



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 Kuntz TH, Braun de Torrez E, Bauer D, Lobova T y Fleming TH. **Ecosystem services provided by bats.** *Ann NY Acad Sci.* 2011;1223: 1-38.

Los ecosistemas están constituidos por organismos vivos y su interacción con el entorno. En nuestro planeta existen ecosistemas tanto terrestres (desiertos, grandes praderas, bosques, humedales, cuevas) como acuáticos (arroyos, ríos, estuarios, lagunas, lagos, océanos) que se han mantenido en equilibrio durante milenios, hasta verse alterados en los últimos dos siglos por la acción del hombre. Los autores de este excelente artículo, de Departamentos de Biología de Universidades de Boston, Norfolk y Tucson, repasan el servicio, tanto ecológico como económico, que prestan los murciélagos al ecosistema global de la Tierra. Además de recordar cómo fueron vistos a lo largo de la geografía y de la historia, describen su capacidad de adaptación, preferencias alimentarias (insectos, ranas, frutas, néctares, pequeños mamíferos, sangre), sus formas de búsqueda de alimentos, la historia filogenética de las especies insectívoras, frugívoras, hematófagas y nectarívoras, así como su papel en la agricultura a través de la polinización, dispersión de semillas o supresión de artrópodos, y los motivos por los que muchas de sus especies están en peligro de extinción. Recuerdan cómo la urbanización, la contaminación química y lumínica, la deforestación, las vías de comunicación, los grandes movimientos de tierras o la minería, alteran los procesos reguladores de los ecosistemas. Unos ecosistemas en los que los murciélagos desempeñan un papel no desdeñable. Probablemente, tras leer estas páginas miraremos con otros ojos a esos mamíferos que, por otra parte, casi no utilizan los suyos.

2 Hellal F, Hurtado A, Ruschel J, Flynn KC, Laskowski CJ, Umlauf M, Kapitein LC, Strikis D, Lemmon V, Bixby J, Hoogenraad CC y Bradke F. **Microtubule stabilization reduces scarring and causes regeneration after spinal cord injury.** *Science,* 2011;331:928-931. Tras la lesión medular, los principales obstáculos que impiden la reparación de los cordones dañados son las cicatrices

hipertróficas y la escasa capacidad de crecimiento intrínseca de los axones. Los microtúbulos, estructuras cilíndricas de unos 25 nm de diámetro externo y 12 nm de interno, además de constituir un elemento esencial del citosqueleto de las células eucariotas, intervienen en procesos como la proliferación, diferenciación y migración celular, así como la secreción y desplazamiento de moléculas de la matriz extracelular. Dichos procesos son la base de la cicatrización de cualquier herida, incluida la de los cordones medulares. Los autores de este artículo, de distintos departamentos de Martinsried (Alemania), Baltimore, Rotterdam, Utrecht y Miami, comunican cómo, en un modelo murino, reducen la proliferación de tejido fibroso entre los extremos de los axones seccionados a través de la estabilización de los microtúbulos con paclitaxel. Mediante este agente, utilizado con éxito en el tratamiento de ciertas neoplasias de mama, logran, además, inhibir la retracción de los cabos de los axones y el crecimiento de éstos en cultivos neuronales. Si esta técnica se perfeccionara podría ser una de las bases para lograr la regeneración de los axones, algo que, conviene recordar, ya intentaron sin éxito Cajal y Tello a principios del siglo XX.

