



Doce artículos para recordar

Twelve Articles for Remember

Entre la miriada 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 Tøien Ø, Blake J, Edgar DM, Grahn DA, Heller HC y Barnes BM. **Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature.** *Science* 2011;331:906-909. Los osos negros de Alaska (*Ursus americanus*) viven en el centro-sur de ese territorio y en el otoño se retiran a hibernar durante cinco a siete meses. Pasan ese período en cuevas pequeñas, sin comer, beber, orinar o defecar. Hasta ahora se pensaba que en ellos tal proceso era similar al que ocurre en mamíferos pequeños como la marmota, ardillas terrestres o murciélagos, en los que se alternan períodos de estupor de semanas de duración, en los que la temperatura corporal es inferior a 10° C, con despertares de hasta un día en los que su temperatura llega a los 35°-38° C. Sin embargo, en los osos negros de Alaska, no es así. Los autores de este trabajo, de la Universidad Fairbanks (Alaska) y la Universidad de Stanford, han capturado y transportado varios de esos osos a hábitat que reproducen las condiciones de las guaridas naturales, sin aporte de agua ni alimentos durante el invierno. Mediante cámaras de rayos infrarrojos, detectores de movimiento y antenas receptoras de telemetría y cuantificación del consumo de oxígeno, demuestran que esos plantígrados reducen su metabolismo hasta el 25% del basal y que su frecuencia cardíaca baja desde 55 hasta 9 latidos por minuto, pero que no tienen despertares y que mantienen su temperatura entre 30° y 36° C todo el invierno. Además, cuando despiertan en abril-mayo y salen de sus guaridas, mantienen un bajo metabolismo durante más de tres semanas, pero ya con una temperatura corporal de 37,7° C. Es decir, la reducción metabólica no es paralela al descenso de su temperatura. Es sorprendente que la bradicardia y el bajo metabolismo basal no conlleven un mayor enfriamiento. Pero, quizá, lo sorprendente en la vida animal sería que no hubiera aún muchas más sorpresas.

2 Irvine AD, McLean I y Leung DYM. **Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases.** *N Engl J Med.* 2011;365:1315-1327. En 1977

se identificó en extractos de epidermis una proteína que condensaba y alineaba las fibrillas de queratina, proteína esencial en la estructura de la capa externa de la piel. Por esa acción sobre la queratina, aquélla fue denominada filagrina (*filament aggregating protein*). Pero, junto a ese papel estructural, recientemente se ha observado su importancia en patología cutánea... y no sólo cutánea. Así, los autores de este artículo, de Dublín, Dundee (GB) y Denver, han observado que las mutaciones en el gen que codifica la filagrina reducen su síntesis y secundariamente se siguen de alteraciones en la queratinización de la epidermis. Pero, además de esa traducción en la estructura de la epidermis, también se altera el transporte de lípidos y alérgenos a través de la piel. De ahí que los portadores de mutaciones inactivadoras del gen de filagrina tienen un mayor riesgo de sufrir dermatitis atópica, eczema por contacto, asma, fiebre del heno y alergia a los cacahuetes. Más allá del hecho de que estas mutaciones en un único gen puedan conducir a un tipo de enfermedades con cierto nexo entre sí, lo llamativo es que el 10% de los nacidos en Europa portan mutaciones que conllevan la pérdida de función de tal gen y son candidatos, a poco que coincidan factores ambientales, a padecer esas enfermedades. Genes, ambiente y fisiología, un equilibrio que, antes o después, termina por romperse.

