

# ARCHIVOS

de la Facultad de

# MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 48

Núm. 1

Marzo 2008

## *Originales*

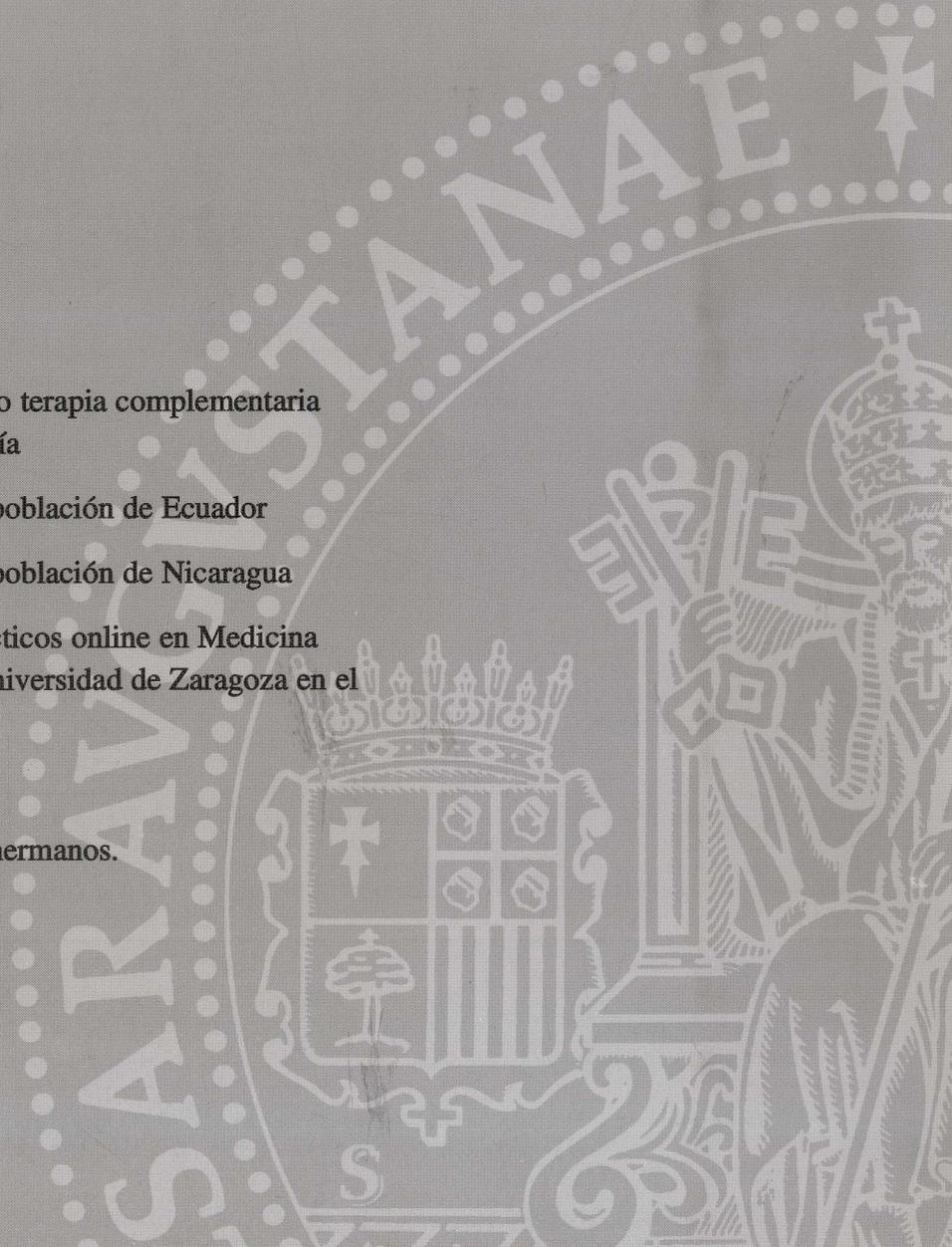
- Entrenamiento en relajación como terapia complementaria en pacientes con Gastroenterología
- Caracterización genética de una población de Ecuador
- Caracterización genética de una población de Nicaragua
- Aprendizaje, mediante casos prácticos online en Medicina del Trabajo. Experiencia de la Universidad de Zaragoza en el Proyecto Europeo NetWoRM

## *Caso Clínico*

- Adenocarcinoma renal en cinco hermanos.

## *Necrológica*

- Prof. Fernando Civeira Otermin



**DIRECTORA**

Begoña Martínez Jarreta

**SECRETARIA**

Milagros Bernal Pérez

**COMITE EDITORIAL**

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado

José Miguel Morales Asín

Enrique Martínez Ballarín

Jorge Albareda Albareda

Jesús Escanero Marcén

Fco. Javier Suárez Pinilla

Ignacio Querol Nasarre

Adjuntos al Decano para Estudiantes

**Por el Ilustre Colegio de Médicos**

Miguel Ángel Lechuga Monge

*Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza*

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

María Dolores Abós Olivares  
Carlos Albar Remón  
Julia Aísa Fernández  
Octavio Alda Torrubia  
Juan Antonio Amiguet García  
María Jesús Azanza Ruiz  
Félix Barrao Comps  
Máximo Bartolomé Rodríguez  
Carlos Baselga Asensio  
Luisa Bernad Pérez  
María Milagros Bernal Pérez  
Julia Blasco Oquendo  
José Bueno Gómez  
Manuel Bueno Sánchez  
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado  
Francisco Javier Castillo García  
Jesús Cebollada Muro  
Pedro Cía Gómez  
Antonio Clavel Parilla  
Francisco Conget López  
Javier Deus Fombellida  
Fernando Dolado Arnal  
Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón  
Juan de Dios Escolar Castellón  
Ernesto Fabre González  
Ignacio Ferreira Montero  
Jesús M<sup>o</sup> Garragori Otero  
Felicito García-Alvarez Alvarez  
Ana Isabel García Felipe  
Juan Carlos Giménez Morales  
Armando Giner Soria  
Virginia Gómez Aracil  
Luis Ignacio Gómez López  
Rafael Gómez Lus  
Manuel González González  
Matilde Grasa Jordán  
Miguel Ángel de Gregorio Ariza  
Gabriel Guillén Martínez  
Martín Gutiérrez Martín  
Araceli Hernández Vitoria  
Francisco Honrubia López  
Concepción Junquera Escribano  
Francisco Javier Lanuza Giménez  
Jesús Lázaro Pérez  
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón  
Guillermo Marcos Aragües  
Enrique Martínez Ballarín  
Carmen Martínez Ciriano  
Mariano Martínez Díez  
Begoña Martínez Jarreta  
Diana Martínez Tello  
Tomás Martínez Terrer  
Mariano Mateo Arrizabalaga  
José M<sup>o</sup> Miguelena Bobadilla  
Antonio Millastre Benito  
Consuelo Miqueo Miqueo  
Francisco Morales Asín  
Carlos Morales Blánquez  
María José Morandeira García  
José Luis Nieto Amada  
José Luis Olivares López  
Fco. J. Ortego Fernández de Retana  
Daniel Palanca Martín  
José María Pérez González  
María Pilar Pérez Hiraldo  
Ignacio Querol Nasarre  
Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco  
Alfonso del Río Ligorit  
Luis Angel Rioja Sanz  
Soledad Romero Colás  
Fco. J. Romero Fernández  
Emilio Rubio Calvo  
María Carmen Rubio Calvo  
Miguel Rubio Nacher  
Ricardo Sáinz Samitier  
José Carlos Salinas Payer  
René Sarrat Torreguitart  
Antonio Sarriá Chueca  
Fernando Seral Iñigo  
Dolores Serrat Moré  
Blanca Sinués Porta  
Francisco Javier Suárez Pinilla  
Miguel Angel Suárez Pinilla  
Ana Torres del Puerto  
Alejandro Tres Sánchez  
José Gabriel Valdivia Uría  
Héctor Vallés Varela  
Javier Villagrasa Compaired  
José Lucio Villavieja Atance  
Jaime White Orozco

**Publicación cuatrimestral**  
**Copyright © Facultad de Medicina**  
I. S. S. N.: 0558-6291  
Depósito legal: Z-44-1958

**Preimpresión e impresión:**  
Navarro & Navarro Impresores

*Archivos de la Facultad*  
*de Medicina de Zaragoza se*  
**distribuye exclusivamente entre**  
**los profesionales de la Medicina**

**Publicación autorizada**  
**por el Ministerio de Sanidad,**  
**como soporte válido**  
**Ref. 88020-R**

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## SUMARIO

VOLUMEN 48, NUMERO 1, MARZO DE 2008

### ORIGINAL

**Entrenamiento en relajación como terapia complementaria en pacientes con Gastroenterología**

Gascón, S.; Casalod, Y.; Núñez, C.; Baeta, M.; Sosa, C.; Andrés, E.; Mazuecos, JJ.

---

**Caracterización genética de una población de Ecuador**

Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Sosa Misuraca, C; Casalod Lozano, Y; Sánchez, D; Andrade, F.

---

**Caracterización genética de una población de Nicaragua**

Sosa Misuraca, C; Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Casalod Lozano, Y.

---

**Aprendizaje, mediante casos prácticos online en Medicina del Trabajo. Experiencia de la Universidad de Zaragoza en el Proyecto Europeo NetWoRM.**

Casalod, Y.; Gascón, S.; Martínez-Jarreta, B.; Kolb, S.; Radon, K.

---

### CASO CLÍNICO

**Adenocarcinoma renal en cinco hermanos.**

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Roger Campos Batueca.

---

### NECROLÓGICA

**Prof. Fernando Civeira Otermin**

Pedro Cía Gómez

---

Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE  
MÉDICOS DE ZARAGOZA

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## S U M M A R Y

VOLUME 48, NUMBER 1, MARCH 2008

### ARTICLES

**Relaxation in training as therapy in patients with additional gastroenterology**

Gascón, S.; Casalod, Y.; Núñez, C.; Baeta, M.; Sosa, C.; Andrés, E.; Mazuecos, JJ.

**Genetic characterization of Ecuador population**

Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Sosa Misuraca, C; Casalod Lozano, Y; Sánchez, D; Andrade, F.

**Genetic characterization of Nicaragua population**

Sosa Misuraca, C; Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Casalod Lozano, Y.

**Learning through case studies online in Occupational Medicine.  
Experience at the University of Zaragoza in the European Project NetWoRM**

Casalod, Y.; Gascón, S.; Martínez-Jarreta, B.; Kolb, S.; Radon, K.

### CLINICAL CASE

**Renal cell adenocarcinoma in five siblings**

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez,  
Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Roger Campos Batueca.

### OBITUARY

**Fernando Civeira Otermin**

Pedro Cía Gómez

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta  
University of Zaragoza  
Faculty of Medicine  
Zaragoza 50009. Spain  
Tel. 976 76 16 65  
Fax. 976 76 17 45

I. S. S. N.: 0558-6291  
Copyright © by Facultad de Medicina  
de Zaragoza

## ORIGINALES

# Entrenamiento en relajación como terapia complementaria en pacientes con Gastroenterología

GASCÓN, S.; CASALOD, Y.; NÚÑEZ, C.; BAETA, M.; SOSA, C.; ANDRÉS, E.; MAZUECOS, J.J.

Grupo de Investigación Aplicada "Epidemiología Molecular, sublínea de investigación: Riesgos Psicosociales y Salud". Facultad de Medicina. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

## RESUMEN

Aunque la etiología de la enfermedad de Crohn es desconocida<sup>[1,2,3]</sup>, se han descrito factores de carácter genético, infeccioso, inmunológico<sup>[4,5,6,7]</sup> y ambiental<sup>[8]</sup> que aumentan el riesgo de padecerla, entre otros, eventos estresantes que exacerban o agravan la enfermedad<sup>[9]</sup>.

Desde el año 2006, este mal, englobado dentro del grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales (E.I.I., I.B.D.) clasifica a los pacientes en función de la edad de comienzo, localización de la enfermedad y comportamiento de ésta<sup>[10]</sup>.

Como es bien conocido, actualmente no es curable, pero sí controlable, y la mayoría de las personas pueden hacer una vida normal, bajo tratamiento y vigilancia.

Paralelamente a los tratamientos de tipo farmacológico, dietético, sintomático o quirúrgico, el poder proporcionar técnicas de relajación a los pacientes con trastornos gastrointestinales, que puedan aplicar fácilmente en cualquier momento, puede convertirse en una inestimable herramienta que les ayude al control de su propia salud<sup>[11]</sup>.

El estudio muestra los beneficios obtenidos al comparar una muestra de pacientes de Crohn que siguieron un entrenamiento en relajación y lo incorporaron a su vida cotidiana, comparado con otro grupo de pacientes de la misma enfermedad, sin tratamiento.

## PALABRAS CLAVE:

Gastroenterología, Enfermedad de Crohn, relajación.

## DISMINUCION DEL ESTRES COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA:

Proporcionar una técnica de relajación a los pacientes con trastornos gastrointestinales es ofrecerles una herramienta que les ayude a autocontrolar su salud, máxime cuando este tipo de dolencias interfiere con el desarrollo normal de sus vidas (bajas laborales, absentismo, etc.).

Son conocidas las conexiones entre ciertas patologías con un mal funcionamiento del sistema inmunológico, en cuyo origen podría estar el estrés<sup>[8,9]</sup>. Por otra parte, la ansiedad puede propiciar una crisis en la enfermedad de Crohn y/o agravar los síntomas<sup>[12]</sup>.

La relajación está indicada para diversos desórdenes, principalmente en tratamientos en los que se pretenda disminuir el nivel de ansiedad<sup>[13]</sup>. Está demostrado que incrementa la actividad de las células *Natural Killers*<sup>[14]</sup>, pero cada método produce distintos efectos en cada persona y, en la práctica, ningún método es inocuo. Hay sujetos en quienes se incrementa su nivel de ansiedad cuando tratan de relajarse<sup>[15]</sup>; otros han fracasado con varios métodos y graban erróneamente que no pueden aprender; por otra parte, ciertas técnicas que han demostrado su utilidad para infinidad de problemas, pueden resultar perjudiciales en determinadas

enfermedades, como es el caso que nos ocupa<sup>[16]</sup>.

En la estrecha y compleja relación existente entre los fenómenos conductuales y los mecanismos nerviosos, endocrinos e inmunológicos, el estrés puede alterar algunos parámetros del funcionamiento inmunológico<sup>[17, 18, 19]</sup>. Numerosas investigaciones han observado las propiedades supresoras de los glucocorticoides sobre los linfocitos T, las células NK y los macrófagos.

Sandín<sup>[20]</sup> ofrece evidencia de que las variables psicosociales modifican la función inmunológica. Los estados emocionales negativos actúan como elemento modulador del sistema inmune. En situaciones de estrés agudo se observa incremento de cortisol y un efecto inmunosupresivo; las exposiciones a estresores crónicos llevan asociadas, reducción del cortisol e incrementos en el ACTH.

Al paciente de Crohn se le recomienda una vida tranquila, pero la realidad es que no va a abandonar su trabajo y demás actividades diarias, por lo que estará expuesto a preocupaciones, y es muy probable que experimente estrés por el modo con el que vive su dolencia.

Por ello, se puede considerar el dominio en relajación como una forma de afrontamiento activo, especialmente útil para sujetos que sufren una enfermedad de tipo gastrointestinal<sup>[16]</sup>. Además de que la respuesta de relajación tiene efectos directos sobre la inmunocompetencia, al incrementar considerablemente la actividad de las células NK<sup>[18]</sup>, otro tipo de beneficio se observa en el control de la activación del Sistema Nervioso Autónomo, tan conectado con el sistema gastrointestinal<sup>[17]</sup>.

Aprender a manejar el nivel de activación general mediante técnicas como la respiración o la relajación, y poder ejecutarlo ante situaciones potencialmente estresantes, tiene también un efecto benefactor sobre el autocontrol percibido<sup>[11]</sup>. Por el contrario, una percepción de incontrolabilidad y respuestas de indefensión, influyen negativamente, aumentando la vulnerabilidad hacia la enfermedad<sup>[17]</sup>.

## UN METODO DE RELAJACION "A MEDIDA" PARA PACIENTES DE CROHN.

En entrevistas previas con pacientes, algunos referían conocer métodos de relajación (Relajación Progresiva, Entrena-

miento Autógeno, etc.). Otros, tenían creencias rígidas sobre el tema y se manifestaron reacios a relacionar su enfermedad con cualquier aspecto psicológico.

El primer punto era encontrar un método de relajación sencillo, que ofreciera resultados positivos desde las primeras sesiones y que no estuviera contraindicado para la propia enfermedad. La sencillez del método se buscó también desde el punto de vista de poder ser aplicado, una vez aprendido, sin desatender las actividades cotidianas (especialmente en el lugar de trabajo, o ante un examen).

El Entrenamiento Autógeno de Shultz ha sido el más utilizado en este tipo de patologías, en su método original o con variación de las fórmulas. Pero se ha visto que cada paciente puede experimentar distintos efectos y que ciertas sensaciones pueden ser dañinas, según la enfermedad que se esté tratando<sup>[13]</sup>. Existe abundante bibliografía que señala que la fórmula de calor puede resultar aversiva para pacientes con úlcera, precisamente uno de los síntomas que señalan es sensación de ardor en el estómago o en el duodeno<sup>[13]</sup>. La relajación asociada a la vasodilatación, aunque tiene un efecto tranquilizador, tampoco es necesariamente inofensiva, ya que el cambio en la distribución sanguínea influye en todo el organismo y este ejercicio debería practicarse sólo con individuos sanos.

La Relajación Pasiva parecía, en principio, un método sencillo de enseñar y de lograr que el paciente lo practique en casa; pero como se deseaba incidir especialmente en la relajación de todo el sistema gastrointestinal, se optó por un método de relajación pasiva mediante imaginación, que se centrara en imágenes inductoras de distensión del aparato digestivo.

Desde la Relajación Pasiva se postula que las imágenes somáticas reflejan y pueden provocar actividades psicológicas. Lang (1979) demostró que la respuesta imaginada visceral es una respuesta psicológica diferente y específica<sup>[14]</sup>.

Considerando lo anterior, se elaboró un método de relajación, utilizando algunas de las fórmulas de Shultz<sup>[21]</sup>, junto con imágenes, en la línea propuesta por James y Overholser<sup>[22]</sup>, teniendo en cuenta las respuestas de los pacientes sobre qué sensaciones asociaban ellos

al estado de relajación, especialmente a la relajación del aparato digestivo. Las respuestas más comunes fueron: tibieza y frescor.

El método de relajación diseñado utiliza sensaciones visuales, auditivas, táctiles, que buscan la relajación muscular y se combina con imágenes de la naturaleza, tratando de generar un estado de relax general. Se incluyen ejercicios de respiración rítmica y de "visualización somática" de la zona problemática. Se han sustituido las imágenes de calor, por otras que sugieran una tibieza agradable. La fórmula de "pesadez", dirigida a la relajación muscular y asociada con reducción en el tono muscular y de la presión sanguínea, se ha sustituido por una sensación, aparentemente contraria, pero que pretende los mismos efectos. Siguiendo el razonamiento de Shultz, la sugestión que propician las imágenes guiadas no es algo que el terapeuta produzca activamente en el paciente, sino algo que el paciente permite que ocurra, como si él mismo lo produjera.

## MATERIAL Y MÉTODO:

### Objetivo del estudio:

Teniendo en cuenta la relación entre estrés, mal funcionamiento del sistema inmune y enfermedad; con el presente trabajo se esperaba que el aprendizaje de un método de relajación, por parte de los pacientes de Crohn, y su incorporación como forma de afrontamiento ante el estrés diario, se viera reflejado en su salud y en su calidad de vida. Se esperaban diferencias entre el grupo de enfermos que practicaban el método de relajación, frente al grupo de enfermos que no la practicaron. Obviamente, eran de esperar las diferencias en el mismo grupo de participantes, antes y después del tratamiento.

### Participantes:

Dos grupos de pacientes: uno que practicó la relajación y otro que no. Iniciaron el entrenamiento 17 personas, pero sólo se consideraron los datos de 14, ya que dos abandonan y uno faltó frecuentemente. De ellos, 5 eran mujeres y 9 hombres, con una media de edad de 29,43 años. El grupo que actuó como control estaba formado por 11 participantes, aunque la segunda medida se realizó sólo

con 9 (4 mujeres y 5 hombres, con una media de edad de 30,22 años).

### Instrumentos:

- Ejercicios de relajación, leídos, o en audio (grabado por locutores y técnicas de sonido de Televisión Española). Se entregó un CD de audio a cada participante para la práctica en casa.
- Hoja de autorregistros para rellenar tras cada práctica, con información sobre si se ha realizado ese día, grado de relajación y ansiedad subjetiva antes y después del ejercicio.
- Cuestionario de ansiedad STAI-E (Spielberger, 1968)
- Escala de Síntomas Somáticos. (ESS-R. Sandín y Chorot, 1995).
- Escala de estrés diario. Fatspel (Pelechano, 1994)
- Escala de Calidad de Vida (Bermúdez, 1995).
- Escala de inadaptación a la enfermedad (adaptada de Echeburúa y Corral, 1978).

### Procedimiento:

Aunque, por ser voluntarios, era de suponer que los sujetos estaban motivados, se dedicó una sesión a advertir sobre las dificultades del aprendizaje y sobre la necesidad de una buena adherencia. Igualmente se insistió en que, por las características de su enfermedad, al lograr una buena relajación, serían normales los ruidos intestinales, incluso ventosidades, y que no debían hacer nada por evitarlos. Este hecho provocó algunas tensiones en las primeras sesiones, pero se normalizó con la práctica.

Se recaló la importancia de asistir a las sesiones semanales (lunes y jueves) y de practicar a diario en casa con la grabación para lograr un buen aprendizaje. Se reforzaba este hecho antes de iniciar cada sesión y se consideró aceptable que practicasen una media de 3-4 veces semanales. Se enfatizó en que buscaran un momento fijo diario (coincidiendo con la medicación de la noche, o una hora antes de irse a dormir).

Se realizaron 14 sesiones (dos por semana). Antes de iniciar el entrenamiento y, a la semana de haberlo concluido, se les pasaron a los dos grupos, los

siguientes cuestionarios: ESS-R, CCV, Fatspel y Escala de Ajuste Personal.

Las medidas de autorregistro y de STAI-E se utilizaron sólo con el grupo de participantes en relajación. En los autorregistros anotaban si se había realizado la práctica, tanto las sesiones conjuntas, como la práctica en casa, así como el grado subjetivo de relajación obtenido y de ansiedad, antes y después de la práctica. Por supuesto, podían falsear y anotar una práctica que se hubieran saltado, o realizar apreciaciones erróneas sobre el grado de relajación o ansiedad subjetivos, pero se pretendía que sirviera como recuerdo para los practicantes y que se acostumbraran a observar su estado de activación. Estas medidas sólo tenían valor como medida intrasujeto. A tal efecto, se les suministró un cuadernillo de autorregistro diario con una página para cada semana.

Conforme avanzaba el entrenamiento se preguntaba a los pacientes, al inicio de las sesiones, si habían intentado practicar la relajación ante situaciones de estrés agudo, en los días previos a un exámen, en confrontaciones laborales, incluso en momentos de insomnio, reforzando estos éxitos. Se les enseñó a que pudieran auto-observarse en situaciones en las que se iban tensando y aplicar ahí su manejo en relajación. En situaciones cotidianas, en las que no fuera sencillo retirarse para realizar una relajación, la recomendación era: sentir las extremidades y todo el cuerpo como si flotara en un lago, respirar profundamente y, si las tensiones se acumulan en el aparato digestivo, sentir la sensación del agua recorriendo todo el sistema gastrointestinal.

El entorno físico de las sesiones de entrenamiento era una sala cómoda, sin molestias, de temperatura agradable.

No se pudieron realizar los ejercicios en colchoneta, así que se hizo con el material disponible, sillas con reposa-brazos. Las sesiones, con la charla y el intercambio de impresiones, duraban poco más de una hora.

### RESULTADOS

Antes del aprendizaje en relajación, se contrastaron las medias de ambos grupos, en cuanto a: Estrés, Salud - especialmente síntomas gastrointestinales e inmunológicos - y adaptación. En ninguna de estas variables hubo diferencias significativas al inicio y podemos afirmar que eran muestras equivalentes. En la Tabla 1 se muestra la comparación de medias en cuanto a quejas somáticas (ESS-R).

Se analizó si existían relaciones entre el estrés diario, la calidad de vida y la salud; y si estas relaciones iban en la dirección esperada. Se tomaron las medidas de ambos grupos (ya que todos los sujetos son enfermos de Crohn) y, efectivamente, el estrés diario correlacionó positivamente y de manera estadísticamente significativa con el nivel general de síntomas ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,01$ ). También aparecieron correlaciones en la línea esperada y estadísticamente significativas con las escalas: gastrointestinal ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,01$ ), inmunológico-general ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,01$ ), músculo-esquelético ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,01$ ) y respiratorio ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,01$ ); no resultando estadísticamente significativa la correlación con el resto de las escalas de síntomas. Se dio una alta correlación estadísticamente significativa ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,01$ ) entre el grado de estrés percibido y la escala de inadaptación; sin embargo, no hubo correlación entre estrés y nivel de calidad de vida. El grado de estrés aparece como un buen predictor del nivel de quejas somáticas;

**TABLA 1. CONTRASTE DE MEDIAS ENTRE EL GRUPO X (PACIENTES PARTICIPANTES) Y GRUPO Y (PACIENTES NO PARTICIPANTES).**

Síntomas	Media X	Media Y	D.T.X	D.T.Y	T	Intervalo inferior	Confianza superior.
Cardiovascular	10,86	10,44	1,29	0,73	,978	-,47	1,29
Gastrointestinal	15,57	14,78	4,82	3,77	,441	-2,96	4,54
Genito-urinario	11,36	10,44	1,45	0,53	1,14	-1,98	1,81
Inmunológico	13,21	12,89	4,10	3,33	,209	-2,93	3,58
Músculo-esquelético	13,07	11,89	4,43	3,55	,706	-2,31	4,68
Neurosensorial	12,07	11,00	3,43	1,66	1,001	-1,16	3,31
Piel-alergia	11,43	10,33	2,06	0,50	1,900	-,13	2,32
Respiratorio	11,00	11,22	1,62	1,99	-,281	-1,91	1,47
Reproductor femenino	4,36	5,67	6,27	7,21	-,447	-7,54	4,92
ESSR (total)	102,93	98,67	13,40	9,31	,899	-5,60	14,12

resultando estadísticamente significativo el análisis de regresión ( $F = 23,125$ ;  $p < 0,001$ ).

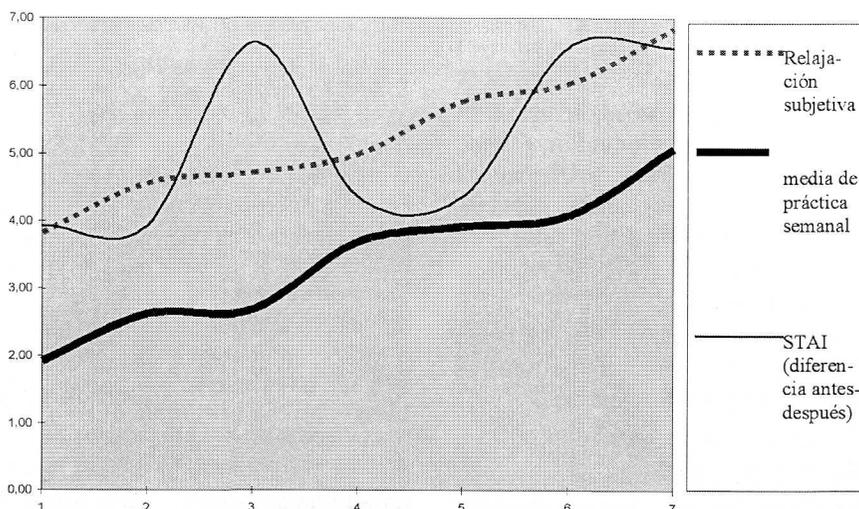
Se evaluó en el grupo de participantes la adhesión y la efectividad del entrenamiento en cuanto a disminución de ansiedad (medido por STAI-E y autorregistros subjetivos). En la tabla 2 y el gráfico 1, pueden observarse que las variables de adherencia y de nivel de relajación logrado fueron creciendo a un ritmo constante.

En cuanto a la adherencia: dos participantes abandonaron en la segunda sesión y otro faltó a más de la mitad de las sesiones. De los 14 sujetos restantes con los que se realiza el estudio, ninguno faltó a más de dos sesiones y todos, en distinto grado, realizaron la práctica en sus casas. La adherencia a la práctica cotidiana fue aumentando a lo largo de las tres semanas y, aunque únicamente 4 sujetos practicaron casi a diario, la media en las últimas semanas era de 3-4 prácticas semanales.

Para comprobar los efectos del entrenamiento en relajación, se contrastaron las medias del grupo de participantes, antes y después del entrenamiento en relajación, en las siguientes variables: Escala de Síntomas Somáticos, Estrés diario, Calidad de Vida e Inadaptación.

Existen diferencias en las medias en todas las variables y son estadísticamente significativas en las variables de Síntomas Gastrointestinales [ $t = 2,25 \geq 2,01$ ] y la General de ESS-R [ $t = 1,13 \geq 1,38$ ]. En la tabla 3b, se aprecia que el estrés diario autopercibido disminuye, junto con la inadaptación, y aumenta el nivel de calidad de vida, sin

Gráfico 1.



En el gráfico se observa que la adherencia y el nivel de relajación subjetivo aumentaron de forma casi paralela. La línea fluctuante corresponde a las diferencias medias entre puntuaciones en STAI, antes y después de relajarse.

TABLA 3 A. COMPARACION DE MEDIAS, ANTES Y DESPUES EN EL GRUPO PARTICIPANTE EN SINTOMAS SOMATICOS

	MEDIA ANTES	MEDIA DESPUES	D.T.1.	D.T.2	T	SIG. BILATERAL	INTERVALO DE CONFIANZA
Cardiovascular	10,79	10,43	1,25	0,65	,949	,351	-4,22 1,13
Gastrointestinal	15,43	12,36	4,89	2,17	2,246	,041	-9,33 2,01
Genito-urinario	11,29	11,14	1,33	1,46	,271	,789	-9,94 1,23
Inmunológico	13,21	11,64	4,10	2,13	1,272	,214	-9,97 4,11
Músculo-esquel	13,07	11,36	4,43	2,21	1,297	,206	-10,00 4,43
Neurosensorial	12,07	11,21	3,43	1,93	,815	,422	-11,30 3,02
Piel-alergia	11,43	10,50	2,06	0,85	1,555	,132	-3,30 2,16
Respiratorio	11,00	10,50	1,62	0,76	1,047	,305	-4,48 1,48
Reproduct. fem	4,36	4,43	6,27	6,28	-,030	,976	-4,95 4,81
ESSR (total)	102,64	93,57	13,51	8,45	1,131	,043	1,38 17,82

TABLA 3 B. COMPARACION DE MEDIAS, ANTES Y DESPUES, EN EL GRUPO PARTICIPANTE EN ESTRES, CALIDAD DE VIDA E INADAPTACION

	MEDIA ANTES	MEDIA DESPUES	D.T.1.	D.T.2	T	SIG. BILATERAL	INTERVALO DE CONFIANZA
Estrés diar	137,64	100,64	80,07	31,43	1,609	,120	-10,26 84,26
Calidad Ví.	78,79	88,36	21,99	20,72	-1,186	,247	-26,17 7,02
Inadaptac.	11,14	7,93	4,97	3,08	2,056	,050	-1,41 6,43

TABLA 2. DATOS SEMANALES DE PRACTICA Y GRADO DE RELAJACION.

Semana	Media de práctica semanal	Relajación subjetiva (autorregistro)	STAI (dif. antes-después)
1	1,92	3,82	3,93
2	2,62	4,56	
3	2,69	4,71	6,64
4	3,69	4,98	4,36
5	3,92	5,77	
6	4,08	6,03	6,57
7	5,08	6,85	

En el gráfico se observa que la adherencia y el nivel de relajación subjetivo aumentaron de forma casi paralela. La línea fluctuante corresponde a las diferencias medias entre puntuaciones en STAI, antes y después de relajarse.

TABLA 4. CONTRASTE DE MEDIAS (POST-TRATAMIENTO) ENTRE EL GRUPO X (PARTICIPANTES) Y EL GRUPO CONTROL.

	MEDIA 1	MEDIA 2	D.T.1	D.T.2	T	INTERVALO DE CONFIANZA
Cardiovascular	10,43	10,44	,65	0,53	-,064	-,53 ,50
Gastrointestinal	12,36	14,44	2,17	3,78	-2,505	-2,13 ,95
Genitourinario	11,14	10,33	1,46	0,71	1,76	-,14 1,77
Inmunológico	11,64	12,78	2,13	2,91	-1,010	-3,55 1,28
Músculo-Esquelét	11,36	11,89	2,21	3,14	-,443	-3,13 2,06
Neurosensorial	11,21	11,22	1,93	1,92	-,010	-1,74 1,73
Piel - alergia	10,50	10,56	,85	0,73	-,167	-,75 ,64
Respiratorio	10,50	11,22	,76	1,72	-1,190	-2,07 ,63
Reproduc.Fem.	4,43	5,44	6,28	6,75	-,362	-6,96 4,93
ESSR (total)	93,57	98,33	8,45	6,71	-1,499	-11,4 1,87
Estrés diario	100,64	131,33	31,43	42,27	-1,871	-65,9 4,58
Calidad Vida	88,36	81,56	20,72	17,36	,849	-9,94 23,55
Inadaptación	7,93	14,33	3,08	5,22	-2,328	-10,6 -2,50

En sombreado las variables estadísticamente significativas. N1 =14, N2=9;

ser estas diferencias estadísticamente significativas.

Comparando las medias de todas estas variables entre el grupo de participantes y el control (Tabla 4).

Todas las variables (excepto "Reproductor Femenino") muestran diferencias en la dirección esperada, y en los casos de síntomas gastrointestinales, génito-urinario y en la escala de inadaptación por la enfermedad, son estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

Los análisis realizados antes del entrenamiento en relajación mostraron que existía una clara relación entre el estrés diario percibido y algunas quejas somáticas, especialmente las referentes a síntomas gastrointestinales. Igualmente, el grado de estrés en los dos grupos (ambos formados por enfermos de Crohn) resultó ser un buen predictor del nivel de quejas somáticas. De modo que si el entrenamiento en relajación conseguía incorporarse como una herramienta de afrontamiento frente al estrés, sería esperable que disminuirían tales síntomas.

Como se ha comprobado, el grado de adhesión al entrenamiento fue bueno, los participantes aprendieron a relajarse y la eficacia se mostraba en las medidas de disminución de la ansiedad (media antes y después de los ejercicios).

Tanto al comparar a ambos grupos después del entrenamiento, como si se comparan los datos del grupo de participantes en relajación, antes y después, los efectos del entrenamiento en relajación se aprecian en la disminución de quejas somáticas en general y, sin duda, en la disminución de síntomas gastrointestinales. Igualmente, entre el grupo de participantes fue estadísticamente significativo el mayor grado de adapta-

ción, una vez finalizado el entrenamiento (grado en el que la enfermedad interfería menos que antes en sus actividades diarias).

## REFERENCIAS

1. De Gossely, M., Koninckx, N. y Lenfant, H. (1975). La recto-colite hemorrhagique: Training autogene. A propos de quelques cas graves. *Acta Gastro-Enterológica. Bélgica*, 38 pag. 454-462.

2. Lashner BA. The Cleveland Clinic Disease Management Project: Inflammatory Bowel Disease. June 17, 2004. [http://www.clevelandclinicmeded.com/disease-management/gastro/inflammatory\\_bowel/inflammatory\\_bowel1.htm](http://www.clevelandclinicmeded.com/disease-management/gastro/inflammatory_bowel/inflammatory_bowel1.htm).

3. Rutgeerts P, Geboes K. Understanding inflammatory bowel disease - the clinician's perspective. *Eur J Surg Suppl* 2001;586:66-72.

4. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohns disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003;52:1133-1139.

5. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124:993-1000.

6. Heresbach D, Gicquel-Douabin V, Birebent B, et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn disease: a genotype-phenotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:55-62.

7. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohns disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-992.

8. Collins SM. Stress and the gastrointestinal tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G315-G318.

9. Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohns disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004;49:492-497.

10. Pajares, J.M. (1993). *Vivir con colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn*. Meditor. Madrid.

11. Frankenhauer, M. (1986). A psychological framework for research on human stress and coping. En M.H. Appley y R. Trumbull (Eds.), *Dynamics of stress*. 101-116. Nueva York: Plenum Press.

12. Kieckol-Glaser, Glaser, R. (1988). Behavioral influences on immune function: Evidence for the interplay between stress and health. En Field, T.M., McCabe, P. y Schneiderman, N. (Eds.). *Stress and coping across development*. 189-205. Nueva Jersey: LEA

13. Lindemann, H. (1989) *Autogenes Training*. Musaik Verlag. GmbH. München.

14. Lang, P. (1979). A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology*, 16, 495-512.

15. Heide, F.J. y Borkovec, T.D. (1983). Relaxation-induced anxiety: paradoxical anxiety enhancement due to relaxation training. *J. consult. clin. Psychol.* In press.

16. Simón, M.A. y Durán, M. (1995). Evaluación y Tratamiento de Trastornos Gastrointestinales. En "Psicología y Salud: control del estrés y trastornos asociados". Dykinson. 519-549.

17. Holmes, T.H. y David, E.M. (Eds.) (1989). *Life Change, Live Events, and Illness*. New York: Praeger.

18. Kieckol-Glaser, Glaser, R. (1988). Behavioral influences on immune function: Evidence for the interplay between stress and health. En Field, T.M., McCabe, P. y Schneiderman, N. (Eds.). *Stress and coping across development*. 189-205. Nueva Jersey: LEA

19. Sandín, B., Chorot, P., Santed, M.A. y Jiménez, M.P. (1996). Trastornos Psicósomáticos. En A. Belloch, Sandín, Ramos. *Manual de Psicopatología*. Vol II. Madrid. McGraw Hill. 401-469.

20. Sandín, B. (1996). El estrés. En A. Belloch, Sandín, Ramos. *Manual de Psicopatología*. Vol II. Madrid. McGraw Hill. 3-52.

21. Vera, N. y Vila, J. (1991). Técnicas de Relajación. En Vicente Caballo (Coor.). *Manual de Técnicas de Terapia y Modificación de Conducta*. Siglo XXI Editores, S.A. 161-182.

22. James, C. y Overholser, Ph.D. (1993). Somatic Visualization: Passive Relaxation Through Paralell Processes. *Anxiety Disorders Practice Journal*. 1 (1).

