



# Doce artículos para recordar

## *Twelve Articles to Remember*

*Entre la miríada de artículos científicos publicados en los últimos meses, la Redacción ha seleccionado los doce que siguen. No «están todos los que son», imprudente sería pretenderlo, pero los aquí recogidos poseen un rasgo de calidad, sencillez, originalidad o sorpresa por el que quizá merezcan quedar en la memoria del amable lector.*

1 De Roode JC, Lefèvre T y HunterMD. **Self-medication in animals.** *Science.* 2013;340:150-1. Desde tiempos inmemoriales el hombre ha observado cómo los animales, tanto salvajes como domésticos, utilizan hierbas y plantas con fines medicinales. Por ejemplo, los chimpancés, bonobos y gorilas degluten hojas de plantas concretas que defecan intactas como método eficaz para purgarse de parásitos intestinales. Igualmente, los chimpancés y los habitantes de áreas subsaharianas mastican e ingieren la médula de la *Vermonia amygdalina* para expulsar los nematodos que con frecuencia parasitan su intestino. Pero los animales no sólo toman determinadas plantas para tratar sus parasitosis, también las utilizan como profilaxis. Los autores de este artículo, de Atlanta, Montpellier y Michigan, repasan los métodos de automedicación y profilaxis que se observan en la vida animal. Así, la mosca de la fruta cuando detecta la presencia de avispa parásita, deposita sus huevos en alimentos ricos en etanol, nocivo para ese insecto, con lo que protege a su descendencia (profilaxis transgeneracional); las hormigas arbóreas ponen en sus nidos resina de coníferas con acción antimicrobiana, con lo que evitan la contaminación de la colonia (profilaxis social); a su vez, la mariposa monarca, cuando está infestada por parásitos, protege a su descendencia depositando sus huevos en las secreciones lechosas con acción antiparasitaria de ciertas hierbas; y se ha observado que los gorriones y pinzones incorporan a sus nidos colillas de cigarrillos con alto contenido en nicotina con lo que reducen su infestación por ácaros. Además de reflexionar sobre la trascendencia de esas conductas en la evolución de la inmunidad animal, estos investigadores destacan la utilidad de la etomedicina como vía de estudio para descubrir nuevos tratamientos basados en las plantas; tratamientos útiles tanto para el hombre como los animales. Conductas aprendidas y heredadas genéticamente, azar y necesidad, observación lúcida y estudio minucioso...

2 Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, Rajan S, Humphray S, Becq J, Halsall D,

Wallis M, Bentley D, Caldas C y Rosenfeld N. **Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer.** *N Engl J Med.* 2013;368:1199-209. El cáncer de mama es el más frecuente y la primera causa de muerte por neoplasias en la mujer en todo el mundo. El tratamiento de sus metástasis abarca procedimientos endocrinológicos, citotóxicos, radioterápicos y biológicos, no siempre eficaces y con frecuencia con efectos secundarios significativos. Precisamente, uno de los aspectos más importantes de esta neoplasia es conocer precozmente la eficacia de los tratamientos mediante la detección de células tumorales o elementos estructurales de las mismas, circulantes en la sangre. Así, el antígeno 15-3 es un marcador biológico de esas metástasis clínicamente muy útil, pero su sensibilidad es sólo de 60-70%. Por ello se están desarrollando métodos que permitan detectar esas células como, por ejemplo, el *CellSearch System*, que permite cuantificar con una sensibilidad del 65% la presencia de células tumorales en sangre, hasta una célula en 7,5 ml, y saber que más de cinco células en ese volumen implica un mal pronóstico. Pero eso no basta. Los autores de este artículo, de distintos centros de Cambridge (RU) y Melbourne, han analizado el genoma completo de pacientes con neoplasias de mama para identificar las alteraciones genómicas específicas y diseñado ensayos individualizados para detectar el ADN tumoral en sangre. Comunican en estas esperanzadoras páginas cómo encuentran el ADN tumoral en 29 de 30 mujeres (97%) con alteraciones genómicas detectadas previamente y cómo ese ADN circulante fue el método más rápido de respuesta al tratamiento en 10 de 19 pacientes (53%). Aunque sabemos que se hallan variantes estructurales en el ADN sólo en el 60% de los casos, este método sin duda abre una vía de esperanza para el diagnóstico precoz de las metástasis y conocer la eficacia de los tratamientos. Paso a paso, y cada día se da uno nuevo, se llega lejos.

