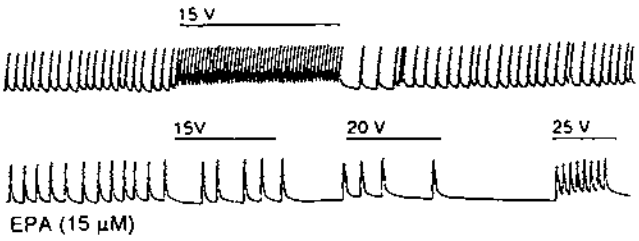

Figura 3. *Respuesta de los miocitos, aislados del corazón de rata, a la estimulación eléctrica en ausencia (trazo superior) y en presencia (trazo inferior) de a. eicosapentaenoico (EPA).*

con a-linolénico en la prevención secundaria de la enfermedad isquémica miocárdica" (LOGNERIL et al) se siguió la evolución de 605 varones que habían sufrido recientemente un infarto de miocardio. La mitad, aproximadamente, de los sujetos estudiados fueron asignados, de manera aleatoria, a un grupo "control", con la recomendación de seguir una dieta prudente, adecuada para reducir los valores de algunos de los factores de riesgo asociados a la enfermedad isquémica miocárdica; la otra mitad fue asignada al grupo "experimental", los integrantes del cual fueron instruídos convenientemente para modificar su dieta en el sentido de reducir al máximo posible la ingesta de carne vacuno, de sustituir la leche completa y los correspondientes derivados lácteos por leche descremada y de incrementar la ingesta de verduras y hortalizas, de legumbres, de cereales y de fruta. Como fuente complementaria de grasa se les suministró una margarina a base, fundamentalmente, de aceite de canola, con un contenido de un 10% en ácido a-linolénico.

Al cabo de pocos meses de iniciado el estudio, se pudo observar una reducción del 70% en la mortalidad total en el grupo "experimental" en comparación con la que mostró el grupo "control" debido, fundamentalmente, a una reducción en los fallecimientos provocados por accidentes vasculares coronarios. El distanciamiento o disociación entre la tasa de mortalidad global, así como la debida a problemas del sistema cardiovascular, entre ambos grupos se produjo transcurrido un período de tiempo muy breve desde el cambio en el tipo de dieta, en contraste con otros trabajos, orientados a reducir la concentración de colesterol en el plasma, en los cuales se requiere que transcurran varios años antes de poder apreciar diferencias entre el grupo "tratado" y el "no-tratado". Por otra parte, conviene notar que en el estudio llevado a cabo con una dieta suplementada con ácido a-linolénico no se observó ningún caso de muerte súbita, en contraste con el grupo control, en el cual se contabilizaron 8 casos de muerte por, supuestamente, fibrilación ventricular aguda.

COMPOSICIÓN DE LA MEMBRANA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina, con el consiguiente incremento en la concentración plasmática de la hormona (hipersinsulinemia), constituye una situación estrechamente vinculada con distintos tipos de patología como la obesidad (fundamentalmente aquélla que cursa con un patrón de distribución abdómino-visceral), la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, ciertos tipos de dislipemia, la diabetes mellitus no-dependiente de insulina, etc..., procesos que aceleran la degeneración de la capa interna de la pared arterial y acaban comprometiendo la circulación en distintos territorios del sistema vascular (básicamente la circulación coronaria, cerebral y renal). Habitualmente, la hiperinsulinemia asociada a la resistencia de la insulina acaba por provocar una insuficiencia del páncreas endocrino y desemboca en un cuadro más o menos grave de diabetes, situación que comporta un

riesgo tres veces mayor que padecer un infarto de miocardio que el que presenta la población en general (KANNEL et al.).

El músculo esquelético constituye el sistema celular más importante en el control de la hiperglucemia. Habida cuenta de las especiales características de la fibra muscular, en respuesta a la estimulación por la Insulina, y teniendo en consideración la cuantía de la masa muscular (que representa del 35 al 45% de la masa corporal total, en el hombre, y del 25 al 35% de la masa corporal total, en la mujer), no es de extrañar que los cambios o variaciones, inducidos por distintas circunstancias y factores, en la captación y utilización de la glucosa por el músculo esquelético tengan un gran impacto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y sobre los sistemas que regulan la homeostasis de la glucosa.

Los experimentos y observaciones llevados a cabo en animales, así como en humanos, han puesto de manifiesto que tanto la obesidad como la diabetes del adulto muestran un alto grado de correlación con la resistencia a la acción de la Insulina sobre las células del músculo esquelético. Si bien esta pérdida de sensibilidad de la fibra muscular se halla ampliamente documentada y parece un hecho bien establecido, el mecanismo por medio del cual se produce presenta todavía aspectos controvertidos y no totalmente aclarados.

De acuerdo con el denominado ciclo de la glucosa/ácidos grasos, propuesto por RANDLE y colaboradores, y teniendo en cuenta el efecto inhibidor que ejercen los ácidos grasos sobre los sistemas de almacenamiento de los hidratos de carbono, en forma de glucógeno, por la célula muscular, la ingesta de una dieta rica en grasa daría lugar a una reducción en el metabolismo intracelular de la glucosa y, en consecuencia, a una menor captación de la misma a partir del plasma, todo lo cual reflejaría un fallo en la acción de la Insulina sobre las células "periféricas". Sin embargo, el hecho de que la sensibilidad a la Insulina se afecte en función del tipo de ácido graso presente en la dieta sugiere que la causa de la posible intolerancia a la glucosa debe buscarse en procesos o mecanismos distintos al de la simple competencia en el metabolismo oxidativo.

Una alimentación rica en ácidos grasos saturados da lugar a la presencia de una elevada proporción de ácido palmítico, mirístico,... (ácidos grasos saturados) en los fosfolípidos de las membranas del músculo esquelético y, paralelamente, a un cierto grado de resistencia a la acción de la Insulina. En contraposición, la ingesta de ácidos grasos de la familia omega-3 va seguida de un incremento en la proporción de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA) (derivados pertenecientes a la misma familia) y a un incremento en la sensibilidad de la célula muscular a la Insulina.

STORLIEN y asociados han extendido a la especie humana las observaciones realizadas, previamente, en los animales de experimentación. Utilizando los niveles de Insulina en plasma, en situación de ayuno, como índice del grado de resistencia a la Insulina, han podido comprobar la existencia de una

correlación inversa entre el grado de instauración de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos de la membrana de las células constituyentes del músculo recto abdominal (en muestras obtenidas, por medio de biopsia, en el transcurso de una intervención quirúrgica en individuos con una glucemia normal) y el grado de resistencia a la Insulina mostrada por el individuo; es decir, cuanto mayor es la proporción de ácidos grasos poli-insaturados, fundamentalmente de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, presentes en la membrana de la célula muscular, mayor es la sensibilidad a la Insulina por parte del correspondiente sujeto (Figura 4).

Desde el punto de vista clínico, cabe mencionar la existencia de datos que indican que los grupos de población que ingieren grandes cantidades de ácidos grasos de la familia omega-3 (presentes en especial abundancia en ciertas microalgas y en el pescado graso), como los Inuit (esquimales) de Groenlandia o los Indios de Alaska, muestran una incidencia extremadamente baja de diabetes mellitus. Esto mismo permitiría explicar porque los escandinavos se hallen también relativamente protegidos frente a la diabetes del adulto. Por su parte, FESKENS, BOWLES y KOMHOUT, en un estudio llevado a cabo en individuos mayores de 65 años, han comprobado que los sujetos que ingieren pescado de manera regular presentan un menor riesgo de padecer diabetes que aquéllos que lo consumen solo ocasionalmente.

Durante los últimos años, y motivado por las recomendaciones hechas por los expertos en el campo de la prevención del infarto de miocardio y, en general, de la degeneración ateromatosa, se ha incrementado notablemente la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados de la familia omega-6, fundamentalmente de ácido linoleico (presente en especial abundancia en los aceites de girasol, de maíz,...) en detrimento de los, supuestamente más peligrosos, áci-

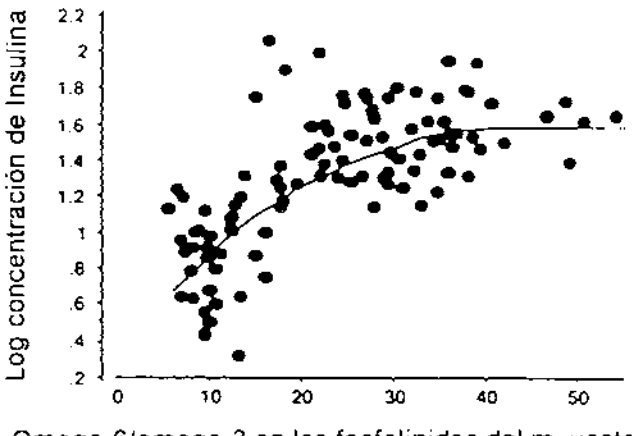

Figura 4. *Relación entre el cociente omega-6/omega-3 y resistencia a la Insulina.*

dos grasos saturados. Esto ha comportado un cambio sustancial en la proporción en la que los ácidos grasos poli-insaturados, pertenecientes a las dos familias de ácidos grasos esenciales, se hallan presentes en las membranas celulares de la mayor parte de los individuos de los países o sociedades más desarrollados.

Es posible que el porcentaje de ácidos grasos del tipo omega-3 presentes en la membrana de la célula muscular no dependa solamente de su correspondiente ingesta con la dieta sino que esté también condicionada por la actividad de los sistemas enzimáticos que regulan los procesos de elongación y desaturación de los respectivos precursores (ácido linoleico, en la serie omega-6, y ácido a-linolénico, en la serie omega-3) hasta derivados con un mayor grado de insaturación y un mayor número de átomos de carbono.

En cualquier caso, es interesante señalar que, según datos obtenidos por BAUR y cols, los lactantes alimentados con leche materna muestran un perfil lipídico, en la membrana de la célula muscular, muy similar a la de los adultos que muestran una buena sensibilidad a la Insulina, mientras que los alimentados con leche artificial, con un bajo contenido en ácidos grasos del tipo omega-3, presentan, en cambio, un perfil lipídico típico de los sujetos adultos que muestran resistencia a la Insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Storlien LH. Determination of skeletal muscle membrane lipid composition in young children. J Pediatr Ch Health 1994: 30 A-2.
2. Biliman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrilation by n-3 fatty acids. Proc Natl Acad Sci (USA) 1994: 91 4427-4430.
3. Borkman M, Storlien LH, Pan DA,Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relationship between Insulin sensitivity and the fatty acid composition of phospholipids in skeletal muscle. N Eng J Med 1993: 328 328-244.
4. DeCaterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids Lipids 1996: 31 S57-S63.
5. DeLogneril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Montaud I, Guidollet J, Toubul P, Delaye J. Mediterranean a-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994: 143 1454-1459.
6. Feskens EJM, Bowles LH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. Diabetes Care 1991: 14 935-941.
7. Goodnight SH, Harris WS, Connor WE, Illingworth DR. Polyunsaturated fatty acids, hypertriglyceridemia and thrombosis Atherosclerosis 1982: 2 87.

8. Harris WS, Connor WE, McMurry MS. The comparative reduction of the plasma lipids and lipoproteins by dieteray polyunsaturated fatty acids: salmon oil versus vegetable oil. Metabolism 1983: 32 179.
9. Kang JX, Leaf A. Prevention and termination of ß-adrenergic agonist induced arrhrythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. Biochem Biophys Res Com 1995: 208 629-636.
10. Kang JX, Leaf A. The cardiac anti rhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Lipids 1996: 31 S41-S44.
11. Kang JX, Xiao YF, Leaf A. Free long-chain polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. Proc Natl Acad Sci (USA) 1995: 92 3987-4001.
12. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MD. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325348 men screened for the MRFIT. Am Heart J 1986: 112 825-836.
13. Khan BU, Olbrych MT, Parthagarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Polyunsaturated fatty acids are selctive, redox sensitive regulators of VCAM-1 gene expression in human vascular endothelial cells. Circulation 1994: 90 I-82 (Abstract 43).
14. McLennan PL, Beywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrilation following coronary artery occlusion and reperfusion. Am Heart J 1988: 16 709-717.
15. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS,Illingworth DR. The reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in hypertriglyceridemic patients by dietary fish oils. N Engl J Med 1985: 312 1210.
16. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle, its role in Insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963: 1 785-789.
17. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. Diab Metab Rev 1988: 4 623-638.
18. Reig J, Domingo E, Segura R, Tovar JL, Viñallonga M, Borrell M. Rat myocardial tissue lipids and their effect on ventricular electrical activity: influence of dietary lipids. Cardiovascular Res 1993: 27 364-370.
19. Shiina T, Terano T, Saito J, Tamura Y, Yoshida S. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid suppress the proliferation of vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 1993: 104 95-103.
20. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, O'Connor J, Caterson ID, Cooney GJ, Kenkins AB, Baur LA. Skeletal muscle membrane lipids and Insulin resistance. Lipids 1996: 31 S261-S265.
21. Terano T, Shiina T, Yamura Y. Eicosapentaenoic acid suppressed the proliferation of vascular smooth cells through modulation of various steps of growth signals. Lipids 1996: 31 S301-S304.

LAS NEUROFIBROMATOSIS: EVALUACION PRONOSTICA BASADA EN EL ESTUDIO DE CIEN CASOS

A. Pou Serradell

Professor i Cap de Servei de Neurologia de l'Hospital del Mar (U.A.B.)
Passeig Marítim, 24-29. 08003 Barcelona.

RESUMEN

Las neurofibromatosis (NF1 y NF2 esencialmente) son enfermedades genéticas con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, particularmente la NF1. Al objeto de profundizar en el conocimiento de su historia natural, hemos llevado a cabo el estudio longitudinal de 100 pacientes con neurofibromatosis y manifestaciones neurológicas, 89 eran pacientes con NF1 y 11 eran pacientes con NF2. Ha habido 4 casos fallecidos en el grupo NF1 (3 neurofibromas malignos) y 2 muertes en el grupo NF2 (post-neurocirugía), y se han practicado 4 estudios necrópsicos. Aportamos una serie de 9 casos de tumores de tronco cerebral y mesencéfalo en NF1, todos ellos astrocitomas pilocíticos de muy bajo potencial de crecimiento, algunos estacionarios, pero siempre de expresividad clínica superior a las frecuentes lesiones manifestadas por hiperseñales en T_2 de las cuales hemos hecho el seguimiento en 18 casos. Una serie de 8 casos de tumores ópticos en NF1 muestra el mismo sustrato histopatológico y el escaso, a veces nulo, potencial evolutivo. Aportamos una forma especial de NF1, la neurofibromatosis radicular múltiple, familiar o esporádica, a su vez de muy baja o nula evolutividad. En 9 de 11 casos NF1 con hidrocefalia no-tumoral la causa está en una estenosis del acueducto de Silvio cuyo tratamiento ha de ser individualizado. En la serie NF2, la forma severa (9 casos) es más frecuente que la menos grave (2 casos), pero el pronóstico, valorado en un promedio de 20 años, es grave en virtud del fuerte potencial de crecimiento y progresividad en número de tumores.

Palabras clave: *Neurofibromatosis. Facomatosis.*

ABSTRACT

Neurofibromatoses (NF1 and NF2) are genetic diseases with an extremely wide range of manifestations, particularly NF1. In ordre to gain insight into their prognosis, we have conducted a follow-up study of 100 patients with neurofi-

bromatoses, 89 NF1 patients and 11 NF2 patients all of them presenting neurological manifestations. Four deaths ocurred in the NF1 group (3 neurofibrosarcomas) and two in the NF2 group (after neurosurgery). We describe a series of NF1 braisntem tumors as being pilocytic astrocytomas, much less agressive than non-NF1 brainstem tumors but more symptomatic than brainstem UBOs ("unidentified brigth objects") in NF1. The series of optic nerve tumors also demostrate the poor and non-progressive evolution of tumors with the same histopatological structure. Hydrocephalus related to aqueductal stenosis is a frequent and tratable manifestation in NF1 patients. Data are presented which suggest that a severe form of NF2 is much more frequent than a mild form but it is rule that number and pregressivity of tumors render the prognosis always severe in NF2 patients.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROFIBROMATOSIS

Las neurofibromatosis constituyen aquel tipo de anomalías congénitas, genéticamente determinadas, cuya hoja embrionaria selectivamente interesada es la cresta neural y, por ende, sus derivados genéticamente alterados –en grado y en número variable– van a constituir la base de la sintomatología clínica (Riccardi, 1986; Pou Serradell, 1991b; Huson y Hughes, 1994).

Hace casi tres lustros quedó bien establecido que la neurofibromatosis de Von Recklinghausen no constituye una entidad única. Al lado de ésta, o NF1 existe otra forma mucho menos frecuente (10 veces menos frecuente), la neurofibromatosis de tipo 2 o NF2 (Kanter et al., 1980; Eldridge, 1981; Martuza y Eldridge, 1988; Eldridge et al., 1990). Los criterios diagnósticos entre una y otra se resumen en la Tabla I.

Esencialmente, a nivel del sistema nervioso, la NF1 se caracteriza por tumores de los parénquimas (neurofibromas en nervios periféricos y astrocitomas en el sistema nervioso central) y la NF2 por tumores de las cubiertas (schwannomas en nervios periféricos y meningiomas en el sistema nervioso central).

Esta clasificación de las neurofibromatosis en NF1 y en NF2 no llega a ser perfecta pero es imprescindible para diferenciar las afecciones cuyo motivo de consulta, frecuencia de aparición, pronóstico, etc. son claramente diferentes. Consideramos, con Riccardi, que existen algunos aspectos de la neurofibromatosis susceptibles de formar grupos aparte (Riccardi, 1986; Pou Serradell, 1991a).

A. NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 O NF1

La NF1 corresponde a la forma clásica de neurofibromatosis descrita por Von Recklinghausen en 1882. Es una anomalía congénita del desarrollo embrionario que interesa primordialmente a los derivados de la cresta neural, de herencia autosómico dominante, gran variabilidad en su expresividad clínica

Tabla I. Criterios diagnósticos de las neurofibromatosis
(modificado de Riccardi, 1988).

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1)
Dos como mínimo de los siguientes criterios son necesarios:
Un mínimo de seis manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en pacientes prepúberes, superior a 15 mm después de la pubertad
Por lo menos dos neurofibromas o un neuroma plexiforme Manchas de salvado, pecas (*freckling*) axilares e inguinales
Glioma del nervio óptico o del quiasma óptico
Por lo menos dos hamartomas del iris (nódulos de Lisch) por lámpara de hendidura
Familiar de primer grado (padre, hijo, hermano) portador de una NF de este tipo
NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2)
Uno de los siguientes criterios es necesario:
Neurinoma bilateral del VIII par craneal demostrado por técnicas apropiadas (escáner X o bien resonancia nuclear magnética, RNM)
Schwannomas múltiples, de los nervios periféricos y/o radiculares y neurinoma unilateral del VIII par y/o meningioma intracraneal
Familiar de primer grado con NF2 y presencia de un neurinoma del VIII par craneal unilateral, o bien de dos de las siguientes eventualidades: meningioma, glioma, scwannoma, neurofibroma o catarata juvenil del polo posterior del cristalino

y alta penetrancia (se estima del 95%). Es uno de los trastornos más frecuentes, su incidencia se estima en 1/3.000 individuos. El índice de mutaciones espontáneas es muy alto, con un 30% a 50% de individuos afectos representando nuevas mutaciones. Esto conduce a un índice de mutación calculada de aproximadamente 1/10.000, lo cual representa aproximadamente 100 veces más que el índice de mutación habitual para un locus simple. Este índice de mutación equivale a 6.5/100.000 por alelo por generación.

ETIOPATOGENIA

Todos los estudios de biología molecular coinciden en localizar el gen de la NF1 en el brazo corto del cromoso-

ma 17 a nivel de la banda cariotípica 17q11.2. En dicha banda se localiza una duplicación en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una deleción en la neuropatía hereditaria con sensibilidad a las parálisis por presión y aún el gen de la proteína mielínica 22 (PMP-22) lo que ofrece una posible evidencia sobre la importancia de estos locus próximos para el funcionalismo del sistema nervioso periférico.

El clonaje y la secuenciación del gen de la NF1 han sido también conseguidos. El gen de la NF1 codificaría una proteína activadora GTPásica citoplasmática (neurofibromina). Se ha confirmado por varios sistemas la existencia de una homología estructural y funcional entre la proteína del GAP y la proteína de la NF1 (Marchuk y Collins, 1994).

Todas las revisiones sobre NF1 coinciden en señalar que la gravedad no sólo de las características definitorias sino también de las complicaciones es muy variable entre las familias. Esta variabilidad interfamiliar, y entre miembros de la misma familia, de la sintomatología clínica es consistente con efectos poligénicos, pero no puede excluirse también el efecto de las diferentes mutaciones. El grado de especificidad de la NF1 está altamente determinado, sobre todo, por los genes modificantes los cuales varían para cada característica de la enfermedad. El genotipo y el fenotipo de la NF1 no están estrechamente correlacionados, precisamente a causa del papel de los genes modificantes.

La identificación del producto del gen de la NF1 o *neurofibromina*, ha permitido poner de manifiesto el altísimo nivel de expresividad de la misma en los tejidos del sistema nervioso y su casi inexistencia en otros. A pesar de todos estos conocimientos quedan aún muchos problemas por resolver en el campo de la genética de la NF1: la proteína de la NF1 es muy extensa, el dominio de la GTPasa sólo es una pequeña parte de ella, se desconoce porque la NF1 afecta, preferentemente, a estructuras derivadas de la cresta neural, el elevado índice de mutabilidad hace suponer que cada familia presenta una mutación específica. El resultado de tan gran capacidad mutagénica, en la NF1 sería una proteína alterada que daría lugar a una función aberrante. La NF1 podrá considerarse, quizás, el resultado de la inactivación de un gen más que de su activación.

Quizás el camino a seguir más prometedor ha de ser el ensayo bioquímico de la neurofibromina. Cuanto más se conozca acerca del papel de la neurofibromina en las células, más probable es que se obtengan posibilidades para descubrir tratamientos y la eventual curación de la enfermedad. Ya se han hecho algunos intentos de regulación genética de la NF1 como, por ejemplo, la modulación del *ras*-GAP y de la neurofibromina con eicosanoides pero se trata de estudios en fase experimental (Marchuk y Collins, 1994).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de manchas color café con leche o la existencia de un neurofibroma plexiforme de la cara presentes ya al nacer pueden constituir motivo de consulta pediátrica. A lo largo de la in-

fancia, y sobre todo durante la pubertad, además de las manchas café con leche, pueden ser también objeto de consulta los neurofibroma cutáneos, la macrocefalia, el glioma del nervio óptico o los retrasos del desarrollo. También las manifestaciones ortopédicas, como la escoliosis o la pseudoartrosis del tercio distal de la tibia, pueden constituir motivo de consulta. De tal forma, que ante una escoliosis considerada idiopática han de buscarse signos de NF1, manchas café con leche y/o antecedentes familiares. A veces, la primera manifestación de la enfermedad consiste en un defecto óseo craneal con exoftalmos o en un glaucoma congénito. Las crisis epilépticas constituyen una causa excepcional de consulta del paciente con NF1. La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y no hay predominio racial (Riccardi, 1986; Huson et al., 1988; Pou Serradell, 1991b).

Las manchas café con leche y el "freckling" (pecas) constituyen las características definitorias mayores. Resultan del acúmulo de melanocitos, originados en la cresta neural, fuertemente pigmentados, ubicados en la dermis. No está aclarado si los macromelanosomas, o los gránulos gigantes pigmentados en el citoplasma de los melanocitos constituyen un marcador específico de NF1.

Los neurofibromas son tumores benignos, compuestos por células de Schwann, fibroblastos y también numerosas células perineurales, endoteliales, mastocitos y células melánicas. Los cutáneos, que pueden ser sesiles o pediculados son los más frecuentes y pueden resultar incontables en número. Existen otros neurofibromas, los denominados plexiformes, grandes, únicos, que se consideran patognómicos de la enfermedad, como el neurofibroma plexiforme del párpado superior. Los nódulos de Lisch son pequeños hamartomas melanocíticos pigmentados del iris. Se han considerado patognómicos de NF1. Su frecuencia aumenta con la edad. Tan sólo se encuentran en el 20% de los niños.

En la Tabla II se exponen comparativamente las características clínicas principales, esencialmente neurológicas, que en base a la serie personal de 100 casos de neurofibromatosis, hemos hallado en pacientes con NF1 y NF2. Se observan claramente las grandes diferencias: Mientras *en la NF1* las principales manifestaciones clínicas son las manchas café con leche, los neurofibromas, los tumores de vías ópticas y del tronco cerebral, las hiperseñales encefálicas objetivadas por RNM en imágenes potenciadas en T2 (pT2), las estenosis del acueducto de Silvio (EAS), el déficit intelectual, la neurofibromatosis radicular bilateral, las displasias meníngeas y las afecciones vasculares y endocrinas asociadas, *en la NF2* los signos clínicos más relevantes son los neurinomas del acústico, los meningiomas y la schwannomatosis radicular bilateral. Puesto que cada una de estas manifestaciones clínicas tiene su propia conducta clínica y biológica, analizaremos de forma independiente la evolución natural de cada una de ellas basándonos en la experiencia propia que expondremos en cada uno de los apartados.

El tanto por ciento en que se presen-

Tabla II. Hallazgos clínicos (signos) en pacientes con NF1 y NF2 y su relativa frecuencia (franja de edad cuando fueron apreciados por vez primera). Serie personal: 100 casos.

Órgano o Sistema	NF1	NF2
Piel		
Manchas café con leche	++++(0-10 a)	+ (jóvenes)
"Frekling" axiliar e inguinal	++(20-30 a)	0
Nervio Periférico		
Neurofibromas, dérmicos o plexiformes	++++(0-20 a)	+(10-30 a)
Neurofibrosarcomas	+(10-40 a)	0
Schwannomas tronculares, plexulares	0	++(10-30 a)
Ojos		
Neurofibroma plexiforme palpebral	+++(0-10 a)	0
Neurofibroma orbitario	++(2-40 a)	0
Displasia órbitofacial	++(0-10 a)	0
Nódulos de Lisch del iris	+++(15-40 a)	0
Cataratas capsulares posteriores	0	+(20-40 a)
Tumores de las vías ópticas	++++(infancia)	0
Meningioma óptico	0	+(0-30 a)
Nervios craneales		
Neurinoma del acústico bilateral	0	++++(15-50 a)
Neurinoma trigeminal	0	++(15-30 a)
Neurinoma del glosofaríngeo	0	±(20-30 a)
Encéfalo		
Meningioma, meningiomas, meningiomatosis	0	++++(15-40 a)
Epilepsia	+(0-50 a)	0
Tumores del tronco cerebral	++++(infancia)	0
Tumores hemisféricos intraparenquimatosos	++(10-50 a)	0
Glioblastomas	+(40-60 a)	0
Ependimonas	0	+(20-30 a)
Lesiones manifestadas por hiperseñales en T2	++++(2-30 a)	+(10-20 a)
Estenosis del acueducto de silvio	+++(6-50 a)	0
Quistes meningeos	+(40-50 a)	0
Quistes/dilatación ventricular	+(40-50 a)	0
Hemimegaencefalia	+(5-10 a)	0
Hidrocefalia tetraventricular	++(5-30 a)	0
Macrocrania	+(2-10 a)	0
Moderado déficit intelectual	+++(1 -final)	0
Raíces Espinales		
Neurofibroma radicular	+(20-60 a)	0
Neurofibromatosis radicular bilateral	+++(10-60 a)	0
Neurinoma radicular	0	++(5-20 a)
Schwannomatosis radicular bilateral	0	+++(15-45 a)
Médula Espinal		
Ectasias durales, meningoceles intratorácicos	++++(5-50 a)	0
Meningioma	0	+(30-40 a)
Ependimoma	+(40-50 a)	+(20-30 a)
Siringomielia	++(20-40 a)	0
Esclerosis múltiple asociada	++(30-50 a)	0
Afecciones vasculares encefálicas (aneurismas gigantes, displasias arteriales, síndrome moya-moya) **y endocrinas asociadas** (feocromocitoma pubertad precoz, adenoma hipofisiario)	++++	0

a: años; ++++: gran frecuencia; +: muy poca frecuencia; 0: no se presentan.

tan las respectivas manifestaciones neurológicas es el correspondiente al número de casos, ya que nuestro estudio se basa en 100 casos de neurofibromatosis con manifestaciones neurológicas, pero el porcentaje con que cabe esperarlas en una población general de pacientes con neurofibromatosis lo estimamos como mínimo 5 veces menos ya que los 100 pacientes con NF1 y manifestaciones neurológicas han sido extraídos de un contexto que abarca como mínimo 500 pacientes con NF1.

EVOLUCIÓN DE LOS DIVERSOS SÍNDROMES O FORMAS CLÍNICAS

a) *Neurofibromas tronculares*

La mayoría de los neurofibromas son cutáneos o subcutáneos. Puede haberlos tronculares, también radiculares y los plexiformes de la cara y orbitarios que incluimos en las formas órbito-cráneo-faciales de la enfermedad. No existen prácticamente en la NF1 tumores del VIII par craneal: estos son patrimonio de los NF2 y en ésta se trata de neurinomas, no de neurofibromas.

La malignización de un neurofibroma troncular o más frecuentemente, la aparición de un neurofibrosarcoma primitivo es posible aunque raro en pacientes con NF1, menos del 5% de los pacientes con NF1 desarrollan neurofibrosarcomas. Estas neoplasias constituyen la mayor amenaza para la vida de los pacientes con NF1. Aunque sea rara la malignización de los neurofibromas ésta tiene una incidencia mayor que la de neurofibrosarcomas en la población general. Nuestra experiencia personal nos ha llevado al estudio de 6 casos de tumores tronculares de los cuales 3 han sido de carácter maligno.

Este porcentaje de malignidad, situado aproximadamente en torno al 3% de los pacientes con NF1 es el que ofrecen también otros estudios (Riccardi, 1986; Huson et al., 1988; Mulvihill, 1994). La malignidad puede ocurrir a cualquier nivel topográfico del sistema nervioso periférico, se ha mencionado incluso a partir de neurofibromas dérmicos (Dobski, 1990) y la principal garantía de éxito es la exéresis radical y por lo tanto la intervención quirúrgica constituye la principal indicación terapéutica.

b) *Neurofibromas radiculares*

Pueden ser únicos o múltiples, según nuestra experiencia son más frecuente estos últimos que pueden estar presentes ya en la infancia y pueden estar silentes, clínicamente asintomáticos, durante años, o evolucionar lentamente con una gran tolerancia clínica, siendo excepcional la malignización. Pueden surgir complicaciones tras intervenciones quirúrgica destinadas a la exéresis de neurofibromas radiculares múltiples en tanto que intervenciones quirúrgicas por neurofibromas solitarios suelen tener buen resultado. Existen formas familiares en las cuales predomina la neurofibromatosis radicular múltiple (Fig. 1 A y B) especialmente a nivel cervical. Esta forma de NF1 puede ser objetivada con facilidad gracias a estudios sistemáticos por RNM permitiendo esta técnica un estricto control evolutivo. La tumoración en forma de "reloj de arena", puede crecer a veces hasta adquirir dimensiones notorias y ser asintomática.

A la luz de nuestras observaciones

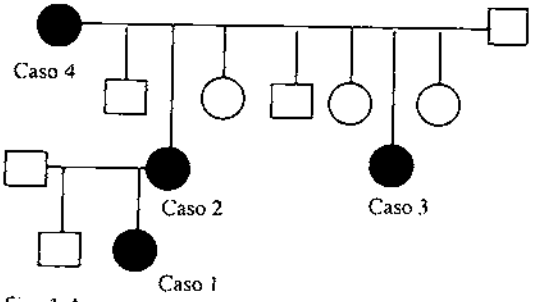

Fig. 1.A
Árbol genealógica de la familia MA con neurofibromatosis radicular múltiple cervical familiar.
Caso 1. No intervenida, asintomática
Caso 2. Intervenida, tetrapléjica
Caso 3. No intervenida, asintomática
Caso 4. Intervenida, asintomática

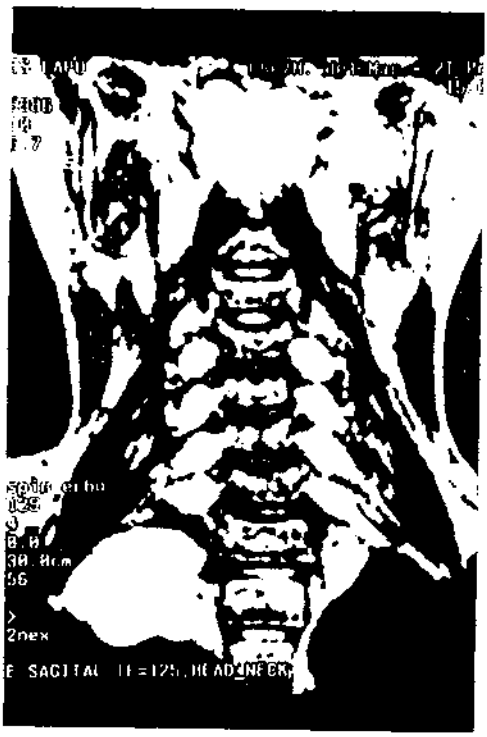

Fig. 1. B
Imagen RNM correspondiente al caso 1 de la familia MA. Obsérvese los tumores radiculares múltiples a nivel cervical y el más voluminoso apical derecho (Fotogr. inferior).

(11 casos) sobresale con carácter bien patente, que ha de establecerse la indicación operatoria en estos casos de supuestos neurofibromas radiculares en la NF1 de forma muy cauta y matizada: la indicación operatoria más formal ha de ofrecerla la *tumoración única con síntomas de compresión medular* y de carácter progresivo.

Los tumores descubiertos por pruebas de neuroimagen (RNM) no han de requerir forzosamente tratamiento quirúrgico, ya que queda demostrado, sin paliativos, que pueden persistir asintomáticos a lo largo de la vida, habiendo tenido nosotros la oportunidad de haberlos descubierto en un caso en la mesa de autopsias. Ha de concluirse que, en algunos casos, la neurofibromatosis radicular múltiple constituye una situación no evolutiva, se trataría más de una displasia tumoral que de genuinos tumores. Y es también importante señalar que en determinadas familias puede reproducirse, genéticamente, este mismo fenotipo, una neurofibromatosis radicular múltiple poco o apenas evolutiva.