## ORIGINALES

# Caracterización genética de una población de Ecuador

## Genetic characterization of Ecuador population

Baeta Bafalluy, M.<sup>1</sup>; Núñez Domingo, C.<sup>1</sup>; Sosa Misuraca, C.<sup>1</sup>; Casalod Lozano, Y.<sup>1</sup>; Sánchez, D.<sup>2</sup>; Andrade, F.<sup>2</sup>

1. *Laboratorio de Genética Forense, Departamento de Anatomía Patológica, Medicina Legal y Forense y Toxicología.*
2. *Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.*

### RESUMEN

En los últimos años, ha habido un creciente interés por los estudios genéticos en poblaciones latinoamericanas, principalmente con objetivos evolutivos y forenses.

En este estudio se ha analizado la distribución de frecuencias de 15 sistemas genéticos STRs autosómicos, y de la distribución haplotípica de 12 marcadores STR de cromosoma Y en muestras de los tres grupos étnicos principales de Ecuador.

### Palabras Clave:

Ecuador, STRs autosómicos, STRs cromosoma Y, estudios genético-poblacionales.

### SUMMARY

In the past few years, there has been an increasing interest in genetic studies of Latin-American populations, with evolutionary and forensic purposes.

Ecuador's population is mainly structured in three major ethnic groups: mestizos, native Americans, and Afroamericans. It is a small country with huge ethnic richness. However, there are few studies about these populations, especially about native Americans and Afroamericans.

In this study the frequency distribution of 15 autosomal STRs, and the haplotypic distribution of 12 Y-STRs have been analysed in samples from the three principal ethnic groups from Ecuador.

### Key Words

Ecuador, autosomal STRs, Y-STRs, population genetics studies.

En la actualidad existe un creciente interés en los estudios genéticos de poblaciones de Latinoamérica, tanto para estudiar el origen del poblamiento americano como para establecer bases de datos poblacionales que sirvan de referencia para los cálculos estadísticos de casos forenses y de paternidades, dado el gran número de inmigrantes latinoamericanos residentes en Europa y Norteamérica (1-2).

Ecuador es un pequeño país ubicado al noroeste de Sudamérica con cerca de 13 millones de habitantes. Está compuesto por tres grupos étnicos principales: mestizos, nativos amerindios y afroamericanos. Los mestizos son el grupo más numeroso con 8 millones de habitantes (60% de la población total), son descendientes de Europeos (mayoritariamente españoles) y nativos amerindios, y la mayoría reside en núcleos urbanos. Los amerindios se agrupan en más de 100 grupos multiétnicos y pluriculturales, siendo los Kichwas (quichuas) el grupo indígena mayoritario. Por su parte, las poblaciones afroamericanas, descendientes de esclavos africanos, habitan en regiones muy concretas del país como Esmeraldas o Imbabura, y en pequeños grupos a lo largo de la costa ecuatoriana.

Por consiguiente se trata de un país de gran riqueza etnográfica. Además de los primeros contactos entre las poblaciones originales y los colonizadores, también hubo mestizaje entre mestizos

---

Coordinadora: Prof. Dra. Begoña Martínez Jarreta  
Correspondencia: Baeta Bafalluy, M.  
Laboratorio de Genética Forense  
mbaeta@hotmail.com

y amerindios nativos o esclavos, y así sucesivamente. Como resultado de estas múltiples mezclas, la carga genética caucásica aparentemente se ha ido perdiendo parcial y progresivamente con el paso del tiempo. Por otro lado, ahora en sentido inverso, más de un millón de ecuatorianos ha emigrado en los últimos años principalmente a España y Estados Unidos, constituyendo un nuevo flujo genético importante.

Son escasos los estudios genético-poblacionales realizados sobre las poblaciones de Ecuador, y muy especialmente sobre las indígenas y afroamericanas. En este trabajo se recoge la distribución de frecuencias de 15 sistemas genéticos STRs autosómicos (3-6) y la distribución haplotípica de 12 marcadores genético-moleculares tipo STRs del cromosoma Y (7-8) en los tres grupos étnicos principales de Ecuador.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos de estudio:

Las muestras se tomaron de individuos sanos no relacionados nacidos y residentes en Ecuador, pertenecientes a los grupos étnicos mestizo, amerindio Kichwa y afroamericano. En todos los casos se confirmó el origen del individuo mediante sus apellidos y el lugar de nacimiento, y se obtuvo el respectivo *Consentimiento Informado*.

Las muestras se consiguieron por venopunción en tubos vacutainer con anticoagulante EDTA.

En números, en este estudio se analizaron:

STRs autosómicos de Mestizos n=317

STRs autosómicos de Kichwas n=115

STRs autosómicos de Afroamericanos n=104

STRs del cromosoma Y de Mestizos n=102

STRs del cromosoma Y de Kichwas n=102

STRs del cromosoma Y de Afroamericanos n=102

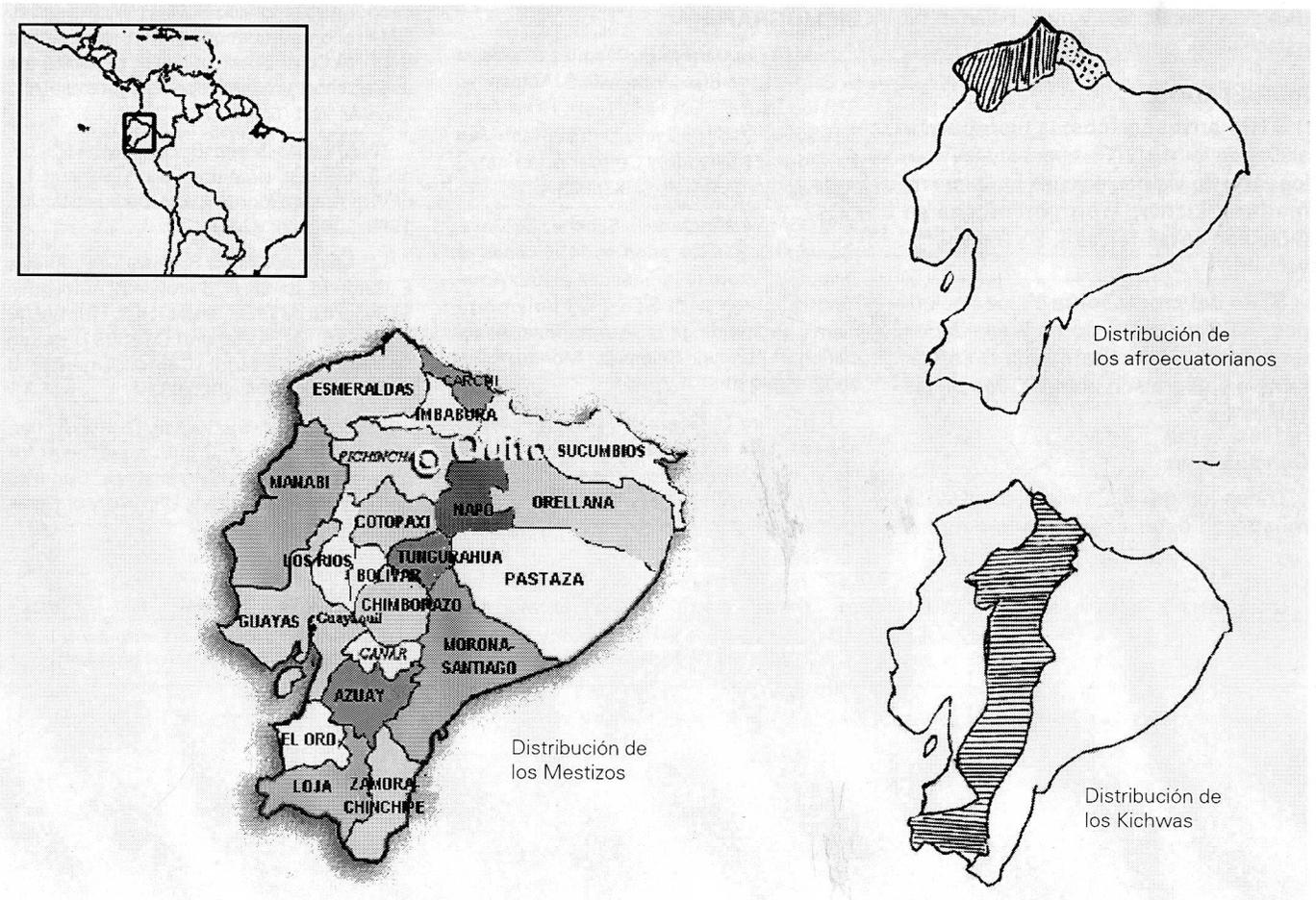
### Extracción de ADN:

Para la extracción de ADN se utilizó el kit Wizard Genomic DNA Purification System® (Promega Corporation, Madison WI, USA). La cuantificación se llevó a cabo mediante la absorbancia UV (Gene Quant Calculator®).

### PCR:

La amplificación se realizó en el termociclador Techne, modelo Genius® y el termociclador Perkin Elmer 9600 siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para el tipado de los STRs

Figura 1



Mapa de Ecuador y distribución de los 3 grupos étnicos principales.

autosómicos y del cromosoma Y se emplearon respectivamente los kits PowerPlex® 16 y Power Plex® Y con el secuenciador ABI Prism 310.

El tamaño de los fragmentos y la designación alélica de los diferentes loci se determinó por comparación con los marcadores de peso molecular y escaleras alélicas distribuidos con los kits. Se siguieron las recomendaciones de la *DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics* para el análisis de sistemas STRS (9).

#### Análisis de los datos:

Para los STRs autosómicos se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg usando el test exacto y otros parámetros de interés forense mediante el programa HWE-analysis version 3.3 (Christoph Puers, Institute for Legal Medicine, University of Münster), tal y como se ha descrito anteriormente (10-11).

En el caso de los STRs del cromosoma Y, se determinó la diversidad génica de cada locus, el número de haplotipos, la diversidad haplotípica y otros parámetros estadísticos usando Arlequin 2.000 (12).

#### RESULTADOS:

**STRs autosómicos:** la distribución alélica de los 15 STRs tipados y la Amelogenina de las poblaciones ecuatoriana mestiza, kichwa y afroamericana se muestran en las Tablas 1, 2 y 3 respectivamente.

**STRs del cromosoma Y:** los haplotipos STRS del cromosoma Y analizados en la población ecuatoriana mestiza, kichwa y negra son presentados en las Tablas 4 y 5.

#### Conclusiones:

Todos los grupos étnicos analizados mostraron estar en equilibrio para los

STRs autosómicos analizados. La utilización conjunta de 15 STRs autosómicos ha demostrado poseer una elevada variabilidad y ofrece un Poder de Discriminación (PD) conjunto de 0.9999 y de Poder de Exclusión (MEC) de 0.9999 en las tres poblaciones ecuatorianas analizadas.

El conjunto de 12 STRs del cromosoma Y analizados tiene un amplio poder de discriminar individuos varones no relacionados en las tres poblaciones y puede ser usado en casos forenses. La diversidad haplotípica del cromosoma Y, en mestizos, amerindios kichwas y negros africanos, es alta y bastante próxima a 1.

Los datos obtenidos en este estudio son de enorme valor antropológico y forense. Se ha generado una base de datos propia y de ámbito local, que será de gran utilidad para los cálculos estadísticos de casos forenses, en los que estén implicados individuos de origen ecuatoriano.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Jarreta B, Vasquez P, Abecia E, Garde M, de Blas I, Budowle B. Autosomic STR loci (HUMTPOX, HUMTH01, HUMVWA, D18S535, D1S1656 and D12S391) in San Salvador (El Salvador, Central America). *J Forensic Sci.* 2004 May;49(3):633-4.
- González-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B. Evaluation of 1495 cases of Disputed Paternity in Ecuador (South America) resolved with STR-PCR polymorphisms. *Proceedings of International Association of Forensic Sciences.* Monduzzi Ed. 2002: 225-230.
- Sanchez D, Gonzalez-Andrade F, Martínez-Jarreta B. Population genetics of 12 STR loci in a sample of Mestizos from Ecuador (South America). *J Forensic Sci.* 2003; 48(2):453-4.
- González-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B., Genetic profile of the Ecuadorian Mestizo population by using the PowerPlex 16 system kit. *Forensic Sci Int.* 2003; 135 (1):64-6.
- González-Andrade F, Sánchez D. Genetic Profile of the Kichwas (Quichuas) from Ecuador, South America, by analysis of STR loci. *Hum Biol.* 2004; 76 (5): 23-30.
- González-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B. Genetic analysis of the amerindian kichwas and afroamerican descendents populations from Ecuador characterised by 15 STR-PCR polymorphisms. *Forensic Sci Int.* 2005; 160:231-235.
- González-Andrade F, Sánchez D, González-Solórzano J, Gascón S, Martínez-Jarreta B. Sex-specific genetic admixture of Mestizos, Amerindian Kichwas, and Afro-Ecuadorans from Ecuador. *Hum Biol.* 2007; 79(1):51-77.
- González-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B, Budowle B. Y-chromosome STR haplotypes in three different population groups from Ecuador (South America). *J Forensic Sci.* 2008; 53(2):512-4
- Bär W, Brinkman B, Budowle B, Carcedo A, Gill P, Lincon P, Mayr W, Olaisen B. DNA recommendations N Further report of the DNA Commission of ISFGH regarding the use of short tandem repeats systems. *Int J Legal Med;* 110:175-176.
- Martínez-Jarreta B, Díaz Roche P, Abecia E. Genetic variation at six STR loci (CTT, FFV) in Aragon (north Spain). *Forensic Sci Int.* 1999; 100 (1-2): 87-92.
- Martínez-Jarreta B, Vasquez P, Abecia E, Garde M, de Blas I, Budowle B. Autosomic STR loci (HUMTPOX, HUMTH01, HUMVWA, D18S535, D1S1656 and D12S391) in San Salvador (El Salvador, Central America). *J Forensic Sci.* 2004; 49(3):633-4.
- Schneider, S., Roessli, D. & Excoffier, L. 2000 Arlequin v. 2.000: a software for population genetics data analysis. *Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland.*

**TABLA 1. DISTRIBUCION ALELICA DE 15 STRs AUTOSOMICOS  
 Y AMELOGENINA DE LA POBLACION MESTIZA DE ECUADOR (N = 317)**

ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA
2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	-	-
3.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.033	-	0.002	-	-
6	0.331	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	0.292	0.004	-	-	-	-	0.125	0.002	-	-	0.071	-	0.006	-	-
8	0.076	0.002	0.558	-	0.080	-	0.002	0.067	-	-	0.027	0.017	0.016	0.008	-
9	0.092	0.010	0.041	-	0.188	-	0.086	0.054	-	-	0.006	0.177	0.206	0.004	-
9.3	0.196	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	0.014	0.261	0.017	0.002	0.078	-	0.028	0.278	-	0.004	0.035	0.207	0.233	0.065	-
11	-	0.278	0.273	0.004	0.202	-	0.433	0.301	-	0.018	0.061	0.230	0.121	0.060	-
12	-	0.357	0.112	0.002	0.237	0.008	0.241	0.264	-	0.073	0.188	0.262	0.162	0.212	-
13	-	0.081	-	0.002	0.110	0.004	0.073	0.023	-	0.098	0.069	0.095	0.174	0.319	-
14	-	0.006	-	0.048	0.104	0.057	0.009	0.001	-	0.249	0.049	0.013	0.067	0.204	-
15	-	-	-	0.079	0.002	0.457	-	-	-	0.161	0.122	-	0.006	0.101	-
16	-	-	-	0.379	-	0.270	-	-	-	0.110	0.090	-	-	0.026	-
17	-	-	-	0.302	-	0.146	-	-	-	0.139	0.063	-	-	-	0.009
18	-	-	-	0.143	-	0.049	-	-	-	0.071	0.051	-	-	-	0.002
19	-	-	-	0.026	-	0.010	-	-	-	0.027	0.031	-	-	-	0.006
19.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002
20	-	-	-	0.009	-	-	-	-	-	0.020	0.043	-	-	-	0.081
20.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002
21	-	-	-	0.002	-	-	-	-	-	0.020	0.037	-	-	-	0.103
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.006	0.016	-	-	-	0.105
22.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	0.006	-	-	-	0.116
23.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.007
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-	-	-	-	0.189
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.191
25.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002
26	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-	-	-	-	-	0.072
27	-	-	-	-	-	-	-	-	0.014	-	-	-	-	-	0.037
28	-	-	-	-	-	-	-	-	0.069	-	-	-	-	-	0.002
29	-	-	-	-	-	-	-	-	0.196	-	-	-	-	-	0.002
29.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	0.246	-	-	-	-	-	-
30.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.026	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	0.077	-	-	-	-	-	-
31.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.149	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	0.006	-	-	-	-	-	-
32.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.149	-	-	-	-	-	-
33.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.052	-	-	-	-	-	-
34.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	-	-	-	-	-	-
35.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-	-	-	-	-	-
Exact-Test	0.4696	0.0198	0.3110	0.2828	0.4094	0.0062	0.1422	0.0868	0.0916	0.0066	0.1148	0.8828	0.8664	0.0546	0.0278
Chi-Square	0.0396	0.0026	0.3586	0.3272	0.2698	0.0374	0.2890	0.0458	0.1120	0.0312	0.2966	0.9340	0.8172	0.1606	0.0596
G-Test	0.6456	0.0320	0.3386	0.4940	0.4110	0.0092	0.2224	0.1338	0.0690	0.0090	0.4610	0.9090	0.8040	0.1252	0.0342
MEC	0.5272	0.4689	0.3481	0.5118	0.6652	0.4551	0.5048	0.5272	0.6871	0.7211	0.8215	0.5928	0.6523	0.5994	0.7509
PIC	0.7125	0.6690	0.5425	0.6948	0.8109	0.6458	0.6878	0.7129	0.8235	0.8442	0.9054	0.7634	0.8043	0.7635	0.8635
Pm	0.1065	0.1262	0.2270	0.1164	0.0526	0.1432	0.1103	0.1042	0.0469	0.0415	0.1759	0.0761	0.0524	0.0726	0.0306
PD	0.8935	0.8737	0.7729	0.8836	0.9473	0.8568	0.8897	0.8957	0.9531	0.9585	0.9824	0.9239	0.9476	0.9274	0.9694
ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA

MEC: probabilidad de exclusión paterna; PIC: contenido de información polimórfica; Pm: probabilidad de coincidencia (match) y PD: poder de discriminación  
 El poder de exclusión acumulativo (PD) fue 0.9999 y la probabilidad de exclusión paterna acumulativa (MEC) fue 0.9999

**TABLA 2. DISTRIBUCION ALELICA DE 15 STRs AUTOSOMICOS Y AMELOGENINA DE LA POBLACION AMERINDIA KICHWA (N = 115)**

ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	0,3870	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	0,3609	-	-	-	-	-	0,1391	0,0043	-	-	0,0130	-	-	-	-
8	0,0087	-	0,5870	-	0,0522	-	0,0043	0,0217	-	-	0,0087	-	0,0087	-	-
9	0,0304	0,0087	0,0087	-	0,3304	-	0,1348	0,0217	-	-	-	0,2000	0,2304	-	-
9,3	0,2043	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	0,0043	0,3261	0,0087	-	0,0652	-	0,0522	0,2304	-	-	-	0,2652	0,3391	0,0696	-
11	0,0043	0,3130	0,2609	0,0087	0,0826	-	0,4957	0,4304	-	-	0,0435	0,2478	0,1348	0,0478	-
12	-	0,2783	0,1348	0,0043	0,1652	0,0043	0,1348	0,2391	-	0,0696	0,1739	0,2348	0,0870	0,2217	-
13	-	0,0609	-	0,0087	0,1391	-	0,0348	0,0435	-	0,0609	0,0435	0,0478	0,1565	0,3304	-
14	-	0,0087	-	0,0174	0,1652	0,0348	-	0,0087	-	0,3435	0,0435	0,0043	0,0348	0,2304	-
15	-	-	-	0,0304	-	0,5000	-	-	-	0,1261	0,1913	-	0,0087	0,0826	-
16	-	-	-	0,413	-	0,2783	-	-	-	0,1043	0,1043	-	-	0,0174	-
17	-	-	-	0,3913	-	0,1522	0,0043	-	-	0,1652	0,0739	-	-	-	-
18	-	0,0043	-	0,0957	-	0,0261	-	-	-	0,0696	0,0739	-	-	-	0,0174
19	-	-	-	0,0261	-	-	-	-	-	0,0087	0,0696	-	-	-	0,0783
20	-	-	-	0,0043	-	0,0043	-	-	-	0,0261	0,0304	-	-	-	0,0435
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0043	0,0783	-	-	-	0,0609
21,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0043
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0130	0,0261	-	-	-	0,0739
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0087	0,0130	-	-	-	0,0870
23,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0087
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2609
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1739
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1478
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0348
28	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0783	-	-	-	-	-	0,0087
29	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1565	-	0,0043	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2696	-	-	-	-	-	-
30,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0391	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0609	-	-	-	-	-	-
31,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1304	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0087	-	-	-	-	-	-
32,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1435	-	-	-	-	-	-
33,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1000	-	-	-	-	-	-
34,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0043	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0043	-	-	-	-	-	-
35,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0043	-	-	-	-	-	-
Exact-Test	0,1620	0,7500	0,4754	0,2588	0,3316	0,7028	0,3286	0,6300	0,9930	0,2088	0,0470	0,2882	0,0662	0,7194	0,5454
Chi-Square	0,72062	0,98083	0,00009	0,91865	0,82901	0,81171	0,00001	0,74809	0,999939	0,28775	0,161700	0,52169	0,0001	0,9377	0,85807
G-Test	0,90948	0,94637	0,88274	0,86642	0,97744	0,74093	0,96071	0,56207	0,99897	0,12168	0,25018	0,59107	0,53939	0,88672	0,79097
MEC	0,78597	0,39433	0,71242	0,64939	0,69172	0,57895	0,41051	0,56679	0,45743	0,62112	0,48363	0,54608	0,40617	0,45607	0,31137
PIC	0,88357	0,59220	0,83807	0,79384	0,82605	0,74910	0,60550	0,74065	0,65293	0,77818	0,66278	0,73167	0,61416	0,65970	0,50699
Pm	0,02672	0,17675	0,04455	0,06105	0,05225	0,08429	0,17319	0,08703	0,14026	0,07162	0,13181	0,08841	0,16793	0,13709	0,25939
PD	0,97328	0,82325	0,95545	0,93895	0,94775	0,91571	0,82681	0,91297	0,85974	0,92838	0,86819	0,91159	0,83207	0,86291	0,74061
ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA

MEC: probabilidad de exclusión paterna; PIC: contenido de información polimórfica; Pm: probabilidad de coincidencia (match) y PD: poder de discriminación  
 El poder de exclusión acumulativo (PD) fue 0,9999 y la probabilidad de exclusión paterna acumulativa (MEC) fue 0,9999954

**TABLA 3. DISTRIBUCION ALELICA DE 15 STRs AUTOSOMICOS  
 Y AMELOGENINA DE LA POBLACION AFROAMERICANA (N=104)**

ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA
2.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0890	-
3.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0560	0.0090	0.0330	-	-
6	0.2570	-	0.0370	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.3	0.0050	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	0.3830	0.0370	0.0050	-	-	-	0.0140	-	-	-	0.0930	0.0050	0.0470	-	-
8	0.1450	0.0470	0.4210	-	0.0370	-	0.0190	0.1450	-	-	0.1360	0.0090	0.1170	-	-
9	0.0840	0.0420	0.1540	-	0.1450	-	0.0610	0.0890	-	-	0.0370	0.2010	0.1360	0.0050	-
9.3	0.1170	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	0.0090	0.2660	0.0700	0.0050	0.0510	-	0.0510	0.3040	-	-	0.0280	0.1260	0.2010	0.0230	-
11	-	0.2570	0.2340	0.0090	0.2710	-	0.3130	0.2380	-	0.0050	0.0700	0.3270	0.1450	0.0280	-
12	-	0.2990	0.0790	-	0.2900	0.0050	0.2940	0.1920	-	0.0470	0.1070	0.1680	0.0750	0.1030	-
13	-	0.0420	-	0.0190	0.1590	0.0050	0.2290	0.0330	-	0.0560	0.0890	0.1310	0.1030	0.3320	-
13.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0090	-	-	-	-	-
14	-	0.0050	-	0.0330	0.0470	0.0610	0.0140	0.0010	-	0.1360	0.0700	0.0230	0.0370	0.3040	-
15	-	-	-	0.1730	-	0.3640	-	-	-	0.1640	0.1260	-	0.0140	0.1820	-
16	-	-	-	0.2710	-	0.3360	0.0050	-	-	0.1540	0.0610	-	-	0.0190	-
17	-	0.0050	-	0.2760	-	0.1680	-	-	-	0.1780	0.0330	-	-	-	-
18	-	-	-	0.1120	-	0.0510	-	-	-	0.1120	0.0420	-	-	-	0.0050
18.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0190
19	-	-	-	0.0840	-	0.0090	-	-	-	0.0700	0.0140	-	-	-	0.0700
19.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050
20	-	-	-	0.0190	-	-	-	-	-	0.0370	0.0190	-	-	-	0.0890
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0140	0.0140	-	-	-	0.0980
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050	-	-	-	0.1590
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0140	-	-	-	-	0.1400
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050	0.1070
24.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1170
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1070
27	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0370	-	-	-	-	-	0.0510
28	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1590	-	-	-	-	-	0.0190
28.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1590	-	-	-	-	-	0.0090
30	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2570	-	-	-	-	-	-
30.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0370	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0980	-	-	-	-	-	-
31.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1070	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0140	-	-	-	-	-	-
32.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0650	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0140	-	-	-	-	-	-
33.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0230	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0090	-	-	-	-	-	-
34.2	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0050	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0090	-	-	-	-	-	-
Exact-Test	0.2900	0.4780	0.5060	0.9942	0.2482	0.4798	0.4308	0.7994	0.4532	0.6590	1.0000	0.5976	0.2368	0.6914	0.7260
Chi- Square	0.3838	0.2780	0.5408	0.9790	0.3376	0.6246	0.2620	0.7551	0.3662	0.5794	0.9976	0.6930	0.1282	0.1706	0.1506
G-Test	0.5026	0.6324	0.3386	0.9800	0.2728	0.6638	0.4734	0.9142	0.4754	0.8184	0.9998	0.5588	0.2416	0.6904	0.7710
MEC	0.5240	0.5509	0.5140	0.6094	0.5923	0.4794	0.5333	0.5779	0.7128	0.7426	0.8280	0.5942	0.7538	0.5297	0.7815
PIC	0.7070	0.7292	0.6952	0.7710	0.7596	0.6716	0.7160	0.7513	0.8386	0.8620	0.9088	0.7611	0.8655	0.7125	0.8825
Pm	0.1106	0.0958	0.1131	0.0717	0.0800	0.1221	0.1026	0.0820	0.0453	0.0340	0.0186	0.0783	0.0374	0.1050	0.0275
PD	0.8893	0.9041	0.8868	0.9282	0.9199	0.8778	0.8973	0.9179	0.9546	0.9659	0.9814	0.9216	0.9625	0.8949	0.9724
ALELO	TH01	CSF1PO	TPOX	VWA	D13S317	D3S1358	D5S818	D7S820	D21S11	D18S51	PENTA E	D16S539	PENTA D	D8S1179	FGA

MEC: probabilidad de exclusión paterna; PIC: contenido de información polimórfica; Pm: probabilidad de coincidencia (match) y PD: poder de discriminación  
 El poder de exclusión acumulativo (PD) fue 0.9999 y la probabilidad de exclusión paterna acumulativa (MEC) fue 0.9999.

**TABLA 4. FRECUENCIAS ALELICAS Y DIVERSIDAD GENICA DE 12 STRs DEL CROMOSOMA Y EN 3 POBLACIONES ECUATORIANAS**

Marcador Genético	Mestizos (N = 102)	Amerindios Kichwas (N = 102)	Afroamer. (N = 102)
<b>DYS19</b>			
12	0.0196	0.0294	0.1765
13	0.3235	0.6078	0.2059
14	0.4510	0.2157	0.3137
15	0.1667	0.0980	0.1471
16	0.0392	0.0392	0.1569
18	-	0.0098	-
Div. Gen.	0.6688	0.7756	0.7896
<b>DYS385A</b>			
9	-	0.0098	-
10	0.0049	-	0.0049
11	0.1814	0.0294	0.0735
12	0.0931	0.0784	0.0341
13	0.1030	0.0490	0.0441
14	0.2598	0.2745	0.1324
15	0.0882	0.2010	0.1569
16	0.0686	0.0882	0.1814
17	0.1078	0.0980	0.1863
18	0.0441	0.0588	0.1177
19	0.0343	0.0784	0.0441
20	0.0098	0.0245	0.0196
21	0.0049	0.0098	0.0049
Div. Gen.	0.7672	0.8606	0.8396
<b>DYS385B</b>			
9	-	0.0098	-
10	0.0049	-	0.0049
11	0.1814	0.0294	0.0735
12	0.0931	0.0784	0.0341
13	0.1030	0.0490	0.0441
14	0.2598	0.2745	0.1324
15	0.0882	0.2010	0.1569
16	0.0686	0.0882	0.1814
17	0.1078	0.0980	0.1863
18	0.0441	0.0588	0.1177
19	0.0343	0.0784	0.0441
20	0.0098	0.0245	0.0196
21	0.0049	0.0098	0.0049
Div. Gen.	0.7672	0.8606	0.8396
<b>DYS389I</b>			
12	0.1569	0.1863	0.1275
13	0.6078	0.6078	0.6373
14	0.2255	0.2059	0.2353
15	0.0098	-	-
Div. Gen.	0.5604	0.5589	0.5274
<b>DYS389II</b>			
27	0.0196	-	-
28	0.7843	0.0490	0.0784
29	0.3824	0.2451	0.1667
30	0.3624	0.3529	0.4118
31	0.1078	0.2843	0.3039
32	0.0490	0.0683	0.0392
Div. Gen.	0.7086	0.7346	0.7096

**TABLA 4. (CONTINUACION)**

Marcador Genético	Mestizos (N = 102)	Amerindios Kichwas (N = 102)	Afroamer. (N = 102)
<b>DYS390</b>			
20	-	-	0.0098
21	0.0196	0.0098	0.4118
22	0.0588	0.0392	0.0980
23	0.2157	0.2059	0.1274
24	0.6078	0.5784	0.2451
25	0.0984	0.1667	0.0980
26	-	-	0.0098
Div. Gen.	0.5762	0.5995	0.7420
<b>DYS391</b>			
9	0.0294	0.1078	0.0392
10	0.5392	0.6177	0.6569
11	0.3726	0.2647	0.2843
12	0.0490	0.0098	-
13	0.0098	-	0.0196
Div. Gen.	0.5727	0.5420	0.4906
<b>DYS392</b>			
10	0.0196	-	-
11	0.2451	0.0686	0.6471
12	0.0196	0.0294	0.0490
13	0.4706	0.1863	0.1765
14	0.2059	0.5294	0.1078
15	0.0392	0.1373	0.0196
16	-	0.0196	-
17	-	0.0980	-
18	-	0.0196	-
Div. Gen.	0.6805	0.6663	0.5411
<b>DYS393</b>			
10	-	-	0.0098
11	0.0098	0.0098	0.0588
12	0.1177	0.0098	0.5196
13	0.7157	0.7255	0.2549
14	0.1373	0.2157	0.1569
15	0.0197	0.0392	-
Div. Gen.	0.4591	0.4296	0.6432
<b>DYS437</b>			
13	0.0686	0.0098	0.0490
14	0.5784	0.8235	0.7059
15	0.3137	0.1275	0.1863
16	0.0392	0.0392	0.0392
17	-	-	0.0196
Div. Gen.	0.5663	0.3069	0.4673
<b>DYS438</b>			
8	-	0.0980	0.0294
9	0.1275	0.0490	0.1961
10	0.2157	0.0980	0.1471
11	0.1961	0.7059	0.5588
12	0.4510	0.1373	0.2451
18	0.0098	-	-
Div. Gen.	0.7022	0.4754	0.6108
<b>DYS439</b>			
9	0.0098	0.0294	-
10	0.0196	-	0.0392
11	0.2941	0.3137	0.3235
12	0.4902	0.5196	0.5098
13	0.1667	0.1275	0.1275
14	0.0098	0.0098	-
15	0.0098	-	-
Div. Gen.	0.6511	0.6205	0.6238

**TABLA 5. INFORMACION DE LOS HAPLOTIPOS DE 12 MARCADORES  
Y-STRs EN LA POBLACION ECUATORIANA.**

	ECUADOR [MESTIZOS]	ECUADOR [KICHWAS]	ECUADOR [AFROAMERICANOS]
Tamaño muestral	102	102	102
Número de haplotipos únicos	99	91	89
Diversidad haplotípica	0.999418	0.997670	0.997476
Probabilidad de match randómica	0.000582	0.002330	0.002524

## ORIGINALES

# Caracterización genética de una población de Nicaragua

## Genetic characterization of Nicaragua population

Sosa Misuraca, C; Baeta Bafalluy, M; Núñez Domingo, C; Casalod Lozano, Y.

Laboratorio de Genética Forense, Departamento de Anatomía Patológica, Medicina Legal y Forense y Toxicología.

### RESUMEN

La caracterización genética de las poblaciones iberoamericanas resulta trascendental desde el punto de vista antropológico pero también desde el punto de vista de las investigaciones forenses y de criminalística. Nicaragua es el país más grande de Iberoamérica, y a pesar de que también es el menos poblado, su población tiene carácter multiétnico, estando conformado por mestizos, blancos, negros y amerindios. En este estudio se han determinado las frecuencias génicas de 15 STRs autosómicos en una muestra de la población nicaragüense.

### Palabras clave:

Nicaragua, STRs autosómicos, genética de poblaciones.

### SUMMARY

The genetic characterization of the different Ibero-American populations is of great interest for anthropological purposes, but also for forensic and criminal investigations. Nicaragua is the biggest country in Ibero-America, and although it is the least populated country, its population is multiethnic, being composed of *mestizos*, white, black and *amerindios*. In this study, the genetic frequencies of 15 autosomal STRs have been determined in a sample of the Nicaraguan population.

### Keywords:

Nicaragua, autosomal STRs, population genetics.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de las poblaciones iberoamericanas resulta trascendental desde el punto de vista antropológico pero también desde el punto de vista de las investigaciones forenses y de criminalística. Desde el punto de vista de la antropología es de especial interés la diversidad étnica de estos países, fundamentalmente por las relaciones que se establecieron durante la colonización entre varones españoles y mujeres nativas. Además, después de los primeros contactos entre colonizadores y nativos, hubo sucesivos mestizajes entre los mestizos resultantes de la unión previa y de los amerindios nativos. Como resultado de estas múltiples mezclas, la carga genética caucásica se ha ido perdiendo parcial y progresivamente a través de los años. Desde el punto de vista forense, es de gran importancia el conocimiento de estas poblaciones, debido a que a causa del conocido proceso de inmigración desde Iberoamérica que se ha observado en los últimos años en España, en muchos casos es necesario contar con bases de datos genéticos de poblaciones iberoamericanas.

Nicaragua es el país más grande de América Central, aunque también es el menos poblado, con cerca de 5,785,846 de habitantes (1). El pueblo nicaragüense es de naturaleza multiétnica; está conformado por mestizos (mezcla de amerindio y blanco, 69%), blancos

Coordinadora: Prof. Dra. Begoña Martínez Jarreta  
Correspondencia: Cecilia Sosa Misuraca  
Laboratorio de Genética Forense  
cecis@unizar.es

(17%), negros (9%) y amerindios (indios nativos, 5%) (1).

En genética forense, los marcadores de ADN más utilizados para la caracterización genética de poblaciones son los STR autosómicos. En general, existe muy poca información sobre la población nicaragüense desde el punto de vista genético (2). En este trabajo se presentan las frecuencias génicas en una población de Nicaragua.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Muestras

Se tomó muestras de sangre de 159 individuos sanos no relacionados nacidos y residentes en Nicaragua. Las muestras fueron obtenidas por venopunción y almacenadas en papel FTA (Wathman).

### Extracción y cuantificación de ADN

Para la extracción de ADN genómico se utilizó el método Chelex<sup>®</sup> (3) y la cantidad obtenida fue cuantificada por PCR en tiempo real (Quantifiler<sup>™</sup> Human DNA Quantification kit, Applied Biosystems) por comparación con una curva estándar de concentraciones conocidas de ADN humano.

### Amplificación de STRs y designación alélica

La amplificación de los STR autosómicos se realizó utilizando el kit AmpF/STR<sup>®</sup> Identifier<sup>®</sup> (Applied Biosystems), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

La detección de los productos amplificados se llevó a cabo mediante electroforesis capilar en un secuenciador ABI Prism 310 (Applied Biosystems). Los datos se recogieron usando el software Data Collection<sup>®</sup> y los alelos fueron asignados por comparación con la escalera alélica usando el software GeneMapper<sup>®</sup> ID v3.2.1 (Applied Biosystems). Para el tipado y la interpretación se siguieron las recomendaciones de la DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (4). Los controles de calidad de la designación alélica se realizaron utilizando controles internos de nuestro laboratorio (5, 6).

### Análisis estadístico

La evaluación del equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó por el Test Exacto y la determinación del resto de los parámetros estadísticos de los STRs autosómicos se realizó usando el programa informático HWE-analysis v 3.3 (5, 7).

## RESULTADOS

Los datos para los STR autosómicos se presentan en las Tablas 1 y 2.

## CONCLUSIONES

La muestra poblacional analizada estuvo en equilibrio para los STRs autosómicos analizados. La utilización conjunta de 15 STRs autosómicos ha demostrado poseer una elevada variabilidad y ofrece un Poder de Discriminación (PD) conjunto de 0.9999999 y de Poder de Exclusión (MEC) de 0.999992 en la población analizada.

Los datos obtenidos en este estudio poseen un gran valor antropológico y forense, ya que la base de datos generada puede ser gran utilidad para los cálculos estadísticos de casos forenses, en los que estén implicados individuos de origen nicaragüense.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CIA World Factbook 2008, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/nu.html>
2. Flores-Obando RE, Budowle B, Huete-Pérez JA. Allele frequencies for markers CSF1PO, TPOX, TH01, F13A01, FESFPS, vWA, D16S539, D7S820, D13S317 in the general population of Nicaragua. *J Forensic Sci* 2004; 49(2): 416-7.
3. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex<sup>®</sup> 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 1991;10(4):506-13.
4. DNA recommendations -1994. Report concerning further recommendations of the DNA Commission of the International Society for Forensic Haemogenetics regarding PCR-based polymorphisms in STR systems. *Int J Legal Med*. 1994;107(159-160).
5. Sanchez D, Gonzalez-Andrade F, Martínez-Jarreta B. Population genetics of 12 STR loci in a sample of Mestizos from Ecuador (South America). *J Forensic Sci*. 2003 Mar;48(2):453-4.
6. González-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B, Budowle B. Y-chromosome STR haplotypes in three different population groups from Ecuador (South America). *J Forensic Sci*. 2008 Mar;53(2):512-4.
7. Martínez-Jarreta B, Vasquez P, Abecia E, Garde M, de Blas I, Budowle B. Autosomic STR loci (HUMTPOX, HUMTH01, HUMVWA, D18S535, D1S1656 and D12S391) in San Salvador (El Salvador, Central America). *J Forensic Sci*. 2004 May;49(3):633-4.