3 De Volder MFL, Tawfik SH, Baughman RH y Hart J. **Carbon nanotubes: present and future commercial applications.** *Science.* 2013;339:535-9. En 2010, la Academia Sueca concedió el Premio Nobel de Física a los investigadores rusos Andrey Geim y Konstantin Novosiólov, ambos laborando en Mánchester, por su descubrimiento del grafeno. Esta sustancia está constituida por carbono puro semejante al grafito, pero cuyos átomos están unidos por un enlace covalente y con una disposición hexagonal regular con el grosor de un átomo. Esto le confiere una extraordinaria ligereza: una lámina de un metro cuadrado de grafeno pesa sólo 0,77 mg (!). A su vez, los nanotubos de carbón son cilindros sin soldaduras ni costuras compuestos por una, varias o múltiples capas de grafeno y su diámetro va desde los 0,8 nm (los de una sola capa) hasta 10 nm = 0,1 µm (los que poseen múltiples capas en su pared). Hoy ya se están produciendo miles de toneladas de esta sustancia especialmente útil por su mínimo espesor, gran flexibilidad, elevada resistencia y alta conductividad eléctrica. Los autores de este artículo, de Lovaina, Harvard, Ann Arbor (Michigan), Cambridge (Massachusetts) y Dallas, repasan los métodos de producción, las propiedades mecánicas, térmicas y eléctricas de esa sustancia y recuerdan las precauciones que deben tomarse en su fabricación y procesado por los posibles efectos negativos de sus micropartículas suspendidas en el

aire sobre la salud. Pero, por ejemplo, desde su presencia en la bicicleta del ganador del último Tour de Francia, o como elemento clave en el escudo protector de las naves espaciales frente a las radiaciones y el blindaje de automóviles, pasando por las ropas antibalas, la protección de los cascos de los buques (evitando la corrosión) o la microelectrónica, los nanotubos de grafeno han irrumpido imparables y están cambiando casi todos los campos de la industria, la construcción de estructuras y de la ciencia. Muy pronto los veremos en todas las máquinas, en cables y hélices, en los instrumentos médicos, en las mallas de reparación de la pared abdominal y en las prótesis valvulares y ortopédicas. Ha nacido una estrella de la construcción.

4 Hassan S, Karpova Y, Baiz D, Yancey D, Pullikuth A, Flores A, Register T, Cline JM, D'Agostino R, Danial N, Datta SR y Kulik G. **Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice.** *J Clin Invest.* 2013; doi: 10.1172/JCI63324.

Desde hace decenios se sabe que la incidencia del cáncer de próstata en varones con un bagaje genético parecido varía notablemente en función de la geografía, lo que sugiere la influencia de factores ambientales. Asimismo, es conocido que las dietas ricas en vegetales y bajas en grasa, junto con la reducción de factores que causan excesiva tensión emocional se traduce en la modulación de genes y la disminución de esa neoplasia. En la misma línea se ha observado una reducción del 18% en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los pacientes tratados con betabloqueantes adrenérgicos, fármacos que interfieren con las hormonas del estrés adrenalina y noradrenalina. Basándose en la idea de que la ansiedad y el estrés coinciden con frecuencia en ese cáncer, para estudiar tal influencia, los autores de este artículo, de la Facultad de Medicina Wake Forest (Carolina del Norte), el Instituto Dana Farber (Boston) y el Departamento de Neurobiología de la Facultad de Medicina de Harvard, han desarrollado un modelo experimental en ratones estresados mediante inmovilización o mediante inyecciones de adrenalina. Así, han podido demostrar que el estrés facilita la carcinogénesis prostática a través de las catecolaminas porque: *a)* en cultivos de células prostáticas de ratón, la activación del receptor adrenérgico  $\beta$  inhibe la apoptosis de las células cancerosas; *b)* la inyección de noradrenalina en ratones incrementa el desarrollo de sus metástasis; y *c)* el efecto del estrés puede evitarse mediante antagonistas selectivos del receptor  $\beta$ -adrenérgico en células prostáticas. Es decir, la tensión emocional excesiva no sólo eleva la tensión arterial y aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de infarto agudo de miocardio, también influye en un órgano tan sólo aparentemente alejado del cerebro como la próstata. *Ansiedad y cáncer*, buen título para un libro de medicina psicosomática.