3 *Wise de Valdez MR, Nimmo D, Gong HF, James AA, Alphey L y Black WC. Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. Proc Natl Acad Sci. USA. 2011;108:4772-4775.* El dengue es una enfermedad infecciosa aguda causada por un arbovirus transmitido por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Endémico en los trópicos y gran parte de las áreas subtropicales (un tercio de la población mundial se halla en riesgo de sufrirlo), no se le conoce un claro reservorio animal. Aunque, salvo su forma hemorrágica o grave, causa una baja mortalidad entre los infectados, posee una gran morbilidad, llegando a afectar a más del 90% de la población durante las epidemias. Dado que no se dispone de una vacuna ni de un tratamiento eficaz para el virus, una forma de controlar la enfermedad es intentar anular el mosquito vector. En esta línea, e independiente de los larvicidas, ya es clásica la denominada «técnica de insectos estériles» mediante la introducción en el medio de ejemplares previamente esterilizados que compiten con los sexualmente válidos. Los autores de este artículo, de Fort Collins (Colorado), Abingdon (Reino Unido), Irvine (California) y Oxford, comunican cómo han desarrollado una nueva estrategia que va más allá de la mera esterilización. Se basan en la introducción en el medio de insectos portadores de una mutación letal. Así, han desarrollado en el laboratorio una especie de *Aedes aegypti* transgénico con un gen dominante, con una alta penetrancia, acción demorada y letalidad específica para las hembras. Como consecuencia, éstas, pierden la capacidad de volar, buscar huéspedes y evitar sus predadores. Y, por si fuera poco, esa especie no sirve como vector para el virus. Sólo hace falta producir grandes cantidades de esa especie de *Aedes* e introducirla en las áreas endémicas en dengue. Hay que reconocer la sutileza del método que, ¡ojalá!, tenga éxito.

4 *Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM y Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. Arch*

Intern Med. 2011;171:686-691. En el último cuarto de siglo se ha incrementado exponencialmente el uso de opiáceos, bien en monoterapia o combinados con paracetamol, para tratar dolores crónicos de causa no tumoral. En muchos casos tal práctica es correcta, pero no está exenta de riesgos, ya que con cierta frecuencia se superan los 200 miligramos diarios de morfina (o equivalente), dosis considerada como peligrosa, en especial si esos analgésicos se combinan con sedantes o bebidas alcohólicas. En este artículo, los autores, de Toronto, Riad (Arabia Saudí), y Hamilton (Canadá) comunican que, entre 607.156 individuos de 15 a 64 años tratados con opiáceos desde el primero de agosto de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006, hallaron 498 fallecimientos en relación con esta forma de tratamiento en enfermedades no oncológicas. Las dosis de morfina de 200 mg diarios (o equivalente) o aún mayores multiplicaron por 2,88 el riesgo de muerte; pero ese riesgo también se multiplicó por 2,04 con 100-199 mg, y por 1,92 con dosis diarias de morfina comprendidas entre 50 y 99 mg. En muchas ocasiones, calmar el dolor es un objetivo esencial, incluso ante causas no tumorales ni mortales, pero el recurso a los opiáceos significa un salto cualitativo que, como vemos, no está exento de graves «efectos secundarios».

5 Hansen CJ, Bourke M, Bridges NT, Byrne S, Colon C, Diniega S, Dundas C, Herkenhoff K, McEwen A, Mellon M, Potyankina G y Thomas N. **Seasonal erosion and restoration of Mars' northern polar dunes.** *Science*, 2011;331:575-578. Gracias a las misiones Mariner 9, Viking, Mars Express, Rover Spirit y Mars Reconnaissance Orbiter (MRO) hoy se conocen algunas cosas sobre el Planeta Rojo. Así, sabemos que cada año marciano sus regiones polares se cubren por capas de CO₂ congelado y que, a pesar de las grandes diferencias ambientales, las dunas de Marte y la Tierra comparten notables parecidos. Los autores de este artículo, de Oxford, Tucson, Newark, Pasadena, Boulder (Colorado), Flagstaff (Arizona) y Berna, comunican las observaciones realizadas durante dos años mediante cámaras ultrasensibles, capaces de tomar imágenes de alta resolución, a bordo del MRO. Observan que durante el largo invierno, las dunas del polo norte de Marte se encuentran inmóviles, probablemente con su superficie congelada. Pero, cuando el sol se eleva en la primavera, tanto el CO₂ helado que las cubre como el localizado debajo de su superficie, se subliman formando abanicos de gas que generan una energía que sería responsable del rápido desplazamiento de las dunas. Ese fenómeno se produce en ambos polos según la cadencia de las estaciones, pero en las regiones alejadas de aquellos apenas se observan cambios en la morfología de las dunas. Y es que, con una atmósfera que sólo es la centésima parte de la terrestre, allí no se producen vientos como los que tenemos en nuestro Planeta Azul. Cómo no admirar la calidad de las imágenes reproducidas en estas páginas.