**TABLA 1. DISTRIBUCION GENETICA DE STRs DE UNA MUESTRA DE POBLACION NICARAGUENSE. (AMERICA CENTRAL) (N=159)**

Alelo	D8S1179	D21S11	D7S820	CSFIPO	D3S1358	TH01	D13S317	D16S539
6			0.0031			0.3994		
7			0.0063	0.0126		0.2170		
8	0.0031		0.0723	0.0094		0.0755	0.0755	0.0157
9	0.0063		0.0629	0.0346		0.1132	0.2170	0.1289
9.3	-		-	-		0.1824	-	-
10	0.0912		0.2893	0.2233		0.0126	0.0881	0.2075
11	0.0629		0.2956	0.2516			0.2327	0.2421
12	0.1258		0.2327	0.3931			0.1918	0.2516
12.2	-		-	-			-	-
13	0.3365		0.0346	0.0660	0.0031		0.1258	0.1321
13.2	-		-	-	-		-	-
14	0.2453		0.0031	0.0094	0.1101		0.0660	0.0220
14.2	-				-		0.0000	
15	0.1164				0.4151		0.0031	
15.2	-				-			
16	0.0031				0.2673			
16.2	-				-			
17	0.0063				0.1069			
18	0.0031				0.0912			
19					0.0031			
20					0.0031			
21								
22								
22.2								
23								
23.2								
24								
25								
25.2								
26								
27		0.0126						
28		0.0723						
29		0.2547						
30		0.2107						
30.2		0.0283						
31		0.0660						
31.2		0.1226						
32		0.0220						
32.2		0.1226						
33		0.0063						
33.2		0.0535						
34		0.0063						
34.2		0.0157						
36.2		0.0063						

**TABLA 1. DISTRIBUCION GENETICA DE STRs DE UNA MUESTRA  
 DE POBLACION NICARAGUENSE. (AMERICA CENTRAL) (N=159) (CONTINUACIÓN)**

Alelo	D2S1338	D19S433	vWA	TPOX	D18S51	D5S818	FGA
6				0.0094			
7				0.0031		0.0409	
8				0.4811		0.0189	
9				0.0692		0.1195	
9.3				-		-	
10				0.0440		0.0566	
11		0.0094		0.2579	0.0094	0.3805	
12		0.0849		0.1321	0.0943	0.2767	
12.2		0.0157		-	-	-	
13		0.2516	0.0031	-	0.0849	0.1038	
13.2		0.1132	-	-	-	-	
14		0.2390	0.0283	0.0031	0.1352	0.0031	
14.2		0.0346	-		-		
15		0.1667	0.1101		0.1541		
15.2		0.0692	-		-		
16	0.0189	0.0094	0.3585		0.1258		
16.2	-	0.0063	-		-		
17	0.1289		0.2987		0.1950		
18	0.0566		0.1352		0.0881		0.0189
19	0.1447		0.0597		0.0472		0.1132
20	0.1258		0.0063		0.0189		0.0692
21	0.0283				0.0157		0.1006
22	0.0849				0.0252		0.1101
22.2	-				-		0.0031
23	0.2421				0.0031		0.1509
23.2	-				-		-
24	0.0943				0.0031		0.1478
25	0.0597						0.1352
25.2	-						-
26	0.0126						0.1226
27	0.0031						0.0220
28							0.0063

**TABLA 2. EQUILIBRIO HW Y PARAMETROS ESTADISTICOS DE INTERES FORENSE EN LA POBLACION NICARAGUENSE (N = 159).**

Alelo	D8S1179	D21S11	D7S820	CSF1PO	D3S1358	TH01	D13S317	D16S539
X <sup>2</sup> *	0.2000	0.7194	0.3178	0.4214	0.8840	0.9846	0.8736	0.9974
G test*	0.4840	0.9582	0.3356	0.3088	0.9892	0.9932	0.9810	0.9944
Exact Test*	0.8000	0.5668	0.1060	0.5600	0.7820	0.2484	0.2194	0.2416
Obs H	0.7764	0.8758	0.7640	0.7081	0.6770	0.7329	0.8509	0.8261
Exp H	0.7927	0.8528	0.7725	0.7355	0.7334	0.7502	0.8352	0.8076
MEC	0.5860	0.6927	0.5432	0.4898	0.4955	0.5176	0.6524	0.5991
MEP	0.5855	0.7005	0.5491	0.4853	0.4819	0.5101	0.6658	0.6133
PIC	0.7623	0.8341	0.7341	0.6909	0.6923	0.7119	0.8111	0.7766
PM	0.0840	0.0436	0.0942	0.1173	0.1136	0.1006	0.0582	0.0722
PD	0.9160	0.9564	0.9058	0.8827	0.8864	0.8994	0.9418	0.9278

Alelo	D2S1338	D19S433	vWA	TPOX	D18S51	D5S818	FGA
X <sup>2</sup>	0.2330	0.5784	0.5766	0.9106	0.1894	0.6648	0.6000
G test*	0.9358	0.5760	0.6878	0.6068	0.9076	0.7772	0.6180
Exact Test*	0.2256	0.2900	0.6200	0.6400	0.1526	0.5060	0.0498
Obs H	0.8199	0.8137	0.7391	0.7019	0.8696	0.7205	0.8634
Exp H	0.8699	0.8322	0.7560	0.6878	0.8825	0.7569	0.8868
MEC	0.7227	0.6511	0.5246	0.4406	0.7444	0.5320	0.7503
MEP	0.7344	0.6602	0.5201	0.4097	0.7598	0.5217	0.7685
PIC	0.8538	0.8085	0.7167	0.6424	0.8679	0.7202	0.8725
PM	0.0348	0.0557	0.1071	0.1610	0.0338	0.0926	0.0324
PD	0.9652	0.9443	0.8929	0.8390	0.9662	0.9075	0.9676

\*Tests del equilibrio de Hardy-Weinberg; Obs H: heterocigosidad observada; Exp H: heterocigosidad esperada; MEC: probabilidad de exclusión a priori, MEP: probabilidad de exclusión paterna; PIC: contenido de información polimórfica; PM: probabilidad de coincidencia; PD: poder de discriminación.

# Aprendizaje, mediante casos prácticos online en Medicina del Trabajo. Experiencia de la Universidad de Zaragoza en el Proyecto Europeo NetWoRM.

CASALOD, Y.<sup>1</sup>; GASCÓN, S.<sup>1</sup>; MARTÍNEZ-JARRETA, B.<sup>1,2</sup>; KOLB, S.<sup>3</sup>; RADON, K.<sup>3</sup>; REICHERT, J.<sup>4</sup>

1. Área de Medicina Legal y Forense (Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza)

2. Unidad Docente de Medicina del Trabajo (Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza)

3. Ludwig-Maximilians-Universität, Munich (Alemania)

4. The NetWorm Team

## RESUMEN:

El uso de métodos de aprendizaje online facilita la incorporación de métodos de auto-aprendizaje que pueden ser un buen instrumento de apoyo para la enseñanza en un contexto internacional.

Con esta filosofía y con la vista puesta en el compromiso de convergencia en métodos de aprendizaje en Medicina del Trabajo y en Medicina Legal, se puso en marcha una iniciativa desde la Cátedra de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Zaragoza, como parte del Proyecto NetWoRM de la Unión Europea, liderado desde 1999 por la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich (Alemania).

Este proyecto ha resultado ser de una gran eficiencia, permitiendo la creación y validación de casos en Medicina Legal y del Trabajo en el programa de la Licenciatura en Medicina.

## Palabras clave:

Aprendizaje online, sistema de casos, Medicina Legal, Medicina del Trabajo.

## ABSTRACT:

The use of online teaching tools facilitate the incorporation of methods in self-learning which could provide a good instrument for teaching support, and even help in common training activities in an international context.

Based on this philosophy, and with a view to encouraging convergence in teaching tools and methods in Occupational and Legal Medicine, an initiative was set up within the Master Classes of Legal and Forensic Medicine at Saragossa University, part of the EU funded NetWoRM project, which has been led since 1999 by Ludwig-Maximilians-Universität in Munich (Germany).

This project has proven to be highly efficient in permitting the creation and validation of casus in Occupational Legal Medicine programme imparted to students in the Medicine degree.

## Key words:

Online teaching, casus system, Occupational and Legal Medicine.

## INTRODUCCIÓN

En el momento actual las Universidades españolas están intentando potenciar modelos y herramientas de aprendizaje que favorezcan la convergencia con el Sistema de Educación superior de la Europa Comunitaria<sup>[1]</sup>.

Facilitar la movilidad de profesores y estudiantes, fomentar el aprendizaje continuado, así como la innovación docente, la calidad y alcanzar la excelencia son objetivos que se señalan como fundamentales en ese nuevo Espacio Europeo de Educación Superior<sup>[2]</sup>.

Por otro lado, el nuevo Real Decreto de Enfermedades Profesionales<sup>[3]</sup> que acaba de publicarse en España, implica a los médicos del Sistema Público de Salud, responsabilizándoles en la notificación de enfermedades y otras patologías de origen profesional.

La formación en Medicina de Trabajo adquiere por ello una importancia indudable en el currículum de la licenciatura en Medicina. En la mayoría de las Facultades de Medicina de España, esta formación se incluye en currículum de la licenciatura, bien como un apartado, o como asignatura independiente.

El aprendizaje basado en la resolución de casos prácticos constituye uno de los métodos que clásicamente ha demostrado una mayor eficacia en la consecución de objetivos docentes y en desarrollo de competencias y habilidades clínicas<sup>[4]</sup>.

El uso de herramientas docentes *online* que faciliten la incorporación de estos

métodos y el autoaprendizaje tutelado no está todavía muy extendido en el medio Universitario español, por las dificultades que entraña el desarrollo de esas herramientas y su validación.

Estas herramientas de aprendizaje a parte de constituir un buen instrumento de apoyo docente, pueden servir como soporte de actividades comunes de formación en un contexto internacional<sup>[5]</sup>.

Para lograr esta formación, encaminada hacia un aprendizaje más práctico y orientada hacia el contacto con el paciente, se introdujo desde la Cátedra de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Zaragoza (así como en la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Aragón, para la formación de especialistas) un nuevo sistema de aprendizaje basado en la resolución de casos prácticos vía on line (sistema CASUS), que se integra dentro del Proyecto NetWoRM financiado por la Unión Europea y que lidera la Universidad Ludwig Maximilian de Munich desde 1999<sup>[5]</sup>.

Este proyecto ha demostrado ser muy eficaz al permitir la creación y validación de herramientas docentes que completan y mejoran la formación que se ofrece a los alumnos de la licenciatura de Medicina en cuanto a Medicina del Trabajo.

Los resultados obtenidos tras la incorporación del sistema CASUS demostraron que los estudiantes españoles que trabajan resolviendo los casos validados, comparados con los estudiantes de otros países de Europa, presentan un interés más alto por los casos que otros estudiantes europeos. En contraste, los estudiantes españoles consideran menos importantes los casos de Medicina del Trabajo para su carrera médica que los estudiantes de otros países europeos<sup>[5]</sup>. Tal vez esto sea debido a la ventaja que llevan algunas universidades europeas, respecto a las españolas, en cuanto a la incorporación de la Medicina del Trabajo como una disciplina esencial para el futuro médico.

### CREACIÓN DE CASOS

Para la creación de los casos se ha utilizado el sistema CASUS. Este sistema tiene un diseño fácil de usar y no requiere que los autores de los casos tengan un elevado conocimiento informático.

El sistema CASUS permite la creación, evaluación y resolución de casos vía Internet. Además posibilita la incorporación de fotografías y películas de manera sencilla.

Para asegurar la confidencialidad de los autores y usuarios, estos disponen de un "nombre de usuario" y de una "clave" que les permite acceder a los casos.

Los resultados obtenidos por los estudiantes son evaluados midiendo el tiempo que han invertido en la realización de cada caso, el porcentaje de preguntas contestadas correctamente, así como la valoración del propio alumno en cuanto al interés que le ha despertado.

### CONTENIDO DE LOS CASOS

Los contenidos de los casos consisten en cuestiones médicas y procedimientos clínicos que todos los estudiantes de medicina deben conocer. En cada uno de ellos, los estudiantes van a disponer de la exploración del paciente y la historia clínica, incluyendo la historia clínico-laboral. Esto permitirá al estudiante llegar a un diagnóstico de la patología del paciente. Por otra parte, cada caso incorpora la posibilidad de usar opciones adicionales como, la opinión del experto "expert button" o hipervínculos "hyperlink". Con ellas, los estudiantes van a obtener una información extra y complementaria de cada una de las técnicas diagnósticas o información adicional sobre cierta patología<sup>[6]</sup>.

La interacción es un factor importante para la buena aceptación de esta herramienta de aprendizaje. Por ello, los estudiantes son evaluados con una serie de cuestiones de diferente formato (como elección múltiple, respuestas cortas, etc.) a lo largo del caso. Al final de cada una de estas cuestiones, el estudiante puede comprobar el resultado de sus respuestas y disponer de la contesta-

ción correcta ampliamente comentada, para así poder conocer si su enfoque del caso está siendo el correcto.

### PROYECTO NETWORKM

Uno de los objetivos fundamentales dentro del proyecto NetWoRM es lograr que estos casos multimedia se puedan utilizar y difundir a un nivel internacional como una herramienta de aprendizaje. Dentro de este marco internacional, los integrantes de este proyecto pertenecientes a nueve países europeos, crearon sus propios casos en su lengua local y los adaptaron al sistema médico-legal de su país. También se diseñó una página web con información: <http://aumento.web.med.uni.muechen.de/networm> o <http://www.networm-online.net>.

Durante un encuentro celebrado en Munich en noviembre del 2004 con representantes de las universidades integrantes del proyecto, se diseñó el método de trabajo a seguir en el futuro inmediato. Se elaboró una lista con las enfermedades profesionales más típicas, que incluía desde enfermedades profesionales clásicas, como la exposición al asbesto, hasta nuevas patologías emergentes, como las consecuencias derivadas de los factores psicosociales del trabajo. De esta lista, cada centro eligió las enfermedades sobre las que iba a desarrollar nuevos casos, dependiendo de su formación, especialización y experiencia.

En una primera etapa, el grupo español se encargó de crear nuevos casos (Asma ocupacional, Intoxicación por tricloroetileno, etc.), así como de su validación.

Figura 1



Fases de introducción del Sistema Casus en España



Los resultados obtenidos tras la incorporación del sistema CASUS demostraron que los estudiantes españoles que trabajan resolviendo los casos validados, comparados con los estudiantes de Alemania, presentan un interés más alto por los casos. En contraste, los estudiantes españoles consideran menos importantes los casos de Medicina del Trabajo para su carrera médica que los estudiantes alemanes<sup>[5]</sup>.

Número de participantes en el estudio: 208 estudiantes españoles y 157 estudiantes alemanes.

## DISCUSIÓN

Este sistema de enseñanza vía *online* conlleva una serie de desventajas: la creación de casos es un proceso muy largo y laborioso y no es tan sencillo como inicialmente se pensaba. Como Cook y Dupras (2004) han señalado recientemente<sup>[11]</sup>, crear una página *web* con un fin didáctico, no sólo implica realizar un diseño atractivo de la misma, sino también un trabajo científico y de planificación previo al igual que para otros métodos de enseñanza.

Por otro lado, para asegurar la calidad del proyecto es imprescindible, el contacto directo entre los integrantes del proyecto, una formación a conciencia y meticulosa y la evaluación por parte de los expertos y de los usuarios.

Se ha demostrado que la enseñanza basada en la resolución de casos prácticos es más efectiva que los métodos de enseñanza tradicionales<sup>[2]</sup>. El aprendizaje vía *online* está ganando más y más importancia en la actualidad. Este método de formación es muy común en todos los campos de la Medicina y puede ser introducido con éxito en los planes de estudio de la licenciatura de Medicina. El uso de Internet también facilita que se pueda acceder a este sistema de aprendizaje independientemente de la hora y el lugar. Además es un sistema más interactivo que la enseñanza con sistemas audiovisuales (CD), ya que permite la interacción directa a través de la *web*.

Este sistema de aprendizaje puede servir para formar tanto a estudiantes de la licenciatura como a residentes de la especialidad de Medicina del Trabajo. Un reciente estudio (Smith y cols 2002) mostraba que para los residentes de la especialidad, el sistema de aprendizaje basado en la realización de casos prácticos les resultaba más satisfactorio que los métodos tradicionales de enseñanza

<sup>[7]</sup>. Sin embargo para que este aprendizaje resulte más efectivo a los residentes, algunos de los casos tienen que ser adaptados a un nivel superior de conocimiento, ya que van a servir para formar a especialistas en la materia<sup>[8]</sup>.

En España los primeros cuatro casos implantados, fueron realizados y evaluados por estudiantes que no habían usado nunca este sistema de aprendizaje vía *online*.

Los resultados de la evaluación mostraron que a los estudiantes españoles les gustaba trabajar con los casos. Resultó interesante notar que los estudiantes de Medicina españoles consideraban el caso "*needle stick injury*" (enfermedades causadas por un accidente en la extracción de sangre) menos importante para sus carreras que a los estudiantes alemanes. Este resultado podría ser debido a las diferencias en la responsabilidad de la extracción de sangre en ambos países. Mientras en Alemania son los médicos los que realizan las extracciones de sangre, en España esa labor la desempeñan las enfermeras. Este ejemplo sirve para mostrar la importancia de la adaptación de los casos a los requerimientos de cada uno de los países participantes en el proyecto NetWoRM.

Los casos creados en Alemania por ahora cubren principalmente los aspectos tradicionales de la Medicina del Trabajo. Estos aspectos incluirían en principio los requerimientos centrales de la formación de la Medicina del Trabajo en Europa<sup>[9]</sup>.

En la actualidad se están creando nuevos casos, que se centran en aspectos más innovadores de la Medicina del Trabajo, como son las condiciones psicosociales del ambiente de trabajo, los grupos vulnerables a riesgos psicosociales y los aspectos de promoción de la salud mental en el trabajador.

Actualmente la implantación del proyecto NetWoRM está en fase piloto en Canadá, India y Colombia. La diseminación de proyecto NetWoRM en Latinoamérica se está ya llevando a cabo y es uno de los objetivos del proyecto en un futuro próximo.

## CONCLUSIONES

La traducción y adaptación de los casos *online* a los diferentes sistemas médico-legales de cada país es viable. Como es de esperar, los casos tienen que ser adaptados a las diferentes culturas<sup>[10]</sup>.

Los casos pueden ser usados por estudiantes sin experiencia ni conocimientos en los sistemas de aprendizaje en la red. La utilización en un contexto internacional de esta herramienta docente como método de aprendizaje no sólo resulta ser estimulante y gratificante para los alumnos, sino que, además, encaja como herramienta indispensable dentro del Proceso Europeo de Convergencia Universitaria (Proceso de Bolonia)<sup>[11]</sup>.

## REFERENCIAS

1. Cook D, Dupras D (2004) A practical guide to developing effective web-based learning. *J Gen Intern Med* 19:698-707
2. Dolmans D, Schmidt H (1996) The advantage of problem-based curricula. *Postgrad Med J* 72:535-538
3. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. BOE núm. 302 de 19 de Diciembre de 2006.
4. Lam A, Veitch J, Hays R (2005) Resuscitating the teaching of anatomical pathology in undergraduate medical education: web-based innovative clinicopathological cases. *Pathology* 37:360-363
5. Kolb S, Reichert J, Hege I, Praml G, Bellido MC, Martínez-Jareta B, Fischer M, Nowak D, Radon K; the NetWoRM group. European dissemination of a web- and case-based learning system for occupational medicine: NetWoRM Europe. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007; 80(6):553-7.
6. Luna A, Martínez-Jarreta B, Monsó E, Gascón S, Casalod Y, Abecia E, Kolb S; Falcón M, Radon K. (2008) E-learning strategies in Occupational Legal Medicine based on problems solving through CASUS system. *Japanese Journal of Legal Medicine*. Vol 62 supl.
7. Smits P, Verbeek J, de Buissonje C (2002) Problem based learning in continuing medical education: a review of controlled evaluation studies. *BMJ* 324:153-156
8. Gupta B, White D, Walmsley A (2004) The attitudes of undergraduate students and staff to the use of electronic learning. *Br Dent J* 196:487-492
9. Macdonald E, Ritchie K, Murray K, Gilmour W (2000) Requirements
10. Hege I, Radon K, Dugas M, Scharrer E, Nowak D (2003) Webbased training in occupational medicine. *Int Arch Occup Environ Med* 76:50-54
11. Shokar GS, Bulik RJ, Baldwin CD (2005) Student perspectives on the integration of interactive Web-based cases into a family medicine clerkship. *Teach Learn Med* 17:74-79

## CASO CLÍNICO

# ADENOCARCINOMA RENAL EN CINCO HERMANOS.

## Renal cell adenocarcinoma in five siblings.

Dr. Rafael Pila Pérez<sup>1</sup>, Dr. Pedro Rosales Torres<sup>2</sup>,  
Dr. Víctor A. Holguín Prieto<sup>3</sup>, Dr. Roger Campos Batueca<sup>4</sup>.

INSTITUCIÓN: Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Servicio de Medicina Interna.

1. Especialista de II grado en Medicina Interna.
2. Especialista de I grado en Anatomía Patológica.
3. Residente de I año en Medicina Interna
4. Especialista de I grado en Medicina Interna.

### RESUMEN

**Objetivos:** Presentar el caso de un adenocarcinoma primario de células renales en una paciente con cuatro de sus hermanos fallecidos por la misma entidad en nuestro hospital. **Método:** Describimos el caso clínico de esta paciente así como las características clínicas, asociación a factores de riesgo, alteraciones topográficas y el estudio practicado los familiares más allegados; señalándose algunos de los rasgos de este tumor en cuanto a su frecuencia y diagnóstico. **Resultados:** los hermanos tenían adenocarcinoma bilateral de células renales con el antecedente de operaciones por varicocele, las mujeres tenían adenocarcinoma renal en el riñón izquierdo; los cinco eran fumadores, todos eran hipertensos, tratados con anticálcicos y diuréticos tiazídicos. Fue llamativo que la clínica era muy pobre y en los cinco la enfermedad se presentó con manifestaciones paraneoplásicas. Se estudiaron 30 familiares allegados sin encontrarse procesos tumorales. **Conclusiones:** La incidencia del adenocarcinoma de células renales está aumentando en forma progresiva en todo el mundo; y es de prever que esta tendencia se mantenga en alza en los próximos años, por lo que se deben evaluar los factores de riesgo genéticos, étnicos y geográficos en la profilaxis de esta enfermedad, la cual en muchas ocasiones se presenta de forma inusual.

### Palabras clave:

Adenocarcinoma familiar de células renales, tabaquismo, factores de riesgo.

### ABSTRACT

**Objective:** To present the case of primary renal cell adenocarcinoma in a female patient with four siblings that died because of the same entity in our Hospital. **Methods:** We described the case of this patient, and stood out the clinical features, associated risk factors, anatomic involvement, the studies performed to the relatives, incidence and diagnosis of renal cell carcinoma. **Results:** The brothers had bilateral renal cell carcinomas with the history of surgery due to varicocele, the sisters had renal cell adenocarcinomas in the left kidney; all were smoker and hypertensive patients and they were treated with calcium antagonists and thiazides. The clinical manifestations were poor and all patients presented paraneoplastic disorders. We investigated 30 relatives and did not find tumors. **Conclusions:** The age-adjusted incidence of renal cell carcinoma has been rising progressively throughout the world; for this reason, the physicians should evaluate the genetic, ethnic and geographical risk factors to prevent this malignant disorder.

### Key words:

Familial renal cell adenocarcinoma, smoking, risk factors.

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de células renales (ADCR) se presenta en el 3% aproximadamente de toda la malignidad del adulto y ocurre en el 90-95% de todas las neoplasias que se desarrollan en el riñón (1, 2). Este tumor se caracteriza por la falta de síntomas y signos tempranos, por manifestaciones clínicas muy diversas, resistencia a la radioterapia y quimioterapia, así como la infrecuente pero reproducible respuesta a los agentes inmunoterápicos tales como el interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) y la interleuquina 2 (IL-2) (1, 3). Nuevos agentes, como el sorafenib y el sunitinib, que tienen efectos antiangiogénicos a través de múltiples receptores quinasas, tienen actividad en pacientes en los que la inmunoterapia ha fallado (1, 4). En el pasado se pensaba que estos tumores derivaban de las glándulas adrenales, empleándose por ello el término de hipernefoma.

Hasta el presente cuatro síndromes hereditarios asociados a ADCR se han reconocido (1): (A) síndrome de von Hippel-Lindau (SVHL); (B) carcinoma papilar renal hereditario (CPRH); (C) oncocitoma renal familiar (ORF) asociado al síndrome de Birt-Hogg-Dube (SBHD) y (D) carcinoma renal hereditario (CRH).

Se define el carcinoma familiar renal (CFR) cuando familias con dos o más individuos se presentan con esta enti-

dad, sin evidencias conocidas de síndromes hereditarios de carcinoma renal (4).

El objetivo de este trabajo es presentar los casos de 5 hermanos en nuestro servicio durante los últimos diez años con el diagnóstico de ADCR familiar y que constituye la única evidencia de esta enfermedad en nuestro país.

## CASO CLÍNICO

Se trata una mujer de 65 años, blanca, con antecedentes de hipertensión arterial desde hace 15 años para lo cual tiene terapéutica con hidroclorotiazida (25 mg), una tableta diaria y amlodipina (10 mg) una tableta diaria. Presenta antecedentes familiares de interés: el padre murió a los 63 años de una enfermedad neoplásica del abdomen de etiología no determinada, su madre murió los 55 años de un cáncer de mama y cuatro hermanos fallecieron en este hospital de ADCR: dos hombres con tumores bilaterales y dos mujeres con ADCR del riñón izquierdo; los cuatro historias se realizaron para obtener los datos de importancia. Los cuatro fallecieron entre los 63-67 años, todos eran fumadores y tres eran hipertensos tratados con anticálcicos y diuréticos tiazídicos.

Esta paciente ingresa en nuestro servicio por fiebre elevada de 39°C, palidez cutáneo-mucosa, pérdida de peso y dolor en el flanco izquierdo. Señalándose además de los antecedentes patológicos familiares y personales de interés

que es la tercera ocasión que ingresa en nuestro hospital para estudio.

## Examen físico

Paciente con afectación del estado general, febril de 39°C, palidez cutáneo-mucosa, pérdida de 13 kg en los últimos 3 meses. El resto del examen físico incluyendo exploración rectal, vaginal y fondo de ojo dentro de la normalidad.

## Estudio analítico y evolución

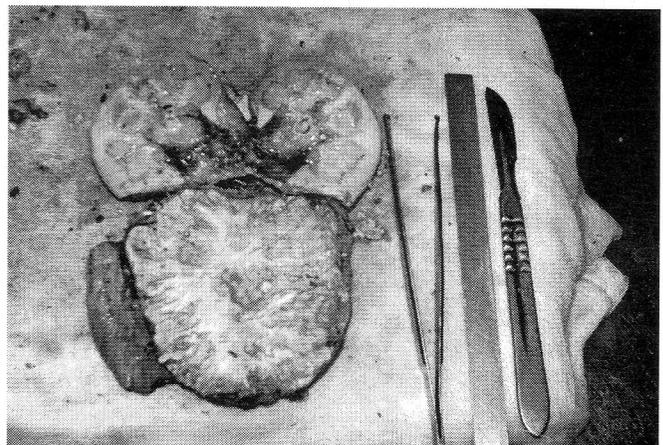
Hemoglobina: 98 g/L, hematócrito: 0.32, leucocitos:  $8 \times 10^9$ /L con fórmula diferencial normal, velocidad de sedimentación globular: 95 mm/1<sup>a</sup> h. Glucemia: 4.8 mmol/L. Iones: normales. Conteo de reticulocitos: normal, VCM: 78 fL, HCM: 24 pg, CCMH: 310 g/L. Lámina periférica: anisopoiquilocitosis. Hierro sérico: 5.2  $\mu$ mol/L. Coagulograma completo: normal. Conteo de Addis (2 horas): hematuria y leucocituria importantes. Creatinina: 253  $\mu$ mol/L, calcio en sangre: 2.9 mmol/L (N: 2.1-2.6 mmol/L), ácido úrico: 546  $\mu$ mol/L, (N: 137-393  $\mu$ mol/L), LDH: 780 UI/L (N: 110-400 UI/L), fosfatasa alcalina: 330 UI/L (N: 98-280 UI/L). Proteínas totales séricas: 71 g/L, albúmina: 45 g/dL. Hemocultivo, coprocultivo, urocultivo (realizado en varias ocasiones): negativos. VDRL y serología para VIH: no reactivas. Prueba

Figura 1



Obsérvese la presencia de imagen nodular, hiperdensa, en el polo inferior del riñón izquierdo, de bordes bien delimitados. No se observan adenopatías intraabdominales.

Figura 2



Apréciase la tumoración de 4.5x5 cm en el polo inferior del riñón izquierdo, aparentemente bien delimitada, de superficie abigarrada, correspondiéndose con un adenocarcinoma de células renales.

de Mantoux con 5 PPD: 2 mm. Electrocardiograma: sin alteraciones.

*Radiografía de tórax:* dentro de la normalidad. *Ultrasonido (US) abdominal y tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen* (Figura 1): masa de 40x45 mm, redondeada, sólida, en la porción inferior del riñón izquierdo; hipervascularizada según arteriografía selectiva. La gammagrafía ósea, la urografía intravenosa y los marcadores tumorales no aportaron nuevos datos.

Se practicó lumbotomía exploratoria. Ante el hallazgo de neoplasia epitelial renal de potencial maligno incierto en la biopsia intraoperatoria, se efectuó nefrectomía radical izquierda. El estudio de la pieza operatoria mostró (Fig. 2) una formación tumoral de 4.5x5 cm, aparentemente bien delimitada, dura al corte, de superficie abigarrada, con áreas blanquecinas, amarillentas y pequeños focos de congestiones hemorrágicas. Microscópicamente (Fig. 3) se correspondió con un ADCR cromofóbico.

La evolución de la paciente ha sido favorable y 2 años después se encuentra libre de enfermedad, con función renal conservada.

## DISCUSIÓN

El tejido de origen del ADCR se encuentra en el epitelio proximal tubular renal; este tumor ocurre en dos formas: una no hereditaria, y la forma hereditaria; las dos están asociadas con altera-

ciones estructurales del brazo corto del cromosoma 3 (3p) (1). Estudios genéticos de los familiares con alto riesgo para desarrollar cáncer renal condujeron a la clonación de genes cuya alteración resulta en la formación del tumor (1, 4). Estos genes son supresores (VHL, TSC) u oncogenes (MET) (1).

En España en el 2002 fallecieron 1471 pacientes por esta entidad (5). De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer (SAC), en el 2007 ocurrieron 51590 casos de los cuales 31960 eran hombres y 19630 mujeres, de estos tumores malignos del riñón en Estados Unidos ocurrieron 12980 muertes, 8080 eran hombres y 4900 mujeres, lo que representa una mortalidad cercana al 80% (2,3), ocurriendo la mayor parte de los casos en afroamericanos (3); el número de muertes en el mundo por esta enfermedad en el 2001 superó los 100.000 casos (2).

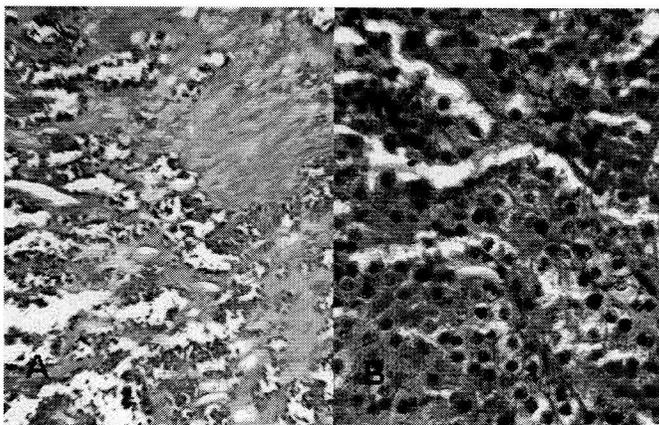
El ADCR representa la octava causa de muerte por neoplasias en los Estados Unidos (3). La relación del ADCR entre hombres y mujeres es de 1.6:1 siendo el momento de presentación de los enfermos entre la cuarta y sexta década de la vida (1-3), como se evidenció en nuestros 5 casos, los cuales todos eran de piel blanca.

La mayoría de la veces se presenta clínicamente de forma asintomática, ya que la tríada clásica de Guyón (dolor en el flanco, hematuria y masa palpable) es

infrecuente (menos del 10%); en el 25-30% de los casos los pacientes son asintomáticos y se presentan por síntomas constitucionales o paraneoplásicos (3, 6, 7) como ocurrió en nuestros casos, los cuales todos presentaron anemia y fiebre de origen desconocido llamando la atención la hematuria microscópica en todos los pacientes. Los dos hermanos tenían tumores bilaterales, los cuales constituyen del 1.4-5% de todas las afecciones malignas del riñón, precisamente predominan en varones y su diagnóstico puede ir en aumento por el desarrollo de las técnicas de imagen; no pocas veces son encontrados accidentalmente por estudios radiográficos o ecográficos indicados por otra razón (7, 8). En estos dos casos fue igualmente llamativa la operación de los dos por varicocele, e igualmente la ausencia de metástasis en los cinco.

La etiología del ADCR primario es desconocida, aunque el sexo, el tabaco, la exposición a carcinógenos y la genética son factores de riesgo; los individuos con el hábito de fumar presentan el doble de riesgo de padecer cáncer renal y se demuestra en uno de tres casos; la obesidad es otro factor importante sobre todo en mujeres, así como la hipertensión arterial, al igual que los medicamentos que contienen fenacetinas, las anfetaminas y los diuréticos. Por otro lado, las lesiones quísticas del riñón, la diálisis, la esclerosis tuberosa, el transplante

Figura 3



A. Microfotografía panorámica del tumor. Obsérvese la gran celularidad con células pequeñas de citoplasma eosinófilo (H/E 4x). B. Imagen anterior a un campo de mayor aumento, donde se muestran las típicas células eosinófilas del carcinoma cromóforo, algunas con un halo perinuclear (H/E 40x).

renal, el síndrome de von Hippel-Lindau, se señalaron asociados a estas neoplasias (1, 3, 5-9). En nuestros casos, encontramos el hábito de fumar en los cinco y la hipertensión arterial en tres, los cuales tenían diuréticos como terapéutica. El ADCR se origina en cerca del 40% de los pacientes con síndrome de von Hippel-Lindau y es la principal causa de muerte en pacientes con esta enfermedad (1, 3, 7, 8). En ninguno de estos casos se encontraron alteraciones hereditarias o ingestión de otros medicamentos que predispongan a esta entidad.

En un estudio realizado por Zbar et al (4) en el Instituto de Cáncer de Bethesda, Maryland, entre 1990 y el 2004 en 141 casos asintomáticos con antecedentes de carcinoma familiar renal, sólo encontraron dos casos: uno con oncocitoma renal y el otro con un tumor sólido; estos autores llegaron a la conclusión de que el carcinoma familiar renal es una entidad clínica y patológica heterogénea. Nosotros estudiamos los familiares allegados en primera línea de los cinco hermanos, de la misma forma que Zbar et al (4), es decir con ecografía renal, tomografía axial computarizada y gammagrafía, no pudiendo realizar estudios genéticos. Se estudiaron 8 hijos y 22 nietos, encontrando un caso de riñón poliquístico, una ectopia renal y una ptosis renal bilateral, no objetivándose tumores.

El ADCR presenta 5 subtipos (1, 10), de los cuales el 75% son tumores de

células claras; otros menos frecuentes son el cromofílico (15%), el cromofóbico (5%), el oncocitoma (13%) y los tumores de conductos colectores (2%), éstos últimos siendo los más agresivos. Los 5 casos estudiados, incluyendo 4 por necropsia, estaban en el estadio II de Robson modificado por Flocks y Kadesky (1, 5, 6, 10).

Se concluye en la necesidad de profundizar en los estudios genéticos, ambientales y étnicos de estos procesos cuya etiología no está bien documentada, no teniendo dudas sobre la relevancia de la predisposición genética.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Perry M, Talavera F, Hu W, McKenna R, Macdonald JS, editors. Renal Cell Carcinoma [monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2008 [last Updated 2006 June 20]. Available from:
2. American Cancer Society. Statistics for 2007. American Cancer Society. Available at: . Accessed November, 2007.
3. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 1999;281(17):1628-31.
4. Linehan WM. Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. 2007;177(2):461-5.
5. Santos Arruntes D, De Castro Barbosa F, Paz Valer M, et al. Carcinoma renal de células claras. Análisis de incidencia y supervivencia en un área sanitaria de 90000 habitantes. Arch Esp Urol. 2006;59:233-7.
6. Iliopoulos O, Eng C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. Semin Oncol. 2000;27(2):138-49.
7. Pérez García F, Regadera Sejas F, Rodríguez Martínez J, et al. Adenocarcinoma renal bilateral sincrónico. Nuestra experiencia con la cirugía conservadora renal. Arch Esp Urol. 1999;52:471-7.
8. Martínez J, Liedana J, Gil M, et al. Consideraciones diagnóstico-terapéuticas en el carcinoma renal bilateral. Aportación de un caso y revisión de la literatura. Arch Esp Urol. 1991;44:683.
9. Linehan MW, Berton Z, Bates S. Cancer of Kidney and Ureter. In: Devita VT Jr et al, editors. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, p. 1362-1396.
10. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20(23):4559-66.

## NECROLÓGICA

### Prof. Fernando Civeira Otermin

#### Catedrático de Patología Médica

Pedro Cía Gómez

*Catedrático de Medicina Interna*

El pasado 17 de Marzo fallecía en nuestra ciudad el Prof. Fernando Civeira Otermin, catedrático jubilado de nuestra Facultad de Medicina.

Había nacido y estudiado en Madrid y allí en la Cátedra dirigida por el Prof. Enríquez de Salamanca había colaborado como Ayudante de prácticas y como Profesor auxiliar, pero ya a los 28 años de edad, en 1944, obtuvo por oposición la Cátedra de Patología y Clínica Médicas de Cádiz. Al año siguiente se trasladó a Zaragoza donde ya ejerció como Catedrático de dicha asignatura hasta su jubilación. Así, casi toda su vida académica la desarrolló en la Facultad de Medicina de Zaragoza.