3 *Myers J, Iata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N y Forelicher V. The obesity paradox and weight loss. Am J Med. 2011;124:924-930.* La obesidad ha alcanzado en Occidente unas proporciones que permiten considerarla una epidemia que ya afecta tanto a adultos como a niños. Al favorecer el desarrollo de diabetes del adulto, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares, su trascendencia sanitaria y económica es evidente. Parecería lógico que la pérdida de peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico, debiera llevar consigo la disminución del riesgo de muerte. Sin embargo, no está claro que las cosas sean así. En este artículo, escrito por autores de Palo Alto, la Universidad de Stanford y la Universidad Winston-Salem (Carolina del Norte), se comunica que no sólo los individuos con sobrepeso u obesos con enfermedad cardiovascular ya establecida tienen mejor pronóstico vital que los de peso normal, sino que los obesos que pierden peso tienen mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares... y por neoplasias. Esta «paradoja de la obesidad» por la que los obesos que pierden peso tienen mayor mortalidad que los que se mantienen obesos o incluso lo ganan lentamente, se explicaría según los autores, por un lado por un cierto efecto protector de la ganancia de peso y, por otro, porque la pérdida del mismo podría ser secundaria a otras enfermedades, neoplasias incluidas, subyacentes. Y es que la salud es algo más que el peso.

4 *Anderson JT, Nuttle T, Saldaña Rojas JS, Pendergast TH y Flecker AS. Extremely long-distance seed dispersal by an overfished Amazonian frugivore. Proc R Soc. B. doi:10.1098/rspb. 2011.0155.* La familia de los carácidos se compone de

más de mil especies de peces de tamaños desde cinco centímetros hasta 1,5 metros y comprende desde las pirañas (carnívoras), hasta los colosomas (frugívoros de gran tamaño) distribuidos por Centro y Sudamérica. En el Amazonas y sus caudalosos afluentes mora el *Colosoma macropomum*, pez dotado de dientes firmes con los que se alimenta de frutas y semillas que caen desde los árboles de las orillas a las aguas. Las come... y las transporta a grandes distancias para depositarlas con sus heces en aguas poco profundas. Así, en el tubo digestivo de estos peces se han encontrado cientos de miles de semillas viables de árboles, que al ser dispersadas contribuyen al flujo de genes entre poblaciones de plantas alejadas entre sí y a la colonización de áreas próximas a las orillas. Los autores de este artículo, de las Universidades de Cornell (Nueva York), Pensilvania, Indiana, Iquitos y Pittsburg, mediante radiotransmisores insertados en los opérculos, estudian a lo largo de tres años los desplazamientos de 24 de esos peces y comprueban que dispersan semillas a distancias comprendidas entre 500 y 5.500 metros. Sin embargo, estos peces son pescados en cantidades excesivas, lo que puede ser otra de las vías por las que se altere el ecosistema amazónico. Recuerdan que en las últimas cuatro décadas la población de *colosoma* se ha reducido en un 90% y, en consecuencia, se ha alterado la antigua relación paralela entre la evolución vegetal y animal. Cómo no admirar la colaboración que se produce continuamente entre especies en apariencia independientes. Ni independientes entre sí, ni indiferentes para la Amazonía.

5 Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J y Henkin R. **Human herpes virus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway.** *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2011;108:13734-13739. El sistema olfatorio conecta el entorno con el sistema nervioso central y se halla expuesto en todo momento a numerosos agentes patógenos, incluidos los virus. Sabemos que algunos de éstos pueden estar involucrados en ciertas enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, la esclerosis múltiple y, quizá, en el Alzheimer. Entre los que poseen un neurotropismo especial se encuentra el «virus herpes humano-6» (HHV-6), causante de meningoencefalitis, esclerosis múltiple y la epilepsia mesial del lóbulo temporal. Hasta la fecha desconocíamos cómo llega el HHV-6 al sistema nervioso central, pero puede existir una explicación y, además, lógica. Los autores de este artículo, de Bethesda, Baltimore y Washington, han estudiado el moco nasal, células gliales olfatorias en la cavidad nasal, así como en el cerebro y la médula espinal de diez pacientes (cinco con esclerosis múltiple y cinco con diferentes neoplasias). Hallaron ADN del HHV-6 en el moco de 52 de 126 (41,3%) individuos que sirvieron de controles sanos; pero también en el 70% de las células gliales olfatorias de la cavidad nasal, en el 50% de los bulbos olfatorios, 33% del cerebelo y tronco del encéfalo y en el 45% de la médula espinal de los enfermos estudiados. Además, observaron cómo el HHV-6 se replica en el interior de células gliales olfatorias cultivadas *in vitro*. Si consideramos la frecuencia con que ese virus se encuentra en el moco nasal de individuos sanos no nos debe sorprender que en momentos de «debilidad

inmunológica» puedan iniciar el asalto al sistema nervioso central. Los virus y su capacidad de dañar cualquiera de nuestros parénquimas, he ahí un universo de peligro, ignorancias... y conocimientos.