6 Wang Q, Chaerkady R, Wu J, Hwang HJ, Papadopoulos N, Kopelovich L, Maitra A, Matthaei H, Eshleman JR, Hruban RH, Kinzler KW, Pandey A y Vogelstein B. **Mutant proteins as cancer-specific biomarkers.** *Proc Natl Acad Sci.*

USA. 2011;108:2444-2449. Desde que Gold y Freedman describieran en 1965 el antígeno carcinoembrionario en pacientes con neoplasias de colon, se han desarrollado numerosas líneas de investigación buscando identificar en la sangre sustancias que permitan el diagnóstico de los tumores, desvelar precozmente sus recidivas, establecer un pronóstico y precisar sus tratamientos. Mediante el análisis del genoma de las células normales y tumorales, hoy se sabe que los tumores sólidos contienen de 20 a 200 proteínas codificadas por genes que han sufrido alguna mutación y que esas proteínas pueden servir como marcadores tumorales específicos. En este artículo, los autores, de diferentes departamentos de Baltimore y Bethesda, comunican cómo, mediante espectrometría de masas, han podido cuantificar el número y subtipos de una proteína mutada (concretamente la codificada por el oncogén *Ras*) en líneas de células tumorales. Incluso, han podido detectar y cuantificar las proteínas *Ras* mutadas tanto en tejidos tumorales de colon y páncreas, como en el fluido contenido en quistes pancreáticos premalignos. Pensar que en un futuro no muy lejano podremos diagnosticar muchas neoplasias en estadios precoces y mejorar con ello su pronóstico, no es una quimera. Aunque, por el momento, no nos queda más remedio que dar tiempo al tiempo.

7 *Gallio M, Oftstad TA, Macpherson LJ, Wang JW y Zuker CS. The coding of temperature in the Drosophila brain. Cell, 2011;144: 614-624.* Los sentidos permiten crear una representación interna de las características físicas y químicas del mundo exterior. Merced a la vista, oído, olfato, gusto y tacto, sin olvidar la percepción de la temperatura del ambiente, los animales se hacen una idea adecuada del entorno. Les va la vida en ello. En el caso de los mamíferos, los estímulos térmicos se detectan mediante proteínas receptoras que estructuralmente son canales de iones denominados «receptores transitorios de potencial» que se activan por el frío o el calor; la base de ello reside en terminaciones nerviosas presentes en la piel, procedentes de neuronas localizadas en ganglios espinales. Esos canales de iones localizados en dichas terminaciones detectan la temperatura, transmiten su información a aquellas neuronas y de éstas parte a su vez la información que se envía al sistema nervioso central. Pero, ¿cómo se produce ese fenómeno en seres más elementales como los insectos? Los autores, de la Universidad de California en San Diego, de la Universidad Columbia (Nueva York) y del Instituto Médico Howard Hughes en Ashburn (Virginia), han estudiado las bases de la sensibilidad térmica en la *Drosophila* y comunican en este artículo el hallazgo de proteínas similares a los «receptores transitorios de potencial» en las antenas de esta mosca. Pero, no sólo eso, dichos receptores transmiten vía nerviosa su información a neuronas sensibles al calor y al frío localizadas en glomérulos próximos entre sí en el llamado «protocerebro proximal antenarío», formando un «mapa termotópico» en su cerebro. Es decir, las antenas permiten a los insectos no sólo percibir agentes químicos o actuar como elementos táctiles, también son la base de la detección de la temperatura a su alrededor. Detectar o morir.