En su actividad docente de la Patología Médica siempre se rigió según dos coordenadas fundamentales: Por una parte las bases universales y la metodología científica propias de la Patología y por otra el esfuerzo de individualización, de personalización propio del ejercicio de la Clínica Médica, que trata de aplicar en beneficio de cada paciente los conocimientos médicos universales, pero de forma distinta según la necesidad de cada enfermo y según las circunstancias de cada enfermedad.

Así en sus lecciones, recogidas inicialmente en forma de apuntes y después ya en su obra "Patología Médica - Medicina Interna" se reflejaba, tanto la claridad y el orden en el abordaje de los temas de la Patología, como el estilo personal del ejercicio de la Clínica.

Sin embargo, lo realmente interesante para sus alumnos y cuantos colaboramos con él era poder aprender la aplicación de todo ese ordenado programa teórico a cada caso en la práctica.

Por eso, siempre en esta línea de atención a la diversidad de los enfermos que ingresan en el Servicio de Medicina Interna y adelantándose al futuro desarrollo de los servicios hospitalarios, promocionó dentro de la cátedra la creación de consultas y unidades de distintas especialidades y así en los años 60 ya estaban plenamente desarrolladas las consultas de Neumología, Aparato Digestivo, Reumatología y Cardiología, así como el Laboratorio de Investigación.

Paralelamente la obra antes mencionada "Patología Médica-Medicina Interna" que, coordinaba para la docencia de pregrado y postgrado, aunque siempre fundamentada en la directriz del Prof. Civeira constituye ya en la etapa en la que se publica como libro una obra en la que colaboran diversos especialistas para el estudio de la Patología de cada uno de los aparatos y sistemas.

Sin embargo en su trabajo organizativo no se limitó el Prof. Civeria al ámbito de la cátedra. Así, se ocupó muy activamente de la funcionalidad y mejora de las clínicas de la Facultad de Medicina de la Plaza de Paraíso y en 1960 asume el cargo que la Facultad le encomienda de Delegado del Claustro para las obras de la Facultad de Medicina.

Como anteriormente indicaba, en el Prof. Civeira la inquietud por el ejercicio de la Medicina y por el ejercicio de la enseñanza van siempre unidos y quizá por este motivo entre sus actividades más allá del ámbito de la cátedra hay que señalar que también interviene activamente en decisiones más expresamente relacionadas con la enseñanza y en relación con dicha dedicación docente es elegido Decano de la Facultad en 1954, siendo reelegido para dicho cargo en 1957.

Sus realizaciones en el campo de la producción científica se proyectan más allá del entorno de la Facultad e incluso de nuestras fronteras y así interviene en 1951 como Socio fundador de la Sociedad Médica Mediterránea y en 1962 preside la Sección de Medicina Interna de dicha Sociedad.

Representó a España en el V Congreso Panamericano de Gastroenterología celebrado en la Habana entre el 20 y 27 de enero de 1956 y en ese mismo año fue nombrado Socio correspondiente la Sociedad Cubana de Gastroenterología.

Fue también miembro del Comité de Honor de las Jornadas Franco-Españolas de Gastroenterología de 1958.

En fin, sería imposible detallar sus publicaciones, aportaciones a Congresos y Conferencias a lo largo de sus años de actividad académica, destacando entre sus muchas aportaciones algunas de las dedicadas a temas de Nutrición y Diabetes.

El prestigio que le reconocen distintas instituciones ya en la década de los años 50 dio lugar a que en 1960 se le encomienda la función de Director de la Revista "Archivos de la Facultad de Medicina". Ese mismo año es recibido como Miembro Numerario en la Academia de Medicina de Zaragoza. Al año siguiente se le concede el ingreso en la Orden Civil Alfonso X el Sabio con la categoría de Encomienda con Placa. Algunos años después, ya en 1967 fue nombrado Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina.

Más adelante con motivo de la puesta en marcha del nuevo Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" es nombrado en Octubre de 1974 vocal del patronato de dicho Hospital. En él tendría el importante papel de organizar y dirigir el nuevo Departamento de Medicina adaptado ya a las nuevas estructuras de un moderno Hospital. En la nueva Facultad y con su moderno Hospital Universitario continuó su fructífera tarea de enseñanza y ejercicio clínico con alumnos y residentes hasta su jubilación en 1985.

Sin embargo las actividades del Prof. Civeira no solamente versan sobre temas científicos, sino que aborda también opiniones, juicios y orientaciones sobre aspectos actuales relacionados con la profesión, con la Universidad y con distintos acontecimientos sociales.

Algunos de los títulos muy sugestivos de trabajos en los que se vierten sus criterios bien fundamentados son: "Exposición Doctrinal sobre concepto de Patología Médica", "La misión de la Universidad y su forma de cumplimiento", "La situación de los que trabajan en las cátedras universitarias", "La medicina humanística en la Medicina Interna", "El Hospital Universitario", "Algunos aspectos del hombre del futuro", "La posición del hombre ante el hecho del final de la vida", "Psico-biología de la conducta"... entre otros.

Aunque quizá lo más aleccionador del Prof. Civeira y que no figura naturalmente en el curriculum es el ejemplo de su vida. Hombre de clara inteligencia, e incansable trabajador tenía la capacidad de formar criterios sobre las distintas situaciones de la vida y de al Historia, criterios siempre claros y bien razonados. Por este motivo y por la predisposición habitual de Don Fernando a la conversación y al contraste de opiniones resulta-

ba atractivo y útil solicitar su opinión o plantearle cualquier tema susceptible de discusión. Por ser persona de amplia formación humanística y abierto al diálogo, era razonable en sus exposiciones respetaba cualquier postura contraria y era capaz de asumir con naturalidad razonamientos que considerase válidos.

Sin embargo quizá la faceta más atractiva del Prof. Civeira sea la de su actitud con los pacientes. En ellos volcaba toda su personalidad; desde la realización minuciosa de la historia clínica a la exploración precisa y detallada.

Pero sobre este quehacer clínico bien hecho y sobre la semiología bien construida y el tratamiento adecuado el Prof. Civeira era capaz de manifestar desde el principio de su relación con el enfermo un grado de empatía que permitía siempre al paciente encontrarse humanamente apreciado y apoyado en su situación crítica de enfermedad.

Ahí es donde veíamos al Dr. Civeira empeñado siempre en un trabajo ordenado y metódico para clarificar el diagnóstico y orientar el tratamiento, pero a la vez mostrando su generosa atención a la persona enferma.

Esa armonización entre la iluminación natural propia del método científico y la entrega generosa al paciente que ejercía el Profesor Civeira es en mi opinión la esencia del quehacer del médico. Paracelso lo expresaba acertadamente cuando decía que el médico "es luz natural y el fundamento más valioso de su arte de curar es el amor".

Esta forma de ser y de actuar creo que es la base de todo el programa teórico y práctico del Profesor Civeira y en definitiva su lección más permanente y más actualizada.

Ahora bien toda esa lección que es la vida del Prof. Civeira se comprende plenamente valorando el hecho fundamental de que era un creyente auténtico, un hombre para quien la Fe cristiana era a la vez iluminación constante y compromiso traducido en obras y en conducta habitual de exigente generosidad

Por todo ello podemos decir con convicción que el Prof. Civeira ha sido maestro de la Medicina con proyección en España y fuera de nuestras fronteras, pero sobre todo ha sido un maestro en su forma de ser y actuar, cuyo ejemplo permanecerá más allá de su tiempo.

# Información para los autores

Las instrucciones para los autores de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA se adaptan a las «Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas, dictadas por el grupo de Vancouver en 1979 y modificadas en 1981 (ver Archivos, volumen 30: 1-7, 1990).

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA considerará para su publicación aquellos trabajos inéditos relacionados directamente con las ciencias biomédicas y su investigación.

La revista consta de las siguientes secciones:

**Originales.** Trabajos, preferentemente prospectivos de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

La extensión máxima del texto será de doce folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Notas clínicas.** Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del proceso.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Cartas al director.** En esta sección se publicarán, a la mayor brevedad, objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y una tabla. Bibliografía de diez citas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

**Otras secciones.** La revista incluye otras secciones (Editoriales, Diagnóstico y Tratamiento, Revisiones, Conferencias) cuyos trabajos son escritos por encargo del Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al director de la revista.

**Presentación y estructura de los trabajos.** Todos los originales quedan como propiedad permanente de Archivos de la Facultad de Medicina y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la revista. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño folio a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará con una nueva página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del artículo, título en inglés, nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección para la correspondencia, agradecimientos y otras especificaciones cuando se considere necesario.

2. En la página 2 se presentará el resumen. Su extensión aproximada será de 100 palabras. Se caracterizará por 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) su ordenación observará el esquema general del artículo en miniatura, y 4) no incluirá material o datos no citados en el texto.

Debajo del resumen se especificará de tres a seis palabras clave o lexemas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos biomédicas nacionales e internacionales. Se acompañará un resumen (summary) y las palabras clave en inglés (key words).

3. Texto. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siendo de desear que el esquema general sea el siguiente:

3.1. Originales: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

3.2. Notas clínicas: introducción, observación clínica y discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible, y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que viene a continuación.

b) Material y método. En él se indica el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información.

c) Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el material y método empleados. Estos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

e) Agradecimiento. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

4. Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen estos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionen ambos, y si se trata de varios, citará el primero seguido de la expresión «et al».

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus; consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero de Index Medicus.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas; no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como «en prensa» (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando la página inicial y final de la cita. Los autores serán responsables de la exactitud de todas y cada una de las citas bibliográficas.

## Revistas

1) **Artículo de revista ordinario.** Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros y añadir «et al».

2) **Autor colectivo.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

3) **Autor no indicado.** Anónimo. The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1984; 1: 772-774.

4) **Suplemento de una revista.** Mastro AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92 (2 Pt 2): 316-318.

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Resumen. Blood 1979; 54 (supl. 1): 24a.

5) **Revista con paginación independiente en cada número.** Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Pract 1981; 16 (sep): 24-25.

## Libros y monografías

6) **Autor/es personal/es.** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974; 406.

7) **El editor, recopilador o moderador figura como autor.** Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-18.

8) **Capítulo en un libro.** Pérez-López FR, Tierz JA, of human prolactin, ACTH, aldosterone, TSH, placental lactogen, chorionic gonadotropin and estradiol during pregnancy. En: Endroczi E, Angelucci L, Scapagnini U, de Wied U, eds. Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982; 459-466.

9) **Artículo publicado en un libro de actas.** Dupont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with and unrelated MLC compatible donor. En: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the

International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974; 44-46.

10) **Monografía en una serie.** Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. En: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-56 (Stoner GD, et Methods and perspectives in cell biology; vol. 1).

11) **Publicación de un organismo público.** Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication n° (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; n° 34).

12) **Tesis o disertación.** Casalo Mantecón C. Quimioterapia basada en cisplatino, asociada a dosis altas de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de tumores ováricos o otras neoplasias genitales de mal pronóstico. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1987. Tesis doctoral.

## Otros artículos

13) **Artículo de un diario.** Oliva MP. Una lesión cerebral llamada Parkinson. El País. 19 diciembre 1987, 34 (Col. 1).

14) **Artículo de un semanario.** Barrón A. La senología en una ciencia muy nueva. cambio 16, 1988, agosto 29: 11-13.

5. Las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 13 x 18 centímetros. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable, para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste, etc.) aparezcan en blanco. La revista aconseja un máximo de seis fotografías, salvo excepciones, muy justificadas; se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas.

Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando, además, el nombre del primer autor, con una flecha que señalará la parte superior; debe procurarse no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía. Las ilustraciones se presentarán por separado, dentro de un sobre; los pies de las mismas deben ir mecanografiados en hoja aparte.

6. Las gráficas (hasta un máximo de seis) se dibujarán con tinta china negra, cuidando que el formato de las mismas sea de 13 x 18 centímetros o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 5 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta, como figuras.

7. Las tablas se presentarán en hojas aparte, que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos; b) enunciado (título correspondiente), y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma.

8. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que procurará devolver al secretario general dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

9. El comité de redacción acusará de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación.

10. El comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

El primer firmante o, en su defecto, la persona que someta el trabajo al comité de redacción, recibirá las observaciones, correcciones y, en su caso, el motivo de rechazo de su publicación.

Los trabajos se remitirán por triplicado al director de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, Facultad de Medicina de Zaragoza (calle Domingo Miral, sin número, de Zaragoza), acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista. Haciendo mención expresa de todos los autores de que el trabajo no ha sido enviado, aceptado o editado, total o parcialmente, en otra publicación.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Zaragoza

# ARCHIVOS

de la Facultad de

# MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 48  
Núm. 2  
Noviembre 2008

## *Originales*

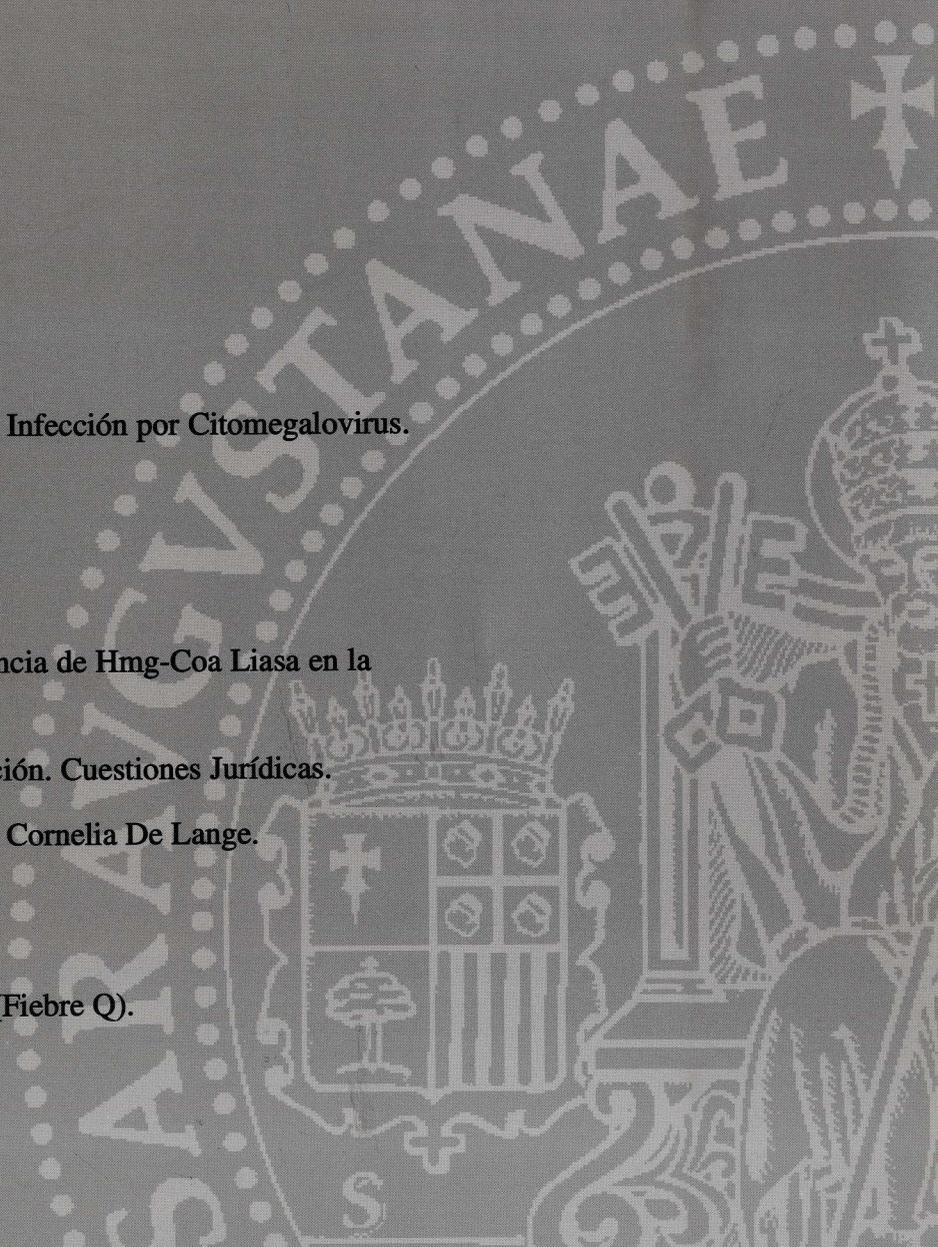
- Linfoma No-Hodgkin Asociado a Infección por Citomegalovirus.

## *Revisión*

- Síndrome X Frágil.
- Genética Molecular de la Deficiencia de Hmg-Coa Liasa en la Población Española.
- Cirugía Estética. Origen y Evolución. Cuestiones Jurídicas.
- Bases Moleculares Del Síndrome Cornelia De Lange.

## *Caso Clínico*

- Infección Por Coxiella Burnetti (Fiebre Q).



Revista Oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**Volumen 48, Número 2, NOVIEMBRE 2008**

### **DIRECTORA**

Begoña Martínez Jarreta

### **SECRETARIA**

Milagros Bernal Pérez

### **COMITE EDITORIAL**

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado

José Miguel Morales Asín

Enrique Martínez Ballarín

Jorge Albareda Albareda

Jesús Escanero Marcén

Fco. Javier Suárez Pinilla

Ignacio Querol Nasarre

Adjuntos al Decano para Estudiantes

### **Por el Ilustre Colegio de Médicos**

Miguel Ángel Lechuga Monge

*Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza*

### **CONSEJO DE REDACCIÓN**

María Dolores Abós Olivares

Carlos Albar Remón

Julia Aísa Fernández

Octavio Alda Torrubia

Juan Antonio Amiguet García

María Jesús Azanza Ruiz

Félix Barroa Comps

Máximo Bartolomé Rodríguez

Carlos Baselga Asensio

Luisa Bernad Pérez

María Milagros Bernal Pérez

Julia Blasco Oquendo

José Bueno Gómez

Manuel Bueno Sánchez

Fco. J. Carapeto Márquez de Prado

Francisco Javier Castillo García

Jesús Cebollada Muro

Pedro Cía Gómez

Antonio Clavel Parilla

Francisco Conget López

Javier Deus Fombellida

Fernando Dolado Arnal

Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón

Juan de Dios Escolar Castellón

Ernesto Fabre González

Ignacio Ferreira Montero

Jesús M<sup>a</sup> Garragori Otero

Felicito García-Alvarez Alvarez

Ana Isabel García Felipe

Juan Carlos Giménez Morales

Armando Giner Soria

Virginia Gómez Aracil

Luis Ignacio Gómez López

Rafael Gómez Lus

Manuel González González

Matilde Grasa Jordán

Miguel Ángel de Gregorio Ariza

Gabriel Guillén Martínez

Martín Gutiérrez Martín

Araceli Hernández Vitoria

Francisco Honrubia López

Concepción Junquera Escribano

Francisco Javier Lanuza Giménez

Jesús Lázaro Pérez

Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón

Guillermo Marcos Aragües

Enrique Martínez Ballarín

Carmen Martínez Ciriano

Mariano Martínez Díez

Begoña Martínez Jarreta

Diana Martínez Tello

Tomás Martínez Terrer

Mariano Mateo Arrizabalaga

José M<sup>a</sup> Miguelena Bobadilla

Antonio Millastre Benito

Consuelo Miqueo Miqueo

Francisco Morales Asín

Carlos Morales Blánquez

María José Morandeira García

José Luis Nieto Amada

José Luis Olivares López

Fco. J. Ortego Fernández de Retana

Daniel Palanca Martín

José María Pérez González

María Pilar Pérez Hiraldo

Ignacio Querol Nasarre

Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco

Alfonso del Río Ligorit

Luis Angel Rioja Sanz

Soledad Romero Colás

Fco. J. Romero Fernández

Emilio Rubio Calvo

María Carmen Rubio Calvo

Miguel Rubio Nacher

Ricardo Sáinz Samitier

José Carlos Salinas Payer

René Serrat Torreguitart

Antonio Sarriá Chueca

Fernando Seral Iñigo

Dolores Serrat Moré

Blanca Sinués Porta

Francisco Javier Suárez Pinilla

Miguel Angel Suárez Pinilla

Ana Torres del Puerto

Alejandro Tres Sánchez

José Gabriel Valdivia Uría

Héctor Vallés Varela

Javier Villagrasa Compaired

José Lucio Villavieja Atance

Jaime White Orozco

<b>Publicación cuatrimestral</b> <b>Copyright © Facultad de Medicina</b> I. S. S. N.: 0558-6291 Depósito legal: Z-44-1958	<b>Preimpresión e impresión:</b> Navarro & Navarro Impresores	<i>Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza se</i> <b>distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina</b>	<b>Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad,</b> <b>como soporte válido</b> Ref. 88020-R
--	--	--	---

**Correspondencia:** Dra. Begoña Martínez Jarreta. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Zaragoza 50009. España.  
Tel. 976 76 16 65. Fax. 976 76 17 45. E-mail: dirmediz@posta.unizar.es

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## SUMARIO

VOLUMEN 48, NUMERO 2, NOVIEMBRE DE 2008

### ORIGINAL

#### **Linfoma No-Hodgkin Asociado a Infección por Citomegalovirus.**

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. René Hernández Benedicto.

---

### REVISIÓN

#### **Síndrome X Frágil**

María Pilar Ribate Molina, Jesús Legarreta Maciel, Beatriz Puisac Uriol, María Arnedo Muñoz, María Concepción Gil Rodríguez, Juan Carlos De Karam, Juan Pié Juste, Feliciano J. Ramos Fuentes.

---

#### **Genética Molecular de la Deficiencia de Hmg-Coa Liasa en la Población Española**

Beatriz Puisac Uriol, María Arnedo Muñoz, M<sup>a</sup> Concepción Gil-Rodríguez, M<sup>a</sup> Pilar Ribate Molina, Juan Carlos De Karam, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

---

#### **Cirugía Estética. Origen y Evolución. Cuestiones Jurídicas**

Dra. Pilar Aguado Borrajo

---

#### **Bases Moleculares Del Síndrome Cornelia De Lange**

María Concepción Gil Rodríguez, María Pilar Ribate Molina, Juan Carlos De Karam, Beatriz Puisac Uriol, María Arnedo Muñoz, Milagros Ciero Pavón, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

---

### CASO CLINICO

#### **Infección Por Coxiella Burnetti (Fiebre Q)**

Marta Sánchez Marteles, María Jesús Callejo Plazas, Beatriz Sierra Bergua, Beatriz Amores Arriaga, F.J. Ruiz-Ruiz.

---

Esta revista está subvencionada  
por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE  
MÉDICOS DE ZARAGOZA

# ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## S U M M A R Y

VOLUME 48, NUMBER 2, NOVEMBER 2008

### ARTICLES

#### **Non-Hodgkin Lymphoma Associated To Cytomegalovirus Infection.**

Dr. Rafael Pila , Dr. Pedro Rosales , Dr. Rafael Pila , Dr. Víctor A. Holguín , Dr. René Hernández.

---

### REVISIONS

#### **Fragile X Syndrome**

María Pilar Ribate , Jesús Legarreta , Beatriz Puisac , María Arnedo, María Concepción Gil , Juan Carlos De Karam, Juan Pié, Feliciano J. Ramos.

---

#### **Molecular Genetics Of Hmg-Coa Lyase Deficiency In Spanish Population**

Beatriz Puisac , María Arnedo , M<sup>a</sup> Concepción Gil-Rodríguez, M<sup>a</sup> Pilar Ribate , Juan Carlos De Karam, Feliciano J. Ramos, Juan Pié Juste.

---

#### **Aesthetic Surgery. Origin And Evolution. Problematic Legal**

Dra. Pilar Aguado.

---

#### **Molecular Basis Of Cornelia De Lange Syndrome**

María Concepción Gil , María Pilar Ribate, Juan Carlos De Karam, Beatriz Puisac, María Arnedo, Milagros Ciero, Feliciano J. Ramos, Juan Pié.

---

### CLINICAL CASE

#### **Coxiella Burnetti Infection (Q Fever)**

Marta Sánchez, María Jesús Callejo, Beatriz Sierra, Beatriz Amores, F.J. Ruiz-Ruiz.

---

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta  
University of Zaragoza  
Faculty of Medicine  
Zaragoza 50009, Spain  
Tel. 976 76 16 65  
Fax. 976 76 17 45

I. S. S. N.: 0558-6291

Copyright © by Facultad de Medicina  
de Zaragoza

## Linfoma no-Hodgkin asociado a infección por citomegalovirus.

### Non-Hodgkin lymphoma associated to cytomegalovirus infection.

Dr. Rafael Pila Pérez<sup>(1)</sup>, Dr. Pedro Rosales Torres<sup>(2)</sup>, Dr. Rafael Pila Peláez<sup>(3)</sup>, Dr. Víctor A. Holguín Prieto<sup>(4)</sup>, Dr. René Hernández Benedicto<sup>(5)</sup>.

*INSTITUCIÓN: Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Cuba*

1. *Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante.*

2. *Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.*

3. *Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.*

4. *Residente de II año en Medicina Interna.*

5. *Especialista de I grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un linfoma no-Hodgkin asociado a infección por citomegalovirus en un hombre de 60 años. Se describen algunas características clínicas y pronósticas, con sus particularidades en los pacientes inmunocomprometidos. Se resaltan las dificultades diagnósticas y terapéuticas en nuestro medio, relacionadas con la no disposición de las investigaciones y los agentes farmacológicos necesarios para su manejo. Se concluye que es necesario sospechar la complicación de una infección por citomegalovirus en pacientes inmunosuprimidos que presenten cuadros de comportamiento clínico atípico para así mejorar el pronóstico.

### PALABRAS CLAVE

Infección por citomegalovirus, linfoma no-Hodgkin, inmunosupresión.

### ABSTRACT

We presented the case of 60-year-old male patient with the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma associated to cytomegalovirus infection. Clinical manifestations, prognosis and the most important features in immunocompromised patients are discussed. The diagnostic and therapeutic problems in our hospital are stood out. We concluded that a high index of suspicion is required for the timely diagnosis of cytomegalovirus infection in immunosuppressed individuals due to atypical behavior of the disease.

### KEY WORDS

Cytomegalovirus infection, non-Hodgkin lymphoma, immunosuppression.

### INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) tiene un comportamiento clínico diferente en las personas sanas con respecto a las que padecen algún tipo de inmunosupresión (1). El CMV es un miembro de Betaherpesvirinae en la subfamilia Herpesviridae (2).

La incidencia de la enfermedad por CMV en la población adulta es desconocida, aunque se estima que debe ser elevada (3); la mayoría de las personas se infectan con CMV en algún momento de la vida, si bien la edad del contagio varía a nivel mundial: en países en desarrollo, el mayor porcentaje de infecciones se adquieren durante la infancia, mientras que en países desarrollados, hasta el 50% de los adultos jóvenes son seronegativos (2).

En individuos inmunocompetentes generalmente produce una infección subclínica por lo que a menudo pasa desapercibida (1, 2, 3); otras veces, por el contrario cursa como un síndrome mononucleósico (similar al del Epstein-Barr virus, la toxoplasmosis primaria, o la seroconversión aguda por VIH) con anticuerpos heterófilos negativos, que en ocasiones se acompaña de afección miocárdica, neurológica, hepática y/o hematológica (4). El CMV y el Epstein-Barr virus (EBV) pueden causar hepatitis leve y producir linfocitos atípicos. Algunos estudios han

Correspondencia: Dr. Rafael Pila Pérez.  
General Gómez # 452. Camagüey. Cuba. CP. 70100.  
E-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

mostrado que, como un grupo, los pacientes infectados con CMV tienen menos hepatomegalia, esplenomegalia, y faringitis que los pacientes infectados con EBV. Además, los pacientes con mononucleosis por CMV pueden ser mayores, tienen una duración más larga de la fiebre, y menos linfadenopatía cervical. Sin embargo, tales hallazgos clínicos son inadecuados para diferenciar los 2 virus (2).

La enfermedad sintomática en inmunocomprometidos (SIDA, transplantados, tratamientos con corticoides, neoplasias, etc.) puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo, resultando en fiebre de origen desconocido, neumonía, hepatitis, encefalitis, mielitis, colitis, uveítis, retinitis, y neuropatía (2, 5).

El objetivo de éste informe es presentar el caso de un paciente con un linfoma no-Hodgkin (LNH) con una infección concomitante diseminada por CMV.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 60 años, con antecedentes de padecer de LNH desde hace cuatro años, para lo cual ha llevado diferentes tratamientos y ha tenido varios ingresos hospitalarios, manteniendo buen estado general hasta hace 30 días cuando comienza a presentar marcada astenia, anorexia, pérdida de aproximadamente 15 kg y fiebre de 38-39°C, acompañándose de tos con

expectoración escasa, disnea respiratoria de intensidad moderada y dolor epigástrico con vómitos, artralgias y mialgias por lo que se decide su hospitalización.

## Examen físico

Afectación del estado general, palidez cutáneo-mucosa, fiebre de 39°C; lesiones eritematosas de color rojo oscuro en boca, piernas y tórax de 2 a 3 cm, irregulares y algo dolorosas.

*Aparato cardiorrespiratorio:* frecuencia respiratoria: 28 rpm, murmullo vesicular disminuido con crepitantes en ambas bases pulmonares; tonos cardíacos taquicárdicos, no soplos, tensión arterial: 110/70 mm Hg, frecuencia cardíaca central: 112 lpm.

*Abdomen:* esplenomegalia de 3 cm, no dolorosa, no se detectan otras alteraciones.

*Exploración neurológica:* desorientación y letargo, no coopera con el examen. Discreta rigidez de nuca. Nistagmo horizontal.

*Exploración de genitales y tacto rectal:* normales. *Fondo de ojo:* cataratas bilaterales.

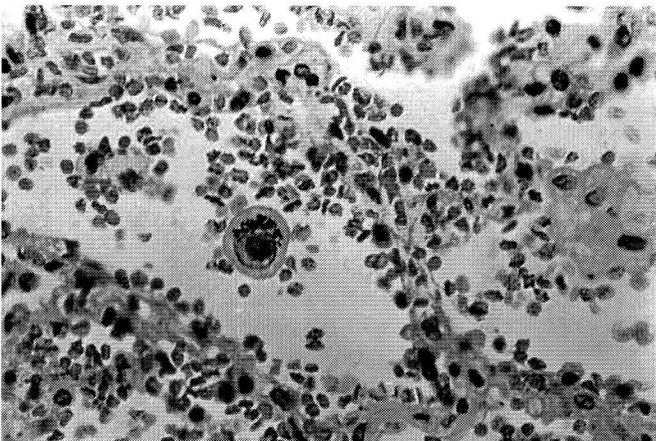
## Estudio analítico y evolución

Hemoglobina: 80 g/L, hematócrito: 0.27; leucocitos:  $4.05 \times 10^9/L$ , neutrófilos: 0.30, linfocitos: 0.45, eosinófilos: 0.01, monocitos: 0.08, linfocitos atípicos: 0.16. Conteo de plaquetas:

$95 \times 10^9/L$ , conteo de reticulocitos: 0.8%. Eritrosedimentación: 101 mm/1<sup>a</sup> h; tiempos de coagulación, sangrado, protrombina y parcial de tromboplastina activado (kaolín): normales. VCM: 55 fL, HCM: 12.4 pg, CCMH: 220 g/L. Glucemia en ayunas: 5 mmol/L, ácido úrico: 575  $\mu\text{mol/L}$ . ALAT: 85 U/L, ASAT: 115 U/L. Iones, estudios de la función renal y pancreática: normales. Prueba del 2-mercaptoetanol, rosa de bengala y serología lenta en busca de Brucellas: negativas. Prueba de Mantoux con 5 UT (PPD): 3 mm. Estudios de esputo bacteriológico: compatibles con *Klebsiella pneumoniae*; esputos citológicos, BAAR y micológicos con cultivo en medio de Sabouraud: negativos. Serología para virus de hepatitis A, Ag<sub>s</sub> HVB y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C: negativos. Sueros pareados para leptospirosis: negativos. Hemocultivos y urocultivos: negativos. Serología para VIH 1 y 2: negativas, VDRL: no reactiva.

*Electrocardiograma:* taquicardia sinusal. *Radiografía de tórax:* infiltrados bilaterales intersticiales en bases pulmonares con condensación parahiliar derecha. *Ecografía abdominal:* esplenomegalia de 18 cm, adenopatías en hilio esplénico y región lumboaórtica; resto del examen normal. *Tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón y abdomen:* hallazgos compatibles con los resultados de la radiografía de tórax y la

Figura 1



Neumonitis intersticial típica de procesos virales, aunque con escaso infiltrado por el estado de inmunosupresión. Obsérvese la célula característica de la inclusión citomegálica (H/E 40x).

Figura 2

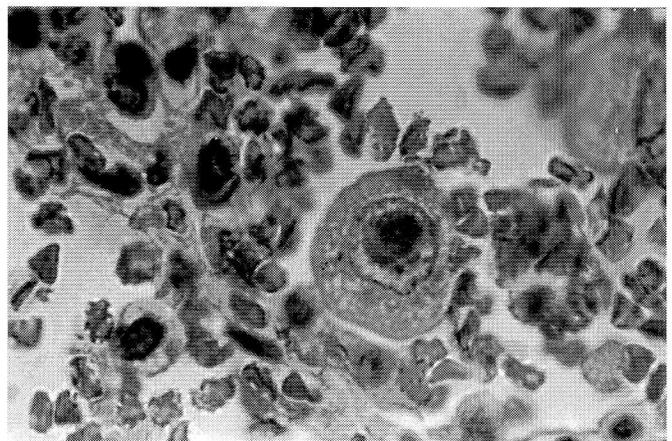


Imagen anterior a un campo de mayor aumento. Obsérvese la típica célula del citomegalovirus (H/E 100x, inmersión).

ecografía abdominal, sin alteraciones tumorales. No se realiza broncoscopia por el estado del paciente. *TAC de cráneo*: signos de encefalitis.

El paciente es transfundido en tres ocasiones, se indica tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona y amikacina y es sometido a soporte ventilatorio falleciendo abruptamente por taquicardia supraventricular.

Las investigaciones histopatológicas demuestran datos relevantes relacionados con la muerte, como son: infiltrado pulmonar (Figuras 1 y 2), encefalitis (Figura 3), gastritis (Figura 4) y lesiones epidérmicas (Figura 5) por CMV; también se aprecian: infiltración esplénica, adenopatías en hilio esplénico y región lumboaórtica, todos secundarios a LNH. Llama la atención la extensa necrosis suprarrenal, la cual no se pudo fotografiar por el marcado deterioro de la glándula.

## DISCUSIÓN

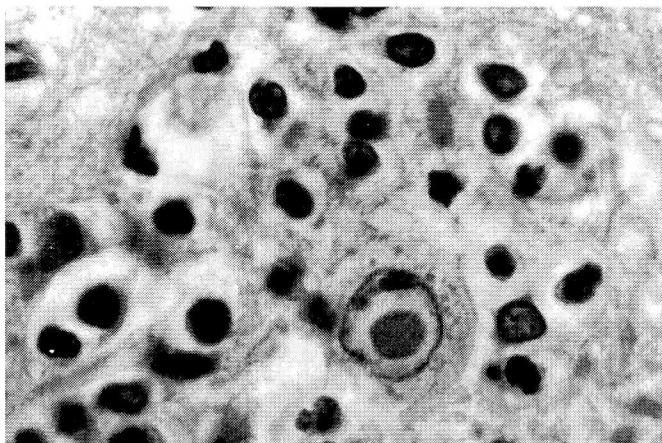
La infección por CMV es generalmente una infección oportunista en inmunosuprimidos como se pudo observar en nuestro enfermo, el cual era portador de un LNH con tratamiento con múltiples ciclos de corticoides, citotóxicos y hemoderivados. La transmisión del CMV ocurre de persona a persona, en la forma de contacto estrecho con un paciente que está excretando el virus; puede también transmitirse a través de la placenta, transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos, contacto sexual y leche materna (2, 6). Las manifestaciones clínicas pueden ser resultado de la primoinfección, la reactivación de un estado de latencia en caso de inmunodeficiencia (o infección intercurrente, como en el caso del VIH) o por la infección con nuevas cepas (2).

Los síndromes producidos por el CMV en el huésped inmunosuprimido

suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, diaforesis, erupción rubeliforme o maculopapular (con o sin la administración de ampicilín), artralgias y mialgias (2, 7), como se constató en este caso. Durante estos episodios pueden observarse algunas alteraciones en pruebas de laboratorio, como: leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica (5, 7), lo cual pudo ser comprobado en nuestro enfermo.

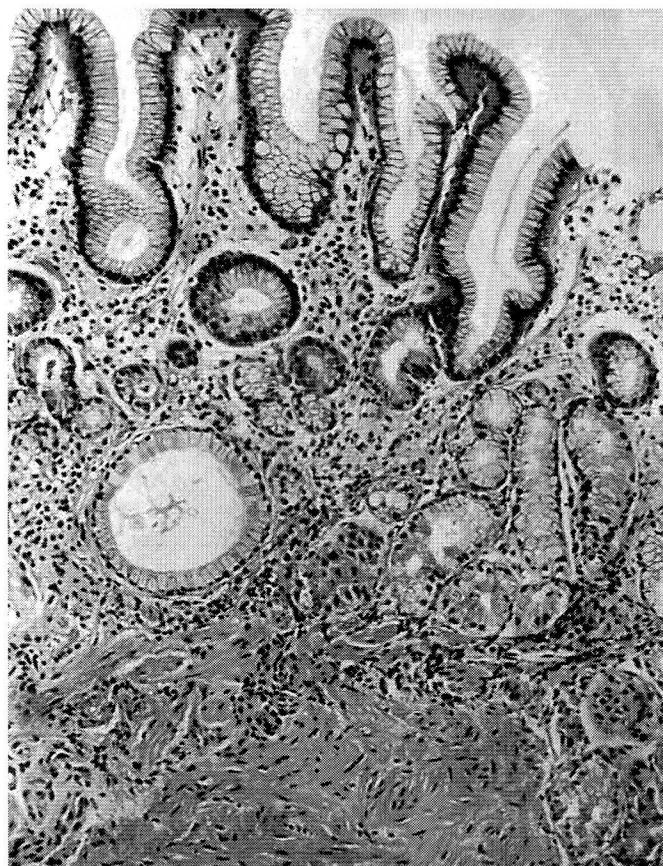
La neumonía por CMV ocurre con una frecuencia de aproximadamente 0-6%. Un estudio encontró que la incidencia de neumonía por CMV en inmunocompetentes fue del 19%. La mayoría de las veces su comportamiento es atípico, encontrándose en la radiografía de tórax y de poco significado clínico, ésta rápidamente se resuelve con la desaparición de la infección primaria (2, 5). En pacientes inmunocomprometidos

Figura 3



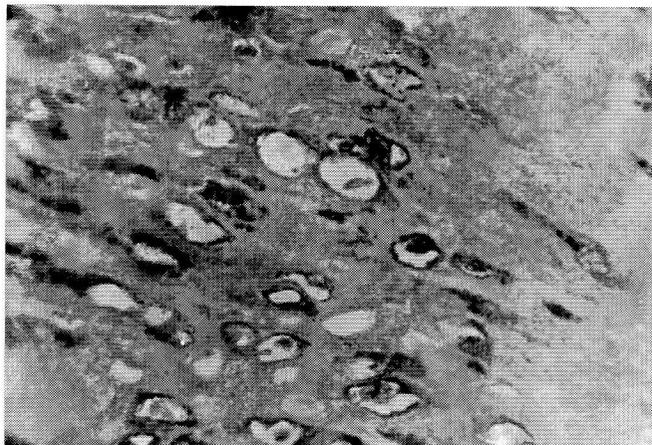
Corte histológico de un campo cerebral, obsérvese la infiltración perivascular y la presencia de la inclusión viral típica (H/E 40x).