5 Hackett TD, Korine C y Holderied MW. **The importance of Acacia trees for insectivorous bats and arthropods in the Arava desert.** *Plos One.* 2013; 8(2):e52999. doi:10.1371). El desierto de Arava discurre entre la costa sur del mar Muerto y el golfo de Eilat-Aqaba en el mar Rojo y constituye la frontera entre el desierto del Neguev (en Israel) y el sur de Jordania. Como todos los desiertos posee

su propio ecosistema con una flora y fauna muy limitadas e interrelacionadas. Junto a ratones y jerbos, los murciélagos insectívoros son los mamíferos más abundantes en ese medio y juegan un papel clave en ese ecosistema. A su vez, dependientes de unas lluvias muy escasas y el curso de unos ríos efímeros que de tarde en tarde rellenan los acuíferos subterráneos, las acacias son árboles esenciales para la vida en el desierto. No sólo proporcionan sombra y refugio a las aves migratorias y los murciélagos, también contribuyen a fijar el nitrógeno del terreno, al crecimiento de hierbas y permiten la vida de hormigas, abejas y escarabajos. Sin olvidar que las aves, los pequeños roedores nocturnos y los camellos comen sus semillas, las dispersan y fertilizan el territorio. Pero el consumo cada vez mayor de agua por el hombre en las áreas limítrofes del desierto de Arava ha puesto en peligro su ecosistema. Los autores de este artículo, de las Universidades de Bristol y Ben Gurion (Israel), han monitorizado las señales acústicas nocturnas emitidas por los murciélagos durante períodos prolongados de tiempo y han comprobado que su población ha disminuido en la misma proporción en que lo han hecho las acacias. Además, mediante lámparas encendidas durante períodos de 30 minutos, han demostrado el incremento paralelo y significativo en la población local de artrópodos (arañas, escorpiones y solífugos). Concluyen que es preciso conservar aquellos árboles para mantener un sistema biológico que corre riesgo de desaparecer. El agua, las acacias y la vida.

6 *Reche B, Grundy E, Robine JM, Cylus J, Mackenbach JP, Knai C y MacKee M. Ageing in the European Union. Lancet 2013;381:1312-22.* Los autores de estas páginas, de diferentes departamentos y Universidades de Londres, Cambridge, París y Rotterdam, repasan uno de los problemas más graves a los que se enfrenta la Unión Europea (UE): el envejecimiento de la población. Aun con ciertas diferencias entre países, la combinación de una menor fertilidad y una mayor expectativa de vida han llevado a un incremento en la media de edad de sus poblaciones. Recuerdan que la expectativa media de vida en la UE se calcula que alcance los 84,5 años en los varones y 89 en las mujeres en el año 2060, pero que ello no va en paralelo con el incremento en los años vividos en condiciones de salud: 60,9 años para los varones y 61,6 para las mujeres. Además, con el incremento de la edad aumenta el número de casos de enfermedades frecuentes en esa población: neoplasias, fractura de cadera, accidentes cerebrovasculares, diabetes y demencia (se calcula que el número de personas con deterioro cognitivo se duplique en los próximos 40 años, alcanzando el 10,1% de la población de más de 65 años en 2050 y el 20% en mayores de 85). Junto a la repercusión del envejecimiento en el porcentaje del PIB que deberá dedicarse a pensiones, consideran en este artículo la «maduración» de los propios profesionales sanitarios, ya que entre 1995 y 2000 en los países de la UE la proporción de médicos de menos de 45 años cayó en un 20% y casi el 50% de las enfermeras tienen hoy más de 45 años. Finalmente, insisten en la importancia del autocuidado, de la promoción de la salud mediante hábitos sanos y la prevención de las enfermedades a lo largo de toda la vida. Aunque, en el fondo, quizá todo ello sólo sea expresión de una civilización en decadencia.