Casos análogos han sido reportados excepcionalmente (Pulst. 1991) y en una de las familias pudo determinarse que localización de la mutación estaba en el gen de la NF1 con impares (odds) de 97:1. Familias como ésta pueden ayudar a comprender las consecuencias funcionales de las mutaciones particulares de los genes NF. Menos veces, y sin un carácter tan evidentemente familiar, pueden hallarse tumoraciones radiculares únicas en pacientes con NF1 cuyo carácter evolutivo es variable y del mismo, obviamente, depende la

indicación operatoria.

c) *Tumores del tronco cerebral y del cerebro*

La frecuencia de los tumores encefálicos en la NF1 no es bien conocida. Nosotros la estimamos aproximadamente en un 13% entre todos los pacientes con NF1 que presentan manifestaciones neurológicas mientras que otros autores (Pascual-Castroviejo, 1992) les atribuyen menor frecuencia (4%), más baja que la frecuencia de tumores de las vías ópticas (14,2%), lo que, sin duda, obedece a que sus observaciones proceden de pacientes con NF1 en edad exclusivamente infantil.

Hemos controlado, personalmente, 12 casos de tumores encefálicos en pacientes con NF1. Las características generales de estos tumores consisten en: (1) Alta tendencia a localizarse en el tronco cerebral o en torno el tercer ventrículo, en cualquier caso "cerca del epéndimo" (10 de 12 casos). (2) Histopatológicamente se trata, de forma casi constante, de astrocitomas pilocíticos (AP), tumores histológicamente muy benignos, cuyo curso clínico puede estabilizarse durante años. Nuestras observaciones clínicas, basadas esencialmente, en el estudio longitudinal de los pacientes, nos conducen a análogas apreciaciones. Se trata de tumores de baja densidad celular, con disposición fascicular y arremolinada de las células cuyas prolongaciones le confieren carácter alargado y en su intersticio se encuentran abundantes fibras de Rosenthal. (3) Con frecuencia producen hidrocefalia que es preciso tratar con derivación ventricular o ventriculostomia (shunt). (4) Aunque de curso y presentación variable la mayoría se presentan, clínicamente, como los demás tumores de tronco cerebral en forma de cefalea por hidrocefalia y disfunción más o menos importante de nervios craneales. (5) Estos tumores de tronco cerebral requieren, en principio, tratamiento conservador pero exigen meticulosa observación clínica y de neuroimagen, pudiendo considerarse la conveniencia de un control por RNM cada 6 meses. (6) Los tumores malignos cerebrales son excepcionales en la NF1 y no puede excluirse que se trate de asociación casual. Este ha sido el caso en dos de nuestras observaciones.

d) *Tumores de las vías ópticas*

Los tumores de los nervios ópticos (NO), mal llamados gliomas ópticos, son los únicos tumores cuya frecuencia es más alta en pacientes con NF1 que en la población general. Nosotros la estimamos en un 9-10% entre pacientes de NF1 con manifestaciones neurológicas. Es preferible denominarlos tumores de las vías ópticas (optic pathway gliomas) ya que a veces no son los nervios ópticos los que resultan involucrados sino el quiasma y aún vías retroquiasmáticas.

El astrocitoma pilocítico (AP), al igual que en los tumores encefálicos, constituye el sustrato anatomopatológico más frecuente, habiéndolo observado personalmente en el 100% de los casos en que ha existido verificación histopatológica (4 de 8 casos). Así se comprende que no deban ser llamados gliomas. El crecimiento tumoral se hace perineural, cirumferencial, lo que en

algunos casos puede incluso sospecharse por las imágenes de RNM y se confirma en las piezas operatorias. A pesar de su estirpe glial, claramente puesta de manifiesto por las tinciones con proteína glial ácido fibrilar (GFAP), en la inmensa mayoría de los casos nada tiene que ver la anatomía patológica de estos tumores con aquella de los auténticos gliomas lo que no ocurre cuando se trata de tumores del nervio óptico fuera del contexto de la NF1 (Stern et al., 1980; Alvord et al. 1988; Pou Serradell, 1989a).

Tal como ya indicábamos, a propósito de los tumores del encéfalo, al tratarse de AP el potencial de crecimiento de estos tumores puede ser bajísimo, si cabe nulo, y aún podrían involucionar (Borit, 1982). Así, bajo controles periódicos, hemos podido apreciar por RNM la falta de crecimiento de estos tumores y aún una recuperación del funcionalismo de las vías ópticas cuando se examina a través del estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) a lo largo de los años.

Así pues, en virtud de las posibilidades de seguimiento morfológicas y funcionales y del conocido sustrato anatomopatológico, ha de proponerse para estos tumores un tratamiento esencialmente conservador, expectante, como alternativa primera a la intervención quirúrgica (Pou Serradell, 1996).

Si el tumor evoluciona, aumenta de tamaño y crea estásis papilar y/o disminución progresiva de agudeza visual (AV), podrá estar indicada la intervención quirúrgica, consistente en la escisión en tumores anteriores o en la biopsia y descompresión (debulking) en tumores posteriores, quiasmáticos. La radioterapia no parece dar buenos resultados y a veces es responsable de complicaciones neuroendocrinas y puede entorpecer una revisión quirúrgica posterior.

Los tumores de NO no es raro que se asocien a neurofibroma orbitario y/o displasia esfenoidal y también a glaucoma congénito, lo que no modifica la evolutividad del propio NO.

e) *Lesiones manifestadas por hiperseñales en imágenes pT2*

Los hemos hallado en 18 pacientes con NF1, con lesión neurológica primordial o exclusiva, todos de edad inferior a los 30 años, y que habían consultado por manifestaciones clínicas imprecisas, inespecíficas, como crisis epilépticas (4 casos), déficit intelectual (5 casos), pubertad precoz (1 caso), macrocefalia (1 caso) o bien, simplemente, habían sido objeto de examen rutinario por RNM (7 casos).

Estas anomalías son, por consiguiente, frecuentes: lo son tanto más si consideramos aquellos casos en que también se presentan en pacientes con NF1 asociados a otras manifestaciones neurológicas que son primordiales: así lo hemos consignado en 1 caso de neurofibromas radiculares múltiples, en 1 caso de siringomielia, en 1 caso de hidrocefalia, en 3 casos de tumores de tronco cerebral y en 4 casos de tumores de vías ópticas y los hemos hallado en el control rutinario de 2 hijos de un paciente con neurofibromas radiculares múltiples y en hija y nieta de otra paciente con neurofibroma monoradicular y displasia meníngea cervical. Si

consideramos también dentro de este tipo lesional las hiperseñales que presentan los pacientes con hidrocefalia, ascenderían a 33 casos el total, lo que nos permite afirmar que las hiperseñales en imágenes pT2 se encuentran en más de una tercera parte de pacientes con NF1 y en más de la mitad de pacientes con NF1 por debajo de los 30 años.

¿Cuál es el comportamiento evolutivo de estas lesiones? ¿Qué significado real tienen, a qué obedecen? ¿Son hamartomas, heterotopias, zonas de displasia cerebral o propiamente equivalentes tumorales (AP) no evolutivos? ¿Se han observado en otros tipos de neurofibromatosis? ¿Guardan relación con alguna peculiaridad clínica, concretamente con el déficit intelectual?

En terminología anglosajona se denomina a estas lesiones como UBO ("unidentified bright objects"). La mayoría de autores (Duffner et al., 1989; Legius et al., 1995) consideran que son de aparición muy frecuente, tanto que podrían ser consideradas por algunos como "marcadores" de la NF1, que son asintomáticas, no evolutivas, de localización preferente cerca de la "línea media" y que no se modifican con el contraste paramagnético y, en general, que no permiten presuponer anomalías cognitivas en los pacientes que las presentan (Ferrer et al., 1993).

Nuestras observaciones apuntan también hacia estas consideraciones, buena tolerancia clínica, pero asociación relativamente frecuente a déficit intelectual ligero y carácter generalmente no evolutivo. No obstante, en algún caso hemos podido apreciar un ligero incremento del tamaño de la lesión a pesar de mantenerse ésta estrictamente asintomática (Pou Serradell, 1996).

Si a esto añadimos que en algún otro caso, a su vez excepcional, la lesión no está exenta de la toma de contraste paramagnético, deberemos concluir que una separación taxativa entre estas lesiones y las propiamente tumorales no puede establecerse de forma contundente. Si, por otro lado, tal como hemos referido estas lesiones se asocian, preferentemente, a tumores de tronco cerebral y de vías ópticas, que son en su mayoría AP, podemos indicar que estas lesiones son propiamente AP en su faceta esencialmente no evolutiva y, a menudo, multifocal. Algún caso, excepcional, mencionado en la literatura en que este tipo de lesiones ha podido ser biopsiado (Zanella, 1987; de Campos, 1996) viene a confirmar esta sugerencia. En algún caso, hemos visto asociado este tipo de lesiones a la esclerosis múltiple (Alfonso et al., 1996).

f) *Hidrocefalia no tumoral*

Es frecuente el hallazgo de hidrocefalia en pacientes con NF1 la cual ha de distinguirse de la macrocrania con la cual, en general, no guarda relación. El mecanismo de la hidrocefalia puede ser, o bien por (EAS) o bien por malformación basicraneal (Pou Serradell et al., 1989b), en general por platibasia, en cuyo caso más que propiamente de hidrocefalia cabe hablar de ventriculomegalia y aún existiría otra eventualidad vinculada a una malformación de fosa posterior consistente en una imperforación del orificio de Magendie (Pou

Serradell, 1971).

Según nuestra experiencia existe hidrocefalia no tumoral en un 10% de casos de pacientes de NF1 con manifestaciones neurológicas. Con mucho, la causa más frecuente de la dilatación ventricular es la EAS que se pone de manifiesto por RNM. Ha de atribuirse en general, a lesiones periacueductales, objetivadas en forma de hiperseñal en las imágenes pT2.

No siempre ha de considerarse una hidrocefalia por EAS tributaria de tratamiento (derivación ventricular o shunt); tan sólo aquellos casos en que aparezca claramente una sintomatología progresiva han de ser tratados. En nuestra experiencia, asistimos a pacientes con EAS que por considerarlos asintomáticos optamos por un control periódico exclusivo.

Mucho menos frecuente es la hidrocefalia no-tumoral vinculada no a una anomalía del tejido cerebral sino a una displasia ósea basioccipital que es bien conocido que puede coexistir en la NF1 y originar, ya sea la dilatación ventricular global, ya sea una cavitación medular de tipo siringomiélico o ambas cosas.

En general, es bueno el pronóstico de la hidrocefalia no-tumoral, resulta a veces muy importante detectar su presencia porque el tratamiento suele ser eficaz y en la mayoría de los casos no modifica el curso clínico de la enfermedad. Alguna descompensación puede ser tardía como en uno de nuestros casos en que la derivación ventricular por EAS tuvo que realizarse a los 60 años.

g) *Epilepsia*

Decididamente, la NF1 no constituye una causa importante de epilepsia. En estudios previos consignábamos que el 0.3% de una población de epilépticos presentaban signos compatibles con NF1. A lo largo de los años no hemos tenido oportunidad de controlar a más de 10 pacientes con NF1 y diagnóstico real de epilepsia (crisis repetidas, electroencefalogramas convincentes) lo que puede obedecer, no obstante, al efecto beneficioso del moderno arsenal terapéutico anticomicial. Muchos de los pacientes con NF1 y epilepsia puede que constituyan asociación de mera coincidencia al tratarse de dos procesos, ambos, frecuentes.

En el curso evolutivo de nuestros pacientes con NF1 y crisis epilépticas hemos apreciado las siguientes modalidades evolutivas: (1) Tendencia a la mejoría de las crisis epilépticas con la edad. (2) Mejoría de las crisis epilépticas y persistencia de retraso mental profundo. (3) Aparición de crisis tardías en relación con anomalías estructurales encefálicas ya sean displasias meníngeas u otras. A veces la epilepsia no es seguro que sea real expresión de una determinada anomalía estructural hallada por TAC o RNM.

h) *Retraso mental*

La existencia de déficit intelectual en la NF1 es frecuente, en la mayoría de los casos leve, no evolutivo, pero lo suficientemente importante para impedir una actividad intelectual con buen rendimiento profesional. Diferentes estudios han demostrado que existen dificultades para conseguir su valoración precisa ya sea por no utilizar métodos de estudios adecuados o por defecto de

selección de pacientes y controles. En cualquier caso, está plenamente demostrado que basándose en los resultados que ofrecen la escolaridad más que en los test de inteligencia o las valoraciones de conducta, los pacientes con NF1 tienen un bajo grado de cociente intelectual, por una dificultad que radicaría esencialmente en el complejo proceso cognitivo.

La causa de este déficit, en buen número de casos aparentemente inexistente, es difícil de precisar y se puede considerar multifactorial. Se han invocado trastornos de la migración neuronal, macrocefalia-hidrocefalia, severidad de la enfermedad, trastornos psiquiátricos o trastornos psicológicos reactivos, entre otros. Aunque no se ha podido establecer una clara relación de causa-efecto entre las lesiones en forma de hiperseñales de T2 y el grado de deficiencia intelectual, consideramos –tal como hemos indicado anteriormente– que en algunos casos sí existe correlación entre aquellas imágenes de hiperseñal y déficit cognitivo. En un escaso número de pacientes con NF1 y una actividad intelectual aparentemente normal, hemos podido comprobar la inexistencia de hiperseñales en T2.

Por otra parte, pacientes con NF1 y estado intelectual normal conciernen, según nuestra experiencia, a portadores de patología que no interesa al SNC, como formas óculo-cráneo-faciales, displasias meníngeas espinales, formas ortopédicas, u otras.

Estudios longitudinales en nuestros propios pacientes con NF1 nos muestran un carácter estacionario, no evolutivo, del déficit cognitivo. Finalmente, indicaremos que ante un niño con NF1 que presente un precario aprovechamiento escolar ha de excluirse defecto visual y/o hidrocefalia latente.

i) *Formas órbito-cráneo-faciales (OCF)*

La participación anormal de las células de la cresta neural cefálica en la organogénesis facial es la causa de las malformaciones OCF. Se presentan en un 2-4% de todos los pacientes con NF1 y son exclusivas de ésta. Hay dos formas principales: el neurofibroma plexiforme del párpado superior (NPPS) y el neurofibroma primitivo de la órbita (NO). Entre una y otra pueden distinguirse varias formas intermedias.

El NPPS se manifiesta, ya al nacer, en forma de ptosis e hipertrofia hemifacial homolateral, sin exoftalmos. Puede asociarse a buftalmía o hidroftalmía (síndrome de François), que puede comportar ceguera. Suelen existir anomalías óseas no sólo de la base del cráneo, con aplasia de la pared posterior de la órbita y agrandamiento del agujero óptico, sino también del maxilar inferior y en general del esqueleto hemifacial homolateral. El examen histológico de la lesión facial demuestra ser un neurofibroma plexiforme.

Hemos podido seguir el curso evolutivo de 5 pacientes con NPPS a lo largo de los años. Los intentos operatorios que con finalidad estética se llevaron a cabo en estos pacientes no han conseguido, en general, buenos resultados. Se trata de procesos displásicos que muestran tendencia a reproducirse. El NPPS no evoluciona, permanece estacionario a lo largo de toda una vida, lo hemos observado a veces en ancianos,

excepcionalmente puede ser bilateral.

El NO es la más frecuente de las formas de OCF, se presenta a partir de los primeros años de vida y lo hace en forma de exoftalmos en general no pulsátil. Se asocia a aplasia de la pared posterior de la órbita, pero no suele hacerlo a anomalías faciales, y sí, en cambio, del techo orbitario, que a veces queda infiltrado por el neurofibroma. Puede haber anomalías de la propia bóveda craneal, excepcionalmente hemimegaencefalia homolateral al NO. Hemos tenido la oportunidad de seguir el curso evolutivo de 6 pacientes con NO. Los resultados operatorios son, en tales casos, satisfactorios.

j) *Consejo genético, control evolutivo y tratamiento*

Si un paciente padece NF1, el riesgo de transmitir la enfermedad a cada uno de sus descendientes es del 50%, aunque la gravedad de la afección no puede ser prevista en virtud de la gran heterogeneidad en su expresividad clínica y de su penetrancia variable. Bajo esta premisa ha de establecerse la orientación del consejo genético, siempre con suma cautela y partiendo de la base de que el diagnóstico es incuestionable. Para los familiares de primer grado que no presentan NF1, los riesgos de que su descendencia padezcan la enfermedad son los mismos que para la población general, es decir la tasa de mutación aproximada de 1 por cada 10.000.

Cada año es conveniente la revisión de un paciente con NF1. A parte de la exploración neurológica en general, agudeza visual y un estudio psicométrico, se llevarán a cabo en la primera visita exámenes por RMN y PEV. Sólo cuando sea patológica la RMN se exigirá su repetición periódica.

El tratamiento de la NF1 en la práctica se concreta en ser sintomático de cada una de las manifestaciones clínicas, tal como hemos expuesto en cada uno de los apartados: Ya sea aplicando la neurocirugía, la cirugía ortopédica, la cirugía plástica, la cirugía general y la cirugía dermatológica. Ha de quedar no obstante bien patente que en muchos casos con tumoraciones, ya sean radiculares o parenquimatosas u ópticas, el valor del "saber esperar" puede ser la mejor conducta habida cuenta del carácter no forzosamente evolutivo de una gran parte de las lesiones neurológicas en la NF1. En el fondo, cada caso particular requiere su reflexión terapéutica.

El tratamiento con un bloqueador de los mastocitos, el ketotifeno, se ha mostrado beneficioso frente al prurito que, a veces, presentan estos pacientes pero no ha quedado confirmado que reduzca el potencial de crecimiento de los neurofibromas.

En resumen, el pronóstico general de los pacientes con NF1 no es forzosamente malo, desde un punto de vista neurológico, ya que considerando la alta frecuencia de la enfermedad sólo una quinta parte o menos de los pacientes con NF1 presentan anomalías neurológicas. Obviamente, los defectos estéticos por anomalías cutáneas u óseas. el frecuente déficit intelectual y la posibilidad de desarrollar anomalías viscerales, comprometen la situación general de los pacientes a corto y largo plazo.