Figura 4



Corte histológico de un fragmento de estómago donde se aprecia una gastritis antral crónica con cambios atróficos, pero con presentación de focos típicos de inflamación aguda a nivel de la lámina propia (H/E 40x).

Figura 5



Corte histológico de la epidermis. Obsérvese el balonamiento de los queratinocitos y la presencia de cuerpos de inclusión (H/E 40x).

puede desarrollarse una neumonía de notable gravedad, el diagnóstico diferencial incluye: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, virus respiratorios, hemorragia pulmonar, toxicidad por drogas, linfoma recurrente y otras infecciones. El CMV es frecuentemente detectado en los pulmones de pacientes con VIH/SIDA pero raramente causa manifestaciones clínicas (2). La presentación clínica más común es la fiebre y la disnea, acompañadas de infiltrados intersticiales (2, 8), tal y como se presentó en este paciente.

El CMV rara vez es causa de meningoencefalitis en personas por lo demás sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos: una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia (1, 5), todos estos datos observados en nuestro enfermo y corroborados por la TAC.

El CMV puede infectar el tracto gastrointestinal desde la cavidad oral hasta el colon. La manifestación típica de la enfermedad son las lesiones ulcerativas (2), siendo el compromiso gástrico el más frecuente (9) y que pudimos apreciar en este enfermo; esta afección puede evolucionar hacia una hemorragia o una perforación.

La retinitis por CMV es una infección oportunista común en estadios de

SIDA tardíos, típicamente con conteos de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 50 células/μL (2, 10). Nuestro paciente presentaba cataratas bilaterales desde hace varios años, por lo que no pudo ser valorado el fondo de ojo.

Las infecciones mortales por CMV a menudo se asocian a viremia persistente con lesiones en múltiples sistemas orgánicos (11); son características la presencia de infiltrados pulmonares progresivos, la pancitopenia, la hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos y protozoos (1, 5, 6); en este enfermo se sospechó por la radiografía del pulmón la existencia de un germen sobreañadido.

En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones citomegálicas (5), como se pudo apreciar en este paciente y que no fue posible fotografiar (ni en macro ni en microfotografías) por el mal estado del órgano, demostrando la afectación multisistémica por el citomegalovirus (1, 3, 7).

Los síntomas se presentan con un período de incubación de 9-60 días. Puede encontrarse faringitis en algunos casos. Los nódulos linfáticos y particularmente el bazo pueden aumentar de tamaño (2), como lo apreciamos en nuestro enfermo. Muchos médicos creen que, en comparación con la mononucleosis infecciosa por EBV, la mononucleosis por CMV tiene una menor incidencia de faringitis y adenopatías

cervicales. Un estudio reciente en la población pediátrica cuestionó la exactitud de esta clave clínica, al encontrar esta afección en el 83% de pacientes infectados con EBV frente al 75% de los infectados con CMV. Aunque estadísticamente significativo, no hay confiabilidad en este signo para diferenciar entre CMV y EBV (2).

El diagnóstico de la infección por CMV no suele establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico, siendo el método diagnóstico más importante el aislamiento del virus o la detección de antígenos o ADN del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas, mediante reacción en cadena de la polimerasa (2, 7), lo cual no se practicó en nuestro medio. Hay autores (9) que le dan escaso valor a la serología. Las pruebas de detección de antígenos son la base clínica para el comienzo de terapia antiviral en pacientes transplantados y puede permitir la detección de enfermedad subclínica en pacientes en alto riesgo (2).

El rasgo patológico más característico de la infección por CMV es el aumento de volumen celular con cuerpos de inclusión viral. Las células que exhiben citomegalia son vistas también en infecciones causadas por *Betaherpesvirinae*. La apariencia microscópica dada a estas células es la de un "ojo de búho", como pudimos constatar en las muestras histológicas de nuestro enfermo (2).

El tratamiento hoy en día se practica con varios medicamentos, los más

empleados son: el ganciclovir, a dosis de inducción de 5 mg/kg cada 12 h por 14 días y luego una dosis de mantenimiento, a 5 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento es variable, algunos médicos recomiendan 2-4 semanas después del fin del período de inducción, dependiendo del estado clínico del paciente. Otro antiviral usado es el foscarnet, sobre todo para la retinitis, a dosis de 60 mg/kg cada 8 horas durante 2 semanas; por otro lado, el aciclovir no es eficaz en el tratamiento de la enfermedad activa por CMV (2, 12). Otros han mencionado el uso de cidofovir para el tratamiento de retinitis por CMV refractaria en pacientes VIH positivos (2).

## BIBLIOGRAFÍA

Friedman H. Cytomegalovirus: subclinical infection or disease?. *Amer J Med.* 2001;90:215-8.

Drevets DA, Talavera F, King JW, Mylonakis E, Cunha BA, editors. Cytomegalovirus [monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2008 [last Updated 2006 Aug 11]. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic504.htm>

Cohen J, Corey R. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine.* 2001;81:100-14.

Klemola E, Kaarianen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Brit Med J.* 2003;41:1099-2003.

Hirsch MS. Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6, 7, and 8. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005, p. 1049-1053.

Onorato IM. Epidemiology of cytomegaloviral infections: Recommendations for prevention and control. *Rev Infect Dis.* 2005;27:479.

Eddleston M. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 1998;24:52.

Macutchan J. Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995;20:747.

Rodríguez Cuartero A, González Martínez F. Linfoma no-Hodgkin e infección por citomegalovirus. *Rev Esp Enf Dig.* 1998;90:598.

Jacobson M. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1999;339:105.

Chety R, Roskell D. Cytomegalovirus infection in the gastrointestinal tract. *J Clin Path.* 2004;57:968-72.

Whitley R. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy. Recommendations of an international panel. *Arch Intern Med.* 1999;158:957.

## SÍNDROME X FRÁGIL

### FRAGILE X SYNDROME

María Pilar Ribate Molina<sup>(1)</sup>, Jesús Legarreta Maciel<sup>(1)</sup>, Beatriz Puisac Uriol<sup>(1)</sup>, María Arnedo Muñoz<sup>(1)</sup>, María Concepción Gil Rodríguez<sup>(1)</sup>, Juan Carlos De Karam<sup>(1)</sup>, Juan Pié Juste<sup>(1)</sup>, Feliciano J. Ramos Fuentes<sup>(2)</sup>.

1. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de Farmacología-Fisiología y de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" c/ Domingo Miral s/n, Zaragoza, E-50009, España.

### RESUMEN

El Síndrome X Frágil (SXF) es la principal causa de retraso mental hereditario, con una incidencia aproximada de 1/4.000 varones y 1/8.000 mujeres en la población general. Se hereda de forma dominante ligada al sexo. Clínicamente se caracteriza por retraso mental, fenotipo peculiar con cara alargada y pabellones auriculares grandes y despegados, hiperlaxitud articular y macroorquidismo tras la pubertad. En las mujeres afectadas las manifestaciones clínicas suelen ser menos evidentes. El mecanismo etiológico es una expansión excesiva (>200) del trinucleótido CGG en el extremo 5' del gen *FMR1*, que además está metilado, dando lugar a la ausencia de la proteína FMRP.

### PALABRAS CLAVE:

Síndrome X Frágil, retraso mental hereditario, *FMR1*, FMRP.

### SUMMARY

Fragile X syndrome (FXS) is considered the most common known cause of inherited mental retardation, with a frequency of approximately 1:4.000 males and 1:8.000 females in the general population. It is an X-linked dominant disorder. Characteristic clinical features include mental retardation, distinctive phenotype with long face and large prominent ears, joint laxity and macroorchidism after puberty. Affected females usually show a less severe phenotype. In the vast majority of the cases, FXS is caused by an abnormal expansion (>200) of a CGG trinucleotide repeat in the 5'-untranslated region of the *FMR1* gene, which is methylated, leading to the absence of the FMRP protein.

### KEY WORDS:

Fragile X syndrome, inherited mental retardation, *FMR1*, FMRP.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome X Frágil (SXF) es un desorden ligado al cromosoma X considerado actualmente como la causa más frecuente de retraso mental hereditario. Al ser un síndrome ligado al sexo se presenta principalmente en varones, con una incidencia aproximada de 1/4.000 en la población general, aunque también lo pueden padecer las mujeres (incidencia  $\approx$ 1/8.000)<sup>1</sup>. En 1991 se identificó el gen responsable de este síndrome, que se denominó *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*). La gran mayoría de los afectados presentan una expansión del triplete CGG en el extremo 5' (no codificante) del gen que produce la ausencia de la proteína que sintetiza, denominada FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*)<sup>2</sup>.

El fenotipo de los varones con SXF es característico, aunque existe una amplia variabilidad clínica, y consiste en cara alargada con frente amplia y mentón prominente, orejas grandes y despegadas, hiperlaxitud articular y macroorquidismo en la pubertad. Las mujeres afectadas suelen tener manifestaciones clínicas similares a los varones, pero, en general, son menos evidentes.

### GENÉTICA

El descubrimiento del gen *FMR1* supuso conocer un nuevo mecanismo hereditario, denominado anticipación

Correspondencia: Feliciano J. Ramos Fuentes. Departamento de Pediatría Facultad de Medicina - Universidad de Zaragoza. c/ Domingo Miral s/n. 50009 Zaragoza, España. Tel.: 976-761739 Fax: 976-761726. E-mail: f Ramos@unizar.es

genética, consistente en la expansión anómala de un triplete de nucleótidos del ADN, en este caso el triplete CGG<sup>2</sup>. Existen tres tipos de alelos en dependencia del número de repeticiones CGG que presentan en la región no codificante de este gen. En la población general, el número de repeticiones está entre 5 y 55 siendo lo más común unas 30 repeticiones (alelo normal). La mutación completa (MC) ocurre con más de 200 repeticiones, y estarán afectados por el SXF, en este caso se produce una hipermetilación de esta zona, lo que resulta en el silenciamiento de este gen<sup>3</sup>. Los individuos que presentan entre 55-200 repeticiones en el gen *FMR1* se consideran portadores y la expansión se considera una premutación (PM), susceptible en mayor o menor grado a transformarse en MC en generaciones sucesivas.

En los individuos con MC no existe una relación significativa entre el número de repeticiones y su grado de afectación clínica. Por otro lado, los portadores (PM) no presentan hipermetilación en el gen *FMR1* y la proteína FMRP puede sintetizarse en menor cantidad de lo normal pero suficiente para que los portadores no padezcan el síndrome (Figura 1). Las premutaciones son inestables en la meiosis femenina en el ovario, y tienen riesgo de expandirse, es decir, aumentar de tamaño de una generación a otra<sup>4</sup>. Por lo tanto, una mujer con PM tendrá un riesgo del 50% de transmitir la expansión a sus hijos o hijas. Sin embargo, los varones con PM única-

mente transmiten su cromosoma X a sus hijas, que serán todas portadoras. Además se han descrito dos tipos de mosaicismo relacionado con el SXF: 1) *mosaicismo por tamaño*, donde los afectados presentan diferentes tamaños de expansiones CGG en sus tejidos, es decir, unas células presentarán PM y otras MC del gen *FMR1*; 2) *mosaicismo por metilación*, menos frecuente que el anterior, en el que todas las células del individuo presentan una MC pero en unas está metilada y en otras no<sup>5</sup>.

Aparte de los mecanismos anteriores, también se han descrito casos excepcionales con mutaciones puntuales, mutaciones de splicing y deleciones completas o parciales del gen<sup>6,7,8</sup>.

### PROTEÍNA FMRP

En animales adultos la proteína FMRP presenta un patrón específico de expresión, principalmente en tejidos de origen ectodérmico (cerebro, nervios motores, médula adrenal, etc.). Aunque también se expresa en otros tejidos como en testículos, músculo esquelético, riñón e hígado<sup>9</sup>. La caracterización de los distintos dominios que componen esta proteína y su co-localización con los polirribosomas ha permitido identificarla como una proteína de unión a ARN. Esta proteína actúa como transportador de ARN mensajero (ARNm) entre el núcleo y el citoplasma, participando en la regulación de la síntesis de proteínas a nivel de las dendritas de las neuronas<sup>10</sup>. La unión entre la proteína FMRP y el ARN es selectiva, ya

que interactúa preferentemente con los ARNs que presentan una estructura con cuarteto de "G"s, que representa un 4% de los ARNm<sup>11</sup>. La ausencia de la proteína FMRP puede dar lugar a una falta de regulación de la función de diversas proteínas como por ejemplo, la proteína Rac-1 (que participa en la formación y maduración de las sinapsis neuronales), la proteína SOD (proteína Superóxido-Dismutasa, que regula el estado de oxidación-reducción de las células), o proteínas estructurales de los receptores de neurotransmisores, como el GABA<sup>12</sup>.

Aunque todavía no está claro el papel de la proteína FMRP durante la sinapsis, se cree que actúa como un regulador negativo de la síntesis de proteínas estimulada por la activación de los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 1 (mGluR)<sup>13</sup>. Uno de los primeros efectos asociados con la ausencia de la proteína FMRP es una excesiva internalización del receptor AMPA en respuesta a la señal de mGluR, ya que no existe regulación alguna de las proteínas que participan en este proceso<sup>14</sup>. Como consecuencia se ve reducida la presencia de estos receptores en la membrana postsináptica. Estos descubrimientos son la base para los estudios que se están realizando en modelos animales con fines terapéuticos<sup>13,15,16</sup> (Figura 2).

### CLÍNICA

Al tratarse de síndrome relacionado con el cromosoma X las manifestaciones clínicas suelen ser más evidentes

**Tabla 1. Aspectos Fenotípicos del Síndrome X Frágil**

	Cara alargada
	Orejas prominentes
	Paladar ojival elevado
<b>Hallazgos físicos</b>	Hiperlaxitud articular
	Pulgares con articulación doble
	Cresta palmar única
	Pies planos
	Soplo cardíaco
	Macroorquidismo
	Retraso mental
	Trastorno de la conducta
<b>Cognitivo-conductual</b>	Trastornos de la integración sensorial
	Trastornos del sueño
	Epilepsia
	Hallazgos en neuroimagen

**Tabla 2. Tabla de Valoración Clínica del Sxf (Hagerman Et Al., 1991)**

HALLAZGO	PUNTUACIÓN		
	No observable en la actualidad (0 puntos)	Aparece en el pasado, actualmente leve o dudoso (1 punto)	Aparece claramente en la actualidad (2 puntos)
Retraso mental			
Hiperactividad			
Falta de atención			
Aleteo de manos			
Mordedura de manos			
Contacto visual escaso			
Lenguaje repetitivo			
Hiperlaxitud articular			
Orejas grandes y salientes			
Macroorquidismo			
Defensa táctil			
Surco simiano			
Historia familiar de RM			
TOTAL (Score)			

en los varones que en las mujeres. El fenotipo típico del SXF se caracteriza por unos rasgos físicos típicos, afectación de la función intelectual y alteraciones del comportamiento (Tabla 1).

Los rasgos principales que suelen presentar la mayoría de los individuos afectados son cara alargada con frente amplia y mentón prominente, orejas grandes y despegadas, hiperlaxitud articular (con movilidad aumentada) y macroorquidismo tras la pubertad en el caso de los varones. Estos rasgos pueden apreciarse mejor a determinadas edades, por ello se recomienda un seguimiento periódico de estos pacientes. También son frecuentes el estrabismo, otitis de repetición y epilepsia, que suele desaparecer antes de cumplir los 20 años. Son también hallazgos clínicos habituales del SXF la macrocefalia, paladar elevado, anomalías en la dentición, pies planos y soplo cardiaco.

Las manifestaciones clínicas del SXF en mujeres con MC, en general, son más leves y variables que en los varones, probablemente debido a la inactivación al azar de uno de sus cromosomas X.

En cuanto al fenotipo conductual, el 80-90% de los afectados presentan deficiencia mental, con un grado de afectación variables, oscilando entre un cociente intelectual en el límite de la normalidad (*borderline*) y un retraso mental profundo, en el caso de los individuos varones<sup>17</sup>. Una de las alteraciones en la conducta más común del SXF es la hiperactividad con o sin falta de atención. El comportamiento varía

desde socialmente correcto y amistoso hasta comportamiento de tipo autista. Los varones con SXF presentan gran timidez, evitando el contacto visual, son frecuentes las estereotipias y pueden darse episodios de agresividad ante situaciones inesperadas. En el caso de las mujeres el grado de afectación intelectual también suele ser menos evidente, el cociente intelectual suele ser leve o límite. Generalmente se han apreciado dificultades con las matemáticas, con la atención y algunas funciones ejecutivas<sup>18</sup>. El retraso en la adquisición del lenguaje es un rasgo típico del SXF en el que no hay diferencia entre hombres y mujeres<sup>19</sup>.

En 1991, se publicó una valoración clínica que permitía orientar el diagnóstico clínico de SXF mediante la valoración cuantitativa (*score*) de hallazgos clínicos típicos (Tabla 2). El resultado de la suma de estas puntuaciones proporciona un determinado grado de sospecha clínica: si el resultado es >16 el riesgo es alto, entre 10-16 es medio y bajo si es <10<sup>20</sup>.

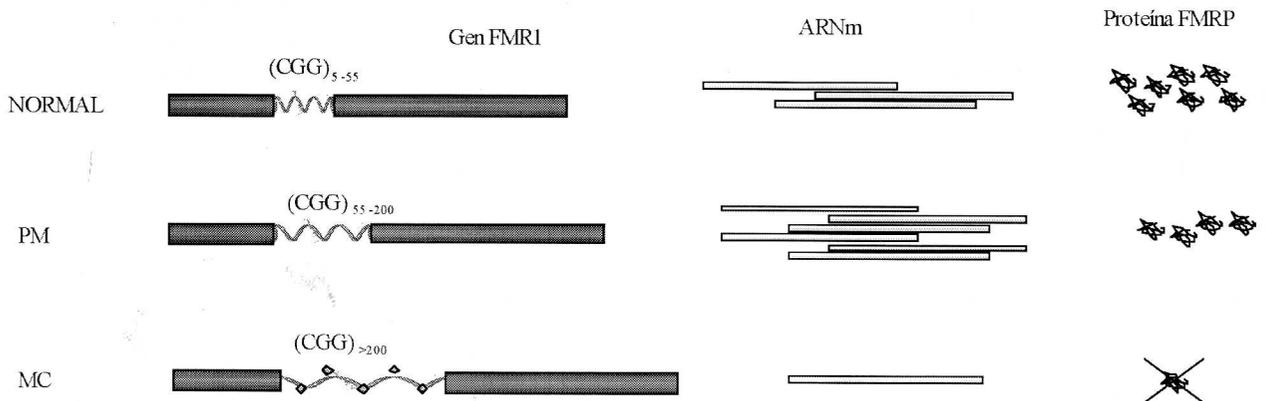
Recientemente se han descrito dos sub-fenotipos de aparición tardía relacionados con el SXF, ambos afectan a portadores/as de la PM. El primero de ellos es el **Fallo Ovárico Precoz (FOP)** que afecta a las mujeres<sup>21</sup>, de las que el 21% aproximadamente sufren un cese de la menstruación antes de los 40 años<sup>22</sup>. Hasta el momento no se conocen las causas del FOP, ya que no afecta a todas las portadoras de PM, no habiéndose descrito hasta la fecha ningún

caso de FOP en mujeres con MC<sup>23</sup>. El segundo fenotipo, descrito por primera vez en 2001, consistía en un desorden neurodegenerativo progresivo que aparecía en varones mayores de 50 años portadores de PM. Se denominó **Síndrome de Temblor-Ataxia asociado al SXF (FXTAS, Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome)**<sup>18</sup>. Este síndrome se caracteriza principalmente por ataxia y temblor, pero la mayoría de los pacientes presentan además dificultades para caminar y para coordinar los pasos, provocando caídas frecuentes. Los temblores afectan sobre todo a la mano dominante. La presencia de lesiones en la sustancia blanca del pedúnculo cerebeloso medio es un signo radiológico que hoy día se considera, junto con la presencia de PM en el gen *FMR1*, confirmatorio de FXTAS. Con menor frecuencia también aparecen signos de parkinsonismo, rigidez de extremidades superiores y alteraciones del tono muscular<sup>24</sup>. La prevalencia aproximada del FXTAS es de 1/3.000 varones en la población general, siendo una de las causas monogénicas más frecuentes de temblor y ataxia entre la población adulta<sup>25</sup>. Se cree que el aumento de ARNm en los pacientes con PM puede tener un efecto tóxico que provoca la formación de inclusiones intranucleares en el cerebro<sup>18</sup>.

**DIAGNÓSTICO**

Desde el descubrimiento del SXF, allá por el año 1969<sup>26</sup>, hasta la actualidad los

**Figura 1. Categorías alélicas del SXF**



En el caso de los individuos normales y los premutados (PM) la transcripción del gen *FMR1* es normal. Aunque en estos últimos se ha observado un exceso de ARNm y una producción de proteína FMRP ligeramente inferior que en el caso de los individuos normales. En los individuos con mutación completa (MC) debido a la hipermetilación (círculos) de la zona de las repeticiones no se produce proteína FMRP, causa principal del SXF.

métodos de estudio y los protocolos de laboratorio para su diagnóstico han variado mucho.

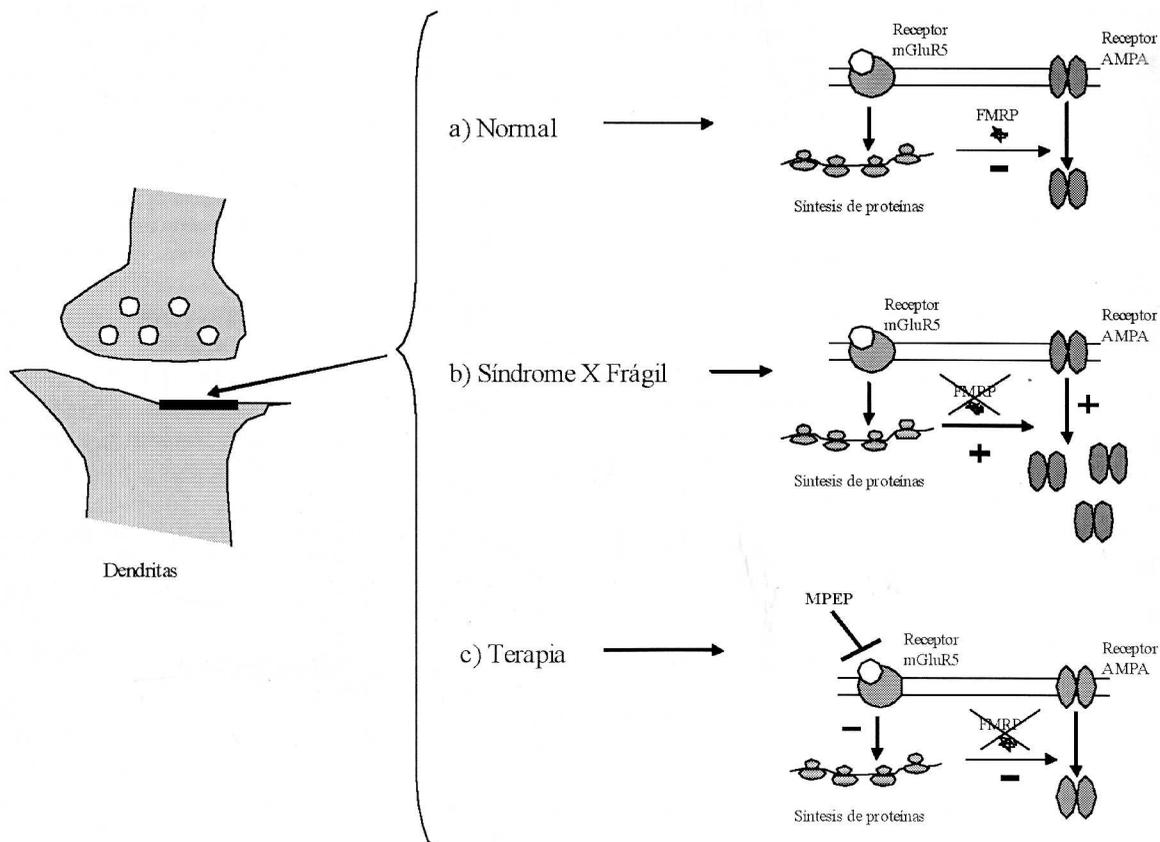
El cariotipo de sangre periférica fue el primer método de diagnóstico confirmatorio de SXF. De hecho, el nombre X Frágil proviene del hallazgo microscópico que aparecía en los cromosomas de los afectados y que consistía en un estrechamiento o rotura (fragilidad) en el extremo distal del brazo largo del cromosoma X (Xq27.3). Este "lugar frágil" aparecía en el 10-60% de los linfocitos sanguíneos estudiados en cada paciente<sup>26</sup>. Con el descubrimiento del gen *FMR1* en 1991, el diagnóstico citogenético se vio superado por el diagnóstico molecular<sup>2,4</sup>. En la actualidad, el diagnóstico del SXF se basa en el estudio del número de repeticiones CGG y el estado de metilación de la isla CpG adyacente al gen *FMR1*. Para ello se utilizan dos técnicas básicas, que son en este caso

complementarias: la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y el *Southern Blot* (hibridación directa con sonda marcada complementaria al gen *FMR1*)<sup>27</sup>. La PCR permite cuantificar el número de repeticiones CGG, siempre que no superen las 100-120. Tampoco nos informa del estado de metilación del gen *FMR1*. Sin embargo, al ser una metodología rápida, barata y cuantitativa, es muy útil para realizar un primer "despistaje" en los pacientes con sospecha clínica de SXF. El estudio molecular del SXF suele completarse con el *Southern Blot*, técnica que puede identificar cualquier tipo de alelo en *FMR1*, desde normal a MC, incluyendo los casos de mosaicismo, tanto de expansión como de metilación<sup>28</sup>. El *Southern Blot* también nos sirve para constatar el estado de metilación de los alelos estudiados. Se trata de una técnica más precisa

y más exacta pero también más larga y costosa<sup>29</sup>.

En 1995 se desarrolló un test inmunohistoquímico, rápido y mínimamente invasivo, para el diagnóstico del SXF. El test se basaba en la detección directa de la proteína FMRP en linfocitos de sangre periférica mediante anticuerpos específicos anti-FMRP<sup>30</sup>. Unos años después este test fue adaptado al estudio de raíces de cabello, tejido de origen ectodérmico, al igual que las neuronas, que permitía establecer correlación entre el nivel de expresión de FMRP con el grado de discapacidad intelectual, especialmente en mujeres<sup>31</sup>. Estas técnicas no permiten distinguir entre individuos normales y portadores de PM debido a que ambos expresan la proteína. Otro inconveniente de esta metodología es su escasa utilidad diagnóstica en mujeres, ya que uno de sus cromosomas permanece activo y se produce

**Figura 2. Modelo que propone la función de la proteína FMRP durante la sinapsis (Teoría del mwGluR).**



a) La estimulación de mGluR5 induce a la síntesis de proteínas que a su vez activan la internalización de los receptores AMPA, esenciales en la plasticidad celular. La proteína FMRP actúa como regulador negativo de la transcripción y reduciendo la internalización de los AMPA. b) En los individuos con SXF la falta de proteína FMRP produce un aumento de la entrada de AMPA en las neuronas. c) El control del receptor mGluR5 con MPEP permite un mecanismo alternativo de la regulación de la síntesis de proteínas, y como consecuencia una entrada controlada de los receptores AMPA.

proteína. En resumen, estos test inmunohistoquímicos son de gran utilidad para el despistaje de SXF en varones con RM de causa no aclarada<sup>32</sup>.

## TRATAMIENTO

La causa de las manifestaciones clínicas del SXF es la falta de proteína FMRP, que regula el funcionamiento de diversos genes que tienen un papel importante en el desarrollo neurocognitivo. En la actualidad se están realizando estudios que intentan identificar dianas terapéuticas que compensen de alguna manera la falta de proteína. Por el momento los fármacos que se utilizan son principalmente sintomáticos y tratan de mejorar, en la medida de lo posible, la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares. Suelen ir dirigidos a mejorar los problemas de comportamiento y la interacción social del paciente (hiperactividad, agresividad, insomnio, convulsiones, ansiedad y conductas obsesivas). No hay que olvidar la instauración precoz de una intervención educativa adecuada, individualizada, y dirigida a mejorar la capacidad de aprendizaje (logopedia, terapia ocupacional, etc.).

Las perspectivas de futuro en la búsqueda de tratamientos curativos se basa en estudios con modelos animales que no producen la proteína FMRP (ratones *knockout*), y que han demostrado que existen sustancias que proporcionan una vía de regulación alternativa a la proteína FMRP. Una de estas sustancias es el MPEP (*2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine hydrochloride*) que actúa como antagonista de los receptores mGluR<sup>13,15,16</sup> (Figura 2).

## BIBLIOGRAFÍA

- CRAWFORD DC, ACUNA JM, SHERMAN SL. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genetics in Medicine* 2001; 3:359-371.
- VERKERK AJ, PIERETTI M, STCLIFFE F, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65:905-914.
- SUTCLIFFE JS, NELSON DL, ZHANG F, et al. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1992; 1:397-400.
- FU Y, KUHL D, PIZZUTI A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetics instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67:1047-1058.
- NOLIN SL, GLICKSMAN A, HOUCK GE, et al. Mosaicism in fragile X affected males. *Am J Med Genet* 1994; 51:509-512.
- GEDEON AK, BAKER E, ROBINSON H, et al. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. *Nat Genet* 1992; 1:341-344.
- DE BOULLE K, et al. A point mutation in the FMR1 gene associated with fragile X mental retardation. *Nat Genet* 1993; 3:31-35.
- WANG YC, LIN ML, LIN SJ, et al. Novel point mutation within intron 10 of FMR-1 gene causing fragile X syndrome. *Hum Mutat* 1997; 10:393-399.
- BAKKER CE, DE DIEGO OTERO Y, BONTEKOE C, et al. Immunocytochemical and biochemical characterization of FMRP, FXR1P, and FXR2P in the mouse. *Exp Cell Res* 2000; 258:162-170.
- SIOMI H, SIOMI MC, NUSSBAUM RL, et al. The protein product of the fragile X gene, FMR1, has characteristics of an RNA-binding protein. *Cell* 1993; 74:291-298.
- SCHAEFFER C, BARDONI B, MANDL JL, et al. The fragile X mental retardation protein binds specifically to its mRNA via a purine quartet motif. *EMBO J* 2001; 20:4803-4813.
- D' HULST C, DE GEEST N, REEVE SP, et al. Decreased expression of the GABA(A) receptor in fragile X syndrome. *Brain Res* 2006; 1121:238-245.
- Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004; 27:37-377.
- NAKAMOTO M, NALAVADI V, EPSTEIN MP, et al. Fragile X mental retardation protein deficiency leads to excessive mGluR5-dependent internalization of AMPA receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:15537-15542.
- HUBER KM, GALLAGHER SM, WARREN ST, et al. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:7746-7750.
- OOSTRA B AND WILLEMSSEN R. FMR1: A gene with three faces. *Biochim Biophys Acta* 2009.
- FERRANDO MT, BANUS P, LOPEZ G. Aspectos cognitivos y del lenguaje en niños con síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2003; 36:137-142.
- HAGERMAN RJ, LEEHEY M, HEINRICHS W, et al. Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57:127-130.
- FERRANDO MT, BANUS P, LOPEZ G. Aspectos cognitivos en niñas con síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1):S53-S57.
- HAGERMAN RJ, AMIRI K, CRONISTER A. Fragile X check list. *Am J Med Genet* 1991; 38:283-287.
- MURRAY A, WEBB J, GRIMLEY S, et al. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998; 35:637-640.
- SHERMAN SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97:189-194.
- TEJADA I. Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familiares y profesionales. Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético (GIRMOGEN) y Federación Española el Síndrome X Frágil. Ed. Real Patronato sobre Discapacidad. Madrid, 2006.
- HAGERMAN PJ AND HAGERMAN RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:25-30.
- JACQUEMONT S, FARZIN F, HALL D, et al. Aging in individuals with the FMR1 mutation. *Am J Ment Retard* 2004; 109:154-64.
- LUBS HA. A marker X chromosome. *Am J Med Genet* 1969; 21:231-244.
- ROUSSEAU F, HEITZ D, BIANCALANA V, et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *New Engl J Med* 1991; 325:1673-1681.
- RAMOS FJ, EUPNU DL, FINUCANE B, Pfender EG. Direct DNA testing for fragile-X syndrome. *Am J Dis Child* 1993;147:1231-1235.
- MILA M, KRUYER H, GLOVER G, et al. Molecular analysis of the (CGG)<sub>n</sub> expansion in the FMR1 gene in 59 Spanish fragile X syndrome families. *Hum Genet* 1994; 4:395-400.
- WILLEMSSEN R, MOHKAMSING S, DE VRIES B, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. *Lancet* 1995; 345:1147-1148.
- WILLEMSSEN R, ANAR B, DE DIEGO Y, et al. Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J Hum Genet* 1999; 65:98-103.
- RAMOS FJ AND WILLEMSSEN R. Diagnosis of the fragile X syndrome by the analysis of FMRP expression in blood and hair roots. *Arch Pediatr* 2003; 10:401-402.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a la ayuda del Gobierno de Aragón a nuestro Grupo de Investigación Consolidado (Ref. B20). M<sup>o</sup> Concepción Gil-Rodríguez y Juan Carlos de Karam disfrutaron de becas de Formación del Personal Investigador del Gobierno de Aragón (Refs.# B120/2006 y B074/08B respectivamente).

# GENÉTICA MOLECULAR DE LA DEFICIENCIA DE HMG-CoA LIASA EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

## MOLECULAR GENETICS OF HMG-CoA LYASE DEFICIENCY IN SPANISH POPULATION

Beatriz Puisac Uriol<sup>(1)</sup>, María Arnedo Muñoz<sup>(1)</sup>, M<sup>a</sup> Concepción Gil-Rodríguez<sup>(1)</sup>, M<sup>a</sup> Pilar Ribate Molina<sup>(1)</sup>, Juan Carlos De Karam<sup>(1)</sup>, Feliciano J. Ramos Fuentes<sup>(2)</sup>, Juan Pié Juste<sup>(1)</sup>.

1. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de Farmacología-Fisiología y de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" c/ Domingo Miral s/n, Zaragoza, E-50009, España.

### RESUMEN

La aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (MIM 246450) es un error innato del metabolismo transmitido por herencia autosómica recesiva que suele manifestarse en el primer año de vida. Está causada por mutaciones en el gen *HMGCL*, que codifica la enzima HMG-CoA liasa humana (HL). La HL es una proteína mitocondrial que cataliza el último paso de la cetogénesis y del catabolismo de la leucina. Clínicamente, la enfermedad suele debutar en forma de episodios agudos con acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetonémica y un patrón característico de ácidos orgánicos en orina. Hasta la fecha, se han diagnosticado genéticamente más de 100 pacientes de esta enfermedad, que tiene una especial incidencia en Arabia Saudita y en la Península Ibérica. En este trabajo revisamos el estudio molecular del gen *HMGCL* en 18 pacientes españoles. Aunque se han encontrado ocho mutaciones diferentes, destacan por su alta incidencia en España las mutaciones c.109G>T y la c.504\_505delCT con un 58% y un 16,6% de frecuencia alélica respectivamente. Las relaciones genotipo-fenotipo son difíciles de establecer porque la evolución de la deficiencia parece más relacionada con las causas que generan hipoglucemia (ayuno y enfermedades intercurrentes) que con un particular genotipo.

### PALABRAS CLAVE:

Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, deficiencia HMG-CoA liasa, mutaciones, cetogénesis.

### SUMMARY

3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria (MIM 246450) is an inborn error of metabolism transmitted by autosomal recessive inheritance, that usually appears within the first year of life. The causes of this aciduria are mutations in the *HMGCL* gene encoding for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL). HL is a mitochondrial enzyme that catalyzes the last step of ketogenesis and leucine catabolism. Clinically, the disease appears in acute episodes with metabolic acidosis, hypoketotic hypoglycaemia and a characteristic pattern of organic acids in urine. To date more than 100 patients have been diagnosed genetically, with special incidence in Saudi Arabia and the Iberian Peninsula. In this work we review the molecular study of *HMGCL* gene in 18 Spanish patients. Although we have found 8 different mutations, the mutations c.109G>T and c.504\_505delCT stand out as the most incidence in Spain, with 58% and 16,6% allelic frequency respectively. The genotype-phenotype correlation is difficult to establish since the evolution of deficiency seems more related to the causes of hypoglycaemia (fasting and interrecurrent diseases) than with a particular genotype.

### KEY WORDS:

3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria, HMG-CoA lyase deficiency, mutations, ketogenesis.

