



Doce artículos para recordar

Twelve Articles to 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 Weaver JC, Milliron GW, Miserez A, Evans-Lutterodt K, Herrera S, Gallana I, Mershon WJ, Swanson B, Zavattieri P, DiMasi E y Kisailus D. ***The stomatopod dactyl club: a formidable damage-tolerant biological hammer.*** *Science.* 2012; 336: 1275-80. Los estomatópodos son crustáceos que habitan en los mares tropicales y subtropicales. Miden hasta 40 cm de largo, poseen ojos pedunculados, ocupan huecos en las rocas del fondo marino y son zoófagos solitarios, depredadores y agresivos que cazan al acecho golpeando violentamente a las presas que pasan por sus inmediaciones. Pero no es por sus «malas pulgas» por lo que han merecido la atención de los biólogos. Los autores de este artículo, de las Universidades de Harvard, California, Singapur, Nueva York, Purdue (Indiana), Filadelfia y Spokane (Washington), han estudiado el segundo par de apéndices torácicos, auténticas mazas, del *Odontodactylus scyllarus*, un estomatópodo de 18 cm de longitud que habita en el mar de Andamán (oeste de Tailandia). Destacan en él tres características sorprendentes: la forma en la que cazan, golpeando y aplastando el caparazón de moluscos o el duro exosqueleto de crustáceos de mucho mayor tamaño; la estructura de esos apéndices, en concreto la región de los mismos con la que impactan en sus presas, y la rapidez con la que actúan. Así, tales apéndices-maza poseen un grueso exosqueleto compuesto fundamentalmente de cristales de hidroxiapatita (un fosfato de calcio similar al presente en los huesos de los vertebrados), en menor medida de carbonato de calcio y una matriz orgánica semejante a la quitina que le confiere cierta elasticidad y gran resistencia frente a la fractura. Además, la musculatura que las acciona les permite alcanzar una aceleración de 10.400 g partiendo del reposo. No sorprende que estos crustáceos no formen parte de las exposiciones comunes de fauna marina, al haberse comunicado que alguno ha sido capaz de romper el cristal de un acuario con un solo golpe. Todo un carácter.

2 *Naderi SH, Bestwick JP y Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376.162 patients. Am J Med. 2012; 125: 882-7.* Uno de los problemas de solución más difícil en el tratamiento de las enfermedades crónicas es su cumplimiento correcto. Entre esas enfermedades crónicas, la patología coronaria es hoy la principal causa de muerte tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de serlo, y sabemos que las complicaciones de esa enfermedad se reducen en un 80% con un control adecuado de la tensión arterial junto con la toma de estatinas y aspirina. Sin embargo, una cosa es la prescripción escrita en un informe y otra muy diferente su cumplimiento. En este artículo, los autores, de diferentes institutos de Londres, publican un meta-análisis basado en datos de 376.162 pacientes con enfermedad coronaria recogidos en 20 estudios de la adherencia a siete tipos de fármacos (aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, bloqueantes β adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, estatinas y tiacidas). Comunican que, tras una media de dos años, sólo el 57% de los pacientes seguía correctamente el tratamiento y que había diferencia en cuanto a prevención primaria (antes de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca o un evento coronario: 50%) y secundaria (después de haberlo sufrido: 66 %). Es decir, en el mejor de los casos sólo dos de cada tres pacientes lo cumplió bien. Tal adherencia disminuyó a razón de un 0,15% cada mes y, además, la edad no influyó en el cumplimiento. Sin entrar en causas culturales, económicas y sociales, parece que en ese tema, la motivación y, sobre todo, la responsabilidad individual, son básicas para cumplir bien un tratamiento a largo plazo.