Respecto a las anomalías neurológicas, los tumores nerviosos, tronculares o radiculares, se malignizan en un 4-8% de casos, a menudo son bien tolerados clínicamente y su exéresis quirúrgica ha de ser considerada en cada caso. Los tumores del SNC y los de vías ópticas suelen ser histopatológicamente benignos, no malignizan y su indicación operatoria ha de ser aún más matizada que la de los neurofibromas periféricos, especialmente los de tronco cerebral pueden beneficiarse, a muy largo plazo, de una simple derivación ventricular, al igual que las hidrocefalias no tumorales, no siempre tributarias de intervención quirúrgica.

Las lesiones manifestadas como hiperseñales en T_2 a nivel de SNC no suelen evolucionar, a veces incluso pueden involucionar y hemos expuesto argumentos en favor de que se traten de formas de astrocitomas pilocíticos no evolutivos: no se consigue establecer con ellas una estricta correlación clínica, salvo la de hidrocefalia triventricular cuando las hiperseñales son periacueductales, y es cuestionable si un déficit intelectual se asociaría a ellas más que a la población general de pacientes con NF1. La epilepsia no es una manifestación frecuente ni menos grave, salvo algún caso excepcional.

Podría afirmarse que la NF1 puede suscitar una notoria variabilidad de manifestaciones neurológicas, ellas mismas no forzosamente de mal pronóstico en virtud de su poca evolutividad, carácter histopatológico benigno y escasa tendencia a la malignización.

B. NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2 O NF2

La NF2 fue conocida, inicialmente, como neurofibromatosis acústica bilateral. Se trata de un proceso muchísimo menos frecuente que la NF1 y que interesa a 1 de cada 50.000 personas y está causada por un gen que se localiza en el cromosoma 22 (Evans et al., 1992 a y b).

Seizinger et al. (1987) demostraron, utilizando genética molecular, que los neurinomas del acústico se asocian, específicamente, con la pérdida de los genes del cromosoma 22. Se ha descrito también, la pérdida de los genes del cromosoma 22 en los meningiomas. Diferentes estudios determinan que los locus del cromosoma 22 capaces de codificar estos dos tipos de tumores son distintos (Rouleau, 1994; Louis et al., 1995).

El defecto primario de los neurinomas acústicos bilaterales apoyaría la hipótesis acerca de que el locus de la enfermedad codificaría un gen supresor. El aislamiento de este gen ayudaría a comprender mejor la patogenia de estos tumores del sistema nervioso y permitiría controlar la proliferación y la diferenciación de las células de la cresta neural. El análisis simultáneo de los marcadores del ADN, D22S1 y IGLV en la NF2 indicaría que el locus de la enfermedad estaría cerca del centro del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-22q13.1).

Recientemente se ha demostrado que el gen candidato se comportaría como supresor tumoral de la NF2 (Sauson, 1996). Este gen codificaría una proteína

de 587 aminoácidos, de gran similitud con una familia de proteínas propuestas para unir componentes de citoesqueleto a proteínas de la membrana celular. El gen de la NF2 se constituiría en un nuevo tipo de gen supresor tumoral. Diversos estudios genéticos (Honda et al., 1995) y clínicos (Giménez Arnau et al., 1992) sugieren una identidad nosológica entre la NF2 y la schwannomatosis.

La enfermedad puede manifestarse clínicamente por su característica principal cual es el tumor del VIII par (schwannoma vestibular), inicialmente con expresividad clínica unilateral (hipoacusia) o debido a un posible síndrome de hipertensión intracraneal que él mismo genera, por crisis epiléptica o por un trastorno vestibular. También puede ponerse de manifiesto por la sintomatología clínica resultante de neurinomas a otros niveles ya sean, principalmente, radiculares o tronculares (schwannomatosis). La RNM puede ya poner de manifiesto, en este momento, el carácter bilateral subclínico del tumor.

La edad de presentación suele ser en torno a la pubertad o poco después de los 20 años y empeora o surge, a veces, con la gestación. En nuestra experiencia (Tabla III) la edad de inicio más jóven ha sido 9 años (caso 5) y 12 años

Tabla III. Neurofibromatosis de tipo NF2 (once casos observados).

Caso	Sexo	Edad		Tumores acústicos	Tumores de otros nervios craneales	Tumores radiculares	Neurinomas periféricos	Meningiomas	Estado neurológico actual
		inicial	actual o final						
1	f	19 a.	34 a.	Bilateral	IX° par	+++	++	+++	Sordera bilateral parálisis VII par bilateral
2	f	16 a.	26 a.	Bilateral	V° par	+++/++		+++	Sordera. Ciega. Parálisis VII par. Silla de ruedas
3	f	29 a. (post-parto)	47 a.	Bilateral		+++		+++	Sordera. Stepage bilateral
4	f	12 a.	(17 a.) (post-operat.)	Unilateral	V° par	++		+	
5	M	9 a.	37 a	Bilateral		++			Tetraparesia. Silla de ruedas
6	M	20 a.	32 a.	Bilateral		++	+ neurofibroma?	+	Sordera. Paresia VII par
7	M	20 a	31 a.	Bilateral		++		++	Sordera bilateral. Atrofia lingual postanastomosis XII-VII. Tetraparesia
8	f	8 a.	27 a.	Bilateral		++			Sordera. Lesiones tronco cerebral postradio-cirugía
9	f	24 a. (post-parto)	(35 a.) (post-operat.) Necro.	Bilateral		++	+++		
10	F	12 a. Hija caso 9	14 a.			++ Monorad. D3 izdo.			Bueno
11	F	20 a.	(58 a.) Accidente. Necro	Unilateral		+		+++/++	Bueno hasta el accidente mortal

(casos 4 y 10). Es una afección más frecuente en las mujeres (8 de 11 casos) y aunque es de herencia autosómico dominante, son muy frecuentes las formas esporádicas (8 de 11 casos). Con frecuencia, el motivo de consulta lo constituyen los neurinomas espinales y, a veces no es hasta transcurridos unos años cuando aparecen los tumores del acústico. En más de la mitad de los casos hemos comprobado la presencia de neurinomas de los nervios periféricos independientemente del momento evolutivo de la enfermedad (Giménez Arnau et al., 1992). De ahí que no puede separarse nosológicamente, la schwannomatosis o neurinomatosis periférica de la NF2 propiamente dicha.

El número de manchas café con leche (MCL) que presentan los pacientes con NF2 suele ser muy reducido, a veces 1 o 2 en general menos de 6, a menudo de bordes irregulares y algo más pálidas que las NF1, y a veces ubicadas en el mismo segmento metamérico donde se genera uno de los neurinomas radiculares (casos 2 y 4). En un 80% de los casos, juntos a los neurinomas, se ven meningiomas, siempre intracraneales y en general aparecen más tarde que aquellos. Es sólo en las edades más tempranas cuando no se detectan (RNM) meningiomas. Las RNM los objetiva y los localiza perfectamente, en general a partir de los 20-25 años. El intelecto, en los pacientes con NF2, es siempre absolutamente normal.

EVOLUCIÓN DE LOS DIVERSOS SÍNDROMES O FORMAS CLÍNICAS

Hemos tenido la oportunidad de estudiar y seguir el curso clínico de 11 pacientes con NF2 (Tabla III), 8 de ellos sin antecedentes familiares y los otros 3 correspondientes a una madre e hija de 12 años, y a una madre cuyo hijo de 19 años padece también la enfermedad pero no hemos visitado. Las características clínicas están sintetizadas en la Tabla II.

Resulta evidente que la NF2 es una enfermedad mucho más grave que la NF1, de una frecuencia de presentación aproximada 10 veces inferior a ésta, con una mortalidad y sobretodo una morbilidad muy superiores a la de la NF1, todo ello resultante del potencial evolutivo de los tumores, tanto de los neurinomas (Fig. 2A) como de los meningiomas, ya que pueden multiplicarse tanto en número como reproducirse una vez extirpados o progresar en el aumento de tamaño de forma notoria en poco tiempo, a veces pocos años y a veces aún meses. Si bien la exéresis quirúrgica puede ser muy beneficiosa, en general el paciente o más frecuentemente la paciente, vuelve a presentar signos por la proliferación tumoral. En los dos casos que hemos estudiado por autopsia (casos 9 y 11) se apreciaba una auténtica meningiomatosis dural.

En algunos casos, se asocian también a ependimomas, como en nuestro caso 9 en que hubo verificación anatomopatológica, o puede haber hiperseñales en imágenes pT2 a nivel de SNC, como en nuestro caso 10.

En contraste con los pacientes con NF1, que no necesitan en general cuidados quirúrgicos constantes, es aconsejable en los pacientes con NF2 un estricto control en centros especializados,

Fig. 2
Aspectos morfológicos de la NF2.
A. RNM (corte axial, pT2) correspondiente al caso 1. Neurinoma acústico bilateral, más voluminoso en lado derecho. Recidiva 15 años despés de su exéresis (cicatrices residuales).
B. Aspecto de la cara inferior de la calota craneal. Pieza de autopsia correspondiente al caso 9. Obsérvese la meningiomatosis dural difusa.

con equipos profesionales interesados en la cirugía de los schwannomas vestibulares, de los schwannomas radiculares e intrarraquídeos y en la orientación de las familias con NF2. Conviene tener siempre presente, tal como se desprende de nuestras observaciones, que la NF2 es un trastorno asociado a una alta morbilidad y aún mortalidad de los individuos afectados. No obstante, la incidencia familiar no es alta, son mayoría los casos esporádicos, y desde luego, los tumores que aparecen en la NF2 son benignos y nunca experimentan malignización.

Por lo que concierne al tratamiento sintomático de la NF2, es casi siempre quirúrgico y la decisión terapéutica debe ser individualizada en cada caso. Ha de considerarse de acuerdo con el grado de disfuncionalismo acústico, la edad del paciente, la condición neuro-

lógica y grado de crecimiento, así como circunstancias sociales, psicológicas y ocupacionales.

Los schwannomas acústicos casi siempre se originan en la rama vestibular del octavo par y de ahí que la audición puede quedar preservada tras la exéresis tumoral. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la pérdida de audición es progresiva y se comprueba por repetidos exámenes neuroradiológicos y sobretodo por RNM que existe aumento progresivo del volumen del tumor. En cuanto a los schwannomas radiculares la decisión operatoria se basa en el tamaño, localización, grado de crecimiento y número. Han de operarse los que sean sintomáticos o aquellos cuyo crecimiento progresivo es comprobado y amenazan o producen comprensión medular.

Basándose en el hecho del empeoramiento de la sintomatología durante la gestación y en la presencia de receptores de estrógenos en los diferentes tipos de tumores que caracterizan a la NF2, se ha sugerido como tratamiento la utilización de antagonistas de los receptores estrogénicos pero existe escasa confirmación de que los resultados sean satisfactorios.

El pronóstico es severo condicionado por el número de tumores y por las posibilidades reales de su exéresis. Aunque hayan mejorado mucho las técnicas quirúrgicas en el campo de la neurocirugía y de la otorrinolaringología, en los últimos años, existen aun muchas dificultades para obtener la exéresis adecuada de los múltiples tumores que pueden presentar los pacientes con NF2. En la mayoría de nuestros casos existe morbilidad postquirúrgica (Tabla III).

De hecho, la división que ya desde hace muchos años se había sugerido para la NF2 entre una forma grave, denominada de Wishart, y una forma leve denominada de Gardner, puede aun ser mantenida, pero, según nuestra experiencia, predominaría la forma grave. La forma de Wishart se caracteriza por inicio precoz con schwannoma bilateral del acústico y otros tumores múltiples, neurinomas y meningiomas, a esta forma pertenecen nuestros casos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. La forma de Gardner se caracteriza por inicio tardío y neurinoma uni o bilateral del acústico, a esta forma pertenecen nuestros casos 3 y 11. No obstante el caso 3 a los 33 años (1983) fue operada de neurinoma acústico derecho, tuvo que ser reoperada en 1988 de neurinomas múltiples de cola de caballo y en 1989 de neurinomas radiculares cervicales deshaciéndose, por otra parte, así, el diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 que le habían impuesto años antes. Esta mujer en el momento actual presenta un neurinoma del acústico izquierdo y, sobretodo, múltiples meningiomas que han experimentado un incremento de tamaño y número en el último año lo cual demuestra que es bastante aleatoria la clasificación entre formas graves y leves, si bien, ciertamente, ha de considerarse que existen formas, raras, bastante bien toleradas clínicamente (caso 11). La herencia por vía materna puede ser uno de los factores que intervenga en la severidad del proceso (Evans et al., 1992). Así la justificaría nuestros casos 3 y 9. El caso 10,

cuya enfermedad ha sido heredada por vía materna, se perfila como una forma de Wishart, pero aún es pronto para afirmarlo.

En resumen, el pronóstico general de los pacientes con NF2 se manifiesta como realmente muy severo, sobre todo por el carácter evolutivo, ya que no histopatológico, de los tumores, que si bien pueden ser tratados con éxito inicialmente, recidivan a la larga, y sobre todo creen en número, pudiendo en algún caso, llegar a ser incontables a nivel radicular y afectar a nivel craneal, no sólo al VII par sino también al trigémino (V) y al glosofaríngeo (IX) u otros. Esas formas severas suelen iniciarse en la segunda década de la vida y al alcanzar la cuarta década el grado de morbilidad es muy alto y el de mortalidad de más del 25%, según nuestra experiencia. Con la edad, la progresiva neoformación meningiomatosa múltiple contribuye a agravar el pronóstico general. Sin embargo, hay argumentos clínicos (Giménez-Arnau et al., 1992), y también oncogénicos (Honda et al., 1995) para considerar que la schwannomatosis es una entidad nosológicamente análoga a la NF2, de carácter más benigno. También parece una evidencia que hay formas de NF2 que no son tan graves, suelen manifestarse clínicamente en la tercera o cuarta década de la vida y pueden alcanzar edades avanzadas y aún presentarse de forman asintomática (Sauson, 1996).

C. OTRAS FORMAS DE NEUROFIBROMATOSIS

Al tratar del estudio evolutivo general de las neurofibromatosis vale la pena mencionar que se ha invocado la existencia de otras formas de neurofibromatosis.

A nuestro criterio, existiría la NF3, si bien su diferencia con la NF2 puede resultar difícil. Su presentación sería excepcional, pero tal vez el empleo rutinario de RNM en el estudio de las neurofibromatosis va a demostrar que sería más frecuente y propia de mujeres, como la NF2, manifestándose clínicamente después de la pubertad o del primer embarazo. La principal diferencia respecto a la NF2 sería la existencia, en la forma NF3, de multiplicidad de tumores, intra y extraaxiales. Entre los tumores del SNC podrían existir no sólo astrocitomas pilocíticos como en la NF1 sino también ependimomas. Al igual que en la NF1 pueden haber lesiones que sólo la RNM pone de manifiesto en forma de hiperseñales en T2 en el parénquima cerebral. En la NF3 estas hiperseñales parecen ser más superficiales que las observadas en la NF1. El pronóstico de esta neurofibromatosis resulta más severo que el de la NF2. La NF4, o forma "variante" estaría caracterizada por múltiples manchas café con leche y neurofibromas pero con imposibilidad de ser catalogada entre otras formas.

La NF5 o forma "segmentaria" se caracterizaría por la limitación de las manchas café con leche y/o neurofibromas a un sólo segmento unilateral corporal y no sería una afección familiar. Se ha sugerido que alguno de estos ca-

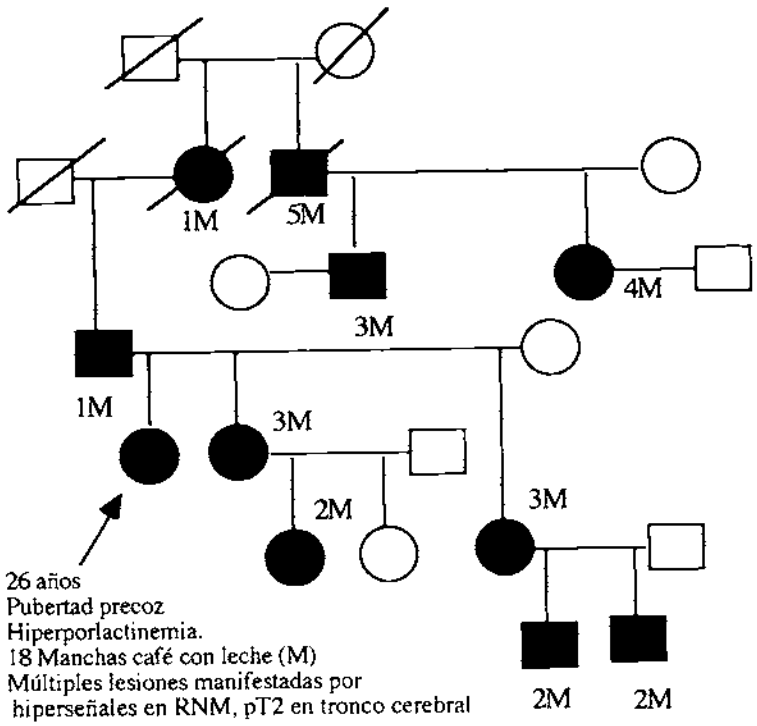

Fig. 3
Árbol genealógico de la familia MF con NF6 o forma con manchas café con leche (M) exclusivas.

sos puede presentar mutaciones somáticas del gen de la NF1. Igualmente, existe una forma "segmentaria" de NF2 con múltiples neurinomas en una sola extremidad. Hemos observado casos de este tipo y les caracteriza su forma no evolutiva, estacionaria a lo largo de los años.