6 *Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J y Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. Am J Med. 2011;124:714-723.* Según la definición que se asuma, se calcula que entre el 2 y el 28% de la población occidental sufre estreñimiento y el número de consultas por tal motivo es enorme y difícil de precisar. Está demostrado que ciertos factores predisponen al mismo, como el sexo femenino, la raza negra o ascendencia hispana en Norteamérica, el poco ejercicio físico, el bajo nivel social-económico-educativo, la ingesta escasa de alimentos con fibra, la diabetes o la toma de antiinflamatorios no esteroideos. Pero, si ya en los papiros del Egipto antiguo se describía el riesgo que el estreñimiento tenía para la salud, hoy puede confirmarse. Los autores de este artículo, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts (Worcester) y la Universidad de Michigan (Ann Arbor) comunican su observación de que el estreñimiento es un factor asociado a cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas. Estudiaron 73.047 mujeres postmenopáusicas y observaron que el estreñimiento no sólo aumenta con la edad, sino que el estreñimiento grave incrementa en un 23% el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en comparación con mujeres sin tal alteración intestinal. O se modifican los hábitos de alimentación y de vida, cosa hartamente difícil, o los fabricantes de laxantes no darán abasto en el futuro.

7 *Priyadarshi A, Domínguez G y Thiemens MH. Evidence of neutron leakage at the Fukushima nuclear plant from measurements of radioactive ^{35}S in California. Proc Natl Acad Sci. USA. 2011;108:14422-14425.* El 11 de marzo de 2011 se produjo un terremoto de fuerza 9 (en una escala con un máximo de 10) en el noreste de Japón, y el subsiguiente maremoto dañó gravemente la central nuclear de Fukushima. Ésta, con seis reactores, era una de las más grandes del mundo. El número de muertos y desaparecidos por el maremoto superó la cifra de 40.000 personas, pero los efectos de la radiación liberada al mar y al aire aún es incalculable. Tres semanas después de la catástrofe, se constató que los reactores 1, 2 y 3 liberaron enormes cantidades de material radiactivo a la atmósfera, pero, además, el agua del mar utilizada para enfriar el núcleo de los reactores dañados retornó contaminada al mar. En consecuencia, las sales y los minerales contenidos en ella se convirtieron en radiactivos, una gran parte se evaporó y fue transportada hacia California por los vientos del oeste que soplaron por aquellos días. Los autores de este trabajo, de la Universidad de California en San Diego, han cuantificado el ^{35}S presente en aerosoles de sulfato y SO_2 gaseoso en la costa de La Jolla y, a partir de las cantidades medidas, han deducido que la concentración de $^{35}\text{SO}_4\text{H}^{2-}$ en el mar próximo a Fukushima es unas 365 veces mayor que la previa al desastre; y que un

0,7% del sulfato radiactivo presente en dicho mar ya ha viajado a través del Pacífico hasta alcanzar el sur de California. Está claro que en determinadas circunstancias hasta el Pacífico resulta pequeño.

8 *Finks JF, Osborne NH y Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med. 2011;364:2128-2137.* Ya existen varios estudios fidedignos que han observado una relación inversa entre la mortalidad quirúrgica y el volumen del hospital en que se practican las cirugías. De hecho, las organizaciones profesionales de EEUU y las compañías de seguros han establecido unos patrones con un número mínimo de intervenciones de diversas cirugías como parte de los programas de acreditación de los hospitales. Los autores de este artículo, del Departamento de Cirugía de la Universidad de Michigan (Ann Arbor) han revisado los datos del Medicare de EEUU desde 1999 hasta 2008 con respecto a ocho tipos diferentes de «alta cirugía»: resección de neoplasias (pulmón, esófago, páncreas, vejiga), reemplazo valvular aórtico, reparación de aneurisma de aorta abdominal, puentes aorto-coronarios y endarterectomía carotídea. Consideran mortalidad quirúrgica la que se produce antes del alta del paciente o dentro del mes siguiente al alta, y observan que en ese período hubo globalmente una significativa disminución de la mortalidad en todos los tipos de cirugías. Los grandes hospitales contribuyeron a tal mejora a expensas de la esofagectomía (descenso de la mortalidad un 32% entre 1999 y 2008), pancreatocetomía (67%) y cistectomía (37%), pero la reducción de la mortalidad en las otras cirugías fue similar en centros grandes y pequeños. Concluyen que esa mejora de las cifras no se debe sólo al tamaño del hospital y que en ella deben intervenir otros factores no analizados en el estudio. Aun siendo importantes, la cantidad y el tamaño no suelen ser todo.