3 *Fernandes AM, Fero K, Arrenborg AB, Berferon SA, Driver W y Burgess HA. Deep brain photoreceptors control light-seeking behaviour in zebrafish larvae. Curr Biol. doi: 10.1016/j.cub.2012.08.16.* El pez cebra (*Danio rerio*) es un ciprínido que alcanza como máximo los cinco centímetros de longitud y debe su nombre a las cinco-nueve bandas de color azul oscuro de sus flancos. Posee un interés especial en Biología y Medicina porque puede sufrir cardiopatías y alteraciones de la médula espinal parecidas a las observadas en mamíferos y, además, es capaz de regenerar sus tejidos dañados. Precisamente una de las líneas más prometedoras es conocer cómo estos peces regeneran su músculo cardíaco. Los autores de este trabajo, de Friburgo y Bethesda, comunican otra peculiaridad de este pez: sus larvas, carentes de ojos por manipulación genética, pueden detectar la luz y orientarse hacia ella. Observan cómo algunas neuronas del área preóptica de su cerebro producen *Opn4a*, o melanopsina, un fotorreceptor involucrado en la regulación del ritmo circadiano en tetrápodos (anfibios, reptiles, peces y mamíferos) y que la mayor o menor cantidad de esta molécula fotorreceptora determina su respuesta, manifestada por su mayor o menor velocidad de desplazamiento hacia la luz aplicada en un extremo del tanque en el que se desarrollan. Apuntan la idea de que esos fotorreceptores ubicados profundamente en el cerebro, son parte de una

población filogénicamente antigua de neuronas sensoriales que median la respuesta y orientación por la luz antes del desarrollo de los ojos. Y es que si la célula es un mundo, la neurona es un universo.

4 *Elinder M y Ericsson O. Gender, social norms, and survival in maritime disasters. Proc Natl Acad Sci. USA. 2012; 109: 13.220-4.* El 15 de abril de 2012 se ha cumplido un siglo desde que el Titanic se hundiera en el Atlántico Norte con 3.547 personas a bordo. De ellas sobrevivieron 711, el 70% de los cuales eran mujeres y niños. Entonces se cumplió esa norma no escrita de que en los desastres en general y en los marítimos en particular «las mujeres y los niños primero». Sin embargo, cuando se observan grandes series de desgracias marítimas, los resultados no confirman esa regla. Los autores de este artículo, del Departamento de Economía de la Universidad de Uppsala y el Instituto de Investigación de Economía Industrial de Estocolmo, han revisado los índices de supervivencia en 18 grandes tragedias en el mar a los largo de tres siglos. Han observado que, de más de 15.000 muertes de más 30 nacionalidades, la mayor probabilidad de supervivencia se produjo, por este orden, entre los miembros de la tripulación, seguidos de los capitanes de los buques y los pasajeros varones frente a mujeres y niños. Además, esa diferencia se incrementó significativamente después de la Primera Guerra Mundial y, quién lo diría de los súbditos de su Graciosa Majestad, es aún mayor en los naufragios de barcos británicos. Y es que, aquella norma no escrita parece haber sido sustituida por otra, tampoco escrita y bastante más prosaica, de «sálvese quien pueda». Nunca mejor dicho.

5 *Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V y Dawson KT. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012; 367: 1087-97.* La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante neurodegenerativa que evoluciona en forma de brotes, afecta a unos dos millones y medio de personas en todo el mundo y de la que se diagnostican entre 5 y 10 casos nuevos por cada 100.000 personas al año. Los interferones utilizados en los últimos 25 años se han demostrado eficaces en su tratamiento (menor número de recaídas y progresión más lenta de la enfermedad) en una tercera parte de los pacientes. Asimismo, el glatiramero, un preparado que también se administra inyectado, es eficaz en un porcentaje similar de casos. Dada la trascendencia de esta enfermedad y lo limitado de los resultados terapéuticos actuales, es lógico que estén en marcha otras vías terapéuticas. Los autores de este artículo, de diferentes centros de Cleveland, Londres, Dallas, Dublín, Praga, Seattle y Weston (Massachusetts), han desarrollado un estudio aleatorizado, ya en fase 3, de los resultados del tratamiento con BG-12 (dimetil fumarato) a lo largo de dos años en pacientes de esclerosis múltiple con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Comunican que la dosis de 240 mg cada 12 o cada 8 horas por vía oral, redujo significativamente

la proporción de recaídas a lo largo de ese período, así como el número de lesiones demostradas con resonancia nuclear y la progresión del déficit funcional. Aunque algunos pacientes sufrieron intolerancia digestiva en forma de náuseas, diarrea y dolor abdominal, los resultados son alentadores y ojalá se confirmen a largo plazo. Curiosamente, un derivado del fumarato se ha venido utilizando como tratamiento de la psoriasis desde los años 90. Bienvenido sea siempre cualquier tratamiento que se demuestre eficaz en cualquier enfermedad grave en general y las neurodegenerativas en particular. (Y, a ser posible, que pueda administrarse por vía oral, sea bien tolerado y no tenga efectos secundarios insoportables).