**INTRODUCCIÓN**

La aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (MIM 246450) es un error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva que usualmente aparece en el periodo neonatal o en la infancia. Fue descrito por primera vez en el año 1976 por Faull y col' y se incluye dentro de las 29 enfermedades genéticas que el *American College of Medical Genetics* (ACMG) y el *Health Council of the Netherlands* recomiendan que sean diagnosticadas al existir un tratamiento efectivo para ellas. La enfermedad está causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa humana (HMG-CoA liasa, HL, EC 4.1.3.4), que es clave en el metabolismo de los lípidos y del aminoácido leucina. Esta enzima cataliza la ruptura del HMG-CoA en acetil-CoA y acetoace-

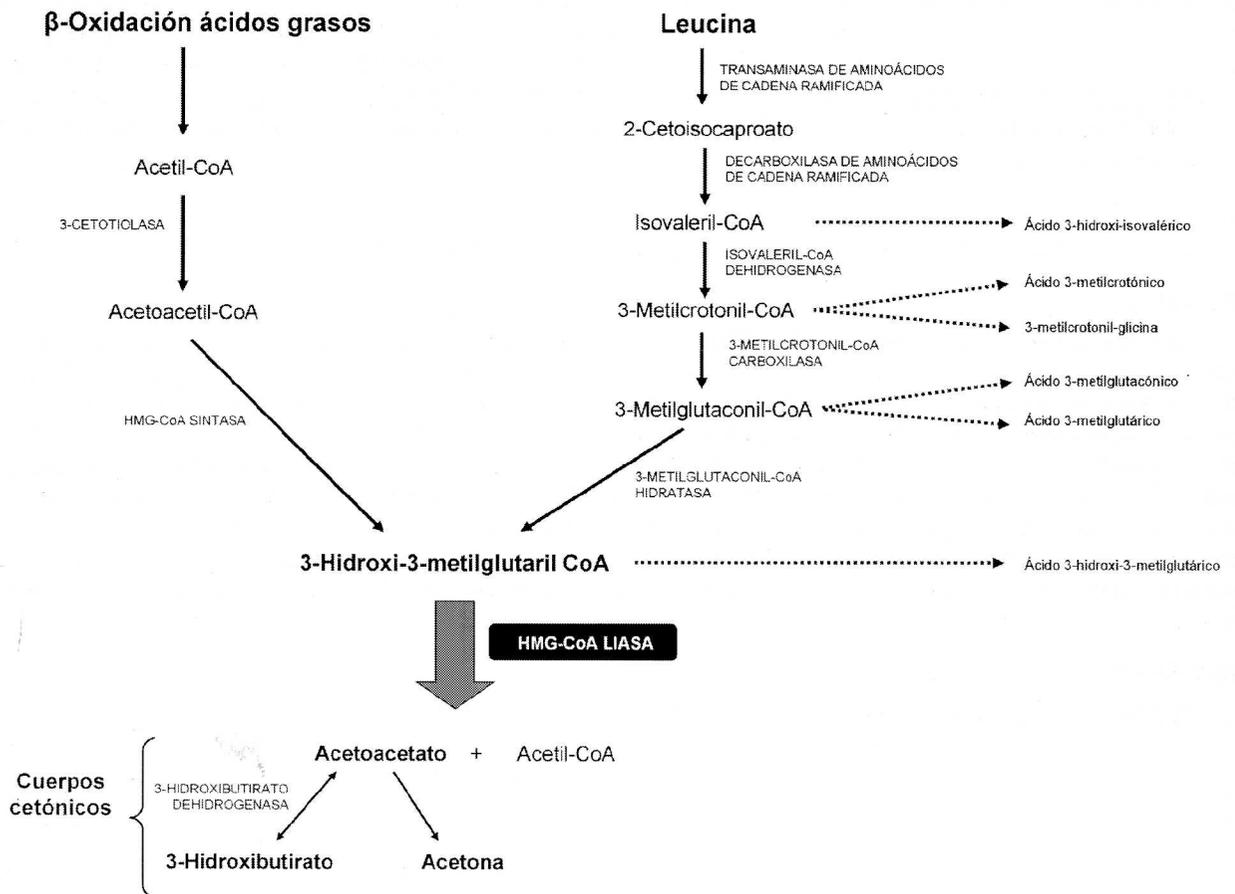
tato, que es el paso final común de la cetogénesis y del catabolismo de la leucina (Fig. 1). Los pacientes con esta deficiencia sufren por un lado, las consecuencias de carecer de cuerpos cetónicos como fuente alternativa de energía a la glucosa y por otro, la acumulación de metabolitos tóxicos intermediarios del catabolismo de la leucina. La enfermedad es especialmente grave en niños, donde en situaciones de ayuno o de máxima utilización de glucosa, es decisivo el consumo de estos cuerpos cetónicos como sustrato alternativo de energía.

La deficiencia de HL es una enfermedad rara, con una incidencia <1/100000 nacidos vivos, aunque ésta podría ser mayor al incluirse, a veces, dentro del Síndrome de Muerte Súbita del Recién Nacido. Se han descrito al menos tres

países con una mayor incidencia de la enfermedad: Arabia Saudita donde ha resultado ser la aciduria orgánica más frecuente<sup>2</sup> y los de la Península Ibérica<sup>3</sup>, España y Portugal.

El fallo de la enzima está causado por mutaciones en el gen *HMGCL*, y hasta la fecha, se han diagnosticado molecularmente algo más de 100 pacientes en todo el mundo. Hay dos mutaciones que destacan por su alta frecuencia: la c.122G>A y la c.109G>T, aunque en general hay una gran heterogeneidad alélica. Nuestro grupo ha sido uno de los que más ha contribuido al estudio de esta enzima y de su deficiencia. En este trabajo se resumen los aspectos fundamentales de la enfermedad y se analizan las mutaciones encontradas en pacientes españoles.

**Figura 1**



**Vías metabólicas convergentes de la síntesis de cuerpos cetónicos y del catabolismo de la leucina.** La HMG-CoA liasa juega un papel clave en la producción de cuerpos cetónicos y la degradación de la leucina. Su fallo causa la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica. A la derecha del esquema, aparecen los ácidos orgánicos que se acumulan como resultado de la deficiencia de la HL.

## CLÍNICA

La aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica es una enfermedad que suele aparecer en la primera infancia con un comienzo de distribución bimodal, en el que un 30% de los casos debutan entre los 2 y 5 días de vida, y un 60% entre los 3 y los 11 meses de edad. Sin embargo, se han descrito cuatro pacientes donde la primera manifestación apareció en la pubertad<sup>4,6</sup> y también uno que debutó en edad adulta<sup>7</sup>.

Habitualmente la deficiencia comienza en forma de crisis agudas, con manifestaciones que incluyen vómitos y diarrea, acompañadas a veces de deshidratación, hipotonía, hipotermia, respiración alterada y letargia (Tabla 1). En algunos casos el cuadro da lugar a una situación de coma que puede tener un desenlace fatal<sup>8</sup>. Aunque las complicaciones crónicas no son frecuentes, algunos órganos como cerebro, pán-

creas, hígado y corazón resultan especialmente afectados (Tabla 1). Se han descrito casos de hepatomegalia<sup>9</sup>, pancreatitis<sup>10,11</sup>, cardiomiopatía dilatada con arritmia<sup>12</sup>, macrocefalia<sup>13</sup> y microcefalia<sup>14</sup>. Lo más frecuente entre las alteraciones neurológicas han sido las anomalías de la materia blanca detectadas por RMN<sup>15-17</sup>, pero también se han descrito la afectación del tracto corticoespinal y del núcleo dentado<sup>18</sup>.

Los datos de laboratorio que más destacan son la acidosis metabólica y la hipoglucemia hipocetonémica (Tabla 1). La hipoglucemia se explica por ayuno u otra enfermedad intercurrente, mientras que la hipocetonemia muestra la incapacidad de estos pacientes para sintetizar cuerpos cetónicos. Estos hallazgos también se justifican por la deficiente función de la piruvato-carboxilasa, enzima clave de la gluconeogénesis. La inhibición o no activación de esta enzi-

ma estaría probablemente generada por el exceso de HMG-CoA y los bajos niveles de acetil-CoA que acompañan a la deficiencia de HL<sup>19</sup>.

La acidosis metabólica y la aciduria, se producen al no poder eliminarse adecuadamente los ácidos derivados del catabolismo de la leucina: 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 3-hidroxi-3-metilglutárico.

En algunas ocasiones, los pacientes cursan con aumento de la bilirrubina, de las transaminasas hepáticas y del tiempo de protrombina. También se ha comunicado la aparición de hiperamonemia, relacionada con el aumento de la proteólisis por carencia de cuerpos cetónicos

La mayoría de los pacientes españoles estudiados debutaron el primer año de vida, exceptuando uno que lo hizo en la adolescencia. Dos de ellos fallecieron en los primeros días de vida. En todos los casos inicialmente hubo una crisis aguda con hipoglucemia hipocetonémica y acidosis metabólica. Las complicaciones más frecuentes fueron la hepatomegalia y/o la elevación de las transaminasas. En tres de los casos, se observaron alteraciones neurológicas e incluso en uno de ellos, alteraciones en la materia blanca.

## DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar esta deficiencia en niños que cursan con hipoglucemia, hipocetonemia y acidosis metabólica. El diagnóstico preliminar se realiza a partir del patrón de ácidos orgánicos en orina, con altos niveles de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, de 3-hidroxi-isovalérico, de 3-metilglutárico y de 3-metilglutacónico (tabla 1). El metabolito característico de esta enfermedad es el ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, pero también puede aparecer en la deficiencia de la carbamil fosfato sintetasa o en la enfermedad de Leigh-like. Para confirmar el diagnóstico, deberá medirse la actividad de la enzima en fibroblastos, leucocitos o en biopsia de hígado del paciente. En el diagnóstico prenatal se utiliza tanto el patrón de ácidos orgánicos en orina, como la medida de la actividad de la HL en cultivos de amnioci-

**TABLA 1. HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO DE LA DEFICIENCIA DE HMG-COA LIASA**

<b>Manifestaciones clínicas del cuadro agudo</b>	
Vómitos	Frecuentes si el cuadro progresa
Diarrea	Frecuentes si el cuadro progresa
Hipotonía	Frecuentes si el cuadro progresa
Hipotermia	Frecuentes si el cuadro progresa
Letargia	Frecuentes si el cuadro progresa
Respiración alterada	Frecuentes si el cuadro progresa
Coma	Frecuentes si el cuadro progresa
<b>Datos de Laboratorio</b>	
<i>Bioquímica general</i>	
Acidosis metabólica	Siempre presente
Hipoglucemia	Siempre presente
Hipocetonemia	Siempre presente
Cetonuria	Ausente
Hiperamonemia	Elevada frecuentemente
Transaminasas hepáticas	Elevadas frecuentemente
Bilirrubina	Elevada en algunos casos
Tiempo protrombina	Elevado en algunos casos
<i>Ácidos orgánicos</i>	
3-hidroxi-3-metilglutárico	Elevado muy frecuentemente
3-metilglutárico	Elevado frecuentemente
3-metilglutacónico	Elevado a veces
3-hidroxi-isovalérico	Elevado a veces
<i>Ensayo de actividad de HL</i>	Menos del 5%
<b>Órganos afectados</b>	
Cerebro	Macro o Microcefalia (poco frecuente) Alteraciones de la materia blanca (frecuente) Epilepsia (poco frecuente) Infarto cerebral (poco frecuente)
Páncreas	Pancreatitis aguda (poco frecuente)
Hígado	Hepatomegalia (muy frecuente)
Corazón	Cardiomiopatía dilatada con arritmia (poco frecuente)

tos o vellosidades coriónicas. El estudio molecular de las mutaciones en el gen *HMGCL*, incluyendo las posibles alteraciones a nivel del mRNA, ayuda a completar el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

Esta enfermedad resulta fatal en el 20% de los casos, aunque las crisis suelen desaparecer después de la infancia y con el apoyo adecuado los pacientes evolucionan normalmente. El tratamiento es sintomático durante los episodios agudos, corrigiéndose la acidosis y la hipoglucemia. A largo plazo, se recomienda una dieta restrictiva en proteínas y grasas, para reducir la formación de metabolitos tóxicos. Es fundamental evitar situaciones de estrés metabólico, como hipoglucemias o infecciones recurrentes. La suplementación con L-carnitina ha resultado beneficiosa, al facilitar la excreción de metabolitos tóxicos.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA ENZIMA HL

La proteína HMG-CoA liasa humana (HL) es una enzima que cataliza de manera irreversible la ruptura del 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) en acetoacetato y acetil-CoA. Esta enzima se expresa en casi todos los tejidos estudiados, pero predomina en los cetogénicos como hígado, riñón e intestino<sup>20</sup>.

Se han descrito dos isoformas de la enzima codificadas por el mismo gen una mitocondrial y otra peroxisomal. La isoforma mitocondrial contiene un péptido líder de 27 aminoácidos en el extremo N-terminal, que la dirige hacia la mitocondria. Una vez allí, se corta el péptido líder y se libera la proteína madura de 298 aminoácidos y un peso molecular de 31,5 kDa. La isoforma peroxisomal se compone de 325 aminoácidos y tiene un peso molecular de 34,1 kDa, está dirigida a este orgánulo por el tripéptido señal CKL situado en el extremo C-terminal. Aunque esta isoforma peroxisomal tiene actividad liasa semejante a la mitocondrial, la función dentro de los peroxisomas se desconoce. Probablemente está relacionada con la síntesis de colesterol o con la degradación de ácidos grasos de cadena larga<sup>21</sup>.

La forma catalíticamente activa es un homodímero formado por dos monómeros idénticos unidos entre sí por un puente disulfuro<sup>22</sup>. Se ha propuesto que la dimerización actuaría como un mecanismo de regulación negativa, pues la enzima es más activa en forma de monómero que de dímero<sup>22</sup>.

La HMG-CoA liasa requiere para su actividad de la presencia de un catión divalente como el Mg<sup>+2</sup> o el Mn<sup>+2</sup>. Se cree que este ión forma un complejo ternario con la enzima y el sustrato. En el año 2003 se propuso el primer modelo tridimensional de la HL humana<sup>23</sup> que fue confirmado posteriormente con su cristalización<sup>24</sup>. La enzima tiene forma de TIM barrel ( $\beta\alpha$ )<sub>8</sub>, con 9 láminas beta y 12 hélices alfa<sup>24</sup>. El extremo N-terminal de este barril está ocluido, por lo que el sustrato debe acceder al sitio activo a través del extremo C-terminal. La estructura permite explicar el papel de residuos que habían sido reconocidos como importantes (His233, His235, Asp42 y Asn275) y que participan en la coordinación octaédrica del catión activador. Sin embargo, aunque se consideraba a la Cys323 fundamental en la unión covalente del dímero, la estructura cristalizada no sustenta su implicación en la formación del puente disulfuro.

En el diagnóstico molecular de los pacientes, el conocimiento de la estructura de la proteína ha resultado muy útil, para interpretar el efecto de las mutaciones sobre la actividad de la enzima.

## CARACTERÍSTICAS DEL GEN *HMGCL*

En el año 1995 Wang y col. anunciaron el aislamiento de clones humanos de la HL y la primera descripción de la estructura genómica del gen *HMGCL*<sup>25</sup>. Este gen (*Nº Accession* NT\_004610.17) se localiza en el brazo corto distal del cromosoma uno, en la posición 1p36.1-p35 y está formado por nueve exones y ocho intrones. La estructura del gen en ratón y humanos está bastante conservada y la posición de los sitios de empalme intrón-exón son idénticos. Las medidas de los exones en el gen humano varían entre las 64 pb del exón 6 hasta las 678 pb del exón 9. El tamaño de los intrones oscila entre 0.6 y 3.4 Kb<sup>26</sup>. La

región 5'UTR (*UnTranslated Region*) presenta elementos característicos de un gen *housekeeping*, así como la presencia de una isla CpG que contiene los sitios de unión para el factor de transcripción Sp1.

El gen *HMGCL* está presente tanto en organismos eucariotas como procariotas y su mRNA (NM\_000191.1) tiene un tamaño de 1,6 kb. Este gen tiene un *splicing* fisiológico que produce tres variantes, una con todos los exones que codifica la proteína activa y otras dos con delección de los exones 5 y 6 y delección de los exones 5, 6 y 7 que codifican proteínas inactivas<sup>11,27</sup>. Estas dos últimas, aparecen en tejidos como corazón, cerebro y músculo esquelético de bajo potencial cetogénico<sup>27</sup>.

## MUTACIONES DEL GEN *HMGCL* EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Aunque la deficiencia de HMG-CoA liasa fue descrita en el año 1976, hasta el año 1993 no se consiguió clonar el cDNA de la enzima y realizar el primer diagnóstico molecular<sup>28</sup>. Desde entonces, se han diagnosticado a nivel genético unos 100 pacientes con 48 variantes alélicas distintas<sup>3,29</sup>. Aunque hay estudios de la enfermedad realizados en diversos países, destacan por su alta incidencia de mutaciones, los de Arabia Saudita<sup>2</sup>, Portugal<sup>32</sup> y España<sup>3</sup>.

En la población española se han diagnosticado a nivel molecular 18 pacientes con 8 mutaciones diferentes, por lo que se puede hablar de una cierta heterogeneidad alélica. Exceptuando las mutaciones c.109G>T y c.504\_505delCT, que han sido encontradas en otros países del área mediterránea<sup>30-33</sup>, y la c.202\_207delCT, descrita en dos pacientes acadianos franco canadienses<sup>28</sup>, las otras cinco mutaciones sólo se han caracterizado en población española. De las ocho mutaciones halladas, tres son *missense*, dos *nonsense*, dos pequeñas delecciones y la última es una mutación intrónica (tabla 2 y Fig. 2). Las dos más frecuentes han resultado ser la c.109G>T y la c.504\_505delCT.

### Mutación c.109G>T (p.E37X)

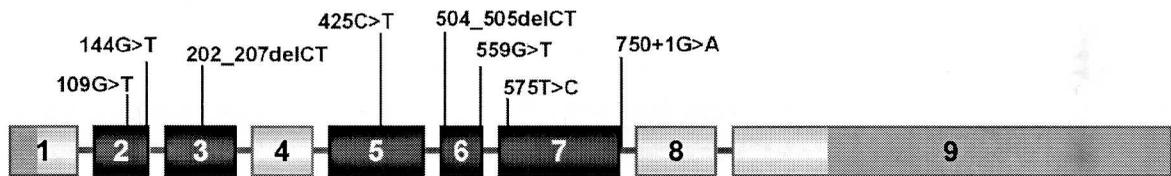
Es la segunda en frecuencia a nivel mundial y la más frecuente en población

**TABLA 2. VARIANTES ALEICAS DEL GEN HMGCL ENCONTRADAS EN PACIENTES ESPAÑOLES**

Variantes alélicas	Exón/ Intrón	Cambio de mRNA	Cambio aminoácido	Frecuencia alélica		Referencias
				en España	Alelos mutados	
c.109G>T	2	Delección exón 2, delección exón 2-3	p.E37X	58,33%	25 (1ht)	[30-33,3]
c.144G>T	2	Delección exón 2	p.K48N	2,77%	1 (1ht)	[34]
c.202_207delCT	3	-	p.S69CfsX11	5,55%	2	[28,3]
c.425C>T	5	-	p.S142F	2,77%	1 (1ht)	[3]
c.504_505delCT	6	Delección exón 6, delección exón 5-6	p.S169LfsX8	16,66%	6 (4 ht)	[35,32,3]
c.559G>T	6	-	p.E187X	2,77%	1 (1ht)	[3]
c.575T>C	7	-	p.F192S	5,55%	2	[3]
750+1G>A	7	-	r.spl?	5,55%	2 (2 ht)	[3]

El número del cDNA está basado en referencia a la secuencia del GenBank NM\_000191.2; +1 corresponde a la A del codón de inicio de transcripción ATG; ht, heterocigotos.

**Figura 2**



**Esquema general del gen HMGCL con las mutaciones encontradas en la población española.**

española (58% frecuencia alélica). De los 18 pacientes diagnosticados en este país, 10 resultaron homocigotos para esta mutación y 1 heterocigoto. En Portugal esta mutación apareció en el 100% de los pacientes estudiados. Ha sido denominada mutación Mediterránea, porque se ha encontrado sobretodo en pacientes del área del sur de Europa y del Magreb<sup>3, 30-33</sup>. Se ha propuesto que esta mutación podría haber llegado a la Península Ibérica desde el Magreb en la invasión árabe del siglo VIII<sup>32</sup>. Sin embargo, para confirmar esto, o si la mutación tiene su origen en la propia Península Ibérica, son necesarios más estudios.

La mutación c.109G>T se sitúa en el exón 2 del gen *HMGCL* y da lugar a la aparición de un codón *stop*, el E37X. Como consecuencia de esta mutación se genera un *splicing* aberrante con tres transcritos (Fig. 3a). Uno del tamaño esperado, con un codón de *stop* prematuro en el aminoácido 37 y que da lugar a una proteína truncada afuncional. Otro con delección del exón 2, que produce la pérdida de 7 aminoácidos del péptido líder y de los 21 primeros de la proteína madura. Se pierde además un residuo fundamental, la Asp42, que justifica la pérdida de actividad de la enzima. El últi-

mo transcrito contiene la delección de los exones 2 y 3 y es también afuncional, además de muy minoritario (Fig. 3a). Para explicar el origen de estas variantes aberrantes se ha sugerido que esta mutación, localizada en medio de una secuencia rica de bases púricas, hace desaparecer a un *Exonic Splicing Enhancer* (ESE)<sup>30</sup>. Los ESE son secuencias reguladoras del *splicing* que se encuentran incluidas dentro de las secuencias codificantes del gen. El fallo de los ESEs puede provocar la falta de definición del exón que los contiene y la exclusión de éste en el proceso del *splicing*.

#### **Mutación c.504\_505delCT**

Aunque sólo se ha descrito en la Península Ibérica, esta mutación es la tercera a nivel mundial. La frecuencia alélica en los pacientes españoles es del 16,6%, pero también ha sido descrita en dos pacientes heterocigotos portugueses y en otro brasileño de origen portugués<sup>6,32</sup>.

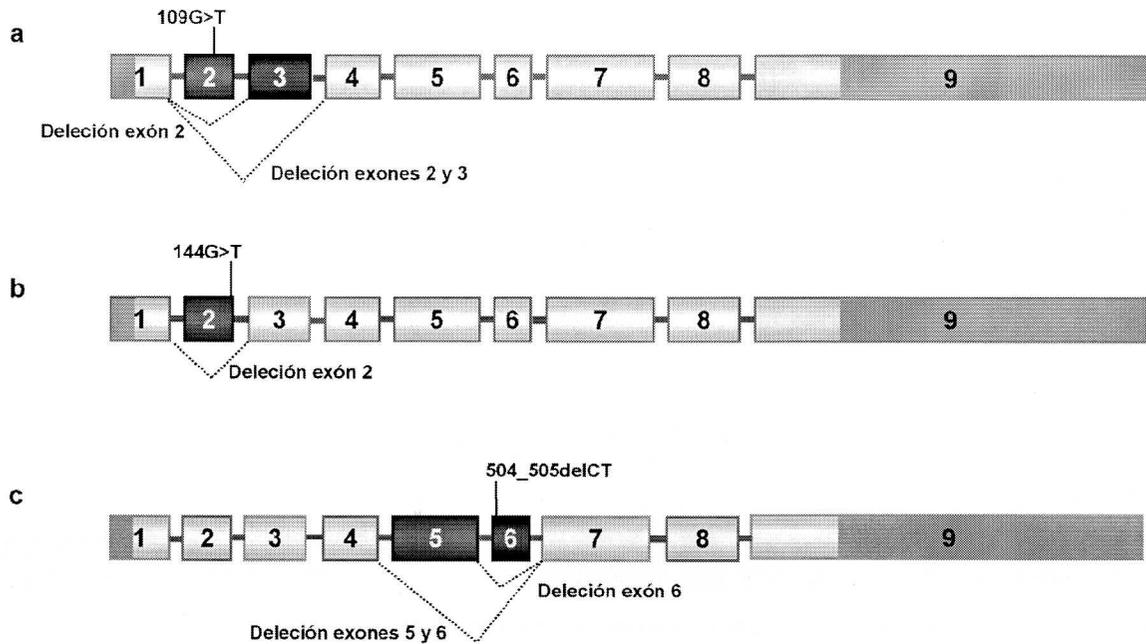
La mutación consiste en la delección de las bases 7 y 8 (CT) del exón 6 que genera un *splicing* aberrante con tres transcritos diferentes (Fig.3c). El principal tiene delecionadas las dos bases comentadas y da lugar a la ruptura del marco de lectura y a una proteína trun-

cada y afuncional. Se produce también un segundo transcrito con delección completa del exón 6 y pérdida del marco de lectura. Se ha sugerido que la delección de las bases CT podría afectar a la interacción entre la snRNPs (*small nuclear ribonucleoproteins*) y el exón 6, impidiendo el reconocimiento de las zonas de corte y, como consecuencia, su exclusión<sup>35</sup>. El tercer transcrito da lugar a la delección de los exones 5 y 6, y ha sido descrito previamente como una variante fisiológica del gen *HMGCL*, sin embargo, en este caso, su porcentaje parece mucho mayor que el observado en condiciones fisiológicas. Los experimentos de clonaje y expresión de este transcrito muestran que se genera una proteína afuncional con pérdida de algunos de los aminoácidos catalíticos fundamentales. Se ha propuesto que en condiciones fisiológicas esta variante podría estar regulando negativamente la producción de la proteína<sup>27</sup>.

#### **Otras mutaciones**

Se han localizado también en pacientes españoles otras dos mutaciones de *splicing*: la c.144G>T y la c.750+1G>A. La primera se sitúa en la última base del exón 2 y afecta a la secuencia consenso 5' produciendo la pérdida de este exón

Figura 3



**Esquema del gen HMGCL con las mutaciones de splicing halladas en los pacientes españoles.**

- a. La mutación c.109G>T produce dos *splicings* aberrantes, uno con delección del exón 2 y otro con delección de los exones 2 y 3.
- b. La mutación c.144G>T produce un *splicing* aberrante con delección del exón 2.
- c. La mutación c.504\_505delCT produce dos *splicings* aberrantes, uno con delección del exón 6 y otro con delección de los exones 5 y 6. La variante con delección de los exones 5 y 6 aparece también en individuos normales pero en mucha menor cantidad.

(Fig. 3b). La segunda es la mutación intrónica c.750+1G>A, que muy probablemente afecta al *splicing* por situarse en la primera base consenso del intrón, pero al haber fallecido el paciente no ha podido ser estudiada.

Se han descrito también tres mutaciones missense en pacientes españoles: la c.425C>T (p.S142F), la c.575T>C (p.F192S) y la c.144G>T (p.K48N). Curiosamente, la expresión de las proteínas mutadas en modelos bacterianos, ha mostrado una pérdida de actividad de la enzima superior al 95%<sup>3</sup>. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros grupos<sup>34,36</sup> y sugieren que la enfermedad sólo aparece cuando el genotipo es muy grave<sup>3</sup>.

**RELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO**

Las relaciones genotipo-fenotipo son difíciles de establecer porque la evolución de la deficiencia parece más relacionada con las causas que generan hipoglucemia (ayuno y enfermedades

intercurrentes) que con un particular genotipo. Un buen grupo de estudio ha sido el de pacientes con mutación Mediterránea, todos ellos con la misma base genética y sin embargo cursos evolutivos muy diferentes. Ha habido pacientes desde casi asintomáticos a otros que han fallecido por la deficiencia.

Un hallazgo interesante y repetido es que todas las mutaciones *missense* de esta enfermedad producen una disminución de la actividad de la enzima superior al 95%. Como es sabido este tipo de mutaciones suelen generar fenotipos leves. El hecho de que en este caso no sea así, indica que probablemente la enfermedad sólo aparece en genotipos muy graves y que una afectación parcial de la enzima puede ser compatible con una función normal.

**CONCLUSIONES**

Aunque estamos ante una enfermedad rara de muy baja frecuencia, España junto con Portugal y Arabia Saudita, es

uno de los tres países en donde más pacientes se han diagnosticado con esta deficiencia. El médico debe sospechar la enfermedad cuando encuentre un niño con un cuadro de hipoglucemia hipocetósica y acidosis. El estudio molecular de los pacientes españoles ha permitido localizar las mutaciones más frecuentes de nuestra población. Hoy podemos recomendar la búsqueda selectiva de la mutación Mediterránea (c.109G>T) y de la c.504\_505delCT, que en conjunto suponen el 75% de las mutaciones caracterizadas en España.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. FAULL KF, BOLTON PD, HALPERN B, HAMMOND J, DANKS DM. The urinary organic acid profile associated with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Clin Chim Acta* 1976; 73:553-559.
2. OZAND PT, DEVOL EB, GASCON GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *J Child Neurol* 1992; 7 Suppl:S4-11.

3. MENAO S, LOPEZ-VINAS E, MIR C *et al*. Ten novel HMGCL mutations in 24 patients of different origin with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Hum Mutat* 2009; 30:E520-529.
4. SWEETMAN L, WILLIAM JC, SCHREIV-ER CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease; in: Graw-Hill NYM (ed), 1995, vol I, pp.
5. BISCHOF F, NAGELE T, WANDERS RJ, TREFZ FK, MELMS A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2004; 56:727-730.
6. VARGAS CR, SITTA A, SCHMITT G *et al*. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. *J Inherit Metab Dis* 2007.
7. REIMAO S, MORGADO C, ALMEIDA IT, SILVA M, REAL HC, CAMPOS J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis* 2009.
8. WYSOCKI SJ, HAHNEL R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase deficiency: a review. *J Inherit Metab Dis* 1986; 9:225-233.
9. URGANCI N, ARAPOGLU M, EVRUKU M, AYDIN A. A rare cause of hepatomegaly: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-a lyase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:339-341.
10. WILSON WG, CASS MB, SOVIK O, GIBSON KM, SWEETMAN L. A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984; 142:289-291.
11. MUROI J, YORIFUJI T, UEMATSU A, NAKAHATA T. Cerebral infarction and pancreatitis: possible complications of patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23:636-637.
12. GIBSON KM, CASSIDY SB, SEAVER LH *et al*. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17:291-294.
13. STACEY TE, DE SOUSA C, TRACEY BM *et al*. Dizygotic twins with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria; unusual presentation, family studies and dietary management. *Eur J Pediatr* 1985; 144:177-181.
14. LISSON G, LEUPOLD D, BECHINGER D, WALLESCHE C. CT findings in a case of deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase. *Neuroradiology* 1981; 22:99-101.
15. ZAFEIRIOU DI, VARGIAMI E, MAYAPETEK E, AUGOUSTIDOU-SAVVOPOULOU P, MITCHELL GA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a lyase deficiency with reversible white matter changes after treatment. *Pediatr Neurol* 2007; 37:47-50.
16. YALCINKAYA C, DINCER A, GUNDUZ E, FICICIOGLU C, KOCER N, AYDIN A. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol* 1999; 20:375-380.
17. VAN DER KNAAP MS, BAKKER HD, VALK J. MR imaging and proton spectroscopy in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency. *AJNR Am J Neuro-radiol* 1998; 19:378-382.
18. YYLMAZ Y, OZDEMIR N, EKINCI G, BAYKAL T, KOCAMAN C. Corticospinal tract involvement in a patient with 3-HMG coenzyme A lyase deficiency. *Pediatr Neurol* 2006; 35:139-141.
19. ROBINSON BH, OEI J, SHERWOOD WG, SLYPER AH, HEININGER J, MAMER OA. Hydroxymethylglutaryl CoA lyase deficiency: features resembling Reye syndrome. *Neurology* 1980; 30:714-718.
20. CLINKENBEARD KD, REED WD, MOONEY RA, LANE MD. Intracellular localization of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A cycle enzymes in liver. Separate cytoplasmic and mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A generating systems for cholesterologenesis and ketogenesis. *J Biol Chem* 1975; 250:3108-3116.
21. KRISANS SK. Cell compartmentalization of cholesterol biosynthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 804:142-164.
22. ROBERTS JR, NARASIMHAN C, HRUZ PW, MITCHELL GA, MIZIORKO HM: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase: expression and isolation of the recombinant human enzyme and investigation of a mechanism for regulation of enzyme activity. *J Biol Chem* 1994; 269:17841-17846.
23. CASALS N, GOMEZ-PUERTAS P, PIE J *et al*. Structural (beta-alpha)8 TIM barrel model of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase. *J Biol Chem* 2003; 278:29016-29023.
24. FU Z, RUNQUIST JA, FOROUHAR F *et al*. Crystal structure of human 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Lyase: insights into catalysis and the molecular basis for hydroxymethylglutaric aciduria. *J Biol Chem* 2006; 281:7526-7532.
25. WANG S, NADEAU JH, DUNCAN A *et al*. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL): cloning and characterization of a mouse liver HL cDNA and subchromosomal mapping of the human and mouse HL genes. *Mamm Genome* 1993; 4:382-387.
26. WANG SP, ROBERT MF, GIBSON KM, WANDERS RJ, MITCHELL GA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL): mouse and human HL gene (HMGCL) cloning and detection of large gene deletions in two unrelated HL-deficient patients. *Genomics* 1996; 33:99-104.
27. PUISAC URIOL B. Variantes de splicing y estructura tridimensional de la HMG-CoA liasa. Caracterización molecular y funcional de cuatro nuevas variantes alélicas. Zaragoza. Facultad de Medicina, 2004. Tesis Doctoral.
28. MITCHELL GA, ROBERT MF, HRUZ PW *et al*. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL). Cloning of human and chicken liver HL cDNAs and characterization of a mutation causing human HL deficiency. *J Biol Chem* 1993; 268(6):4376-81.
29. LIN WD, WANG CH, LAI CC *et al*. Molecular analysis of Taiwanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *Clin Chim Acta* 2009; 401:33-36.
30. PIE J, CASALS N, CASALE CH *et al*. A nonsense mutation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase gene produces exon skipping in two patients of different origin with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Biochem J* 1997; 323 (Pt 2):329-335.
31. CASALE CH, CASALS N, PIE J *et al*. A nonsense mutation in the exon 2 of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL) gene producing three mature mRNAs is the main cause of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria in European Mediterranean patients. *Arch Biochem Biophys* 1998; 349:129-137.
32. CARDOSO ML, RODRIGUES MR, LEAO E *et al*. The E37X is a common HMGCL mutation in Portuguese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004; 82:334-338.
33. PUISAC B, LOPEZ-VINAS E, MORENO S *et al*. Skipping of exon 2 and exons 2 plus 3 of HMG-CoA lyase (HL) gene produces the loss of beta sheets 1 and 2 in the recently proposed (beta-alpha)8 TIM barrel model of HL. *Biophys Chem* 2005; 115:241-245.
34. CARRASCO P, MENAO S, LOPEZ-VINAS E *et al*. C-terminal end and aminoacid Lys48 in HMG-CoA lyase are involved in substrate binding and enzyme activity. *Mol Genet Metab* 2007; 91:120-127.
35. CASALS N, PIE J, CASALE CH *et al*. A two-base deletion in exon 6 of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL) gene producing the skipping of exons 5 and 6 determines 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J Lipid Res* 1997; 38:2303-2313.
36. MITCHELL GA, OZAND PT, ROBERT MF *et al*. HMG CoA lyase deficiency: identification of five causal point mutations in codons 41 and 42, including a frequent Saudi Arabian mutation, R41Q. *Am J Hum Genet* 1998; 62:295-300.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha recibido la ayuda que la Diputación General de Aragón (DGA) da a los Grupos de Investigación Consolidados de la Comunidad (B20). M<sup>a</sup> Concepción Gil-Rodríguez y Juan Carlos de Karam disfrutaron de becas de Formación del Personal Investigador de la DGA (REF# B120/2006; B074/08B).

# CIRUGÍA ESTÉTICA. Origen y Evolución. Cuestiones Jurídicas

## AESTHETIC SURGERY. Origin and Evolution. Problematic Legal

Dra. Pilar Aguado Borrajo

*Licenciada en Derecho y Medicina por la Universidad de Zaragoza*

### RESUMEN

Se inicia el artículo con una introducción histórica a la Cirugía Plástica, desde el Antiguo Egipto hasta la actualidad, haciendo especial hincapié en su evolución en España en el último siglo.

Continúa reflejando las principales organizaciones mundiales, europeas y españolas que definen la especialidad de Cirugía Plástica, realizando un breve recorrido histórico de los congresos internacionales. La Medicina Estética se define como rama de la Medicina, y se estudia la situación actual de reconocimiento legal de estos profesionales en España. Posteriormente se citan los objetivos de la Medicina Estética y sus principales procesos.

En la segunda parte se aborda desde el punto de vista jurídico la situación de la Medicina Estética, tanto en lo referente a la legislación como a la jurisprudencia, haciendo especial hincapié en el consentimiento informado (desde diversos puntos de vista). Finalmente se citan ejemplos de la amplia jurisprudencia que existe en esta materia en España.

### PALABRAS CLAVE

Medicina estética, Cirugía Plástica, Consentimiento Informado.

### ABSTRACT:

The article starts with a historical introduction to the Plastic Surgery, from ancient Egypt to the present, especially in Spain in the twenty century.

Continued studying world, European and Spanish organizations, which define the specialty of Plastic Surgery, making a brief historical journey of international congresses. The aesthetic medicine is defined as a branch of medicine, and examines the current state of legal recognition of these professionals in Spain. Then, the goals of aesthetic medicine are cited, and its main processes.

The second part is approached from a legal point of view the situation of aesthetic medicine, both in terms of the law and jurisprudence, with especial emphasis on informed consent (from different angles). Finally there are some examples of the extensive jurisprudence that exists in this field in Spain.

### KEY WORDS:

Aesthetic Medicine, Plastic Surgery, Informed Consent.

### ORIGEN Y EVOLUCIÓN

*La cirugía plástica es una rama especializada de la cirugía dedicada a la reparación de las deformidades y la corrección de los defectos funcionales.*

**Etimológicamente** se deriva de los vocablos griegos «Girunguiki» (cirugía, mano, obra) y «Plastikos» (moldear). Ya Desault empleó el término «Plastike». Posteriormente Voer Grafe lo incorporó en su monografía «Rhinoplastik» (Berlín, 1838), pero fue un cirujano alemán, Edmund Zeis quien la popularizó al publicar en 1838 su tratado «Handbuch der Plastischen Chirurgie», bautizando así a esta rama quirúrgica, que experimentó un gran desarrollo a partir de la primera guerra mundial.

**Las bases de la cirugía plástica** pueden encontrarse en la Historia Antigua y representan el esfuerzo del hombre para tratar las heridas y los defectos infligidos por la naturaleza o por otros seres humanos. El papiro de Ebers (1.500 a. C.), habla de las prácticas por los egipcios en el año 3.500 a. C. Los Vedas, libros sagrados de la misma antigüedad, eran conocidos en la India. **En la época romana** Celso (25 a. C.) empleó métodos de cirugía.

El médico real bizantino, Orbarío recogió en su enciclopedia médica Synalogue Medical 2 volúmenes sobre reconstrucciones de nariz y tejidos.

En aquel tiempo, los dedicados a esta actividad eran los alfareros o Koomas, que poseían el secreto de la manipulación de los tejidos vivos.

En la Edad Media, la caída del Imperio Romano en el siglo V y la subsiguiente extensión de las tribus bárbaras desafortunadamente provocaron una parada en el desarrollo de la cirugía reconstructiva. El cristianismo tampoco permitió que continuaran los avances en este terreno. En el siglo XIII el Papa Inocente III prohibió específicamente los procedimientos quirúrgicos. El trabajo manual requerido para realizar operaciones, era considerado deshonesto y demostraba baja. Esto acompañado de la intervención de los cirujanos barberos, todavía empeoró la reputación de la cirugía.

**En el Renacimiento** resurge la cirugía. Fue en el siglo XIV, cuando renacieron las Ciencias y con ellas la cirugía, con importantes contribuciones provenientes tanto de Oriente como de Occidente. El turco fue quien describió técnicas para el tratamiento de la ginecomastia, considerando las primeras medicaciones de extirpación de tejido glandular mamario por motivos estéticos, y base de las técnicas actuales de reducción mamaria.

Fueron los hermanos Branca en Sicilia (s. xv) quienes introdujeron el método hindú de reconstrucción nasal y la modificaron utilizando un colgajo cutáneo del brazo, Gaspar Tagliacozzi (1545) es considerado un hombre clave en el desarrollo de la Cirugía Plástica por sus trabajos detallados sobre colgajos pediculados, especialmente para reconstrucción nasal. Sin embargo, a finales del siglo XVI Europa entra en una nueva etapa de decadencia cultural, superstición e ignorancia científica.