9 *Heide-Jørgensen MP, Laidre KL, Quakenbush LT y Citta JJ. The northwest passage opens for bowhead whales. Biol Lett. doi:1098/rsbl.2011.0731.* Se ha predicho que el calentamiento de la Tierra con la consiguiente pérdida de hielo en el Océano Glacial Ártico facilitaría la apertura del legendario «Paso del Noroeste», buscado tan tenaz como infructuosamente por los marinos desde los siglos XVIII al XX, y con ello la comunicación entre el Atlántico y el Pacífico por el norte de Canadá y Alaska. Así, mediante el estudio de esqueletos de ballenas hallados en aquellos hielos, se sabe que hace unos 10.000 años dicho paso era permeable. Si volviera a serlo, por un lado se acortarían las rutas marinas y, por otro, se permitiría el intercambio de especies entre ambos océanos. Hasta la fecha, sólo había conjeturas sobre tal vía, pero en este artículo geográfico, fruto del trabajo de investigadores del Instituto de Recursos Naturales de Groenlandia (Nuuk) y el Centro de Ciencia Polar de la Universidad de Washington (Seattle) se comunica que dicho paso ya es permeable, al menos para la ballena boreal (o ballena de Groenlandia, *Balaena mysticetus*). Mediante transmisores de radio colocados entre 2001 y 2010 en el

dorso de 122 ballenas en Groenlandia y en 58 de Alaska y oeste de Canadá, y su seguimiento mediante un satélite, comprobaron que ambas poblaciones se mezclaban y aparecían en el otro océano. Y si pasan las ballenas pronto lo harán los barcos. En estas páginas se nos recuerda cómo han disminuido el grosor y la extensión del Océano Glacial Ártico desde 1990, y que hacia 2040 grandes superficies del mismo carecerán de hielo y serán mar abierta durante los veranos. Quién sabe si todo serán ventajas.

10 Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B y Franco D. **Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non inferiority, randomised controlled trial.** *Lancet*, 2011;377:1573-1579. La apendicitis aguda sigue siendo la causa más frecuente de indicación de cirugía en los pacientes ingresados por dolor abdominal agudo y se calcula que aproximadamente el 20% ya está complicada (peritonitis focal o difusa) cuando el enfermo llega al hospital. En estos es imprescindible la cirugía. Sin embargo, la gran mayoría no se han complicado cuando consultan y aunque suelen intervenir quirúrgicamente quizá ello no sea ineludible. Así, los autores de este estudio (abierto y aleatorizado), de servicios de Radiología y Cirugía de seis hospitales de París, llevado a cabo en 243 pacientes con apendicitis aguda no complicada, han observado cómo los resultados del tratamiento antibiótico (amoxicilina con ácido clavulánico, tres gramos al día durante 8-15 días), no son inferiores a la apendicectomía realizada con urgencia. La base está en no hallar signos de complicación en la TAC realizada en Urgencias y en identificar datos que permitan predecir mediante esa técnica que la apendicitis no se va a complicar para poder evitar la cirugía. Y es que, aunque pocas cosas son relativas, de vez en cuando no está de más reconsiderar las verdades que hemos asumido como indiscutibles.