6 Savica R, Parisi JE, Wold LE, Josephs KA y Ahlskog JE. **High school football and risk of neurodegeneration: a community-based study.** *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 335-40. Cuando vemos la cantidad de choques violentos y golpes en la cabeza que reciben los jugadores en un partido de rugby, o los repetidos cabezazos al balón de los defensas en los partidos de fútbol, no podemos evitar pensar en la cantidad de neuronas que caen abatidas en cada contusión y las posibles consecuencias a largo plazo. Así, es bien conocida la denominada *encefalopatía traumática crónica*, manifestada sobre todo en los boxeadores en forma de demencia. Esta sospecha también asaltó a los autores de este artículo, de los Departamentos de Neurología y Anatomía Patológica de la Clínica Mayo (Minnesota), que han estudiado la incidencia de demencia, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica en 438 antiguos estudiantes que jugaron al rugby americano entre 1946 y 1956, con la leve protección de un gorro de cuero, comparándola con 140 compañeros de las mismas promociones que no practicaron ese deporte. Comunican que, 50 años más tarde, tanto la enfermedad de Parkinson (10 entre 438 jugadores frente a 5 entre 140 no jugadores) como la esclerosis lateral amiotrófica (2/438, frente a 1/140) fueron algo menos frecuentes entre los jugadores de rugby que entre los no jugadores, y que la demencia fue algo mayor (13 en 438 jugadores, 2,97%, frente a 2 entre 140 no jugadores de rugby, 1,42%) pero esa diferencia no resultó significativa estadísticamente. Aunque podría argüirse que 50 años no es un período suficiente para valorar esas cifras y que, tal vez, las diferencias aumenten con el paso del tiempo, es probable que la mejora en la protección del cráneo con casco, obligatoria desde los años 60, reduzca esos números en un estudio que se haga ... dentro de otros 50 años.

7 Grandjean P, Andersen E W, Budzt-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P y Heilmann C. **Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds.** *JAMA.* 2012; 307: 391-7. Los perfluorados son compuestos de flúor y carbono que se consideran «contaminantes emergentes». Se utilizan en la conservación de mariscos, pescados, leches maternizadas y alimentos infantiles, además de hallarse en el teflón y envases de alimentos, y utilizarse en la impregnación de productos textiles para hacerlos impermeables y transpirables.

Los más utilizados son los ácidos perfluoro-octanoico y perfluoro-sulfonohexano y el perfluoro-sulfonooctano, que permanecen al menos durante cuatro años en el cuerpo humano. Desde hace tiempo se sabe que disminuyen la fertilidad femenina, pero, además, parecen interferir en la inmunidad adquirida. Los autores de estas páginas, de Harvard, Odense (Dinamarca), Copenhague y Tórshavn (Islas Feroe) comunican su observación de que los niños nacidos de madres con tasas altas de esos compuestos en suero, tras recibir las vacunas, desarrollan menor cantidad de anticuerpos frente a tétanos, pertusis, polio y *Hemophilus influenzae* B, incluso por debajo del nivel de inmunización. Esa correlación negativa entre la concentración de perfluorados en el suero materno e infantil y las tasas de anticuerpos es especialmente significativa antes de los cinco años de edad, lo que implica que se produce un déficit general en el sistema inmune infantil. Las preguntas surgen de inmediato: ¿qué trascendencia tendrá eso cuando los niños sean adultos? ¿podemos prescindir de ese contaminante?