7 Ahmed QA, Nishtar S y Memish ZA. **Poliomyelitis in Pakistan: time for the muslim world to step in.** *Lancet*, 2013;381:1521-3. Aunque la poliomielitis se encuentra erradicada en casi todo el mundo, persiste en Nigeria, Afganistán y Pakistán, países con un importante porcentaje de población musulmana. Algunos clérigos de estos países han lanzado la sospecha de que la vacunación es una práctica contraria a su fe y en Pakistán desde diciembre de 2012 han sido asesinados 16 sanitarios dedicados a vacunar contra esta enfermedad. Algo parecido ha ocurrido con los talibanes en ciertas áreas de Afganistán y en Nigeria por parte de la secta de Boko Haram. Como consecuencia, la poliomielitis persistirá allí en los próximos años. Los autores de este artículo, de Nueva York, Islamabad (Pakistán) y Riad (Arabia Saudí), plantean el papel orientador que Arabia Saudí puede jugar en este tema. Dado que el *Hajj*, o peregrinación a La Meca, es uno de los cinco pilares del Islam, y que cada año unos 200.000 pakistaníes hacen tal viaje, Arabia recomienda la administración de dos dosis de vacuna de la poliomielitis (la primera seis semanas antes y otra al llegar a La Meca) a todos los peregrinos procedentes de países con polio. Del mismo modo, los clérigos saudíes han apoyado la decisión de sus autoridades sanitarias de prohibir la entrada en su país de musulmanes venidos de países afectados por la pandemia causada por el virus H1N1, con lo que los fundamentalistas deberán reconsiderar sus ideas anticientíficas sobre las vacunas. Ciencia y religión, no siempre en armonía.

8 Stanczyk NM, Brookfield JFY, Field LM y Logan JG. ***Aedes aegypti* mosquitoes exhibit decreased repellency by DEET following previous exposure.** *Plos One*; feb 2013;8:1-6; e54438. La *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) es uno de los repelentes de insectos más utilizados en todo el mundo desde hace 60 años y hoy aún lo sigue siendo. Sin embargo, algunas poblaciones de mosquitos de *Aedes aegypti*, vector de la fiebre amarilla y el dengue, de la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) y de chinches como el *Rhodnius prolixus* (vector de la enfermedad de Chagas), se han vuelto «impermeables» y no son repelidos por la DEET. Los autores de este artículo, de Harpenden, (Hertfordshire, RU), la Universidad de Nottingham y la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, han estudiado mediante electroantenografía el efecto de la pre-exposición repetida de *A. aegypti* a DEET. Comunican que algunos de estos mosquitos ya muestran insensibilidad al repelente apenas tres horas después de haber sido expuestos a DEET y que ello obedece a una menor respuesta por parte de los receptores a los olores presentes en las neuronas olfatorias localizadas en sus antenas. Es decir, la no repelencia no obedecería a un factor genético heredado como se pensaba, sino a una adaptación casi inmediata al repelente. Concluyen con una reflexión sobre la trascendencia de ese fenómeno. ¿Qué ocurriría si no sólo algunos ejemplares, sino muchas poblaciones de *A. aegypti* dejaran de ser ahuyentados por los repelentes habituales? La cuestión no es baladí y obliga a buscar nuevos repelentes eficaces y que no sean tóxicos para el hombre (y a ser posible a un precio razonable).