11 Zasloff M, Adams AP, Beckerman B, Campbell A, Han Z, Luijten E, Meza I, Julander J, Mishra A, Qu W, Taylor JM, Weaver SC y Wong GCL. **Squalamine as a broad-spectrum systemic antiviral agent with therapeutic potential.** *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2011;108:15978-15983. En 1993 se descubrió en tejidos del tiburón espinoso (*Squalus acanthias*; llamado así por dos púas aceradas escondidas en sus aletas dorsales) una sustancia con actividad antimicrobiana que poco después también se halló en los leucocitos de la lamprea de mar (*Petromyzon marinus*). Tal sustancia era una molécula pequeña (Pm 628 D), mostraba una gran afinidad por los fosfolípidos aniónicos, penetraba en las células del endotelio vascular sin dañarlas e inhibía la migración y proliferación microbiana. Se bautizó con el nombre de Escualamina y su acción beneficiosa parece que no debe limitarse al tiburón y la lamprea. En este artículo, los autores, de Universidades de Washington, Texas, Illinois, Virginia, Méjico, Utah y Los Ángeles, comunican cómo la Escualamina posee, *in vitro* e *in vivo*, una amplia actividad frente a virus patógenos para el

hombre. Estudian su efecto sobre el virus de la fiebre amarilla en hámster, en el virus de la encefalitis equina oriental (también en hamsters) y sobre el citomegalovirus murino (en ratones), modelos en los que se infectan el hígado, el endotelio vascular o las neuronas, causando la muerte de esos animales, y produciendo lesiones extrapolables al hombre. Comprueban cómo la administración de Escualamina por vía subcutánea a animales infectados con esos virus, evitó su muerte en el 70% de los tratados. Concluyen estas esperanzadoras páginas apuntando que «dado que la Escualamina es sintetizable fácilmente y posee un perfil seguro, debe explorarse su potencial como un agente antivírico en el hombre». Si ello se confirmara tendríamos otro motivo para nuestra gratitud con el mar. ¿Dispondremos pronto de una serie amplia de sustancias antivirales eficaces e inocuas, similar a la que poseemos frente a casi todas las bacterias?

12 Glick S. **Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011)**. *Nature*, 2011;474:580. En 1960 Rosalyn S. Yalow (nacida en Nueva York y físico de formación) y su marido, Solomon Berson (médico internista), publicaban un artículo titulado *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man* (*J Clin Invest.* 1960;39:1157-1175) que significó un salto en la Historia de la Medicina. Comunicaban un método (el radioinmunoanálisis) que permitía cuantificar concentraciones plasmáticas de una hormona del orden de pg/mL, basado en la competencia por un anticuerpo específico entre una sustancia circulante en sangre y esa misma sustancia marcada con un isótopo radiactivo. Con el tiempo, esa técnica sirvió no sólo para «medir» mínimas tasas de hormonas, fármacos, vitaminas o antígenos víricos en plasma, sino que sirvió de base para otros métodos de cuantificación enormemente útiles en Biología. Shimon Glick, profesor emérito de la Universidad Ben Gurion, en Israel, escribe en esta página de *Nature* una semblanza de aquella mujer fallecida el 30 de mayo de 2011 que, con la ayuda de su marido, creó un método esencial para la «búsqueda de la certeza» en Medicina. Una investigadora que el 8 de diciembre de 1977, en su discurso de recepción del Premio Nobel, recordaba: «... El hombre es en sí mismo un ser misterioso y los instrumentos para demostrar su naturaleza fisiológica sólo se han desarrollado lentamente a lo largo del milenio. Becquerel, los Curie y los Joliot-Curie con su descubrimiento de la radiactividad natural y artificial, y Hevesy que fue pionero en la aplicación de los isótopos radiactivos al estudio de los procesos químicos, han sido los progenitores científicos de mi trabajo. Durante los pasados 30 años me he dedicado al desarrollo y aplicación de la metodología radioisotópica para analizar la estructura íntima de los sistemas biológicos. Desde 1950 hasta su muerte prematura en 1959, el doctor Solomon Berson estuvo a mi lado en esta aventura científica y juntos hicimos nacer y crecer al radioinmunoensayo, una poderosa herramienta para la determinación de virtualmente cualquier sustancia de interés biológico...». Rosalyn S. Yalow nunca patentó esa técnica. Descanse en paz.