La NF6 o forma de "manchas café con leche exclusivas" consistiría en múltiples manchas café con leche sin neurofibromas. Uno de nuestros casos corresponde a una joven de 26 años de edad en la actualidad, cuyo árbol genealógico (Fig. 3) orienta plenamente hacia este tipo peculiar de neurofibromatosis con presencia de machas café con leche exclusivas en todos los miembros de la familia.

Existen aún algunos casos de neurofibromatosis NF1 que podemos considerar fenotipos particulares, como los correspondientes a tumores radiculares múltiples, ya sean familiares o esporádicos (Fig. 1).

Después de todo lo indicado, resulta evidente que la clasificación de las neurofibromatosis es imprescindible para tener una orientación pronóstica de las mismas y, respecto a la NF1, es importante valorar cada manifestación neurológica, teniendo en cuenta que el carácter displásico o hamartomatoso predomina sobre el genuinamente tu-

moral. Sin duda, futuras investigaciones genéticas permitirán establecer correlaciones precisas entre fenotipo y genotipo y así sentar pronósticos más exactos que ahora sólo pueden ser vislumbrados a través de amplios estudios clínicos, tanto en número de pacientes como en su seguimiento a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso S, Roquer J, Pou A. Esclerosis múltiple y neurofibromatosis tipo 1. *Neurología*, 1996; 11,6:233.235.
2. Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outome by patient's age, tumour site and treatment. *J Neurol* 1988; 68:85-89.
3. Berciano J, Figols J, Combarros O, et al. Plexiform neurofibrona of the cauda equina presenting as peroneal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*, 1996; 9:250-253.
4. Borit A, Richardson EP. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982; 105:161-187.
5. Dobski C, Reiman HM, Muller SA. Neurofibrosarcoma of skin and subcutaneous tissues. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:164-172.
6. Duffner PK, Cohen ME, Seidel, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989; 39:373-378. de Campos. *Comunicación personal* 1996.
7. Eldridge R. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma. *Adv Neurol* 1981; 29:57-65.
8. Eldridge R, Martuza R, Perry A. Neurofibromatosis II. In: *Current Therapy in Neurologic Disease III* Ed. Johnson. 1990, pp 101-108.
9. Evans AGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type II neurofibromatosis in the United Kingdom. I. prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severtity. *J Med Genet* 1992, 29:841-846.
10. Evans AGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type II neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992; 22:847-752.
11. Ferrer RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RAA. MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Nurosurg Psychiatry* 1993; 36:492-495.

12. Honda M, Arai E, Sawade Sch et al. Neurofibromatosis 2 and neurilemmomatosis gene are identical. *J Invest Dermat* 1995; 104:74-77.
13. Huson SM, Harper PS, Compston AS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988; 111:1355-1381.
14. Huson SM, Hughes RAC. *The Neurofibromatoses* Ed. Chapman-Hall, 1994.
15. Kanter WR, Elridge R, Fabricant R et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical distinction from peripheral neurofibromatosis, *Neurology* 1980; 30:850-859.
16. Legius E, Descheemaeber MJ, Steparet J, et al. Neurofibromatosis type I in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurol Neurosurg and Psychatry*, 1995; 59:638-640.
17. Louis DN, Ramesh V, Gusella JF. Neuropathology and Molecular Genetics of Neurofibromatosis 2 and Related Tumors. *Brain Pathology* 1995; 5:163-172.
18. Marchuk DA, Collins FS. Molecular genetics of Neurofibromatosis 1. In: *The Neurofibromatoses*. Huson-Hughes eds, 1994; pp 23-49.
19. Martuza RL, Elridge R. Neurofibromatosis 2. Bilateral acoustic neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1988; 318:684-688.
20. Molloy PT, Bcloninch LT, Vanghan SN et al. Brain stem tumours in patients with neurofibromatosis type I: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45:1897-1902.
21. Mulvihill. Malignancy: epidemiologically associated cancers. In: *The Neurofibromatoses*. Huson-Hughes, 1994; pp 305.315.
22. Pascual-Castroviejo I. Complicatins of neurofibromatosis type I in a serie of 197 children. In Fukuyama et al., eds. *Fetal and perinatal Neurology* Basel. Karger. 1992; 162-173.
23. Pou Serradell A. Manifestaciones neurológicas centrales no-tumorales de la neurofibromatosis de Recklinghausen. *Medicina Clínica* 1971; 57:2-30.
24. Pou Serradell A. Lésions centrales dans les neurofibromatosis: corrélations cliniques, d'IRM et histopatologiques. Essai de clasisification. *Rev Neurol (Paris)* 1991(a); 147:17-27.
25. Pou Serradell A. Phacomatoses. Editions Techniques Encicl Med Chir (París). *Neurologie* 17163B10, 1991(b); 14.
26. Pou Serradell A. Evolución natural de las Facomatosis. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24:1085-1127.
27. Pou Serradell A, Ugarte-Elola A, Llorens Terol J. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989(a); 2:227-232.
28. Pou Serradell A, Ugarte-Elola A. Hidrocephalus in neurofibromatosis. Contribution of magnetic resonance imaging to its diagnosis, control and treatment. *Neurofibromatosis* 1989(b); 2:28-226.
29. Pulst MS, Riccardi VM, Foin P, Kreuberg JR. Familial spinal neurofibromatosis: Clinical and DNA limbageonolysis. *Neurology* 1991; 41:1923-1927.
30. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: John Hopkins University Press, 1986.

31. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a ADN marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329:246-248.
32. Rouleau GA. Molecular genetic studies of neurofibromatosis. In: *The Neurofibromatoses* Huseon-Hughes eds. 1994; pp 50-61.
33. Sauson M. Un Nouveau gène suppresseur de tumeur responsable de la neurofibromatose de type 2 est altéré dans les neurinomes et les meingiomes. *Rev Neurol (París)*, 1996; 152,1:1-10.
34. Seizinger BR, Pouleau GA, Ozelius et al. Common pathogenetic mecanism for the three tumours types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science*, 1987; 236:317-319.
35. Stern J, Jakobiec FA, Housepian EM. The architecture of optic nerve gliomas with and without neorufibromatosis. *Arch Opthalmol*, 1980; 98:505.511.
36. von Recklinghausen FD. Ueber die multiplen Fibrome der Haut ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. *Hirschwald* 1882, Berlín.
37. Zanella FE, Benz-Bohm G, Steinbrich W. Neurofibromatosis of the central nervous system in children: demonstration by magnetic imaging. *Ann Radiol* 1987; 30:446-451.

LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN BARCELONA Y EL DR. ANTONIO ARMENGOL PERACAULA

PÁGINAS DE LA PEQUEÑA HISTORIA

Francisco G. Valdecasas

La reciente historia de la Transfusión Sanguínea es bien conocida. Apenas intentada en la historia antigua de la Terapéutica por los graves accidentes que producía, pasó, en breves años, a ser un servicio fundamental de todo Centro hospitalario. Mi intención al escribir estas breves líneas es dejar constancia de su evolución inicial en nuestra Ciudad y, en especial, rendir tributo de homenaje a personalidades de superior mérito a las que Barcelona debe agradecer el precoz desarrollo de esta utilísima medida terapéutica en los momentos más difíciles que imaginarse puedan: me estoy refiriendo en especial al Dr. Antonio Armengol Peracaula y a la difícil época que siguió, inmediata a nuestra guerra civil.

He de decir que en aquellos años cuarenta, la Transfusión Sanguínea, primer transplante de órgano según debe considerársele, despertaba gran ilusión para el tratamiento de muchos enfermos. Sin embargo no estaba del todo consolidada. Cierto es que desde el descubrimiento de Landsteiner de los cuatro grupos sanguíneos principales y sus mutuas compatibilidades e incompatibilidades, en Viena, principio del siglo, los accidentes transfusionales había disminuido considerablemente, pero no habían desaparecido por completo. Durante la guerra civil española, la Transfusión había conseguido, a pesar de todo, grandes éxitos en los numerosos heridos tanto en un bando como en el otro. La memorable labor realizada en el bando republicano por el Dr. Duran Jordá ha sido recientemente estudiada de forma exhaustiva por F. Cid (La Contribució Científica catalana a la Medicina i Cirugia de Guerra. Edita Fundació Uriach, 1996).

La determinación y compatibilidad de los grupos fundamentales era un problema técnico sencillo que podía hacerse fácilmente, incluso en el campo de batalla Los dadores tampoco escaseaban dada la alineación propia del espíritu beligerante (y el permiso que solía acompañar a la considerada heroicidad). La técnica de transfusión directa era el complemento suficiente. Por otra parte la gravedad de las heridas en que se aplicaba la transfusión, justificaba los, relativamente no muy frecuentes, graves accidentes transfusionales.

En la sociedad civil de la postguerra el problema era muy distinto y más en un centro hospitalario como el Clínico de Barcelona. El accidente transfusional, siempre amenazante, con su especial aparatosidad y graves consecuencias aumentaba la prudencia hacia una

medida que se miraba con desconfianza. Añádase a todo esto que era necesario desarrollar una nueva tecnología que, si bien con la perspectiva actual nos parece poco complicada, entonces se mostraba como de difícil superación. Era necesario extremar toda clase de precauciones, tanto en la selección del dador como en el desarrollo del acto terapéutico. Por otra parte era también necesario propagar y difundir la necesidad de la donación al mismo tiempo que se facilitaran las condiciones de hacerlo, evitando la molesta transfusión directa de dador a receptor, cosa que retraía a muchas personas aún de espíritu generoso.

Por mi formación experimental me sentía muy alejado de un problema esencialmente clínico, si bien por otra parte me atraía una medida que era en sí misma terapéutica y por lo tanto perteneciente a la esfera de la actividad de mi Cátedra. Además, durante la guerra civil, había sido testigo de los brillantes resultados que obtenía para recuperar heridos desangrados o para facilitar intervenciones difíciles. Yo mismo había donado sangre orgulloso de mi grupo O que conocía desde mi época de estudiante en las prácticas de la Cátedra de Fisiología en Alemania.

A pesar de todo, consciente de la limitación de mi formación tecnológica, no intentaba ni siquiera iniciar un problema para el que no me sentía cualificado. Parcialmente, estaba satisfecho porque a poco de inicar mi docencia un joven doctor, pero ya con la larga experiencia quirúrgica que proporcionan los campos de batalla, me presentó un proyecto de obtención de sustitutos posibles de la sangre conservada, deseoso de resolver el problema de la transfusión por la senda de encontrar otros sustitutos de la sangre humana que tantos quebraderos de cabeza daba. Se llamaba y se llama, pues como compañero de esta Real Corporación desarrolla en ella una intensa actividad y meritoria labor científica, de la que es muestra la monumental y recién publicada Historia de la Sanidad Militar Española, Dr. Massons Esplugas. Con gran entusiasmo le acepté a pesar de las escasas posibilidades económicas de que disponía la cátedra en aquellos difíciles tiempos. En realidad sólo necesitaba algunos reactivos para experimentar la idea que le rondaba la cabeza: la curiosa reacción del formol con los grupos amínicos que desnaturalizaban las proteínas sanguíneas, haciéndolas incoagulables en la esterilización y mucho más compatibles a la inyección intravenosa. Para comenzar la investigación bastaba con disponer de una centrífuga e ir al matadero en busca de sangre de ternera. La centrífuga la proporcionó la Cátedra y al matadero iba el propio Dr. Massons con el espíritu de sacrificio que entonces nos caracterizaba. La fortuna nos sonrió y el plasma "desanafilactizado animal" si bien no era el sustituto ideal, (aunque sí el mejor que se ha descubierto hasta nuestros días" llegó a ser lo bastante bueno como para poder usarse en clínica con éxito y aún en los campos de batalla de la última Gran Guerra Mundial.

Entonces fue cuando se presentó en mi cátedra el Dr. Armengol Peracaula para hablarme de investigar problemas transfusionales. Ocurría que aquel mis-

mo año de 1941, Landsteiner, que trabajaba ya en Estados Unidos huyendo del huracán de la Gran Guerra, con su discípulo Wiener habían descubierto, entre los muchos "factores" que caracterizaban los hematíes humanos, uno de ellos de excepcional importancia pues pronto se sospechó que era el culpable casi exclusivo de los accidentes transfusionales que aún se presentaban. A esto se añadía el descubrimiento de Levine de que la terrible "eritroblastosis fetal" o ictericia maligna del recién nacido era también causada por incompatibilidad sanguínea entre feto y madre por el mismo factor. Se trataba del factor Rh llamado así porque era propio de la sangre del simio *Macacus Rhesus*. Este factor lo tenían nada menos que el 85% de los seres humanos que habitaban nuestro entorno, salvo algunas excepciones locales.

El asunto era por lo tanto de la máxima actualidad y de un interés científico práctico insuperable. Armengol no era ningún novato en la transfusión sanguínea. La había practicado durante la guerra civil en el lado republicano y seguía practicándola con indudable competencia en la clínica privada. Me planteó el problema con rigurosidad científica. Se trataba, nada menos, que de montar un Servicio de Transfusión en el Clínico y en él estudiar los posibles enfermos que, necesitando transfusión sanguínea, fueren afectos de no poseer el factor Rh, pues al inyectarle sangre que lo tuviese (la mayoría de los dadores lo tienen según ya hemos dicho) se les podría desencadenar un schock de incompatibilidad. Era el orientar una nueva área de investigación y eso me atrajo desde el primer momento aunque, así mismo el montar un servicio, tan necesario en aquellos momentos, mereciera también la pena.

El primer problema que se nos presentaba era el encontrar un Macacus Rhesus para poder producir el anticuerpo correspondiente a la identificación del mencionado factor. Vivíamos una época de dificultades que hoy día no se pueden ni imaginar. Por una parte la miseria de la posguerra que había partido en dos a España durante cuatro años y por otra la nueva contienda mundial que arrastraba ya dos años de cruelísimos combates. Soñar con encontrar en aquellos momentos de absoluta falta de comunicaciones internacionales a un ejemplar de simio que sólo habitaba en la India parecía más que un sueño. Sin embargo el Dr. Armengol me traía ya la "solución" bajo el brazo.

Al parecer un hombre de circo alemán había llegado a Barcelona huyendo de la conflagración que asolaba a su país. Al encontrar, antes de lo imaginado, la posibilidad de saltar al otro lado del atlántico había optado por dejar en el Zoo de Barcelona el Macaco que le acompañaba en sus actuaciones. Era un auténtico Rhesus del que podríamos obtener la sangre necesaria para inmunizar a conejos y obtener de ellos el anticuerpo imprescindible.

Sólo nos quedaba, me dijo Armengol, convencer al Zoológico para que nos dejara trasladar el macaco al laboratorio de la cátedra y acomodarlo allí en algún apartado del animalario. Ni lo uno ni lo otro eran cosa fácil. Pero el entusiasmo de Armengol empequeñecía todas las dificultades y yo me deja-

ba contagiar de su entusiasmo. Al fin y al cabo, en aquellos tiempos sino podíamos valernos por nosotros mismos estábamos condenados a la inactividad cosa a la que no nos podíamos resignar de ninguna manera. Esperar traer a un animal del extranjero y más de la lejana India era tan sólo un sueño.

Pusimos, pues, en marcha todos nuestros esfuerzos y, aunque parezca mentira, al cabo de un par de meses teníamos ya al Macaco alojado en nuestro laboratorio bajo los cuidados del infatigable Jofre (q.e.p.d.), el antiguo conserje y laborante de la famosa e internacionalmente conocida Escuela de Fisiología catalana del Prof. Pi i Sunyer. Jofre, aun añorando los gloriosos tiempos pasados, con gusto y entusiasmo trabajaba con nosotros, amigos viejos como éramos de los tiempos de amistad entre las escuelas fisiológicas de Barcelona y Madrid. Me emociona recordar en estos momentos que le sugirió al Dr. Bellido, mi antecesor en la Cátedra, y antiguo juez en mis fracasadas oposiciones de la anteguerra, cuyo voto me favoreció, me permitiese usar su toga de catedrático en los actos solemnes de la Universidad. El Dr. Bellido, entonces, cuya cátedra yo ocupaba, recordándome benignamente a pesar de las difíciles circunstancias de su exilio en Francia contestó no sólo favorablemente a la propuesta de Jofre sino que añadía que me la regalaba y la tuviese de recuerdo de su afecto. Excusado es decir que ha sido siempre una reliquia para mí.

También debo mencionar en los cuidados a "Pepito", como enseguida comenzó a llamársele al famoso macaco en la laboratorio, a Ricardo, entonces un niño laborioso e inteligente a quien los desastres de la guerra habían llevado a la triste situación de trabajar a tan temprana edad en ayuda de su madre con lo que completaba el limitado sueldo de la progenitora. Pues bien, el hoy merecidamente respetado Conserje Superior de la Universidad, en sus años infantiles no sólo cuidaba al macaco sino que se hizo su amigo y con sus juegos infantiles facilitó su trato y su docilidad para las numerosas molestias que obligadamente le teníamos que causar.

"Pepito" era por demás simpático. De la mano de Ricardo "aprendió mil gracias y hacía mil juegos" pero sus bromas eran a veces más pesadas que las de lobo de Rubén Darío. Claro está que a "Pepito" tampoco debía parecerle gracioso que cada mañana apareciese el Dr. Armengol armado con la correspondiente batea llena de jeringas y tubos para sangrarle. "Pepito" solía esperarle muy amistoso en apariencia, casi se diría sonriente, alargaba dócilmente su brazo y se dejaba pinchar. Pero si veía al Dr. Armengol suficientemente distraído viendo salir fluídamente la sangre de la jeringa, con habilidad extraordinaria y rapidez más extraordinaria aún le soltaba un sopapo tal que iba batea, tubos y jeringas por los suelos. El Dr. Armengol no se incomodaba "demasiado" (tenía buen carácter) pues sabía que "Pepito" después de la proeza se retiraba al fondo de la jaula y volvía a alargar dócilmente su brazo.