9 *Kotchen TA, Cowley AW y Frohlich ED. Salt in health and disease. A delicate balance. N Engl J Med. 2013;368:1229-37.* Desde hace siglos la sal ha sido considerada esencial para la vida. En la Historia encontramos capítulos sobre ella como moneda de cambio, de pago por el trabajo (el *salario*) y de rutas comerciales basadas en su transporte (como la *via salaria*, que en tiempos del Imperio unía Roma con *Castrum Tridentinum*, hoy Puerto de Ascoli; o la *Alte Salzstrasse*, entre Lüneburg y Lübeck en el siglo xvii en el norte de Alemania, o las aún actuales «caravanas de sal» a través del Sahara). Igualmente, desde hace varias décadas sabemos que una ingesta elevada de sal conduce a la hipertensión arterial y que ésta es uno de los factores más habituales y de mayor trascendencia para las enfermedades cardiovasculares. Asimismo, las gentes que viven en áreas preindustriales con escasa ingesta de sal tienen cifras normales o bajas de tensión arterial que no se modifican con la edad, pero esas poblaciones desarrollan hipertensión cuando se desplazan a regiones «civilizadas» y acceden con facilidad a ese condimento y conservante. Los autores de este artículo, de Milwaukee y Wisconsin, repasan los conocimientos actuales sobre la relación entre la ingesta de sal y los mecanismos fisiopatológicos de la «sensibilidad de la presión arterial a la sal», las vías por las que ésta facilita la hipertensión arterial y el daño secundario de órganos vitales como el corazón y todos los vasos de nuestra economía. Hacen la observación de que, no obstante, hay circunstancias en las que debemos ser prudentes a la hora de recomendar una restricción rigurosa de sal como, por ejemplo, a los diabéticos jóvenes o a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tratados con dosis altas de diuréticos, ya que la restricción de sal conlleva más ingresos hospitalarios que en los que toman pequeñas cantidades de sal en los alimentos. Pero, a la vez, nos recuerdan que a principios de los años 70 del siglo xx, en Finlandia se implantó la reducción de la ingesta de cloruro sódico de 13 a 10 gramos diarios en varones y de 10,5 a 7,5 gramos al día en mujeres, con lo que 25 años después las cifras medias de tensión sistólica y diastólica habían disminuido 10 mm en la población y la mortalidad por infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares simultáneamente se redujo en un 75%. Hoy sabemos que la dieta no debe contener más de cinco gramos de cloruro sódico (que contienen dos gramos de sodio) al día, una cantidad que superamos con frecuencia. La sal en la salud y la enfermedad, sin duda un equilibrio delicado.

10 *Albers B. Am I wrong? Science, 2013;339:1252.* La revista *Science* fue fundada en 1880 por John Michaels en Nueva York, con el apoyo económico inicial de Thomas Alva Edison y posteriormente de Alexander Graham Bell. Hoy es el órgano de expresión de la AAAS (*American Association for the Advancement of Science*) y uno de los foros científicos más respetados en todo el mundo. Su actual director, Bruce Albers, bioquímico formado en Harvard y coautor del excelso libro *Molecular Biology of the Cell*, reflexiona en esta enjundiosa página sobre la situación de la investigación científica en EEUU. Reconoce que «fue afortunado por haber llegado a ser un científico en un tiempo en que el sistema de investigación de los EEUU florecía gracias

a un visionario liderazgo nacional». Pero, a la vez, expresa su preocupación por la reducción del presupuesto que su país dedica a investigación: los fondos públicos en este capítulo han caído, entre 1985 y 2013, desde el 1,25% hasta el 0,87% del PIB de EEUU. Algo que se ha traducido en una reducción de más de 1.000 en el número de proyectos financiados en 2013 con respecto a 2012. Asimismo, destaca el problema del envejecimiento con el aumento de casos de enfermedad de Alzheimer (que hoy ya afecta a un 20% de los mayores de 85 años) y la necesidad de invertir en investigar sus mecanismos patogénicos y cómo tratarla. Recuerda cómo otros países (Alemania, China o Corea del Sur) están invirtiendo sumas crecientes en investigación en infraestructuras, transporte, agua o medicina. Además, como el 25% de los miembros de la Academia Nacional de Ingeniería y la Academia de Ciencias de EEUU proceden de otros países, el autor afirma que es difícil imaginarse un futuro Silicon Valley o cualquier otro centro puntero de investigación en EEUU si ese país pierde a los inmigrantes de talento. La página no tiene ni una línea de más y el lector no puede evitar la comparación con España, cuya inversión de fondos públicos en 2010 en I+D fue 9.662 millones de euros, 8.596 millones en 2011 y 6.400 en 2012 (menos del 0,7% de nuestro PIB). Ello sin contar que en esas partidas van incluidas las dedicadas a mantener la estructura burocrática de las agencias, consejos y direcciones generales de investigación de las diversas Administraciones españolas; centros ocupados por demasiados burócratas. La huida de científicos de talento es inevitable y evidentes las consecuencias para nuestro país: mayor dependencia científico-técnica y retroceso internacional. Pero, aunque la respuesta parece evidente, parafraseando a Albers, debemos preguntarnos: ¿estamos equivocados?