8 *Malfetheriner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M y Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuto subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus claritromycin-based triple therapy: a randomised open-label, non inferiority, phase 3 trial. Lancet, 2011;377:905-913.* La infección por *Helicobacter pylori* afecta a un 20-50% de la población en países industrializados y a más del 80% en los países en vías de desarrollo. Muchas de esas personas sufrirán a lo largo de su vida enfermedades como gastritis crónica, úlcera péptica, carcinoma gástrico y linfomas originados en la mucosa gástrica o intestinal y en clara relación con esa bacteria. Una vez diagnosticada esta infección, el tratamiento clásico mediante la triple combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina consigue la erradicación del *Helicobacter* en poco más de la mitad de los casos. Pero, su frecuente resistencia a claritromicina y el consiguiente riesgo de infección crónica y neoplasias secundarias, ha obligado a considerar otras posibilidades. Así, los autores de este artículo, de Magdeburgo, Bolonia, Créteil, Lublin (Polonia), Mont-Saint-Hilaire (Canadá) y Burdeos, comunican los resultados del tratamiento durante diez días con la llamada cuádruple terapia con omeprazol, subcitrate de bismuto, tetraciclina y metronidazol en 218 pacientes con infección por *Helicobacter* sintomática y confirmada mediante endoscopia y biopsia. Observaron su erradicación en el 80% de los casos, frente al 55% en 222 tratados con claritromicina, amoxicilina y omeprazol, siendo la tolerancia similar con ambas pautas. Quedan pocas dudas que para el estómago es mejor cuatro que tres.

9 *Pelchovitz DJ y Goldberger JJ. Caffeine and cardiac arrhythmias: a review of the evidence. Am J Med. 2011;124: 284-289.* La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un alcaloide con acción estimulante que se halla en el café, el té, gran parte de las bebidas de cola y en el chocolate. Desde hace tiempo se conoce su papel en el sistema de conducción cardiaco a través de su antagonismo competitivo y no selectivo de los receptores A_1 y A_{2A} de adenosina, y por ello habitualmente se desaconseja la toma de aquellas bebidas a personas con cardiopatías. No obstante, tras leer este artículo quizá debamos reconsiderar tal idea. Sus autores, de la Facultad de Medicina de la Universidad del Noroeste de Chicago, revisan la literatura en este campo y llegan a la conclusión de que si bien en animales está demostrada la acción arritmogénica de la cafeína, ello sólo se ha observado con dosis muy superiores a las tomadas habitualmente por el hombre y, además, sometidos aquéllos a condiciones de isquemia cardiaca. Nos recuerdan que un café «de cafetera» contiene entre 115 y 175 mg de cafeína, y que uno «instantáneo» de 65 a 100 mg; que el efecto despertador se observa con 100 mg, que la tensión arterial se eleva con 250 mg, o que el consumo medio por persona en EEUU es de 200-300 mg al día. La cafeína en las personas posee un mínimo efecto en el ECG y en estudios electrofisiológicos acorta ligeramente el período refractario ventricular y de los nódulos sinusal y aurículo-ventricular, pero sin que haya podido demostrarse que a las dosis

habituales cause espasmo coronario ni arritmias. En consecuencia, en función sobre sus efectos sobre el corazón, no hay base para prohibir a nadie, ni siquiera a un cardiópata conocido, la toma de un café al día. Pero, ¿quién se resiste a prohibir algo a los demás? Y del afán de prohibir por prohibir tal vez pudiera decirse lo mismo que escribió Cela sobre el afán por mandar: es una forma de debilidad mental.

10 *Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, Blakely RD, Denneris ES y Levitt P. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. Nature, 2011;472:347-350.* Hasta la fecha sabíamos que la placenta sintetiza hormonas como la gonadotropina coriónica, progesterona, estrógenos, somatomotropina, proteína relacionada con la PTH (PTHrP), tirotropina o ACTH, pero no que también posee la capacidad de producir serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Esta monoamina, derivada del triptófano y sintetizada en neuronas de la corteza cerebral, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo, tronco del encéfalo y médula espinal, además de poseer acción neurotransmisora, es una de las sustancias reguladoras del desarrollo del sistema nervioso del feto. En este artículo, los autores, de Universidades de Los Ángeles, Nashville y Cleveland, investigan las fuentes de serotonina en placentas de ratones modificados genéticamente, cuyas neuronas del rafe dorsal carecen de 5-HT. Comunican cómo en la placenta existe una vía de síntesis de 5-HT a partir del triptófano materno y, además, demuestran que esa síntesis también se produce en la placenta humana. Por lo tanto, este órgano endocrino pluripotencial, además de fuente de hormonas, produce una monoamina esencial tanto en el desarrollo del sistema nervioso del feto, como muy probablemente en su futura salud mental. Es probable que la humilde placenta aún no haya acabado de darnos sorpresas.