Dejando a un lado anécdotas, siempre divertidas, el trabajo de Armengol caminó con rapidez a un éxito inverosímil. El trabajo era pesado. Tenía que

aislar los hematíes del macaco lavarlos y después inyectarlos repetidamente a conejos para que se formaran los correspondientes anticuerpos anti-Rh en cantidad suficiente, todo ello según técnica que hoy es bien conocida pero que entonces, en los labores de la inmunología, no lo era tanto. No terminaba aquí la cosa, pues después, había que aislar los anticuerpos anti-Rh formados de los demás anticuerpos de especie: ¡era un trabajo abrumador! El Dr. Armengol un buen día nos dijo que había coronado con éxito la empresa y que estaba en condiciones de determinar con precisión si una persona contenía o no contenía en su sangre el antígeno Rh.

En poco tiempo el Dr. Armengol, en el nuevo servicio de transfusión, pudo identificar con su suero anti-Rh suficientes dadores Rh-negativos, algunos de los miembros del laboratorio lo éramos, como para intentar arriesgarse a la "gran aventura". La gran aventura era intentar salvar a un niño hijo de madre Rh-negativa que había heredado el gen Rh por vía paterna. La incompatibilidad sanguínea acarreaba la llamada, hasta entonces, ictericia maligna del recién nacido de pronóstico fatal.

No tardó en presentarse el caso apropiado. Se trataba de una madre que ya había perdido varios hijos con el mismo terrible síndrome de la ictericia maligna. Hecho el análisis correspondiente se confirmó el Rh negativo de la madre y se dispuso todo para la exsanguineo-transfusión del feto. Llegado el momento oportuno, aquella mañana, cuando esperaba impaciente, llegaron por fin el Dr. Armengol y su primer ayudante el Dr. Coll Sampol con un aspecto que me hubiera hecho temblar sino hubiera sido por el semblante risueño de ambos: tal era el aspecto de sus batas todas manchadas de sangre de arriba a abajo, antes blancas e impolutas. La operación había sido un éxito. El recién nacido había quedado en perfecto estado y todos esperábamos que la temible ictericia no llegaría a aparecer, como así sucedió. Se había conseguido la primera "curación" en España de un caso de ictericia maligna y posiblemente en Europa dado el estado de guerra en que se encontraba. Las dificultades y el aislamiento de la postguerra enfriaban el ánimo para la competencia científica y el caso no se publicó. Hoy lo evoco como homenaje al Dr. Armengol Peracaula de vida tan corta como fecunda.

No se limitó, como dijimos, el Dr. Armengol al trabajo ya de por sí laborioso de la obtención de sueros anti-Rh aunque eso sólo era suficiente para que hoy lo recordáramos con admiración. Su ilusión era más ambiciosa. Desde el primer momento nos ofrecimos al Dr. Vicente Carulla, entonces Director del Clínico para montar en el Hospital el Servicio de Transfusión sanguínea que, pasadas las urgencias de la guerra, comenzaba a mostrar su gran utilidad y transcendencia en la vida civil. Fue el primero que se creó en España (1947). Con su gran trabajo y espíritu de magisterio en poco tiempo se dispuso de instalaciones, muchas veces improvisadas y, sobre todo de discípulos que le ayudaran en tan necesaria como eficaz faena. El Servicio de Transfusión se creó y perduró y adquirió éxito y prestigio.

Es fácil imaginar, y así habrá muchos que lo piensen, que para empresa de tal magnitud, el Dr. Armengol, recibiría compensación económica aunque fuera modesta. Pues nada, absolutamente nada. Eran tiempo en que el entusiasmo suplía, en que nadie pensaba en otra cosa que en rehacer lo que la guerra había destruido. Si acaso el Dr. Armengol recibiría algún título impreso o tan sólo una Orden comunicada. No lo recuerdo ni creo que al Dr. Armengol, como a mí, eso le preocupara mucho.

El mayor esfuerzo fue el normalizar la transfusión indirecta, ya experimentada en Cataluña durante la guerra civil, y organizar el Banco de sangre. Todavía se discutía este sistema, pero pronto vimos que la transfusión directa, teóricamente la más conveniente en la vida civil, ofrecía en la práctica habitual tales dificultades que la hacían inviable. Pero para la transfusión indirecta se requería toda una tecnología que nos parece sencilla ahora pero que entonces había que crear de nuevo y sobre todo disponer de un material que había que diseñar y fabricar. Se requerían medios económicos cosa que el Hospital, con los presupuestos de la postguerra, le era imposible sufragar. Tuvimos alguna ayuda. Creo recordar que hubo un espectáculo en la Plaza de toros, no se si de boxeo, cuyos beneficios consiguió el Dr. Armengol que se destinaron en su totalidad o en parte a la adquisición del material necesario.

Como hemos aludido anteriormente hubo otra labor del Dr. Armengol que merece ser recordada. Formó un grupo de discípulos que le ayudaron con eficacia y con espíritu generoso. Sus nombres merecen también ser recordados. A más del Dr. Coll Sampol que ya hemos mencionado al evocar la primera exanguino-transfusión, formaron en aquel meritorio grupo los Dres. Sabala Sanfont, Bravo Morate, Tornos Solano y con mención especial el Dr. Castillo Cofiño que fue el continuador de la obra de creación del Dr. Armengol.

La vida de Dr. Armengol Peracaula al que hoy rindo merecido tributo de admiración fue corta. Una lesión deportiva, practicando la natación, en la columna cervical le llevó rápidamente primero a la incapacidad (unos diez años después de iniciado el servicio) y después a la muerte. El Servicio de transfusión estaba ya creado y el discípulo Dr. Castillo Cofiño lo continuó con el mismo extraordinario éxito, hasta el punto de merecer que se creara la primera Cátedra de Transfusión que hubo en Facultad de Medicina española y que ocupó el Dr. Castillo tras brillante oposición dándole continuidad durante toda una generación y continuando, bajo su dirección, el progreso a la altura de los tiempos hasta alcanzar el estado de perfección en que hoy conocemos el actual Servicio de Transfusión sanguínea del Clínico actual.

ORIGINALS

FIBROSIS QUISTICA: MUTACIONES Y FENOTIPOS

Xavier Estivill

Departament de Genètica Molecular. Institut de Recerca Oncològica (IRO)
Servei de Genètica. Hospital Clínic de la Facultad de Medicina (UB)
c/. Villarroel, 170 - 08036 Barcelona

La fibrosis quística (FQ) es la causa más frecuente de patología pulmonar crónica progresiva en la infancia y constituye un grave problema médico. La FQ se caracteriza por patología respiratoria obstructiva con sobreinfección crónica y recurrente, insuficiencia pancreática, problemas nutricionales, infertilidad en los varones, y niveles elevados de sodio y cloro en el sudor. De forma clásica, las alteraciones clínicas de la FQ incluyen un cuadro de tos persistente, infecciones respiratorias recurrentes, alteraciones digestivas, fallo en el crecimiento y esteatorrea.[1] La mayoría de los pacientes presentan esta sintomatología en los primeros años de vida, pero existen casos que debutan con alteraciones clínicas muy diversas.

La FQ es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente en la población de origen europeo, con una incidencia de aproximadamente 1 en 2.000 nacimientos. El diagnóstico de FQ se basa en el cuadro clínico compatible, con o sin historia familiar de FQ, en la prueba del sudor con niveles elevados de cloro y en la detección de mutaciones en el gen responsable de la FQ. El tratamiento de la enfermedad consiste en evitar y tratar las infecciones respiratorias y en la administración de enzimas pancreáticos. La supervivencia media de los pacientes en países desarrollados es superior a los 30 años.

ALTERACIONES CLÍNICAS EN LA FQ

Durante los últimos 35 años se ha producido un enorme progreso en el conocimiento de los aspectos clínicos de la FQ, a la vez que se ha avanzado de forma definitiva en el estudio de sus bases fisiopatológicas. A principios de los 80 se demostró que las células epiteliales respiratorias de los pacientes con FQ tienen alteraciones en el transporte de cloro y sodio,[2] a la vez que la impermeabilidad al cloro de los conductos de las glándulas sudoríparas.[3] A finales de los 80 se demostró que la FQ se debe a la alteración de un canal de cloro dependiente del AMP cíclico (AMPc), lo cual quedó demostrado con la identificación del gen CFTR mediante clonaje posicional en 1986.[4-6] Desde la identificación del gen CFTR se ha abierto una vía de investigación que incluye la obtención de animales transgé-

nicos, estudios mutacionales y análisis de la función de CFTR en las células epiteliales.

La infección de las vías respiratorias por los principales patógenos *(Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa)* en los pacientes con FQ se produce de forma crónica y es de erradicación difícil. La patología respiratoria es la causa de muerte en la mayoría de los pacientes, que sufren un cuadro de enfermedad respiratoria terminal con hipoxemia, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.*[1]

El 85% de los pacientes con FQ padecen insuficiencia pancreática que se inicia en la infancia. La deficiencia en enzimas pancreáticos causa maldigestión de grasas y proteínas, con un cuadro de distensión abdominal y esteatorrea.[1] Algunos pacientes que no desarrollan insuficiencia pancreática en la infancia pueden sufrir síntomas de pancreatitis.[7] Finalmente, el 15% de los pacientes con FQ no desarrollan insuficiencia pancreática o ésta se presenta en edades avanzadas.[1]

Aproximadamente un tercio de los pacientes que sobreviven la primera década de la vida presentan una tolerancia anómala a la glucosa.[8] Sin embargo, la necesidad de tratamiento con insulina es inferior al 10% de los casos. La hiperglicemia en los pacientes con FQ produce cambios vasculares similares a los observados en los pacientes con diabetes. A medida que la supervivencia de los pacientes se ha prolongado esta complicación cobra un mayor protagonismo.[1] Cerca del 25% de los pacientes con FQ sufren alteraciones anatomopatológicas hepáticas.[1] Sin embargo, sólo el 5% de los pacientes desarrollan alteraciones clínicas de cirrosis biliar primaria y el 10% colelitiasis.[9]

El 95% de los varones con FQ son infértiles, existiendo ausencia de espermatozoides debido a agenesia o atrofia de los conductos deferentes, epidídimo y vesículas seminales. Sin embargo, la espermatogénesis es normal en los pacientes con FQ. En algunos pacientes con formas moderadas de FQ la agenesia congénita de conductos deferentes (CBAVD) constituye la principal alteración clínica, desarrollándose las otras manifestaciones de FQ con posterioridad.[10]

Las glándulas sudoríparas de los pacientes con FQ tienen una concentración elevada de cloro, sodio y potasio.[11] Los índices de sudor no se incrementan con la administración de agonistas ß-adrenérgicos.[12] Sin embargo, el principal problema en las glándulas sudoríparas se centra en la dificultad para la reabsorción de cloro. La piel de los niños con FQ es especialmente salada y la exposición a altas temperaturas puede provocar la aparición en la piel de una fina capa de sal.

Cuando se describió la FQ, el pronóstico de vida de los pacientes era de pocos meses o años, pero en la actualidad en los países desarrollados los pacientes sobreviven la infancia y llegan fácilmente a la edad adulta. En los países con un amplio conocimiento clínico de la FQ la supervivencia de los pacientes es considerablemente mejor que en los países en los que esta enfermedad se conoce sólo de forma reciente, especialmente en los países mediterráneos. El 50-80% de los pacientes FQ

que viven en países desarrollados sobreviven hasta la edad adulta y se ha calculado que la esperanza de vida de un paciente nacido en los años 90 es de unos 40 años.[13,14] Los principales factores que han contribuido a la mayor y mejor supervivencia de los pacientes FQ en los últimos 20 años son el tratamiento antibiótico, la fisioterapia respiratoria y la organización de la atención médica a los pacientes en centros especializados.

El tratamiento de la FQ se centra en el control adecuado o prevención de las infecciones respiratorias y en mejorar la nutrición de los pacientes. Desde el punto de vista respiratorio, conviene eliminar el moco de las vías respiratorias, lo cual se realiza mediante drenaje postural y maniobras vibratorias sobre la caja torácica. El tratamiento antibiótico es esencial para controlar la patología respiratoria, tanto desde el punto de vista profiláctico, eliminando la colonización crónica por los patógenos más habituales en estos pacientes *(H. influenzae, S. aureus* y *P. aeruginosa),* como tratando las infecciones agudas que se presentan. Los broncodilatadores, corticoides y mucolíticos constituyen herramientas habituales en el control de la patología respiratoria de estos pacientes. En los últimos años se ha desarrollado el tratamiento con DNasa, cuyo principal objetivo es mejorar la fluidez de las secreciones respiratorias.[15]

La insuficiencia pancreática y las consecuencias nutricionales que conlleva se solucionan mediante la administración de extractos de enzimas pancreáticos y con la suplementación vitamínica. En los períodos calurosos, los pacientes con FQ pueden requerir una suplementación de sal en la dieta, a la vez que una mayor ingesta de líquidos, especialmente para prevenir posibles episodios de deshidratación.[1] En los pacientes en los que la función respiratoria se encuentra muy deteriorada se puede realizar un transplante pulmonar, o corazón-pulmón, constituyendo el único tratamiento eficaz en estos casos.[16]

MUTACIONES EN EL GEN CFTR

El gen de la FQ fue localizado en el cromosoma 7 en 1985 y se aisló en 1989. Este gen contiene 27 exones que cubren una región de 230 kilobases (kb) y contiene información para un RNA mensajero (mRNA) de 6,5 kb.[6] La proteína del gen de la FQ se ha designado como el regulador de transmembrana de la FQ (CFTR, "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"), que contiene 1.480 aminoácidos. La proteína deducida de CFTR tiene dos motivos repetidos que atraviesan la membrana (MSD) celular seis veces cada uno. Parte de la región citoplasmática de CFTR se corresponde a un motivo de unión a ATP (NBD), el cual se encuentra también en la P-glicoproteína y en la familia de proteínas de unión al ATP (ABC)[6]. Esta nueva proteína se denominó regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein", CFTR). El tercer dominio (R) está implicado en la regulación de CFTR y tiene varios lugares de fosforilación para proteínquinasa A (PKA).[6,17] La proteína CFTR funciona

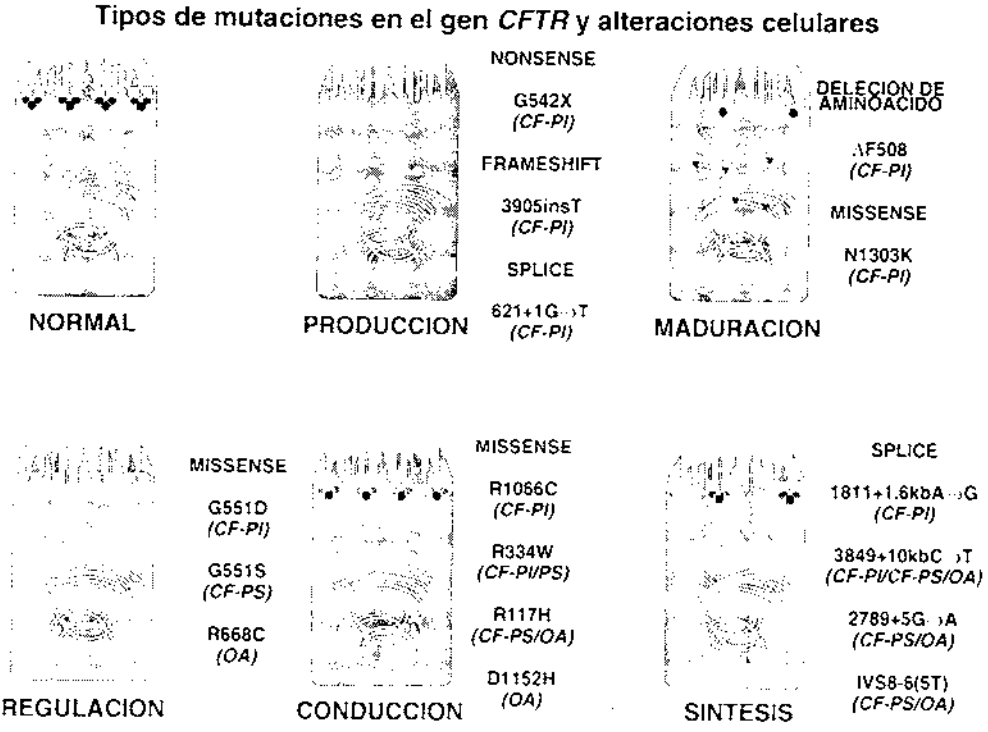

Figura 1. Clases de mutaciones en el gen CFTR. Representación esquemática de la localización de la proteína CFTR en la membrana de la célula epitelial. Se muestran cuatro moléculas CFTR en la célula normal. La clase I corresponde a la ausencia de proteína CFTR debido a mutaciones *nonsense, frameshift* o de *splice*. La clase II es debida a un defecto en el procesamiento de la proteína. La clase III incluye las mutaciones debidas a defectos en la regulación de CFTR e implica los dominios NBF y R. Las mutaciones de clase IV son debidas a defectos en la conducción del canal de Cl^-. Las mutaciones de clase V son de *splice* y causan la disminución de la síntesis de CFTR normal. CF-PI FQ con insuficiencia pancreática; CF-PS, FQ con suficiencia pancreática; OA, azoospermia obstructiva, agenesia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD), de epidídimo (CBAE), agenesia unilateral de conductos deferentes (CUAVD) o azoospermia de origen desconocido.

como un canal de cloro regulado por el AMP cíclico.[18-21]

La principal mutación FQ es la deleción de tres bases a nivel del codon 508 de CFTR. Esta mutación se denomina ΔF508, y supone la pérdida de la fenilalanina correspondiente al mencionado codon.[4] La mutación ΔF508 se ha detectado en el 30 a 90% de los cromosomas FQ, dependiendo del origen de los pacientes.[22-24] La frecuencia de la mutación ΔF508 es menor en el sur de Europa (40-60%) que en el norte de Europa (70-85%) debido a una mayor heterogeneidad mutacional en las poblaciones mediterráneas.[25] Las distintas poblaciones tienen una gran variabilidad en la incidencia de mutaciones en el gen CFTR, dependiendo del grado de heterogeneidad.