11 *Marcus FI, Baumgarten AJ, Fritz WL y Nolan PE. Alternate-day dosing with statins. Am J Med. 2013; 126: 99-104.* Las estatinas fueron diseñadas hace unos 40 años para inhibir una enzima clave en la síntesis de colesterol: la reductasa de la hidroximetil-glutaril-coenzima A. Al reducir la síntesis de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) han demostrado ser útiles en la prevención primaria y secundaria (antes y después) de eventos cardiovasculares, por lo que hoy constituyen una de las familias terapéuticas más utilizadas en Medicina. Pero, como toda sustancia farmacológica, no carece de efectos secundarios significativos en un porcentaje notable de individuos y así, además de miopatía y hepatopatía, pueden incrementar hasta en un 10-12% el riesgo de diabetes, en especial cuando se utilizan a dosis altas. Los autores de este artículo, de Tucson y San Francisco, comunican que las estatinas administradas en días alternos también pueden ser igual de eficaces que cuando son tomadas a diario. Han estudiado su vida media circulante (por ejemplo, 11-24 horas para la atorvastatina) y comprobado que, a la vez que su efecto tarda varias semanas en aparecer, también perdura varias semanas una vez suspendidas. A partir de ello observan que la administración de estas sustancias en días alternos es eficaz en la reducción de colesterol-LDL y que, además, disminuye la aparición de efectos adversos, en especial la miopatía. Habrá que ver si también con ello disminu-

ye el riesgo de daño hepático y diabetes y si la toma en días alternos puede reducir algunos de sus otros efectos beneficiosos ya demostrados (como menor incidencia de accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular tras cirugía cardíaca o, incluso, menos neoplasias después del trasplante cardíaco). Las estatinas, una familia de moléculas que aún no ha acabado de darnos sorpresas agradables.

12 Seager S. **Exoplanet habitability**. *Science*. 2013;340:577-585. El 7 de marzo de 2009 la NASA lanzó al espacio el observatorio espacial Kepler, destinado a la búsqueda en la Vía Láctea de planetas de un tamaño similar al de la Tierra y a una distancia del Sol que pudieran albergar algún tipo de vida. Con un peso de 1.039 kilos y puesto en órbita a unos 150 millones de kilómetros de la Tierra, el telescopio de ese observatorio ha detectado hasta la fecha unos 1.000 planetas orbitando alrededor de otras estrellas dentro de la denominada «zona habitable» (región alrededor de una estrella donde un planeta pudiera tener una temperatura en su superficie compatible con la presencia de agua líquida). De ellos, unos 200 se consideran «candidatos» a poseer algún tipo de biología. La autora de este artículo, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, recuerda que aunque para la vida se requiere un entorno líquido, éste no tiene por qué ser agua necesariamente. Asimismo, y en cuanto a Marte, dadas sus características geomorfológicas, se sabe que, situado a una distancia del Sol de 1,5 UA (una Unidad Astronómica, UA, distancia entre la Tierra y el Sol), sí debió tener en el pasado algunas áreas de agua líquida en su superficie, pero no actualmente por la extrema frialdad de ésta. Sin embargo, en varios de esos exoplanetas (los que orbitan alrededor de estrellas diferentes del Sol) se ha detectado nitrógeno, CO<sub>2</sub> y vapor de agua, por lo que no es descartable que en algún momento hayan tenido vida, o la tengan en el futuro. También explica que la «zona habitable» se extiende desde 0,5 hasta 10 UA de una estrella similar al Sol, dependiendo de su atmósfera y estructura interior. Sin duda, el Kepler nos ha dado una nueva visión de los planetas, pero es probable que el próximo telescopio espacial, el James Webb que, con un diámetro de su espejo una vez desplegado de 6,5 metros, será lanzado al espacio en 2018, responda a la pregunta que el hombre lleva haciéndose desde hace siglos: «¿estamos solos en el Cosmos?».