**En el siglo XIX** resurge, posiblemente esta cirugía, probablemente asociada a los avances de la anestesia. Von Graege emplea técnicas de reconstrucción nasal durante las guerras napoleónicas; Dupuytren; von Langenbeck y Sir Astley Cooper aportan técnicas importantes, cuyas contribuciones, han llegado hasta nuestros días. Es también el momento en que el término «Cirugía Plástica» se populariza y aparece como tal en diversos tratados.

El perfeccionamiento de las técnicas reconstructivas unido al descenso de los riesgos quirúrgicos que ofrecía la anestesia y la técnica estéril desarrollada por Lister, hicieron que se facilitara la de aplicar procedimientos plásticos para mejorar el aspecto de estructuras faciales, aunque éstas no hubieran sido heri-

das o mutilaciones. El americano Jhon Roe es considerado el primer cirujano en realizar un abordaje estético nasal. Posteriormente el alemán Joseph publicó un análisis exhaustivo de la nariz, que incluía una clasificación y técnicas de regeneración de las diversas alteraciones estéticas nacionales. Por este importante trabajo es considerado el padre de la cirugía estética nasal.

Desde el comienzo surgieron problemas y conflictos relacionados con la cirugía estética que continúan plenamente vigentes, como la dismorfofobia (percepción desfigurada de la propia imagen), que en el caso concreto de la nariz se denominó rinomania.

**La I Guerra Mundial** es el punto esencial donde empieza a reconocerse la importancia de lo que hoy consideramos Cirugía Plástica. El enorme número de pacientes heridos forzó la organización de centros especializados, tanto en Europa como en Estados Unidos. De estos centros surgen los «padres» de muchas de las técnicas que actualmente empleamos y del instrumental requerido para ellas. Con la paz y la relativa prosperidad del periodo entreguerras apareció una nueva rama de la cirugía plástica: la Cirugía «Estética» o «Cosmética».

En Francia, Morestín crea y dirige uno de los principales equipos dedicados a la Cirugía Plástica en el hospital militar Vaj de Grace de París. Uno de los discípulos de Morestín fue el británico Harold Gillies, que posteriormente fundó

el Centro Reconstructivo del Hospital Queen Mary en Kent, fue nombrado caballero por la Reina de Inglaterra.

En 1931 publica por primera vez la «Revue de Chirurgie Plastique».

**Con la II Guerra Mundial** y sus horrores el campo de la cirugía plástica. Tras la guerra, se inicia la publicación del «Plastic and Reconstructive Surgery» en USA y del *Brithis Journal of plastic Surgery*. También se crean las sucesivas Sociedades de Cirugía Plástica.

**En España** algunos cirujanos generales comenzaron, por interés personal o por necesidad, a utilizar técnicas básicas de la Cirugía Plástica en el tratamiento de sus pacientes. En el siglo XX el profesor Cortés Liado, catedrático de Patología Quirúrgica de la Facultad de Medicina de Sevilla, visitó la escuela francesa de Morestín y plasmó sus conoci-

mientos en su libro titulado «Cirugía Plástica Facial». En él ya apuntó el «buen acierto de reunir los servicios individualizados de cirujanos que han demostrado afición y aptitud para esta clase de cirugía tan especial.

Pero no fue hasta **la Guerra Civil de 1936-1939**, cuando la gran cantidad de mutilados de guerra, impulsó al desarrollo de la Cirugía Plástica en el Hospital General Mola de San Sebastián. Tras finalizar la guerra, se trasladó al Hospital Gómez Ulla de Madrid. A partir de aquí, la Cruz Roja comenzó a crear servicios de Cirugía Plástica en Madrid, Barcelona, Sevilla y Valencia.

Desde entonces las siguientes fechas han marcado avances.

En 1955 la Cirugía Plástica es reconocida en la Ley de Especialidades con la denominación de Cirugía Reparadora, y luego deviene la Cirugía Plástica y Reparadora.

Actualmente el Ministerio de Sanidad estudia un nuevo cambio de denominación a Cirugía Plástica, Reparadora y Estética, puesto que esta última es una parte integrante esencial de la especialidad.

El 21 de mayo de 1956 se crea la Sociedad Española de Cirugía Plástica.

En 1960 el Instituto Nacional de Previsión crea en Madrid el Servicio Nacional de Cirugía Plástica y Reparadora. A partir de entonces y coincidiendo con el desarrollo socio-económico del país, la Seguridad Social inicia la creación de una red Hospitalaria de Departamentos y Servicios de Cirugía Plástica.

En 1978 se crea la Comisión Nacional de la Especialidad de Cirugía Plástica, que es asesora de los Ministerios de Ciencia, Sanidad y Consumo.

En 1986 se inicia la publicación de la «Revista Española de Cirugía Plástica», que posteriormente cambia el nombre al «Cirugía Plástica IberoLatinoamericana» para ser órgano oficial de la Federación Ibero-Latinoamericana de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Actualmente la Revista se distribuye en 24 países.

Un sentido de la forma y la habilidad para realizar un juicio estético son cualidades críticas para cualquier cirujano plástico. Es raro que exista una intervención en nuestra especialidad que no requiera un criterio «estético», desde la localización de las incisiones a la elección de determinada técnica frente a

otras posibles, la CPL fue esencialmente «reconstructiva» hasta el siglo XX lo que motivó la distinción posterior entre Cirugía Estética y Cirugía Reconstructiva. Esta división es un tanto artificial. Así como la mayoría de los procedimientos reconstructivos tienen un componente «estético» (por ej. La reconstrucción mamaria), lo contrario también es cierto. En el momento actual, es una «especialidad única» que abarca numerosas «subespecialidades», una de ellas es la «estética».

**Distintas organizaciones mundiales**, europeas y españolas definen la especialidad de Cirugía Plástica. Entre ellas cabe destacar la IPRAS (International Confederation for Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery) y la FILACP (Federación Ibero-Latinoamericana) que engloba a España y Portugal y todos los países de habla hispano-lusa en el continente americano.

**En Europa** destaca la EURAPS (European Association of Plastic Surgeons). Por otra parte la Cirugía Plástica es una de las 24 especialidades integrantes de la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS).

**En España**, la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE), tiene por objeto contribuir con todos los medios a su alcance, al progreso científico y conocimiento práctico de la Cirugía Plástica.

**En Latinoamérica** ha adquirido una gran difusión esta rama de la medicina. Así en Brasil, tienen una larga y célebre historia: se fundó la primera organización de historia de la cirugía plástica de América Latina. En 1940, gracias al impulso de los doctores Antonio Prudente, Rebello Neto y Liunen Silveira, de Brasil; Enrique Apolo y Pedro Pedernante, de Uruguay, José Vélez Díez de Causecu, de Perú; y Emilio Aldunate Phillys y Rafael Urzua Casas-Cordero, de Chile, la Sociedad fue constituida en Sao Paulo, Brasil en julio de 1940.

El primer congreso de esta nueva sociedad se celebró en Río de Janeiro y Sao Paulo, del 6 al 12 de julio de 1941, bajo la presidencia el Dr. Antonio Prudente. Los tópicos oficiales fueron «Tratamiento de Heridas» por el profesor Lelio Zeno y por los doctores Ernesto Malbes y Rebello Neto.

El II Congreso se celebró en Buenos Aires y Rosario, el 18 y el 24 de octubre de 1942, presidido por el Dr. Lelio Zeno.

El III Congreso se celebró en Santiago de Chile y Viña del Mar el 22 y 26 de octubre de 1944. El presidente fue el profesor Johow, con el Dr. Rene Artigas como Secretario. Debido a la gran dificultad existente en aquellas fechas para llevar a cabo los grandes desplazamientos, se acordó celebrar los congresos regionales cada 2 años, uno en el Cono Norte y otro en el Cono Sur de una forma simultánea con el Congreso General de la Sociedad que también tendría un carácter bianual.

En 1965, la Sociedad Argentina invitó a las sociedades de cirugía plástica Española y Portuguesa al Primer Congreso Ibero-Americano presidido por Ernesto Malbes, Norberto Spera y Héctor de la Ruffa. Benito Vilar-Sancho y Ulrich Hinderer representaban a España, Hinderer propuso que la sociedad Española celebrase un segundo Congreso Iberoamericano en España en 1971, el cual tuvo lugar en Córdoba y fue presidido por los Doctores José Cabrera y Ulrich Hinderer. En este Congreso los Drs. Benito Vilar-Sancho y Mario González Ulloa prepararon un manifiesto que fue firmado por los representantes de los países ibero-latinoamericanos, expresando el deseo de crear una Federación.

Durante la celebración del XII Congreso de la Sociedad Latinoamericana en Brasil, y bajo la presidencia del doctor Ricardo Barondi, España y Portugal confirmaron su interés de unirse al grupo Latinoamericano en base a los lazos culturales que hermanaban a los países representados por las sociedades científicas de la futura Federación. Durante el XIII Congreso, celebrado en 1974 en

Caracas, Venezuela, el proyecto fue aprobado unánimemente, y la Federación Ibero-Latinoamericana de Cirugía Plástica y Reconstructiva fue constituida por todas las sociedades nacionales de Cirugía Plástica de Latinoamérica y la península Ibérica.

Antes de la fundación de la Federación había dos revistas de nuestra especialidad publicadas en español: la Revista Latinoamericana, editada primero por Mario González Ulloa, de México y después por Duarte Cardoso, Brasil y Tito Tulio Roa, Colombia; y la Revista Española de Cirugía Plástica, promovida por Rafael de la Plaza y dirigida por Ulrich Hinderer y Juan Quetglas, España. Tanto los editores como sus sociedades res-

pectivas optaron por sacrificar sus intereses personales y aceptaron plenamente suspender la edición de sus revistas para refundirlas en una sola encargada en un futuro de ser el órgano de difusión de la Federación: «Cirugía plástica Ibero-Latinoamericana». El primer número se publicó en enero de 1975, y con cuatro números por año, todavía sigue hoy bajo la dirección del Dr. Quetglas, fue, ha sido y es alma de la revista.

El puesto de Secretario General, ha sido ocupado por los doctores Xavier Ojeda, de México; Fortunato Benaim, de Argentina; Rafael SotoMatos, de Venezuela; Jorge Bracho, de Ecuador y Llacry Ribeiro, de Brasil. Cada uno de ellos ha impuesto un sello de vitalidad y progreso en la Federación. En el último Congreso en Viña del Mar (Chile), se eligió al Dr. Rafael de la Plaza como nuevo Secretario General.

La Fundación Educacional se ha encargado con éxito de la promoción de la enseñanza de la Cirugía Plástica en todas sus ramas y aspectos. Su primer Director fue el Dr. Felipe Colffman, de Colombia, quien llegó a ser el Editor del libro de Texto, Ibero-Latinoamericano «Texto de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Estética». Una segunda edición excelente en cuatro volúmenes, ha sido publicada recientemente por Editorial Salvat y constituye el exponente de la cirugía plástica en el idioma español.

Los Congresos y sus directores desde la Creación de la Federación, han representado a Quito (Ecuador), a México, a Valencia, a Buenos Aires, a Asunción, a Puerto Rico, a Cartagena de Indias, a Guatemala, a Lisboa, a Viña del Mar, a Río de Janeiro respectivamente.

Brasil, lleva el estandarte con su larga y celebre historia, ocupando el tercer lugar del mundo en el número de cirugías plásticas al año. Los Congresos de Cirujanos plásticos son frecuentes como el que se celebró en 2007 en la Ciudad de Curitiba.

## LA MEDICINA ESTÉTICA

**Definimos** la medicina estética como la práctica médico-quirúrgica que aplica las técnicas necesarias que se especifican a continuación, para la restauración, mantenimiento y promoción de la estética, la belleza y el bienestar.

La medicina estética es una especialidad de hecho, pero no reconocida ofi-

cialmente por eso, más bien en sus referencias puede considerarse como «una práctica médica» o «práctica médica especializada».

La definición de especialidad, dada en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua es: «Rama de una ciencia, arte o actividad, cuyo objeto es una parte limitada de las mismas, sobre la cual poseen saberes o habilidades muy precisos quienes la cultivan» y en cuanto especialistas, indica; «dícese del que con especialidad cultiva una rama de determinado arte o ciencia y sobresale en él».

En la consideración de si una rama de la medicina constituye o no especialidad, intervienen tres factores: objetivo unificado, existencia de una base científica y técnica y aceptación social.

### La medicina Estética

- Tiene un objetivo muy concreto, la restauración, mantenimiento y promoción de la estética, la belleza y el bienestar.
- Tiene un cuerpo de doctrina sólido, con los contenidos que se indican en los apartados sucesivos, con existencia de tratados, monografías y revistas dedicados solo a temas de Medicina Estética.
- Tiene una amplia aceptación social, como se ve por la existencia de numerosos médicos que practican la Medicina Estética a tiempo completo o parcial, por la extensión de su práctica profesional en consultas privadas y en Centros Médicos, así como por la existencia de Sociedades Profesionales de Medicina Estética nacionales e internacionales, con congresos, reuniones y actividades científicas específicas.

Pero si científica y socialmente la Medicina Estética puede considerarse como una especialidad médica, es cierto que no figura en la relación de especialidades médicas enumeradas en el **Decreto 127/1984** que refunda la formación MIR. A este respecto se encuentra en la misma situación que otras especialidades médicas, no aprobadas legalmente pero existentes nacional e internacionalmente como son, entre otras, la Cirugía Estética, la Acupuntura, la Homeopatía y la Medicina Naturista.

Si aceptamos los límites que impone el Decreto en estas especialidades, aún

no legalmente reconocidas, vemos que en el art. 1º dice que:

- no se puede usar de modo expreso la denominación de médico especialista,
- ejercer la profesión con este carácter, y
- ocupar un puesto de trabajo en establecimientos o instituciones públicas o privadas con tal denominación.

Por tanto, un licenciado en medicina, tiene pleno derecho a ejercer la Medicina Estética con tal, en principio de no llamarse Médico Especialista y no ocupar puestos en instituciones públicas o privadas utilizando esta denominación.

Desde la antigüedad y según épocas y países, se han aplicado técnicas para el mantenimiento y la promoción estética y la belleza femenina y masculina.

En general, y hasta el siglo XIX estos cuidados han sido empíricos, aunque en ocasiones químicos o médicos importantes colaborasen, desde puntos de vista científicos, en algunos de sus avances. Progresivamente se ha ido entrando en la profesión de Esteticista, con una formación técnica, que en España corresponde a un nivel de Formación Profesional de Primer Grado.

Durante la primera mitad del siglo XX una serie de factores se combinan para formar un cuerpo de doctrina médica de los conocimientos referentes al saber y quehacer relativos a la estética y belleza. Son entre otros:

- El hecho de que dentro de muchas especialidades médicas se traten afecciones estéticas, en especial en dermatología, endocrinología, otorrinolaringología, cirugía plástica, especialidades relacionadas con inesteticismos mamarios, etc.
- Las técnicas relacionadas con la estética se hacen cada vez más complicadas y requieren un conocimiento, tanto de sus bases técnicas, como de su aplicación clínica, que sólo puede realizar debidamente un licenciado en medicina. Basta repasar la enumeración de técnicas aplicadas.
- La elevación del nivel de vida, que hace que gran parte de la población solicite cuidados estéticos, requiriendo especialmente profesionales cualificados.
- El alargamiento de la vida, proporciona una base clínica de importancia, al aumentar el número de personas afectadas de inesteticismos, muchas

de ellas con otras patologías médicas que requieren precauciones especiales, al aplicar los cuidados estéticos.

La responsabilidad legal de las actuaciones practicadas, que dado el grado de tecnicismo de la medicina estética solo puede ser asumida por un médico.

Si se analiza el espectro de las Especialidades médicas establecidas, podemos ver que su aparición obedece a motivos diversos. En algunas ocasiones, la aparición de una especialidad se debe a la aparición de un concepto unificador (diagnóstico o terapéutico) que agrupa procesos antes repartidos entre especialidades diversas.

Así, ante todo existe una unidad de contenido: el tratamiento de los procesos que afectan en la estética y la belleza, su prevención y la promoción de la estética, la belleza y el bienestar. Lo cual ha motivado la aparición de técnicas específicas, para su diagnóstico y tratamiento.

Por ello, dentro del campo de la Medicina Estética se han agrupado procesos que antes pertenecían exclusivamente a otras especialidades (Endocrinología, Dermatología, Angiología, Obstetricia y Recuperación post-parto), constituyendo con ellos un cuerpo de doctrina, delimitando así claramente las afecciones que corresponden al enfoque clínico de la Medicina Estética.

Dentro de la Medicina estética, los profesionales que la practican, tienen la formación necesaria para enfocar su tratamiento desde un punto de vista médico-estético, contribuyendo, tanto a la curación o mejoría del proceso, como a prestar una atención especial a los aspectos estéticos que la evolución del proceso y su tratamiento conllevan.

**En 2006 se aprobó un Real Decreto**, que por primera vez, regulaba la relación laboral de carácter especial de los especialistas en ciencias de la salud durante su periodo de formación especializada (**MIR, EIR, FIR, etc.**) abarcando aspectos como la jornada de trabajo, los permisos y vacaciones, o aspectos retributivos. El Consejo de Ministros del 8 de febrero de 2008, aprobó, a propuesta de los Ministerios de Sanidad y Consumo, Educación y Ciencia y Trabajo y Asuntos Sociales, el Real Decreto que determina y clasifica las especialidades en ciencias de la Salud y desarrolla determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.

El objetivo de la norma es sistematizar, ordenar y clarificar las especialidades actualmente existentes, unificando la regulación anterior, dispersa en cinco Reales Decretos distintos. Además el Real Decreto aborda y regula aspectos fundamentales del sistema de formación especializada en régimen de residencia.

La norma incorpora criterios de multi-profesionalidad y multidisci-

plinariedad, acordes en el espíritu de la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias y con las competencias de las comunidades en la materia.

El objetivo de la norma es sistematizar, ordenar, y clarificar las especialidades actualmente existentes, unificando la regulación anterior. Dispersa de 3 Reales Decretos distintos. Además el Real Decreto aborda y regula aspectos fundamentales del sistema de formación especializada en régimen de residencia. En el número doce, figura la de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora.

En su extensión internacional la Medicina Estética comenzó por la constitución de la Sociedad Francesa de Medicina Estética, cuyo promotor y primer presidente fue el Dr. Jean Jacques Legrand. Seguidamente fueron fundadores diversas sociedades nacionales, entre ellas, la Sociedad Española de Medicina Estética (UIME), que agrupa las sociedades nacionales reconocidas y que hoy integra las sociedades nacionales de medicina estética de 16 países: Argentina, Bélgica, Brasil, Chile, Colombia, Italia, España, Francia, Luxemburgo, Marruecos, Polonia, Portugal, Suiza, Uruguay, Venezuela y Estados Unidos.

Existe además una Unión Mediterránea de Medicina Estética, que organiza unas Jornadas Mediterráneas de Medicina Estética.

La casi totalidad de las Sociedades Nacionales de Medicina Estética organizan un congreso anual, y muchas de ellas jornadas o reuniones periódicas o no periódicas.

#### Los objetivos de la Medicina Estética son:

- Tratar todo tipo de inestetismos corporales.
- Aplicar técnicas para mejorar la estética y la belleza. El 28 de marzo de este año, la técnica de Microcirugía DIEP (acrónimo de los términos ingleses

Deep Inferior Epigastrie Perforator), es la que consigue resultados de mayor calidad en la reconstrucción mamaria, pero todavía no está suficientemente desarrollada, según ha explicado Jaume Masía, cirujano plástico del Hospital de San Pablo, de Barcelona, y coordinador de la Reunión sobre Avances en Cirugía Plástica y Ginecología, celebrada en Barcelona. En la reunión, los cirujanos han practicado dos intervenciones plásticas en directo: una reparadora de reconstrucción mamaria y otra estética consistente en liposucción. Las técnicas se han retransmitido directamente a Madrid, Sevilla y La Coruña, y Masía alaba los mejores resultados estéticos en aumento y reducción de mamas, cesáreas post-parto, etc.

Cabe destacar que en últimos años, España se han convertido en el primer país en intervenciones estéticas de Europa y el cuarto del mundo. Anualmente entre 350.000 y 400.000 españoles se someten a ellas.

- Prevenir la aparición de inestetismos, en especial mediante el control del envejecimiento.
- Promover el bienestar físico, mental y personal, lo cual coincide, en la esfera de la Medicina Estética, con los tres fines que la Organización Mundial de la Salud asigna a la medicina:
  - Tratar la enfermedad.
  - Prevenirla.
  - Promover la salud.

Los principales (no la totalidad) de los procesos que se tratan en medicina estética son los siguientes:

- Medicina Estética de la Piel.
- Fleboestética y Patología linfática.
- Endocrinología Estética - Metabolismo - Celulitis.
- Obstetricia y Ginecología Estética.
- Tratamientos combinados con Cirugía Estética.
- Prevención General y Promoción de la Salud.

Utiliza técnicas diagnósticas y terapéuticas de la medicina en general, pero específicamente utiliza numerosas técnicas y está implícita en muchas.

La Medicina Estética, al no tener práctica hospitalaria, ni estar incluida en la Seguridad Social, no tiene formación específica estructurada según el Siste-

ma MIR. En este sentido, pasa lo mismo que con las especialidades «de facto» antes mencionada, en especial Cirugía Estética, Acupuntura, Homeopatía y Medicina Naturista.

En cuanto a formación básica está:

- Curso Master en Medicina Estética.
- Master Universitario de Medicina Estética de la Universidad de las Islas Baleares.

#### ABORDAMIENTO JURÍDICO DE LA CIRUGÍA ESTÉTICA

La cirugía puede ser curativa y no curativa. **En la curativa** nos encontramos con una obligación jurídica de medios, y no de resultados pero en el caso de **la no curativa** estamos ante la responsabilidad jurídica de **conseguir resultados**, en ellas qué tipo de **relación jurídica** se crea entre **el paciente y el médico**. En el primer caso, es un arrendamiento de servicios; en el segundo es un arrendamiento de obra. No obstante, a veces se entremezclan en el campo quirúrgico, las dos clases y en este caso, se encontrarían los dos tipos de arrendamiento con sus consecuencias y responsabilidades jurídicas.

En la cirugía curativa es exigible al médico en su actuar la diligencia

profesional derivada de la «lex artis ad hoc», pero quedando descartada toda clase de responsabilidad más o menos objetiva, y sin que en ningún caso opere la inversión de la carga de la prueba (en este sentido SSTS de 12 de julio y 24 de septiembre de 1994, 16 de febrero de 1995, 23 de septiembre y 15 de octubre de 1996, 22 de abril de 1997, y la de 29 de junio de 1999), por el contrario, en la medicina no curativa se trata de una obligación de resultado, en el que el médico se obliga a producir uno concreto, el pedido por el paciente, tratándose pues de un contrato, de ejecución de obra (así las SSTS de 7 de febrero de 1990 y 28 de junio de 1999 y la S. de 2 de diciembre de 1997).

En ambos tipos de medicina hay una problemática común como es, el de todos los riesgos que conlleva toda actuación sobre el cuerpo humano.

La responsabilidad médica, sobre todo en esta medicina satisfactiva, como es la estética, sólo queda salvada si efectivamente ha habido un «consentimiento informado».

El consentimiento es «el acuerdo de dos voluntades» o en sentido más amplio «la coincidencia de voluntades de varias personas», o bien, ya en el específico ámbito penal, «la declaración de la coincidencia de una voluntad con otra ajena», debiendo tener en cuenta una voluntad interna, otra externa o voluntad declarada o exteriorizada y la voluntad común, en frase de Diego Pícazo «aquella donde las dos voluntades, manifestadas a través de las dos declaraciones, coinciden».

Aparte del consentimiento regulado con atención o exclusión en los arts. 155 y 156 del Código Penal, debemos tener en cuenta, la regulación del art. 1.261 del C.C. en relación con los contratos y no podemos ignorar en las diferentes fuentes jurídicas la parte correspondiente al Derecho Sanitario: la condición de sujeto autónomo del paciente, capaz de elección libre y responsable. Por consiguiente podemos valorar el recurso al Derecho Civil y al Derecho Sanitario, en apoyo del Derecho Penal, sin olvido de los principios constitucionales (art. 1.1, 10.1 y 15 de la CE), lo que nos lleva a valorar la unidad del ordenamiento jurídico.

Dos requisitos básicos son la existencia de facultativo y el consentimiento básico del paciente.

Facultativo, con las debidas condiciones de titulación y pertenencia al Colegio de Médicos, sin las cuales no puede considerarse como profesional. De aquí el art. 13 de la Ley General de Sanidad 14/86 de 25 de abril cuando ordena evitar el intrusismo profesional.

Hay que remarcar la estrecha relación de interdependencia entre facultativo y paciente, entre la intervención por el primero, y la prestación del consentimiento por el segundo. La capacidad para la prestación de éste, requiere dos condiciones: capacidad de obrar -en abstracto- y capacidad natural en el momento de realizar dicho acto -la prestación del consentimiento- es decir: «capacidad de obrar real». En suma, tan solo la persona mayor de edad -conforme al art. 12 de la Constitución Española y al art. 315 del Código Civil- y con capacidad de juicio, podrá consentir, eximiendo de responsabilidad civil o penal al médico que efectúa la intervención.

El consentimiento significa el ejercicio, libre y responsable, de la facultad de opción del individuo, en lo concerniente

a su persona. El hombre, así como su decisión, puede ser moral o inmoral, pero nunca amoral. La facultad de decisión, la autonomía del sujeto, es consecuencia de su libertad ejercitada de modo responsable. El párrafo 1º del art. 156 del Código Penal aludiendo al «Consentimiento libre» dice que ha de ser entendido como aquel consentimiento que ha sido emitido sin vicio alguno. En el art. 1.265 del Código Civil, se enumeran las circunstancias que vician la voluntad, y anulan el consentimiento -en relación a la validez de los contratos-. En los siguientes artículos 1.266-1270 del Código Civil se desarrollan uno a uno los distintos vicios de la voluntad. Y el 1.265 dice que «será nulo el consentimiento prestado por error, violencia, intimidación o dolo» (arts. 1.266, 1.267, 1.268, 1.269 y 1.270 del C. Civil).

En aras de la defensa de la autonomía de la voluntad, no puede advertirse un consentimiento viciado, pues supondría no solo un ataque a la dignidad de la persona, sino a su personalidad, y al desarrollo de ésta. La Constitución Española de **1978** constata este sentido,

empezando por su preámbulo, y a continuación en numerosos preceptos del texto articulado, señaladamente los arts 1.1, 9.2, 10.1, etc. En el Código Civil se regula, como hemos visto, esta materia en los artículos 1.265-1.270. Dentro del ámbito específico del derecho a la Salud, es preciso hacerse eco del **art. 10.1** de la Ley General de Sanidad. El Código de Ética y Deontología Médica del año 1999, alude también a este extremo.

Ahora bien, un consentimiento eficaz requiere una información suficiente. El art. 156 del Código Penal en su párrafo 1º, no alega directamente el deber de información, pero de su texto se deduce ampliamente. «No obstante lo dispuesto en el párrafo anterior, el consentimiento válido, libre, consciente y expresamente emitido...». Es evidente la identificación del carácter consciente del consentimiento, con el carácter informado del mismo. Es el profesional sanitario destinatario del consentimiento, el que debe suministrar todos los datos relativos a la intervención. Este deber es legal, y moral frente al derecho del paciente de conocer, en su propio interés, lo que concierne a su salud.

El consentimiento informado no es un tema nuevo. En España se empezó a

aplicar hace varios años, y su utilización pretendía alcanzar dos objetivos. Por un lado, proporcionar información y por otro, obtener una cobertura legal. Hoy ha cambiado el concepto, pues la validez del consentimiento y la extensión de la información se miden desde el punto de vista del paciente.

El derecho a la información es de reconocimiento más reciente, y no se refiere al momento de la conclusión del contrato, sino a cada una de las etapas de un desenvolvimiento, convirtiéndose en un derecho-deber autónomo que la misma naturaleza del contrato impone al médico y otorga al paciente.

Cuando la Constitución consagra el Derecho a la Protección de la Salud en ese art. 43, se adopta la postura de que el facultativo no es dueño de la relación, sino garante de la salud del paciente.

La Ley General de Sanidad de 25-486 recoge el derecho a la información en el art. 10, 5 y 6.

El art. 10.5, dispone que el paciente tiene derecho «a que se le dé, en términos comprensibles a él y a sus familiares y allegados, información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento».

En cualquiera de sus manifestaciones la información es, desde la publicación de la Ley General de Sanidad de 24 de abril de 1986 un derecho exigible, cuyo incumplimiento puede acarrear importantes consecuencias jurídicas.

El Código de Ética y de Deontología médica español de 25-9-1999 y el art. 10.6 de la Ley General de Sanidad, entre otros muchos textos, imponen también la información detallada al paciente, o en su caso a los familiares del mismo, sobre el pronóstico, tratamiento y riesgos, tal como se dispone por ejemplo en la STS de 11 de febrero de 1997, pero que cobra especial interés e importancia en los supuestos de cirugía estética, en cuanto que implica promesa de curación, al tratarse de un compromiso asumido contractualmente por el médico, de obtener un resultado satisfactorio al término de la operación, según lo cual esta información debe de abarcar todos los riesgos previsibles, incluso aquellos que sólo se verifican excepcionalmente, y el consentimiento ha de exigirse siempre de igual modo con el máximo rigor, al ser una cirugía voluntaria, y al mismo tiempo, el médico habrá de valorar

dichos riesgos para encontrar una proporcionalidad entre los mismos y el beneficio esperado, de forma que un desequilibrio entre ellos, aunque exista consentimiento del paciente debidamente informado, determinará la responsabilidad del médico interviniente, puesto que además, en estos casos, al menos somáticamente, el paciente no tiene una auténtica necesidad de emprender una intervención, por lo que, en este caso, más que en ningún otro, debe conocer hasta el último detalle de los riesgos y peligros que soporta. Argumento éste que, claro es, también ha sido aceptado por nuestra Jurisprudencia, al decir, que la obligación de informar, se intensifica en este caso, tomando mayor fuerza lo que supone que se debe informar de forma totalmente clara, y sin ambigüedades, sobre que la intervención no pueda comportar la obtención del resultado que se busca, así como, de las actividades, cuidados o análisis que resulten precisos para el mejor aseguramiento del éxito de la operación (STS de 25 de abril de 1992 y SAP de Baleares, Sección 4ª, de 16 de julio de 2001) y (STS de 2 de julio de 2002, 23 de mayo de 2007 y en el mismo sentido la S. de 17 de abril de 2007).

Mas, una y otra categoría de medicina, no siempre ofrecen, ni permiten una distinción tan drástica en la delimitación de su perfil jurídico. A veces los tratamientos estéticos y la cirugía pueden tener también una finalidad curativa, o solaparse la misma con la meramente estética. Por otra parte, dentro del concepto de arrendamiento de obra, no puede equipararse sin más a cualquier otro contrato de obra, parangonando a un contratista con un médico.

Los protocolos de información deben de ser genéricos y complementarse especialmente para cada caso, en función de las características de cada paciente, dándose en este sentido un consentimiento informado ad hoc.

El Consejo Interterritorial de Sanidad, en su propuesta de acuerdo de 8 de marzo de 1995, estimó que en el ámbito de la relación sanitaria dentro del Sistema Nacional de Salud, el proceso de información, no se necesita todavía con carácter general, de manera satisfactoria.

La letra de la Resolución de 19 de enero de 1984 del Parlamento Europeo

sobre una Carta Europea de Derechos del Paciente, presentaba una división tripartita de la información: «Derecho a la información sobre el diagnóstico, la terapia y el pronóstico...».

La dirección de Asuntos Jurídicos del Consejo de Europa de 1995, en un Proyecto de Informe explicativo del Proyecto de Convención de Bioética, señala respecto de la extensión o avance de la información: «Para consentir válidamente, el interesado debe de tener conocimiento de los datos pertinentes de la intervención prevista. La información no siempre ha de ser exhaustiva. Sin embargo, siempre debe incluir los hechos pertinentes, es decir, todos los elementos que pueden influir en la elección personal, incluyendo, llegado el caso, las alternativas de la intervención propuesta y sus posibilidades de fracaso».

Se publicó en el Boletín Oficial de las Cortes el Proyecto de Ley Básica reguladora de la autonomía del Paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, que fue aprobada por el Pleno del Congreso de los Diputados el 20 de junio de 2002, y tras ser aprobada por el Senado, ha sido objeto de publicación en el BOE, de 15 de noviembre de 2002 con el número 41/2002 y que entró en vigor el 15 de mayo de 2003.

La ley subordina la actuación profesional del médico, a la libre voluntad del paciente, de forma expresa dice que «toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes y usuarios» que «todo paciente o usuario, tiene derecho a decidir libremente, después de recibir la información adecuada entre las opciones clínicas disponibles». Se observa en la ley, un poder casi absoluto de la autonomía de la voluntad del paciente y, además, esa parece que es la finalidad de la ley cuando dice que «*todo profesional que interviene en la actividad asistencial está obligado, no solo a la correcta prestación de sus técnicas, sino al cumplimiento de los deberes de información, y de documentación clínica, y al respecto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente*». En las normas específicas de la Ley sobre «el respeto de la autonomía del paciente», se insiste en la misma idea. El art. 8 de la misma dice «*toda actuación en el*

*ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado*», una vez reciba la información preceptiva y entre otras formalidades, sobre como ejercer tal derecho, el precepto termina: «*el paciente puede revocar libremente por escrito su consentimiento en cualquier momento*». De cualquier modo, lo que es evidente es, «que se está institucionalizando, desde el aspecto de la absoluta libertad del individuo».

La Ley deja claro en varios preceptos, que la información que debe darse a los pacientes, debe de ser clara. En concreto, el segundo apartado del art. 2 ya expresa que el consentimiento, tiene que obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada. El art. 4.2 señala que la información «*será verdadera y se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades*». Además, el apartado segundo del art. quinto detalla que «*el paciente será informado, incluso en caso de incapacidad, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar a su representante legal*».

Cuando todos estos requisitos básicos faltan, entramos en la valoración de la responsabilidad habida:

- La existencia de un hecho, una falta (culpa) o un acto dañoso.
- La existencia de un perjuicio (daño).
- La existencia de una relación de causalidad, entre el hecho y el daño.

Todos estos problemas planteados jurídicamente son abordados jurisprudencialmente en primera instancia (Tribunal de Instancia) Segunda instancia (apelación y casación). La Jurisprudencia declara constantemente que la casación no es una tercera instancia, ni permite revisar la valoración de la prueba realizada por el Tribunal de Instancia, sino que tiene la función de contrastar la correcta aplicación del Ordenamiento (SSTS de 28 de octubre de 2004, 31 de mayo de 2000, 12 de abril de 2003, 24 de octubre de 2005, 7 de diciembre de 2006, 24 de octubre de 2006, 6 de noviembre de 2006, 17 de enero de 2007 y 1 de febrero de 2007).

Existe una **amplia jurisprudencia** es esta materia así entre otras:

- La sentencia de la Audiencia Provincial de Zaragoza de 26-7-94, sobre una operación de tabique nasal y el con-

flicto de intereses con la aseguradora, desligó de responsabilidad a esta última.

- Sentencia de 14-9-2000 -causa penal- Audiencia Provincial de Zaragoza, conocía las faltas contra las personas (imprudencia médica). Esta sentencia trataba de una ablación de mama por causa oncológica, pero en la posterior reconstrucción estética se reclamaba imprudencia y se juzgaron los hechos como falta de imprudencia con resultado de lesiones del art. 621 n° 3 y 6 del Código Penal.

- Sentencia de 7-10-2002 de la Audiencia Provincial de Zaragoza.

Se recurre en aras a exigir responsabilidad por las cicatrices que quedan de una operación de liposucción de grasa. Se le da en el fallo, la razón solo en parte, fijando la indemnización pertinente.

- Sentencia de 5-12-2003 de la Audiencia Provincial de Zaragoza, sala civil sobre la intervención de manchas de hipopigmentación cuyo fallo es denegatorio del recurso interpuesto por la actora.

#### **Sentencias del Tribunal Supremo:**

- STS de 16 de mayo de 2002. Sala civil recurso de casación contra la Sentencia en grado de apelación por la Audiencia Provincial de Madrid, sobre derecho al honor, contra «la Clínica Barragán S.A.» y «Centro Internacional de Cirugía Estética S.A.» fallando contra ellas, dando razón a la actora y aumentando la indemnización.

- STS de 22 de julio de 2003, sala de lo civil, recurso de casación contra la Sentencia dictada en grado de apelación por la Audiencia Provincial de Barcelona, por culpa médica, en intervención quirúrgica correctora de mamas, e información deficiente. Fallando a favor, de la casación, y reafirmando la sentencia declarada en 1ª instancia.

- STS de 22 de junio de 2004 sala de lo civil asunto operación reductora de mamas, con pérdida de areolas y pezón contra la sentencia dictada por la Audiencia Provincial de Granada, sobre indemnización de daños y perjuicios por culpa médica. Se falla, casar parcialmente la sentencia requerida y fijar la indemnización correspondiente.

- STS de 21 de octubre de 2005 Sala de lo Civil sobre responsabilidad médica, medicina satisfactiva o voluntaria. Intervención quirúrgica de cirugía estética. Interposición de recurso de apelación ante la sección 5ª de la Audiencia Provincial de Bilbao. En el fallo se confirma la estimación de la apelación interpuesta contra el Juzgado de 1ª Instancia n° 1 de Bilbao y haber lugar al recurso de casación. Los hechos se fundaban en secuelas que loideas en el labio inferior y mentón con «memoria de angustia» por las que se le intervino en el «Centro de Salud y Estética» de Bilbao. Estas secuelas eran consecuencia de una depilación eléctrica realizada hacia años. No hubo la información necesaria. El fallo recoge la indemnización pertinente.

- STS de 4 de octubre de 2006. Sala de lo Civil. Recurso de casación contra Sentencia de apelación de la sección 8ª de la Audiencia Provincial de Valencia, como consecuencia de autos de juicio declarativo ordinario de menor cuantía seguidos ante el Juzgado de 1ª instancia n° 13 de Valencia. El recurso se interpone por el demandante contra los médicos demandados y el Centro Español de Dermatología capilar», por el agravio moral y material sufrido por el demandante, como consecuencia de un implante capilar, con resultado de secuelas importantes dermatológicas y vasculares.