Desde la identificación del gen CFTR se han descubierto más de 600 mutaciones. Si bien la mutación ΔF508 es la alteración molecular más frecuente, otras mutaciones tienen frecuencias de entre el 1 y el 2,5%, en la población mundial y están presentes en prácticamente todas las poblaciones estudiadas.[25] Estas mutaciones son G542X, G551D, N1303K y W1282X. Hay otras 19 mutaciones que se encuentran en el 0.1 a 0.7% de los casos, pero su distribución es variable y la mayoría están restringidas a regiones geográficas determinadas.[25]

Las mutaciones en el gen CFTR son principalmente cambios puntuales, aunque también se han detectado deleciones que causan la pérdida de la mayor parte del gen CFTR. Las mutaciones se distribuyen en "nonsense" (15%), "missense" (42%), de "splice" (16%), "frameshift" (23%), y otros tipos (4%), incluyendo la deleción de aminoácidos y de parte del gen CFTR. Algunas de estas mutaciones se han analizado desde el punto de vista proteico, mRNA y de la fisología celular.[26]

GENOTIPO-FENOTIPO

La combinación de los distintos tipos de mutación en un individuo y la evaluación de las características clínicas que presentan los pacientes permite establecer las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo. Incluso antes de que se identificase el gen CFTR se sabía que parte de las diferencias clínicas de los pacientes FQ están determinadas genéticamente. Alrededor del 15% de los pacientes FQ son pancreático suficientes (PS), comparado con la mayoría de pacientes con FQ, los cuales precisan del tratamiento con enzimas pancreáticos (pancreático insuficientes, PI). Estas diferencias clínicas son debidas a distintas mutaciones en el gen CFTR (heterogeneidad alélica), como ya sugirió el estudio mediante haplotipos,[4] aspecto que ha sido confirmado con el análisis de mutaciones en el gen CFTR.[27-29]

El genotipo CFTR más frecuente en los pacientes con FQ es la homocigosidad para la mutación ΔF508. Este genotipo se asocia a un cuadro clínico de FQ clásica con obstrucción crónica e infección de las vías respiratorias, insuficiencia pancreática y niveles elevados de electrólitos en el sudor.[1,13] A pesar de que algunos estudios iniciales sugirieron que los pacientes con ausencia de CFTR debida a la combinación de mutaciones *nonsense* o/y *frameshift* te-

nían un fenotipo menos grave que los pacientes homocigotos para la mutación ΔF508, los estudios realizados en un mayor número de pacientes han mostrado que cuando no se produce CFTR en las células epiteliales de los pacientes con FQ, estos pacientes tienen un fenotipo grave, indistinguible del de los pacientes homocigotos para la mutación ΔF508.[30] Sin embargo, un pequeño número de pacientes homocigotos para una mutación grave muestra un fenotipo moderado, lo cual sugiere la acción de genes modificadores o la presencia de mutaciones adicionales en el gen CFTR, que podría modificar la gravedad de la enfermedad.

Los cambios de aminoácidos proporcionan interesante información sobre el papel y función de los distintos dominios de CFTR y sobre la variabilidad genética de la enfermedad. Los datos clínicos obtenidos muestran que la localización de las mutaciones no determina de forma absoluta la gravedad de la mutación, dependiendo también del tipo de cambio aminoacídico. Debido a que la mayoría de mutaciones *missense* son raras, la información clínica sobre la gravedad de las mismas depende del estudio de un considerable número de casos o/y del análisis de pacientes homocigotos para estas mutaciones.[27,30] Un caso interesante es la mutación R334W, para la que el análisis de un amplio número de pacientes ha permitido definir claramente su asociación a PI de inicio tardío con variabilidad inter e intrafamiliar,[31] mientras los datos clínicos iniciales (incluyendo los estudios funcionales) sugirieron que se trataba de una mutación PS.[32]

El fenotipo clínico de los pacientes que tienen una mutación de *splice* que afecta las secuencias *consensus* AG/GT y mutaciones ΔF508, *nonsense* o *frameshift* en el otro cromosoma, es de una FQ grave.[1] Algunas mutaciones de *splice* producen bajas proporciones del mRNA de CFTR normal, junto con el mRNA de CFTR mutado, dando lugar a situaciones clínicas distintas que van de un fenotipo de FQ-PI a un fenotipo normal. Este es el caso de la mutación 3849+10kbC–T, que activa un exón críptico[33], o la mutación IVS8-6(5T), una secuencia de 5 timinas (denominada también alelo 5T) en la secuencia de polipirimidinas del intrón 8, que causa la deleción del exón 9 en el mRNA de CFTR. Los pacientes homocigotos para IVS8-6(5T) tienen el 90% de su mRNA de CFTR delecionado para el exón 9.[34] La mutación IVS8-6(5T) es el defecto molecular más frecuente en el gen CFTR de los pacientes con azoospermia obstructiva de causa desconocida, que incluye al agenesia congénita de conductos deferentes (CBAVD), la ausencia bilateral de epidídimo (CBAE), y la ausencia unilateral de conductos deferentes (CUAVD).[35,36] Esta variante intrónica la tienen también los padres portadores de mutaciones en el gen FQ, aunque en menor proporción que la población general, pero también se encuentra en pacientes con fenotipo FQ y PS.[35,37]

El gen CFTR está implicado en un amplio espectro de patología clínica. Está claro que las mutaciones CFTR causan la forma clásica de FQ cuando se asocian dos mutaciones graves y, de acuerdo a los estudios de mRNA, estos

pacientes tienen menos del 1-3% de CFTR normal.[38] Sin embargo, la situación es distinta cuando se combina una mutación grave con una mutación moderada, la cual todavía retiene parte de la función de CFTR,[39] o para aquellos casos con una mutación que deja una pequeña porción del CFTR normal, el cual es insuficientemente funcional en algunos tejidos (pulmón o páncreas, pero no en los conductos deferentes).[33,35] Debido a que los pacientes homocigotos para la mutación IVS8-6(5T) tienen sólo el 8-12% del mRNA CFTR normal[34] (algunos varones con infertilidad son homocigotos para esta mutación sin tener otras alteraciones en su CFTR), el rango de fenotipos atípicos de FQ debe ser entre 1-3% y 8-12%.

El estudio del gen CFTR en patologías con posible relación con la fibrosis quística (asma, patología bronquial crónica y pancreatitis) proporcionará interesante información sobre el posible papel de CFTR en estos procesos, tanto desde el punto de vista etiológico como de la participación en el curso evolutivo de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welsh MJ, Tsui LT, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, 7th Ed., 1995, pp. 3799-3876.
2. Knowles M, Gatzy J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1981; 305: 1489.
3. Quinton PM, Bijman J. Higher bioelectric potentials due to decrease chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis *N Engl J Med* 1983; 308: 1185-1189.
4. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1072.

7. Atlas AB, Orenstein SR, Oresntein DM. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 756.
8. Handwerger S, Roth J, Gorden P, di San'Agnese PA, Carpenter DF, Peter G. Glucose intolerance in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1969; 281: 451.
9. Gaskin KJ, Waters DL, de Silva M, Martin H, Howman-Giles R, Dorney S. Liver disease and bileduct stenosis in cystic fibrosis. *Lancet* 1990; 335: 1098.
10. Kaplan E, Swachmann H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968; 279: 65-69.
11. di Sant'Agnese PA, Darling RE, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolytic composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship of the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-563.
12. Sato K, Sato F. Defective beta adrenergic response of cystic fibrosis sweat glands in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1984; 73: 1763-1771.
13. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-1191.
14. Collins FS. Cystic Fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256: 774.
15. Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deaxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 812.
16. Madden BP, Hodson ME, Tsang V, Radley-Smith R, Khaghani A, Yacoub MY. Intermediate-term results of heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet* 1992; 339: 1583.
17. Cheng S, Gregory R, Marshal J, Paul S, et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990; 63: 827-834.
18. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991; 253: 202-205.
19. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride. *Cell* 1991; 67: 775.
20. Kartner N, Hanrahan JW, Jensen TJ, et al. Expression of the Cystic Fibrosis gene in non-epithelial invertebrate cells produces a regulated anion conductance. *Cell* 1991; 64: 681-691.
21. Bear C, Duguay F, Naismith A, Kartner N, Hanrahan J, Riordan J. Cl-channel activity in Xenopus oocytes expressing the cystic fibrosis gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 19142-19145.
22. Tsui LC. Mutations and sequence variations detected in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: a report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Hum Mutat* 1992; 1: 197-203.

23. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Worldwide survey of the ΔF508 mutation -report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 354-359.
24. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common CF mutations. *Hum Mutat* 1994; 4: 167-77.
25. EWGGCF Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. European Working Group on CF Genetics. *Hum Genet* 1990; 85: 436-445.
26. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl-channels with altered pore properties. *Nature* 1993; 362: 160-4.
27. Nunes V, Chillon M, Dork T, Tummler B, Casals T, Estivill X. A new missense mutation (E92K) in the first transmembrane domain of the CFTR gene causes a benign cystic fibrosis phenotype. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 79-80.
28. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, Durie P. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178-1184.
29. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LT, Corey M, Levison H, Durie P. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-710.
30. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1309-1313.
31. Estivill X, Ortigosa L, Pérez-Frias J, et al. Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W, a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet* 1995; 95: 331-6.
32. Gasparini P, Nunes V, Savoia A, et al. The search of Southern European cystic fibrosis mutations: identification of two new mutations, four variants, and intron sequences. *Genomics* 1991; 10: 193-200.
33. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331: 974-80.
34. Chu C, Trapnell B, Murtagh J, et al. Variable deletion of exon 9 coding sequences in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mRNA transcrips in normal bronchial epithelium. *EMBO J* 1991; 10: 1355-1363.
35. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas LI, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Férec C, Estivill X. Cystic fibrosis mutacions in congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-1480.

36. Gasparini P, Borgo G, Mastella G, Bonizzato A, Dognini M, Pignatti PF. Nine cystic fibrosis patients homozygous for the CFTR nonsene mutation R1162X have mild or moderate lung disease. *J Med Genet* 1992; 29: 558-62.
37. Chillón M, Dörk T, Casals T, Giménez J, Wil K, Ramos D, Nunes V, Estivill X. A novel donor splice site in intron 11 of the CFTR gene created by mutation 1811+1.6kbA–G produces a new exon: high frequency in Spanish cystic fibrosis chromosomes and association with severe phenotype. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 623-629.
38. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-1254.

CARTES AL DIRECTOR

EL METGE CRIOLL, COSME ARGERICH, ACADÈMIC DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

J.M. Sánchez Ripollès

Universitat Rovira i Virgili

L'any 1923, la revista mèdica *Los Progresos de la Clínica* (dirigida llavors per Santiago Ramón y Cajal) informà sobre l'estada a Buenos Aires del professor Sebastià Recasens i Girol (tom XX-VI; número 143: pàgs. I-X).

Entre els diferents actes, va haver-hi un destinat a homenatjar l'Acadèmia de Medicina de Buenos Aires. Durant l'acte, el president d'aquesta institució oferí al professor Recasens una còpia del diploma que la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona atorgà, cent anys abans, a l'*asclepiade criolI*, doctor Cosme Argerich, amb ocasió de nomenar-lo acadèmic honorari.

El diploma fou signat a Barcelona pels doctors Pere Güell i Pellicer i Josep Ignasi Santpont.

La revista mèdica transcriu alguns paràgrafs dels comentaris que féu la *Prensa Médica Argentina* al respecte. Entre altres coses, el president de l'Acadèmia de Medicina digué:

Antes de que alboreasen en el virreinato del Río de la Plata las líneas sobre la creación del protomedicato, es decir, al iniciarse la segunda mitad del siglo XVIII, llegaba de España un médico notable, el coronel cirujano de los reales ejércitos españoles, D. Francisco Argerich, quien abandonaba además el cargo expectable de vicerector de la universidad de Cádiz, formando una familia de intelectuales que ha llegado hasta nuestros días: los doctores Argerich y Llames Massini son dignos descendientes.

Unió sus destinos a los de una bella porteña en 1757, y un año más tarde nació el criollo Cosme Argerich, predestinado a ser uno de los fundadores de la actual Facultad de Medicina y del Instituto Médico Militar de 1815, y cuya memoria perpetúan los contemporáneos en el bronce erigido en uno de los patios de esta casa.

Cosme Argerich va estudiar a la universitat de Cervera, on va arribar a ensenyar Física i Química. Aviat tornà a Buenos Aires i es convertí en una de les figures mèdiques més brillants.

Fou el primer metge criolI que meresqué el *honor insigne* de ser nomenat acadèmic per una universitat europea.

A més del coronel Argerich, arriba-

ren a Buenos Aires durant la segona meitat del segle XVIII altres metges, com Blancas, Spuch, Ayerza, Solà i Carreras.

El president de l'Acadèmia, Eliseo Cantón, continuà dient:

Mi propósito es tan sólo rememorar, en obsequio al catalán ilustre que nos visita, a los hijos de Barcelona que unieron sus afanes educadores a nuestra Facultad de Ciencias Médicas.

Al ser erigida la Universidad de Buenos Aires en 1821, presidia el Instituto Médico Militar creado por Argerich, y por causa de su fallecimiento, el doctor Cristóbal Marín de Montufar, quien pasó a desempeñar las funciones de prefecto (equivalente a decano) del Departamentos de Medicina recién inaugurado.

El doctor Montufar habia nacido y graduándose de médico en la ciudad de Barcelona, viniendo muy joven a radicarse en la ciudad de Montevideo, donde poco después nuestro primer protomédico, doctor Miguel Gorman, reconociendo su elevado valor médico y moral, le nombraba su teniente protomédico.

Cap a l'any 1810, el doctor Montufar es va traslladar a viure a Buenos Aires. Poc temps després el doctor Gorman el va nomenar cirurgià del regiment de granaders a cavall, recent creat pel general San Martín.

L'any 1813, fou nomenat catedràtic de cirurgia de l'Institut Mèdic Militar. En morir el 1820 Cosme Argemich, el succeí Montufar en la direcció d'aquesta institució. Hi romangué poc temps, car l'any 1821 es va crear la universitat de Buenos Aires, fet que suposà la desaparició de l'Institut Mèdic Militar. El doctor Montufar fou nomenat, però, titular del departament de Medicina.

El doctor Cantón continuà el seu discurs així:

Otro hijo de Cataluña fue el licenciado Salvio Caffarot, contemporáneo de Montufar. Fue un ardiente propagandista de la vacuna. Al ser creada la Academia de Medicina por Rivadavia en 1822, Gaffarot figuraba entre sus alumnos constitutivos.

Cuando los López, después de caída la tiranía, reorganizaron la Facultad de Medicina en 1852, llegaba al país un joven químico, nacido y educado en Barcelona. Era este el doctor Miguel Puiggari, el cual obtuvo la plaza de catedrático de Química de la Universidad en 1854.

La autoridad que llegara a conquistar este maestro fue tal que años más tarde era nombrado decano de la Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas, profesor de Química de la Escuela de Farmacia de nuestra Facultad y Académico de la misma.

Vinculado a la sociedad porteña, supo formar una familia respetable, heredando su hijo mayor, a la vez que el nombre ilustre, su amor a la enseñanza y a la química.

El doctor Miguel Puiggari llegó, por lo tanto, a ser el segundo decano que tuvo nuestra Universidad, de origen catalán, como lo es al presente el doctor Recasens en la Universidad de Madrid.

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

INGRESO DEL PROF. S. MONCADA A LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL PROF. F.G. VALDECASAS

Molt Honorable Sr. President, Señoras y Señores

La Real Academia de Medicina de Cataluña me ha conferido el alto honor, inmerecido, de dar la Bienvenida a su Seno al Prof. Salvador Moncada. Nada más agradable para mí y al mismo tiempo nada más difícil. Acabamos de oír su brillante discurso y no sabemos que admirar más, si la ingente labor científica realizada, merecedora de los más altos galardones o la cadencia armoniosa de su dicción en el elegante y correcto discurso pronunciado. Si lo primero le otorga el mérito fundamental por lo que hoy le prestamos homenaje en la Real Academia de Cataluña, lo segundo lo hace especialmente grato a nuestra sensibilidad unido a su patronímico, Moncada, de tan antigua como señorial raigambre catalana.

En efecto el Prof. Moncada es hispano de la gran familia de la Hispanidad que florece a una y otra orilla de la inmensidad atlántica. Por eso el Prof. Moncada se nos muestra especialmente "simpático" dicho con la verdadera acepción etimológica de la palabra: del griego "sym" (juntos) y "Pathos" (sentir). Pero más aún que eso, el Prof. Moncada es un paradigma a imitar por nuestras juventudes, para extraer las verdaderas calidades que yacen en ese fondo apasionado que nos caracteriza.