8 Song K, Nam YJ, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, Acharya A, Smith CL, Tallquist MD, Neilson EG, Hill JA, Bassel-Duby R y Olson EN. **Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors.** *Nature.* 2012; 485: 599-606. En condiciones normales los miocardiocitos representan un 30% de las células del corazón y los fibroblastos cardiacos el 70%. A su vez, las cardiopatías debidas a la pérdida o mala función de los miocardiocitos probablemente constituyen la principal causa de muerte en el mundo. La destrucción brusca de esas células en un infarto de miocardio, o su daño paulatino por efecto del daño vascular causado por la hipertensión, la diabetes o hipercolesterolemia, lleva a su sustitución por un tejido fibroso sin capacidad de contracción. Precisamente, uno de los campos más estudiados es cómo reparar el miocardio dañado mediante la recuperación de miocardiocitos *in situ* y evitar la fibrosis. Los autores de este artículo, de las Universidades de Texas y Vanderbilt (Nashville, Tennessee) comunican cómo han logrado reprogramar fibroblastos adultos en miocardiocitos mediante manipulación genética. Buscando una serie definida de factores de transcripción nuclear capaces de inducir la reprogramación de células de estirpe miocárdica, han generado retrovirus que expresan media docena de esos factores en fibroblastos cardiacos adultos, reprogramándolos en miocitos cardiacos con capacidad funcional. ¿Se llegará algún día a sustituir «desde dentro» el tejido fibroso por miocardiocitos funcionantes? ¿A cuántas personas podrá llegar este tipo de terapéutica?

9 Chown SL, Lee JE, Hughes KA, Barbes J, Barrett PJ, Bergstrom DM, Convey P, Cowan DA, Crosbie K, Dyer G, Frenot Y, Grant SM, Herr D, Kennicutt MC, Lamers M, Murray A, Possingham HP, Reid K, Riddle MJ, Ryan PG, Sanson L, Shaw JD, Sparrow MD, Summerhayes C, Terauds A y Wall DH. **Challenges to the future conservation of the Antarctic.** *Science.* 2012, 337: 158-9. Los autores de este tan breve como enjundioso artículo, de universidades de Sudáfrica, Australia, Nueva

Zelanda, Inglaterra, EEUU, Francia y Holanda, nos recuerdan cómo en el último medio siglo no sólo ha aumentado la población mundial, también lo ha hecho el consumo de combustibles fósiles y de todo tipo de materias primas de manera desmesurada, con consecuencias evidentes para el que quiera verlas: el calentamiento de la Tierra, la desmedida emisión de CO₂ y otros gases con efecto invernadero y el consiguiente calentamiento de la atmósfera. Y, a la vez, cómo se está sobreexplotando la Antártica y su entorno, y cómo ese continente está sufriendo las consecuencias del calentamiento global y regional, de la acidificación del mar, la alteración de su ecosistema (con el riesgo de desaparición de especies como el krill y la introducción de otras que pueden convertirse en invasoras), la pérdida acelerada de los hielos antárticos y los cambios en su distribución. Unos riesgos que nadie parece interesado en neutralizar, ya que el Tratado Antártico (en vigor desde 1961), pomposamente vigente sobre el papel, no se está cumpliendo por las naciones que no lo firmaron... ni por las que sí lo hicieron. Ya hay proyectos firmes para explotar los yacimientos de hidrocarburos y minerales en la Antártica y en el mar que la rodea. Esperemos que se tomen medidas antes de que sea demasiado tarde.

10 *Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Hill ML, Haglund CM y Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. Mayo Clin Proc. 2012; 87: 524-39.* La «muerte súbita cardiaca» (MSC) constituye una causa importante de fallecimiento en los países desarrollados. Se calcula que en EEUU mueren súbitamente cada año entre 300.000 y 400.000 personas (unas 40.000 en España), la mayoría adultos o ancianos, pero también es significativa su incidencia en niños y menores de 35 años (entre 1,3 y 8,5 por 100.000 personas y año), y en casi todas éstas se hace autopsia para identificar la causa. En la inmensa mayoría de los niños y jóvenes que sufren MSC no se hallan lesiones macroscópicas que la justifiquen (autopsia negativa) y ahí es donde son imprescindibles estudios más finos. Los autores de este artículo de las Divisiones de Enfermedades Cardiovasculares, Cardiología Pediátrica, Farmacología Molecular y Terapéutica Experimental y del Laboratorio de Genómica de Muerte Súbita, de la Clínica Mayo, han buscado enfermedades de canales iónicos en el corazón de 173 fallecidos de MSC (106 varones y 67 mujeres, de edades entre 1 y 69 años, media de edad: 18,4 ± 12,9 años). Comunican que han identificado 45 mutaciones de genes codificadores de canales iónicos anómalos (en 26 mujeres y 19 varones) asociadas a dos tipos de arritmias causantes de MSC: síndrome de QT largo y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Aunque la cifra pudiera parecer baja —«sólo» en el 26% (45/173) se halló una base genética— es un gran avance ya que abre un camino que llegará a evitar muchas MSC en hermanos o descendientes de fallecidos por esta entidad. Cuando no hay nada, y hasta la fecha no había casi nada, un poco puede significar mucho.