11 *Maas M, Guo P, Keeney M, Yang F, Hsu TM, Fuller GG, Martin CR y Zare RN. Preparation of mineralized nanofibers: collagen fibrils containing calcium phosphate. Nano Lett. 2011; 31 de enero: A-F.* La producción de nanofibras orgánicas permite elaborar en el laboratorio estructuras similares a las que hallamos en los tejidos de los seres vivos. Así, se han sintetizado nanofibras a partir de materiales como polímeros artificiales y péptidos anfífilicos (moléculas con componentes hidrófilos y lipófilos). Lo que no se había logrado hasta la fecha era producir nanofibras mineralizadas. En este artículo, los autores, de las Universidades de Stanford y Florida, comunican un método tan ingenioso como sencillo para producir nanofibras de colágeno mineralizadas con fosfato cálcico, similares a las que hallamos en los huesos. Desde una cubeta hacen fluir una solución de tropocolágeno y Ca^{2+} a través de una membrana porosa de policarbonato hacia otra que contiene aniones fosfato (HPO_4^{2-}). Esta solución receptora induce la precipitación de la sal inorgánica de fosfato cálcico entre las fibrillas de colágeno, fundamento de la biomineralización. Así pueden producir nanofibras de diámetros precisos susceptibles de ser aplicadas en lesiones con grandes pérdidas de tejido óseo. El paso que debe darse desde el laboratorio hasta el paciente quizá no sea muy grande.

12 Alpert JS. *The 800-pound gorilla in the healthcare living room*. *Am J Med*. 2011; 124:187-8. En este Editorial, el director, internista y profesor de la Facultad de Medicina de Tucson, revisa uno de los graves problemas que tiene la Medicina en Norteamérica: los frecuentes pleitos por «mala práctica» y el ejercicio «defensivo». Recuerda que cuando estudiaba en Harvard y hacía prácticas en el Peter Bent Brigham Hospital, en Boston, sus profesores repetían un aforismo básico sobre la buena atención al paciente: «No indiques ninguna prueba o intervención (médica o quirúrgica) que no vaya a mejorar la calidad o la duración de la vida del enfermo»; y cómo eso ha virado a la práctica actual: «indica una inmensa batería de pruebas, radiológicas incluidas, para excluir cualquier posibilidad clínica, incluso las más improbables». Las consecuencias a todos los niveles son terribles. Confiesa su fracaso en el intento de introducir un uso más conservador de las pruebas diagnósticas incluso en su propio hospital, y apunta una serie de medidas que podrían mejorar la situación actual en EEUU. Hagamos la salvedad no menor de que escribe desde una gran nación, sin duda con graves defectos y donde el hiperconsumo es un objetivo vital, pero cuya ciencia en general y la médica en particular son punteras en todo; un país donde los individuos saben que el Estado no siempre es un amigo; donde los médicos poseen una excelente preparación, consideración y remuneración, y donde el coste de la medicina repercute directamente en el peculio del paciente, con consecuencias dramáticas en demasiadas ocasiones. Pero, ¿podemos siquiera vislumbrar a dónde llegaría la espiral de gasto en un lugar imaginario con una sanidad pública en la que una burocracia inmensa ya se hubiera convertido en una industria autónoma; un lugar con médicos muy heterogéneos en formación y compromiso, funcionarizados y, en consecuencia, homogeneizados y mal remunerados; y una población cada día más vieja y exigente, a la que nadie osara explicar la realidad; una población mantenida en el dulce sueño de creer que es eternamente posible la magia de una medicina de alto nivel, universal, gratuita y al instante? Imaginemos, sólo por un momento, que fuera posible un término medio.