Nacido en Tegucigalpa y por lo tanto hondureño de nación, para un observador superficial su vida científica parece haber sido tocada por la varita mágica del Hada Fortuna. Los avatares políticos de sus padres le llevan en su extrema juventud a una nueva Patria de la misma estirpe: El Salvador. Allí estudia la Enseñanza Secundaria y se doctora en Medicina y Cirugía. Su primera vocación pediátrica se quiebra ante el espectáculo del primer experimento. Tiene en la Universidad de El Salvador profesores excelentes que luchan contra la vulgaridad del ambiente, ese ambiente hispano contra el que también luchó nuestro Ramón y Cajal. Entre ellos, un destacado profesor español, el Prof. Sánchez García.

En estos momentos no hay que figurarse su desorientación. Todos los hispanos la hemos vivido. Mirar hacia otros horizontes parecía, y lo era, la única salvación. Otro hispano de la Península, y por más señas cordobés, se la ofreció en bandeja. El mismo nos lo cuenta: Conocí al Prof. Molina en un viaje a la Universidad de Guatemala y se ofreció a recomendarme al Prof. John Vane, amigo de su juventud, para que trabajara bajo su dirección.

Rememorando el viejo adagio atribuido a Julio César, Salvador Moncada podría decir en verdad orgulloso "Veni, Vide, Vince". Júzguese sino.

En 1971 llega S. Moncada a los Laboratorios de la Fundación Wellcome que dirige Vane y este le propone que investigue la acción inhibitoria de la Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) sobre las acciones inducidas por el ácido araquidónico (Prostaglandinas) en

los tejidos de bioensayo (recto de pollo, tiras de estómago de rata, etc.) El problema era importante pues Vane sospechaba que éste era el mecanismo por el cual estas drogas actuaban como antiinflamatorias. Moncada confirma tan rápidamente la presunción de Vane que ya en el mismo año 1971 aparece el trabajo correspondiente en la revista Nature (Ferreira, Moncada y Vane) confirmando plenamente el supuesto mecanismo de acción. Con ello Moncada apenas llegado a Inglaterra incorpora su nombre en posición destacada a unos descubrimientos importantísimos que llevarían a la otorgación del premio Nobel a J.R. Vane años después (1982).

A partir de este momento el prestigio científico de S. Moncada queda consagrado. Su nombre aparece desde entonces como uno más de los autores en los trabajos de conjunto publicados sobre el tema: al lado del de J.R. Vane (Pharmacological Reviews, Texto de Goodman y Gilman etc.) siendo además dicho tema motivo de su Doctoral Thesis en la Universidad de Londres en 1974. En el año siguiente, tras una breve estancia en su patria, es nombrado Section Leader del grupo de investigación especial para Prostaglandinas en los mismos Laboratorios de la Wellcome Foundation puesto ya directivo en el que el éxito le sigue acompañando. Descubierto e identificado el Tromboxano A (TXA) por Samuelson y col. generado la partir de los endoperóxidos, Moncada toma a su cargo descubrir el mecanismo de acción y pronto encuentra la existencia de un enzima específico en los microsomas plaquetarios que produce esta transformación, la Tromboxano Sintetasa (Nature 1976 en colaboración con Samuelson y col.), vía metabólica que esclarecía el importantísimos mecanismos fisiológicos.

No terminan aquí sus sensacionales aportaciones a la saga de las Prostaglandinas. Pronto descubriría un nueva substancia producto de la transformación del ácido araquidónico. Trabajando, en este caso con los microsomas de la pared vascular, observa que los endoperóxidos desaparecen sin generar la RCS (rabit contractil substance) ni ninguna otra prostaglandina constrictora sino un factor vasodilatador. Era un proceso enzimático pues no aparecía tras hervir el tejido. Se trataba de un nuevo producto de efecto vasodilatador y antiagregante al que se le dio el nombre de Prostaglandina X. Más tarde al conocer su estructura y precisar sus acciones se la llamó Prostaciclina (1976). La repercusión fisiológica de estos hallazgos era sensacional. Lo que pudiéramos llamar las riendas araquidónicas gobernaban en las plaquetas un mecanismo proagregante y vasoconstrictor y en los endotelios otro completamente contrario. Su trascendencia patogénica y farmacológica puede imaginarse.

Aún haría S. Moncada en este capítulo otro descubrimiento transcendente y de más alcance terapéutico si cabe. Ya hemos visto que la acción de la Aspirina inhibiendo la acción vasoconstrictora y proinflamatoria del ácido araquidónico, ya nombrada, se debía a la inhibición de la ciclo-oxigenasa, el enzima que generaba los endoperóxidos. Moncada demuestra (1978) el paradójico efecto de que dosis bajas de aspirina son más activas en producir aumento del tiempo de sangría que las dosis altas habitualmente utilizadas en Terapéutica. Pues bien la ciclo-oxigenasa que da lugar al Tromboxano en las plaquetas es más sensible y de efectos más duraderos que la que produce la Prostaciclina en los endotelios. Esto se debe a que la aspirina es uno de los pocos antiinflamatorios que acetila la serina en posición 530 de la ciclooxigenasa inutilizándola de forma

permanente, ya que las plaquetas no pueden reponerla por no tener capacidad de sintetizar proteínas a sintetizarla. En adición a esto, se vio más tarde que la ciclo-oxigenasa de los focos inflamatorios (COX 2) no era constitutiva sino inducida y también más sensible a los AINE ofreciendo una posibilidad terapéutica libre de efectos secundarios.

Toda esta fecunda vida científica repercute en su prestigio y categoría académica. En 1977 es nombrado Head of Department en los mismos laboratorios Wellcome y en 1985 Director of the Therapeutic Research Division de la misma entidad y más tarde (1986) Director of Research (U.K.).

En los años ochenta Moncada inicia un nuevo camino de investigación relacionado con los endotelios, aunque completamente distinto. En 1980 Furchgott y col. publicaron un trabajo que demostraba que el endotelio vascular era necesario para la acción de ciertos vasodilatadores (v.gr. acetilcolina) por producir una substancia específica que fue llamada Endothelium Derived Relaxing Factor o simplemente EDRF. Excusado es decir la impresión que este descubrimiento producía en nuestro homenajeado. La naturaleza de esta sustancia era muy enigmática. Moncada decidió incorporarse a este nuevo campo de trabajo (1985). Como en anteriores ocasiones el éxito acompañó rápidamente a Salvador Moncada, no sin realizar meticulosos y prolongados experimentos. Pero ya en 1987 pudo publicar en la revista Nature la identificación segura del EDRF con una sorprendente substancia química, el Oxido Nítrico (NO), un gas a la temperatura del cuerpo. De un golpe se explicaba la vieja historia de los Nitritos como agentes terapéuticos óptimos en la Angina de Pecho y otros procesos isquémicos así como otros procesos fisiológicos.

El óxido nítrico como mediador metabólico resultó ser de lo más interesante. Numerosos investigadores fueron atraídos por el tema. Lo primero que había que averiguar es como se formaba. Se pensó que podría ser a partir de los iones NO3- (nitrato) o NO2- (nitrito) o aún del NH4+ pero se fracasó. De trabajos ya existentes Moncada pensó que podría derivarse del aminoácido L-Arginina por un sistema enzimático, lo que confirmó rápidamente, añadiendo así un nuevo descubrimiento a su largo historial. El sistema enzimático responsable se llamó NO-sintetasa.

Otro descubrimiento trascendente fue la demostración de que la inhibición de la NO-sintetasa por el análogo de la L-arginina, N-monometilarginina (NMMA) producía vasoconstricción coronaria en corazones aislados perfundidos. Ello demostraba que el mecanismo vasodilatador del NO era un mecanismo fisiológico de acción continuada. Esta sugerencia fue confirmada meses más tarde al demostrar que la NMMA actuaba como fuerte hipertensor en conejos anestesiados, hipertensión que se anulaba inyectando L-arginina por vía intravenosa.

Muy interesante resultaba además, tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico la interrelación entre las acciones del NO y la Prostaciclina. El primero actúa por aumentar la concentración de GMP-cíclico mientras que la Prostaciclina lo hace por aumentar el AMP-cíclico. Los efectos no son idénticos: El GMP-c producido por el NO es un antiagregante y antiadhesivo, mientras que el AMP-c producido por la Prostaciclina es muy antiagregante y poco antiadhesivo.

Todos estos hechos han despertado un interés clínico extraordinario plasmado en numerosos trabajos en los que se relacionan trastorno patológicos de la

circulación con alteraciones del mecanismo regulador NO-prostaciclina y también posibles aportaciones terapéuticas resolutorias de estados hipertensivos. Añádase a todo esto el papel tan importante que se va descubriendo del NO en la fisiología del SN en el que Moncada está tomando parte muy importante.

Sin embargo, con todos estos descubrimientos el Prof. Salvador Moncada no siente aún satisfecha su pasión por la Ciencia. Su juventud le incita a nuevas aventuras científicas. Ninguna se podría imaginar más importante que la que comienza en estos momentos: se trata del "CRUCIFORM PROJECT" que bajo su dirección y en unión de otros destacados investigadores y clínicos del Reino Unido ha de funcionar en el seno del University College of London (UCL). El proyecto ya está en estado avanzado de ejecución hasta el punto de que comenzará a funcionar el próximo año de 1997. ¿Y que es el CRUCIFORM PROJECT? No podemos por menos de dedicarle unas breves palabras.

El curioso nombre le viene del magnífico e histórico edificio donde va a estar ubicado. Según sus promotores, el Cruciform Project va a representar una "nueva senda de aproximación al conocimiento de la investigación y la enseñanza. Alcanzar la excelencia en ambos aspectos se logrará por los caminos de las finalidades prácticas: descubrimiento de nuevos fármacos, desarrollo de nuevos métodos de cuidado a los enfermos e integración de la investigación con la enseñanza de nuevas generaciones de clínicos".

No se puede pensar proyecto más ambicioso. No puedo por menos que traer a mi pensamiento las ideas de S. Ramón y Cajal acerca del "ambiente científico" que él quería crear en España. Moncada comprende también que la proyección del Mensaje Humano hacia el futuro no puede ser obra de individualidades aisladas por geniales que éstas sean. La colectividad de intelectos en discusiones intelectivas son mucho más fecundas. Creo que nadie podrá poner en duda que esa separación que hoy existe entre materias clínicas y materias fundamentales en la mayor parte de las facultades de medicina (sobre todo en las europeas) es un lastre para el progreso. ¡Y aún hay quien las quiere aislar del todo haciendo que el nuevo futuro médico las estudie por separado!

S. Moncada continua su concepto del nuevo proyecto diciendo: "Nuestra meta es crear un *ambiente* (environment) en el que se combinen las mejores cualidades de las sendas académica e industrial para producir soluciones que desafíen todos los problemas de la enfermedad humana".

Muy interesante resulta al estudiar el Cruciform Project el sentido altamente pragmático y no ilusorio de su orientación, secundado por los claustros del UCL y las personalidades relevantes que están colaborando con Moncada, tales como Ken Powell; Head of Biology en la Fundación Wellcome, Patrick Vallance; desde 1995 Fellowship del Royal College of Physicians y Prof. del mismo, John Martin: desde 1990 professor of Cardiovascular Science at the UCL y, por último John Garthwaited, Professor of Physiology at the University of Liverpool, descubridor del papel de NO como mensajero químico en el cerebro.

Sr. President, Sres. Académicos, Ruego deis por aceptada esta torpe contestación a la brillante memoria presentada por el Profesor Moncada e impongáis a tan ilustre científico las insignias de haber recibido el más alto honor que la Academia de Medicina de Catalunya otorga: Académico de l Honor.

«In Memoriam»

MIQUEL LUERA I CARBÓ
1929-1996

El 9 de juny del 1996 morí a Barcelona el Dr. Miquel LUERA i CARBÓ, Acadèmic Corresponent de la nostra Corporació i veterinari eminent, pioner a Espanay de la moderna clínica veterinària de Petits Animals, sobretot per la seva obra d'aplicar la cirurgia més avançada i especialitzada a petits i diversos animals.

Nasqué a Barcelona el 14 d'abril del 1929, fill segon del veterinari militar Román Luera i de Teresa Carbó, aposentats en una torre del Guinardó, on el pare havia iniciat una guarderia o clínica canina a poc de néixer el primer fill (Romà, 1925). A semblança del pare i com el germà, Miquel Luera estudià Veterinària a la Facultat de León i allí obtingué el títol de veterinari i un d'especialista en cirurgia (1955).

Ja llicenciat i col.legiat a Barcelona, s'entregà d'antuvi a perfeccionar-se en tècniques de la cirurgia més moderna i especialitzada (ocular, digestiva, toràcica o de traumatologia), com autodidacte i acudint o actuant en serveis mèdico-quirúrgics de l'Hospital Clínic o d'altres centres barcelonins, així com en clíniques quirúrgiques d'Escoles de Veterinària franceses o d'altres països.

A l'Escola Veterinària de Toulouse treballà amb el mestre de cirurgia Dr. Puget (becari, 1958) i més tard amb el de cirurgia ocular Dr. Lescure, i a l'Escola d'Alfort-Paris, amb el professor de cirurgia Dr. Bordet (1959). Més tard i en aquesta mateixa Escola, seguí un curs de cirurgia experimental amb el Dr. Marcenac (1960-61). Des del 1963 es relacionà també amb el Dr. Archibald (Ontario Veterinary College).

A Barcelona col.laborà en treballs de cirurgia experimental amb els Drs. Josep M.ª Gil-Vernet, Caralps Massó, Vidal-Barraquer, Gubern Salisachs o altres, i també organitzà algun curs per a metges i veterinaris a la Fundació Puigvert.

A Espanya i des del Col.legi de Barcelona, Luera fou promotor de la fundació d'AVEPA (Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales), que s'integrà el 1963 a la "World Small Animals Veterinary Association" (W.S.A.V.A.). A més de la integració, Luera aconseguiria més tard la celebració a Barcelona de dos dels congressos

mundials, els dels anys 1980 i 1987.

Cursat el doctorat i havent presentat a la Facultat de Veterinària de Zaragoza la tesi titulada "La Criocirugía en Oftalmología. Extracción del cristalino", fou jutjada el 28 de febrer del 1975 i obtingué la qualificació de "Sobresaliente cum Laude", essent després distingida amb Premi Extraordinari.

Els serveis i mèrits del Dr. Luera foren tants que sols podem referir aquí alguns dels més importants. Després d'organitzar els quiròfans a fi d'operar diversos animals i d'actuar alguns anys de cirugià, fou nomenat el 1967 cap dels Serveis Veterinaris del Parc Zoològic de Barcelona, càrrec que exercí amb èxit fins que es jubilà (1994). Fou President de la Junta Directiva d'ADEPA del 1976 al 1981, i després President d'Honor i Medalla d'Or.

Fou nomenat Professor Associat de Cirugia per la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), i de les seves aportacións en conferències i cursets de Doctorat deixà allí molt bon record. Fou elegit Membre Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya el 1978, i al voltant del 1980, quan encara tenia temps, aportà interessants conferències de treballs de cirugia experimental en sessions acadèmiques.

Les seves participacions en cursos i conferències, en congressos nacionals i internacionals, així com la publicació de treballs de cirugia experimental en petits i diversos animals, foren d'interés i valor extraordinari, no sols a Espanya i Europa sinó també a països americans com Mèxic i Argentina, a on anà invitat entre 1986 i 1987.

Amb les seves qualitats personals de bonhomia i simpatia, el Dr. Luera tenia sempre oberta la seva clínica privada i ajudava tan com podia a tots els seus companys. La seva mort significà una pérdua irreparable i ha deixat en tothom un record imborrable.

Descansi en pau i rebin la seva vídua Jany Lapoujade, els seus fills i altres familiars el nostre sentit condol.

Josep Sèculi i Brillas

MEMBRES PATROCINADORS DE LA REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

COMISSIÓ INTERDEPARTAMENTAL DE RECERCA I INNOVACIÓ TECNOLÒGICA (C.I.R.I.T.) GENERALITAT DE CATALUNYA

CAIXA D'ESTALVIS I PENSIONS DE BARCELONA

LABORATORIOS ALMIRALL

QUIMICA FARMACEUTICA BAYER

LABORATORIOS BOEHRINGER INGELHEIM

LABORATORIOS CIBA-GEIGY

LABORATORIOS ESTEVE

LABORATORIOS FERRER

LABORATORIOS MERCK-IGODA

LABORATORIOS NOVAG

LABORATORIOS ORDESA

LABORATORIOS URIACH

LABORATORIOS VITA

ALFREDO-PUBLICIDAD GRAFICA Tordera (Barcelona) D L B-3338-86

ISSN: 1133-3286 Rev R Acad.Med.Catalunya

ÍNDEX

... DESPUÉS DE ONCE AÑOS 131

ARTÍCLES

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y SU VALOR PREVENTIVO. R. Segura 132

LAS NEUROFIBROMATOSIS: EVALUACIÓN PRONÓSTICA BASADA EN EL ESTUDIO DE CIEN CASOS. A. Pou Serradell 145

LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN BARCELONA Y EL DR. ANTONIO ARMENGOL PERACAULA. F.G. Valdecasas 169

ORIGINALS

FIBROSIS QUÍSTICA: MUTACIONES Y FENOTIPOS. X. Estivill 175

CARTES AL DIRECTOR

EL METGE CRIOLL, COSME ARGERICH, ACADÈMIC DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA. J.M. Sánchez Ripollés 185

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

INGRESO DEL PROF. S. MONCADA A LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA. DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL PROF. F. G. VALDECASAS 187

"IN MEMORIAM"

MIQUEL LUERA I CARBÓ 191