11 Messerli FH. **Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates.** *N Engl J Med.* 2012; 10 de octubre de 2012; doi. 10.1056/NEJMon1211064. Los flavonoides son pigmentos que abundan en muchos vegetales y, aunque no todos son beneficiosos para nuestra salud, una subclase de ellos, los flavanoles, presentes en el cacao, la soja, el vino tinto, algunas frutas y el té verde, sí poseen un efecto protector cardiovascular manifestado al favorecer el control de la tensión arterial en hipertensos. Y, por si fuera poco, parecen mejorar la capacidad intelectual y reducir el riesgo de demencia. Aunque no es fácil precisar si tal efecto positivo se debe a los flavanoles o a otros componentes del cacao (como teobromina y magnesio, vasodilatadores bien conocidos) lo cierto es que la administración de extractos de cacao a las ratas de laboratorio se sigue de una significativa mejoría en su capacidad cognitiva. El autor de este artículo, del Hospital St. Luke's y la Universidad Columbia de Nueva York, se ha preguntado si existe correlación entre el consumo de chocolate y la capacidad cognitiva de las personas en un área determinada. Así, el número total de Premios Nobel *per capita* podría ser un buen exponente de una función cognitiva superior. Analiza todos los galardonados con ese premio, incluidos los de 2011, los relaciona con el consumo de chocolate en 22 países y comunica que ha hallado una correlación significativa ($r = 0,791$, $p < 0,0001$) entre ambos parámetros, observando que «la dosis mínima» a partir de la cual se produce tal correlación positiva es dos kilos *per cápita* al año. Aunque reconoce que una correlación entre X e Y no demuestra causalidad, sí indicaría influencia entre X e Y, o que ambas variables están influidas por un mismo mecanismo subyacente. También confiesa que es un «consumidor de chocolate a diario, fundamentalmente de la variedad negra de la marca Lindt». (El lector comprenderá fácilmente por qué, tras leer este artículo, la Dirección, la Redacción y el Consejo Editorial de la Revista de Humanidades, han iniciado un consumo intensivo de chocolate).

12 Alpert JS y Chen QM. **So, you want to live to 120? The genie in the bottle.** *Am J Med.* 2012; 125: 621-2. A lo largo de la historia de la Humanidad ha habido numerosos intentos de lograr el «elixir de la eterna juventud», la «fuente de la juventud» o vías mágicas para demorar la vejez, la decrepitud y la muerte. Un ejemplo actual lo tenemos en las llamadas «clínicas antienvjecimiento», todas con excelentes resultados si hacemos caso a su publicidad. Una de las vías más exploradas en este campo es la restricción calórica, que pretende extrapolar a las personas la observación de que los nematodos, peces y roedores sometidos a dietas hipocalóricas alargan su existencia un 30% con respecto a los alimentados *ad libitum*. Sin embargo, y aunque sí es cierto que tal restricción reduce la incidencia de diabetes y arteriosclerosis, hasta la fecha aquello no ha podido ser comprobado en personas. Los autores de este artículo, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arizona y director del American Journal of Medicine, y profesor de Farmacología de la misma Facultad, respectivamente, analizan los efectos del resveratrol, producto hoy de moda en el campo del antienvjecimiento, y explican

el porqué de su reserva ante el mismo. Aprovechan para reflexionar sobre el efecto que tendría en la sociedad una legión de viejos-muy viejos, la consiguiente ola de enfermedades degenerativas médicas y quirúrgicas ligadas a la edad y el descomunal consumo de recursos en tratamientos cada vez más caros y prolongados... para obtener unos resultados obligadamente pobres. Ciertamente, tras ver la cantidad de personas que en nuestro país viven sólo «para cuidarse» y de mayores de 80 años que ocupan las camas de nuestros hospitales públicos, y en qué estado se encuentran, tal vez debamos reconocer con los autores que lo más prudente es que «el genio no salga de la lámpara». No vaya a ser que nos conceda vivir 120 años.