El asunto emana de la falta de información al paciente, máxime tratándose de medicina satisfactiva o voluntaria en la que se acentúa la obligación de informar. La Sentencia de la Audiencia revocó la del Juzgado y condenó a los demandados a indemnizar solidariamente al actor por las secuelas sufridas y al centro, a restituir otra suma, abonada en su día por falta de información y técnica desaconsejada. El fallo deniega el recurso de casación interpuesto

- STS de 26-9-2007. Sala de lo Civil contra la Sentencia dictada en grado de Apelación, por la Audiencia Provincial de Almería, dimanante de autos de juicio de menor cuantía, sobre reclamación de cantidad. Siendo partes demandadas «Winterthur Seguros Generales S.A. de Seguros y Reaseguros». El médico actuante y «Clínica

Mediterráneo. Asunto responsabilidad civil, por resultado de intervención de cirugía estética. Se falla, no ser admitido el recurso de casación.

- STS de 22 de noviembre de 2007. Sala de lo Civil, contra la sentencia dictada en grado de apelación por la Audiencia Provincial de Madrid, dimanante del juicio de menor cuantía del Juzgado de 1ª instancia que desestimó la demanda presentada por la actora contra el médico y director de la «Clínica La Luz» por intervención de hipoplasia asimétrica, ptosis mamaria, blefaro y dermatocalasia bilateral, rinodefomación y liposucción submentoniana.

No ha lugar el recurso de casación, desestimando el Recurso de Apelación interpuesto por la representación procesal.

Dada a que la amplia mayoría de demandas judiciales relacionadas con casos de cirugía estética pertenecen a cirujanos plásticos, se observa que lo ideal sería considerar una denominación común, normalizando el sector. Así lo afirman:

- La Asociación de Víctimas de Negligencias sanitarias (AVINESA)

- Asociación General de Consumidores (ASGECO)

- Unión Profesional de Médicos y Cirujanos Estéticos (UP)

El Supremo en la Sentencia de 26-9-2007 Sala de lo Contencioso, av

la que cirugía plástica asuma la estética, y que ésta no tenga una autonomía propia. Más información en la sentencia del TS sala de lo contencioso de 15 de julio 2005.

El Consejo de Ministros en 7-2-2003, aprobó en un Real Decreto, el cambio de denominación como «Cirugía Plástica Estética y Reparadora», actualizando la regulación de la Formación Médica Especializada con el fin de adecuar tal formación a las necesidades del Sistema Sanitario que existe en España, y alas demandas de prestación sanitaria de la sociedad española. La nueva norma tiene como objetivo la modernización de determinados aspectos relativos a la formación de los Médicos Especialistas, cuya actual regulación fue aprobada en el año 1984.

Se modifica también la denominación de determinadas especialidades médicas, con el fin de describir mejor el

ámbito funcional que le es propio y así, debido al aumento en la demanda de intervenciones de Cirugía Estética, la de Cirugía Plástica y Reparadora, que pasa a denominarse, «Cirugía Plástica, Estética y Reparadora», denominación más descriptiva del campo profesional de estos médicos especialistas.

Hemos considerado los principales requisitos cuya falta tanto jurídica, como jurisprudencialmente, pueden dar lugar a responsabilidad. Ahora bien, hemos de tener en cuenta que si en el ámbito civil, se resuelve en una indemnización, cuando el daño provoca en el ámbito penal lesión o muerte, estaríamos en el caso de delito calificado como homicidio imprudente recogido en el art. 145 o 147 de nuestro Código Penal de 23 de noviembre de 1995 y si la voluntariedad fuera manifiesta y constitutiva de dolo, se incurriría en homicidio. Así podíamos citar la muerte de Marta Pereiro, la mujer malagueña fallecida tras una intervención plástica en Buenos Aires (Argentina) planteando el debate sobre la seguridad de esta cirugía.

#### CONSIDERACIONES FINALES

No hemos de olvidar que desgraciadamente es este tipo de cirugía, un «cajón desastre» en el mejor o en el peor de los sentidos. Estamos hablando de «acto médico», que tanto en el caso curativo, como satisfactivo, requiere cumplir la «jex artis ad hoc» en beneficio del paciente, y si bien es cierto, que no existe una especialidad precisa, son suficientes los requisitos de titulación y

colegiación para exigir en caso de incumplimiento las responsabilidades y condenas precisas vaya desde este trabajo, un ruego para que se lleve a cabo la vigilancia precisa para cubrir la falta de conocimientos, y la falta de ética que por las partes contratantes desgraciadamente se están dando y del mismo modo, perseguir alas clínicas, establecimientos sanitarios y particulares que con una total desaprensión no cumplan los requisitos precisos. La extensión de esta cirugía es grande, no sólo en la Unión Europea e Iberoamericana sino a nivel mundial.

La Cirugía Plástica y Estética advierte del peligro del denominado «turismo de bisturí», así, los especialistas desconfían de la calidad y seguridad de algunas intervenciones realizadas en los paquetes de viaje que mezclan turismo y cirugía, y que imposibilitan poder hacer el seguimiento de un paciente.

Donde la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE) se recomienda a los ciudadanos que deseen o vayan a someterse a cualquier intervención de cirugía plástica, reparadora o estética, se informen y asesoren convenientemente.

Del mismo modo, vaya nuestro elogio, para los que llevan a cabo estas técnicas, con el cumplimiento de la ley y el beneficio procurado al paciente.

#### BLIBIOGRAFÍA

1. ALBARADO, F.: Técnica de Mc. Comb para el tratamiento de la deformidad nasal en

fisura labial unilateral en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión, Callao, enero 1991-diciembre 1996.

2. BOON, L., MANICOURT, D., MARBAIX, E.: A comparative analysis of healing of surgical Cleftl, Lip. Corrected in utero and in Neonatos. Plastic and Reconstructive Surgery. 1992, 89: 11-19.

3. ESTÉS, J.M., WHITBY, DJ., LORENZ, F: Endoscopic Creation and Repair. Clinics in Plastic and Reconstructive Surgery. 1992, 90:5, 743-749.

4. HARDESTY, R.: Advances in MNAGEMENT OF Cleft Lip and Palate. Clinics in Plastic Surgery 1993, 20:4 781-801.

5. KIMURA, T: Atlas de Cirugía Ortognática Maxilofacial Pediátrica. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica, C.A. México 1993.

6. LEWIS, M.: Unilateral Cleft Lip Repair. Clinics in Plastic Surgery. 1993, 20:4 647-657.

7. LORE, J.M.: Cirugía de cabeza y cuello. Editorial Médica Panamericana, 1990. 430-433.

8. LEVIGNAC, J.: Cirugía de los labios. Masson S.A., Barcelona, 1992. p 44-90.

9. MC CARTHY, J.: Plastic Surgery Vol. IV. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990. 2799-2813.

10. NAVARRO, G.: Atlas FISURA LABIO-PALATINA. MAD Corp S.A. 2000, 14-54.

11. OBERG, K., WHOLF, F: Prospectives in Cleft Lip and Palate Repair. Clinics in Plastic Surgery. 1993, 20:4, 815-821.

12. ORTÍZ-MONASTERIO, F: Rhinoplasty. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994. 219-250.

## BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

### MOLECULAR BASIS OF CORNELIA DE LANGE SYNDROME

María Concepción Gil Rodríguez<sup>(1)</sup>, María Pilar Ribate Molina<sup>(1)</sup>, Juan Carlos De Karam<sup>(1)</sup>, Beatriz Puisac Uriol<sup>(1)</sup>, María Arnedo Muñoz<sup>(1)</sup>, Milagros Ciero Pavón<sup>(1)</sup>, Feliciano J. Ramos Fuentes<sup>(2)</sup>, Juan Pié Juste<sup>(1)</sup>.

1. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de Farmacología- Fisiología y de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" c/ Domingo Miral s/n, Zaragoza, E-50009, España.

### RESUMEN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno del desarrollo hereditario caracterizado por un fenotipo facial distintivo, malformaciones en extremidades superiores y retraso de crecimiento y psicomotor. La prevalencia oscila entre 1:45.000 y 1:62.000 nacimientos. Hasta la fecha, se han encontrado mutaciones en tres genes que codifican subunidades reguladoras o estructurales del Complejo de Cohesinas: *NIPBL* (5p13), *SMC1A* (Xp11) y *SMC3* (10q25), y que afectan alrededor de un 55% de los pacientes. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve. El fenotipo grave sólo ha sido descrito en pacientes con mutaciones del gen *NIPBL*. Las bases patogénicas del síndrome no están aún aclaradas, pero parecen relacionarse con problemas de regulación de la expresión génica y/o de la cohesión cromosómica.

### PALABRAS CLAVE:

Síndrome Cornelia de Lange; *NIPBL*; *SMC1A*; *SMC3*; mutaciones, cohesinas.

### SUMMARY

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a congenital hereditary developmental disorder characterized by a distinctive craniofacial phenotype, upper limb malformations, and growth and developmental delay. The estimated prevalence range from 1:45.000 to 1:62.000 livebirths. Up to date, three genes that encode structural or regulator subunits of Cohesin Complex: *NIPBL* (5p13), *SMC1A* (Xp11), and *SMC3* (10q25), have been found to bear mutations in approximately 55% of affected patients. Three phenotypes can be distinguished clinically: severe, moderate and mild. The severe one has been only seen in patients carrying mutations in the *NIPBL* gene. Although the pathogenic bases of the syndrome remain unclear, it has been hypothesized that CdLS is related to anomalies in gene expression regulation and/or chromosome cohesion.

### KEY WORDS:

Cornelia de Lange Syndrome; *NIPBL*; *SMC1A*; *SMC3*; mutations, cohesins.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL; OMIM #122470, #300590 y #610759) se incluye dentro de las llamadas "enfermedades raras" y tiene una prevalencia de 1:45.000 a 1:62.000 nacidos vivos<sup>1</sup>. Con una herencia autosómica dominante, la mayor parte de los pacientes son esporádicos, aunque también se han descrito algunos casos familiares debidos probablemente a un mosaicismo germinal<sup>2,3</sup>.

Las características típicas del SCdL son un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades, retraso de crecimiento pre y postnatal y retraso psicomotor y mental de grado variable<sup>4,5</sup>. Aunque existen diversas clasificaciones clínicas, una de las más utilizadas define tres categorías fenotípicas distintas: grave, moderada y leve<sup>6</sup>.

Desde que la Dra. Cornelia de Lange describiera este síndrome en el año 1933 y hasta el año 2004, el diagnóstico fue meramente clínico<sup>7</sup>. En el año 2004 se descubre el primero de los tres genes relacionados con este síndrome, el *NIPBL*<sup>3,8</sup>. Posteriormente, se caracterizaron los otros dos: el *SMC1A*<sup>9</sup> en el cromosoma X y el *SMC3*<sup>10</sup> en el cromosoma 10. El nexo de unión de estos tres genes es que todos ellos codifican proteínas reguladoras (*NIPBL*) o estructurales (*SMC1A* y *SMC3*) del complejo de cohesinas.

Correspondencia: Juan Pié Juste. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. c/ Domingo Miral s/n, Zaragoza E-50009, España. Tel.: 976 76 16 77 Fax: 976 76 17 00. E-mail: juanpie@unizar.es

**CLÍNICA**

Las anomalías más típicas del SCdL aparecen fundamentalmente a nivel craneofacial, de extremidades superiores y del desarrollo, pero también es frecuente la implicación de otros órganos o sistemas como veremos a continuación (Tabla 1).

Los rasgos craneofaciales característicos del SCdL son, además de microce-

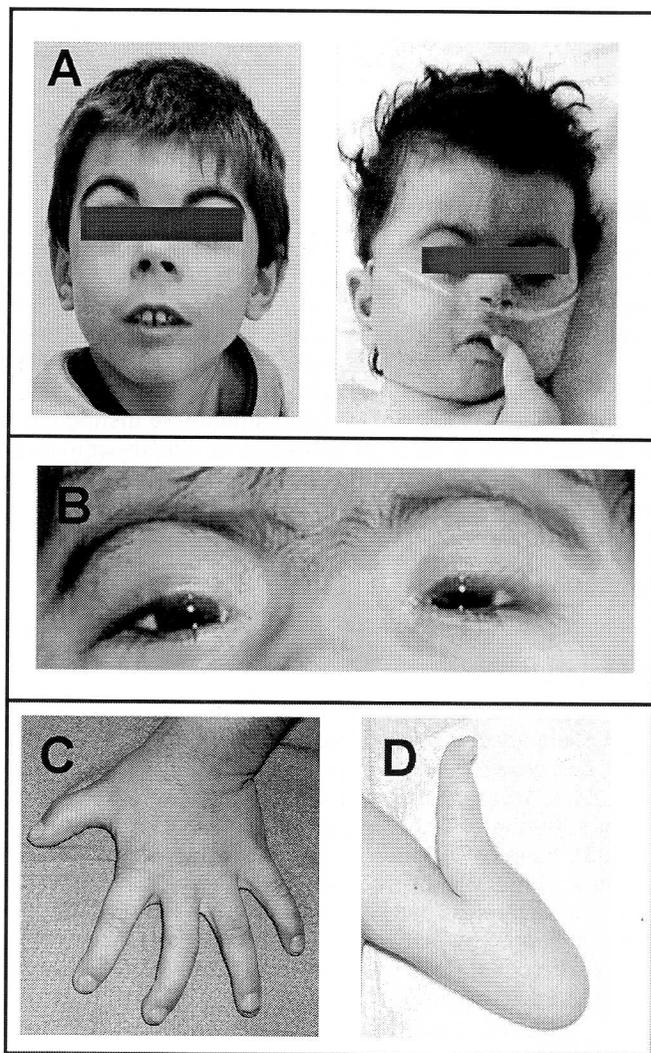
falia, cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas y finas, nariz pequeña con puente nasal deprimido y narinas antevertidas, filtrum largo y labio superior fino con micrognatia<sup>11</sup> (Fig. 1A y B).

El grado de afectación de las extremidades superiores suele ser variable, y puede ir desde anomalías menores como manos y pies pequeños<sup>12</sup>, braquiclinodactilia, sindactilia, acortamiento del primer metacarpiano o pliegue pal-

mar transversal unilateral, hasta malformaciones mayores como oligodactilia, ausencia de antebrazo o implantación de los dedos en el codo<sup>11</sup> (Fig. 1C y D). Las extremidades inferiores suelen estar menos afectadas, siendo la anomalía más común la sindactilia parcial del segundo y tercer dedo<sup>12</sup>.

A nivel gastrointestinal predomina la presencia de reflujo gastroesofágico (>90%), desorden que puede estar rela-

**Figura 1. Características fenotípicas típicas del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)**



**A.** Rasgos faciales de dos pacientes con clínica moderada y grave respectivamente. **B.** Detalle de la cara de un paciente con SCdL donde podemos observar rasgos característicos que incluyen cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas y finas. **C. D.** Variabilidad en el grado de afectación de las extremidades superiores desde anomalías menores como sindactilia del tercer y cuarto dedo (**C**) hasta malformaciones mayores como hipomelia con dedo único central (**D**).

**TABLA 1. HALLAZGOS CLINICOS TÍPICOS DEL SINDROME CORNELIA DE LANGE**

<b>Craneofaciales</b>	Microcefalia Cejas arqueadas Sinofridia Pestañas largas y finas Nariz pequeña con puente nasal deprimido y narinas antevertidas Filtrum largo Labio superior fino Micrognatia
<b>Anomalías extremidades</b>	
Leves	Manos y pies pequeños Braquiclinodactilia Sindactilia Acortamiento del primer metacarpiano Pliegue palmar transversal unilateral
Graves	Oligodactilia Ausencia de antebrazo Implantación de los dedos en el codo
<b>Gastrointestinales</b>	Reflujo gastroesofágico Malrotación intestinal Esófago de Barrett Hernia diafragmática Estenosis esofágica
<b>Genitourinarios</b>	Anomalías tracto renal Reflujo vesiculouretral Displasia renal Hipoplasia genital Criptorquidia Hipospadias
<b>Cardiovasculares</b>	Estenosis de la válvula pulmonar Comunicación interventricular
<b>Retraso psicomotor/mental-crecimiento</b>	De leve a grave
<b>Problemas de comportamiento</b>	Hiperactividad Agresividad Autolesiones Timidez extrema Perseverancia Comportamiento obsesivo-compulsivo Depresión
<b>Audición</b>	Otitis media Pérdidas de audición
<b>Visión</b>	Miopía Ptosis Blefaritis
<b>Otros</b>	Hirsutismo Cutis marmorata

cionado con alteraciones del comportamiento inexplicados en el paciente<sup>11</sup>. Además también se ha descrito malrotación intestinal, esófago de Barrett, hernia diafragmática y estenosis esofágica<sup>4</sup>.

Suele ser frecuente (>40%) la presencia de malformaciones en el sistema renal, como las anomalías estructurales del tracto urinario, el reflujo vesiculouretral y la displasia renal. La hipoplasia genital también es un rasgo característico de los individuos con SCdL. En los varones se ha observado la presencia de criptorquidia e hipospadias. La aparición de la pubertad suele darse a la edad adecuada o con un ligero retraso<sup>11,12</sup>.

Las anomalías cardíacas más frecuentes son la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interventricular que suelen aparecer en un 25% de los pacientes<sup>11</sup>. Con menor frecuencia se han observado defectos en el canal atrioventricular, la tetralogía de Fallot o la coartación de aorta<sup>11</sup>.

En los individuos con SCdL es típica la presencia de retraso psicomotor/mental, que puede ir desde un cociente intelectual normal o límite (*borderline*), relacionado con problemas de aprendizaje, hasta una deficiencia mental profunda. El lenguaje suele verse afectado en muchos casos, pudiendo estar ausente. Los problemas de comportamiento también son habituales, entre los que se encuentran la hiperactividad con o sin déficit de atención, agresividad, episodios de autolesiones, timidez extrema, perseverancia, comportamiento obsesivo-compulsivo y depresión. También es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, presentando unos parámetros situados por debajo del percentil 3, habiéndose establecido curvas de crecimiento específicas para estos pacientes.

La mayoría de los individuos con SCdL presentan un hirsutismo generalizado, que predomina en la cara, el cuello, la espalda y los brazos, también se ha observado cutis marmorata en un gran número de pacientes.

Los estudios neurológicos realizados revelan que un 23% de los pacientes presentan crisis epilépticas. Además se ha observado que estos individuos presentan una alta tolerancia al dolor y suelen sufrir alteraciones del sueño.

Otros hallazgos clínicos que se pueden encontrar incluyen episodios frecuentes de otitis media, pérdida de audición, miopía, ptosis y blefaritis.

El amplio espectro clínico que presenta este síndrome ha permitido clasificar el SCdL en tres categorías, dependiendo de la gravedad de las anomalías de las extremidades, el retraso cognitivo, y el retraso de crecimiento y del desarrollo. Se define una forma leve para aquellos pacientes que no presentan reducción en las extremidades, un retraso en las habilidades cognitivas de menos de dos años con capacidad de comunicación y un retraso de crecimiento mínimo. La forma moderada se caracteriza por defectos parciales en las extremidades u oligodactilia (> de 2 dedos en cada mano), limitaciones en el habla y la comunicación (con un retraso de más de dos años) y un crecimiento con un retardo más pronunciado. Y por último la forma grave en la que los individuos suelen presentar defectos importantes en las extremidades con  $\leq 2$  dedos en cada mano, un retraso mental profundo sin capacidad de comunicación y un retraso significativo en el crecimiento<sup>6</sup> (Fig. 1).

## GENES Y MUTACIONES

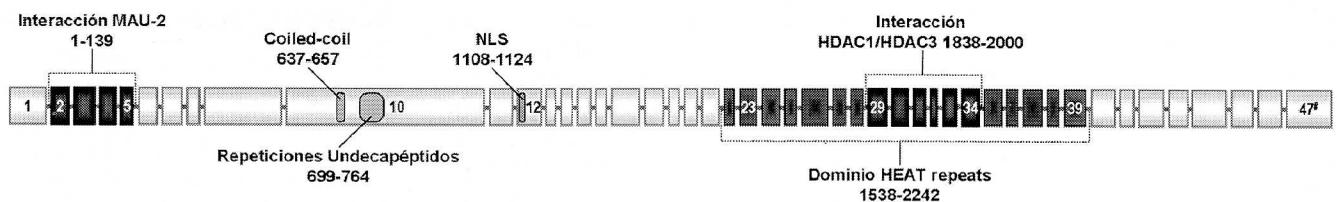
Hasta la fecha, se han identificado tres genes relacionados con el SCdL:

*NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*. Todos ellos codifican proteínas que forman parte del complejo de Cohesinas o lo regulan, y están implicados en la cohesión de las cromátidas hermanas.

Al menos la mitad de los pacientes con SCdL presentan una mutación en el gen *NIPBL*, que además muestra una alta sensibilidad a la dosis<sup>3,8</sup> (Fig. 2). Este gen se encuentra localizado en la región 5p13-14 y presenta una gran heterogeneidad alélica, ya que en la actualidad se conocen 147 mutaciones diferentes<sup>3,6,8,13-17</sup>. De éstas, el 35.4% cambian la pauta de lectura (*frameshift*), el 22.5% cambian de sentido (*missense*), el 19.7% producen codones de *stop* (*nonsense*), el 16.3% afectan a las secuencias de corte y empalme (*splice site*) y el 6.1% incluye al resto. La distribución de las mutaciones a lo largo de la proteína resulta bastante llamativa. En la región amino-terminal, se ha observado una concentración de mutaciones graves que producen truncamiento de la proteína. Mientras que, las mutaciones puntuales, de cambio de aminoácido, se localizan principalmente en el extremo carboxi terminal, en la llamada región *HEAT-repeat* (41.9%)<sup>18</sup> (Fig. 2). Sorprendentemente, el origen filogénico de ambas regiones es muy diferente, el extremo N-terminal es muy reciente y aparece con los vertebrados, mientras que el carboxi es muy antiguo y está conservado desde los eucariotas inferiores<sup>18</sup>.

En la Tabla 2 se recogen las 12 mutaciones más frecuentes del gen *NIPBL*<sup>6,13-17,19-24</sup>, todas ellas han sido encontradas en al menos dos o más pacientes, siendo la más frecuente de todas la c.2479\_2480delAG (p.R827GfsX2), descrita en 7 casos no relacionados<sup>6,13,14,19</sup>. El hallazgo de grandes diferencias fenotípicas entre pacientes con la misma muta-

**Figura 2. Esquema de la organización genómica del gen NIPBL con 47 exones y principales características de la proteína que codifica.**



El análisis bioinformático describe: a) El dominio coiled-coil que abarca los residuos 637-657, y que está formado por 6 repeticiones en tándem de undecapéptidos con la secuencia consenso: PETPKQK(G/S)(E/D)(G/S)R (residuos 699-764) b) La secuencia de localización nuclear bipartida (NLS, 1108-1124), y c) La región altamente conservada de HEAT-repeats (1538-2242). Además, se han demostrado las interacciones proteicas de NIPBL con MAU-2 (residuos 1-139) y con las desacetilasas HDAC1 y HDAC3 (residuos 1838-2000).

TABLA 2. MUTACIONES IDENTIFICADAS EN LOS GENES SMC1A, SMC3 Y NIPBL EN PACIENTES CON SCdL

Gen	Mutación	Exón/ Intrón	Tipo	Efecto en la proteína	Nº pacientes	Referencias
<b>SMC1A</b>						
	173del15	E2	Delección	V58_R62del	1	[10]
	397T@G	E3	Cambio de sentido	F133V	1	[10]
	587G@A	E4	Cambio de sentido	R196H	2	[10,22]
	1478A@C	E9	Cambio de sentido	E493A	1	[9]
	1486C@T	E9	Cambio de sentido	R496C	1	[10]
	1487G@A	E9	Cambio de sentido	R496H	3	[10]
	2131C@T	E13	Cambio de sentido	R711W	1	[10]
	2369G@A	E15	Cambio de sentido	R790Q	1	[10]
	2493_2495delCCA	E16	Cambio de sentido, delección	D831_Q832delinsE	1	[9]
	3254A@G	E21	Cambio de sentido	Y1085C	1	[22]
	3364T@C	E22	Cambio de sentido	F1122L	2	[10,23]
<b>SMC3</b>						
	1464_1466delAGA	E15	Delección	E488del	1	[10]
<b>NIPBL (mutaciones más frecuentes)*</b>						
	-321_-320delCCinsA	5'UTR	Delección-inserción	-	2	[21]
	64+1G@A	I2	Splicing	-	2	[6,15]
	65-5A@G	I2	Splicing	L22HfsX23	3	[6,13,22]
	2389C@T	E10	Sin sentido	R797X	3	[6,13,20,24]
	2479_2480delAG	E10	Cambio pauta de lectura	R827GfsX2	7	[6,13,14,19]
	2494C@T	E10	Sin sentido	R832X	3	[6,16,19,20]
	3060_3063delAGAG	E10	Cambio pauta de lectura	E1021TfsX22	2	[6,14]
	4376C@A	E20	Sin sentido	S1459X	3	[6,19,23]
	4606C@T	E22	Sin sentido	R1536X	3	[6,20]
	5167C@T	E26	Sin sentido	R1723X	3	[6,17,19,20]
	6109-3T@C	I34	Splicing	-	3	[6,13]
	6653_6655delATA	E39	Delección	N2218del	2	[15,17]
	6892C@T	E40	Cambio de sentido	R2298C	2	[6,13]
	6893G@A	E40	Cambio de sentido	R2298H	6	[6,14,19,20]
	7142G@C	E42	Cambio de sentido	G2381A	3	[6,19,23]
	7410+4A@G	I43	Splicing	-	2	[6,13]

Nota.- Numeración en base a las secuencias de cDNA de SMC1A, SMC3 y NIPBL (RefSeq NM\_006306, NM\_005445 y NM\_133433 respectivamente), considerando como nucleótido 1 la A del codón de iniciación de la traducción ATG. La nomenclatura está de acuerdo con den Dunnen y Antonarakis 2000, y las recomendaciones de Human Genome Variation Society.  
\* Destacamos las 16 mutaciones en el gen NIPBL presentes en al menos 2 pacientes con SCdL entre las 147 mutaciones identificadas.

ción ha hecho que aumente la importancia de otros factores, genéticos o no genéticos, en la etiología del síndrome<sup>6,13,14,19</sup>.

El gen *SMC1A*, localizado en el cromosoma Xp11.2, es el segundo gen causal más frecuente de la enfermedad<sup>9</sup>. Aunque la herencia de este gen está ligada al cromosoma X, el desarrollo clínico de los varones hemizigóticos y las mujeres heterocigóticas ha sido similar<sup>25</sup>. Actualmente se han detectado 11 mutaciones puntuales diferentes a lo largo de toda la proteína (Tabla 2) que afectan aproximadamente al 5% de los pacientes<sup>9,10,22,23</sup>. Entre ellas, destacan la alteración de los residuos R196 y R496<sup>10,22</sup>, presentes en dos o más pacientes no relacionados, que sugiere una labilidad de la secuencia en estos puntos.

El gen *SMC3*, está localizado en el cromosoma 10q25, y hasta la fecha,

sólo se ha descrito una delección de 3 pares de bases en un paciente (Tabla 2). La falta de nuevos casos sugiere una baja participación del gen como agente causal de la enfermedad<sup>10</sup>.

En conjunto, los tres genes estudiados (*NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*) sólo permiten diagnosticar a nivel molecular al 55% de los pacientes. Por lo que, se sospecha la existencia de otros genes no identificados.

Aunque la mayoría de los pacientes con SCdL presentan normalidad cromosómica, al menos hay 30 artículos en los que se describen alteraciones cromosómicas (1-5, 7-14, 17, 18, 21 y X) asociadas al síndrome<sup>15,26-28</sup>. Precisamente la identificación inicial de *NIPBL* se debió a una de estas asociaciones, por lo que es posible, que otras alteraciones cromosómicas ayuden a caracterizar nuevos genes<sup>9</sup>.

Actualmente, mediante el uso de microarrays basados en la hibridación genómica comparada (a-CGH) como método citogenético, se han podido identificar diversos reordenamientos cromosómicos en los pacientes<sup>15,16,28,29</sup>. Entre ellos destacan, las duplicaciones en los cromosomas 5 y X, en las regiones de *NIPBL* o *SMC1A*, que provocan una variación en su número de copias (CNV)<sup>30</sup>.

## RELACIONES GENOTIPO- FENOTIPO

La alta heterogeneidad del SCdL dificulta el establecimiento de las relación genotipo-fenotipo, sobretudo en aquellos casos en los que los hallazgos clínicos son moderados<sup>13</sup>. En general, los pacientes con mutación en el gen *NIPBL* presentan un fenotipo más grave (con un mayor número de sistemas afectados) que aquellos en los que no se ha encontrado mutación. Además, los

estudios realizados hasta el momento, han demostrado que mutaciones que alteran el marco de lectura o deleciones en el gen *NIPBL* causan unas manifestaciones clínicas más graves, que las mutaciones cambian de sentido o de *splicing*<sup>6,13,17</sup>. Los individuos que presentan mutaciones en los genes *SMC1A* y *SMC3* suelen tener un fenotipo entre leve y moderado, sin afectación grave de las extremidades ni de otros sistemas y con un retraso de crecimiento menos marcado que en los casos con mutación en el gen *NIPBL*<sup>25</sup>.

En los casos en los que se han descrito duplicaciones en los cromosomas 5 y X, que coinciden con las regiones que codifican *NIPBL* y *SMC1A* y que supone una variación en el número de copias, los pacientes presentan los mismos sistemas afectados que en el SCdL, pero manifestaciones clínicas diferentes sobre todo de tipo facial. Esto implica que el aumento del número de copias

debido a la duplicación de estos genes, no produce el mismo fenotipo que el generado por una haploinsuficiencia por mutación<sup>30</sup>.

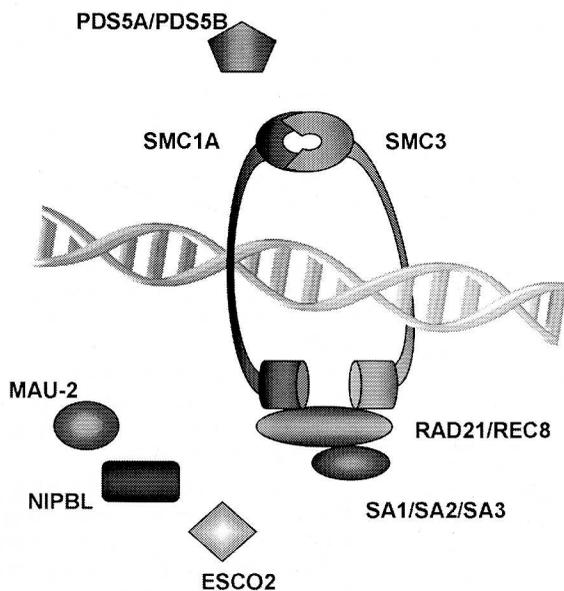
### BASES MOLECULARES

Actualmente se han descrito mutaciones en tres genes (*NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*), que codifican proteínas implicadas en el complejo de cohesinas. Este complejo en forma de anillo está constituido por las subunidades estructurales altamente conservadas *SMC1A* y *SMC3* (*Structural Maintenance of Chromosomes*) que constituyen el núcleo central en forma de V abierta, y las kleisinas *RAD21/REC8* y los antígenos estromales *SA* que lo cierran<sup>31,32</sup> (Fig. 3). Se encuentra además regulado por un gran número de factores entre los que se incluyen las proteínas *NIPBL*, *MAU-2*, *PDS5A/PDS5B* y *ESCO2*<sup>25,33</sup> (Fig. 3). La idea comúnmente aceptada es que *NIPBL* podría regular la apertura del anillo

de cohesinas y permitir el paso de las cromátidas hermanas, mediante la hidrólisis de ATP de los dominios cabeza de las proteínas *SMC*<sup>34</sup>. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido demostrada, existiendo todavía un gran desconocimiento sobre las bases moleculares del síndrome Cornelia de Lange.

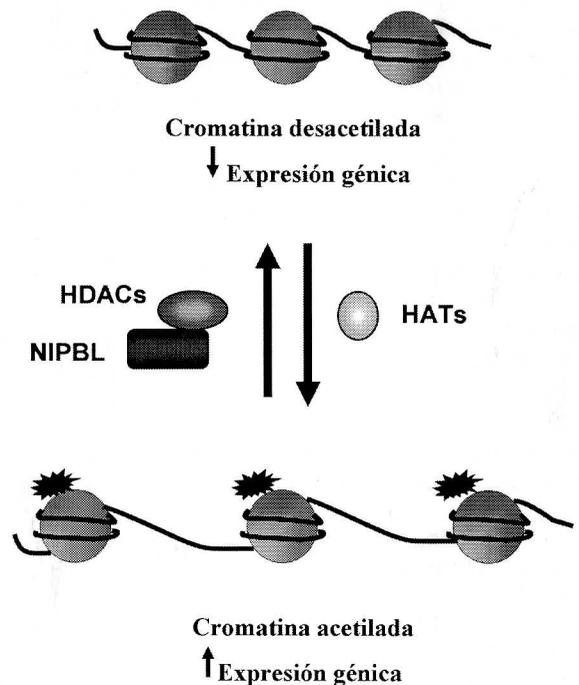
Las cohesinas son esenciales para la segregación coordinada de los cromosomas, la reparación del DNA y la regulación de la expresión génica<sup>31-34</sup>. El hecho de que todas las mutaciones causales del SCdL afecten a proteínas implicadas en la cohesión, ha mantenido la idea de que el fallo de esta función era la base patogénica de la enfermedad. Sin embargo, en la literatura se han descrito estudios de líneas celulares derivadas de pacientes en las que la reparación del DNA se ve más afectada que la cohesión de las cromátidas hermanas<sup>19,35,36</sup>. Además, hay cada vez más evidencias a favor de que los defectos

**Figura 3. Representación del complejo de cohesinas incluyendo al DNA.**



El anillo de cohesinas está constituido por proteínas estructurales: el heterodímero central *SMC1A* y *SMC3*, las kleisinas *RAD21/REC8* y los antígenos estromales *SA1*, *SA2* y *SA3*; y por proteínas reguladoras: *NIPBL*, *MAU-2*, *PDS5A/PDS5B*, y *ESCO2*.

**Figura 4. Representación de la remodelación de la cromatina por acetilación/desacetilación.**



Los nucleosomas acetilados (esferas con estrella negra) por las histonas acetiltransferasas (*HAT*) facilitan la expansión de la cromatina y la expresión génica. Los nucleosomas desacetilados por las histonas desacetilasas (*HDAC*) favorecen la compactación de la cromatina y disminuyen la expresión génica. Los últimos hallazgos sugieren que *NIPBL* interviene en el reclutamiento de las desacetilasas *HDAC1* y *HDAC3*, favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica.

del desarrollo hallados en el síndrome son el resultado de cambios en la expresión génica<sup>25</sup>.

Se ha propuesto que la unión de las cohesinas al DNA podría inhibir la expresión génica. En este caso, las cohesinas actuarían como "aislantes" del DNA impidiendo las interacciones *enhancer*-promotor y disminuyendo, de este modo, la expresión de genes específicos<sup>34</sup>. Las mutaciones halladas en las proteínas estructurales SMC1A y SMC3 podrían prolongar el tiempo de unión de las cohesinas al DNA y aumentar así su efecto "aislante"<sup>35</sup>.

Las funciones de NIPBL incluirían facilitar la dinámica de unión de las cohesinas al DNA. Las mutaciones podrían alterar este proceso, aumentando el efecto "aislante" de las cohesinas y disminuyendo la expresión genética<sup>34</sup>.

Estudios realizados en *Drosophila*, revelan que las mutaciones en el gen homólogo de NIPBL, *Nipped-B*, y en los genes estructurales de las cohesinas, afectan la expresión de genes *homeobox* (*cut* y *Ultrabitorax*) relacionados con la formación de las extremidades y la cavidad abdominal<sup>37</sup>. Implicaciones similares en humanos podrían ayudar a explicar los graves problemas del desarrollo y morfogénesis que sufren los pacientes.

Recientemente se ha sugerido que la estructura de la cromatina podría también jugar un papel importante en la unión de las cohesinas al DNA. El Dr. Frank Kaiser ha demostrado que NIPBL interviene en el reclutamiento de las histonas desacetilasas (HDAC1 y HDAC3), favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica<sup>38</sup> (Fig. 4).

Todos estos hallazgos refuerzan la idea de que la gran variedad fenotípica del síndrome muy probablemente encuentra explicación en las alteraciones de la regulación de la expresión génica. Sin embargo, no hay que desdeñar otros mecanismos patogénicos como la alteración de la reparación del DNA y la cohesión de las cromátidas hermanas.

## PERSPECTIVAS

A día de hoy, se han encontrado mutaciones en tres genes: NIPBL (5p13), SMC1A (Xp11) y SMC3 (10q25), identificadas tan sólo en alrededor del 55% de los pacientes, lo que ha hecho sospe-

char de la existencia de otras proteínas implicadas. Por proximidad funcional se ha propuesto que el síndrome también podría estar producido por el fallo de otros factores reguladores del complejo de cohesinas. Así, la identificación de nuevos genes continúa siendo uno de los objetivos prioritarios en la investigación del síndrome, siendo probable que en los próximos años su número aumente.

Nos encontramos en un momento muy emocionante en el campo de las cohesinas, con la atribución al complejo de nuevas y novedosas funciones. Aún así, existe todavía un gran desconocimiento sobre las bases moleculares del síndrome, siendo los defectos en la estructura de la cromatina y la expresión génica los más probables. Para avanzar en este campo, se intentará mejorar la comprensión funcional de NIPBL caracterizando sus relaciones con otras moléculas.

Debido a la demostrada heterogeneidad clínica del SCdL es importante seguir estudiando las correlaciones genotipo-fenotipo. Desde este punto de vista, en un futuro puede ser interesante desarrollar herramientas a nivel celular que permitan identificar variables para predecir la evolución del cuadro y así poder anticipar medidas preventivas adecuadas.

Con el tiempo, se espera que los nuevos descubrimientos permitan mejorar la atención a los pacientes y familias afectadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BARISIC I, TOKIC V, LOANE M et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:51-59.
2. RUSSELL KL, MING JE, PATEL K, JUKOFSKY L, MAGNUSSON M, KRANTZ ID. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. *Am J Med Genet* 2001; 104:267-276.
3. KRANTZ ID, MCCALLUM J, DESCIPIO C et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 2004; 36:631-635.
4. IRELAND M. Cornelia de Lange syndrome. *Management of genetic syndromes* 2001; 6:85-102.
5. IRELAND M, DONNAI D, BURN J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1993; 47:959-964.
6. GILLIS LA, MCCALLUM J, KAUR M et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004; 75:610-623.
7. DE LANGE C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis). *Arch Méd Enfants* 1933; 36:713-719.
8. TONKIN ET, WANG TJ, LISGO S, BAMSHAD MJ, STRACHAN T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004; 36:636-641.
9. MUSIO A, SELICORNI A, FOCARELLI ML et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006; 38:528-530.
10. DEARDORFF MA, KAUR M, YAEGER D et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80:485-494.
11. KLINE AD, KRANTZ ID, SOMMER A et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143:1287-1296.
12. JACKSON L, KLINE AD, BARR MA, KOCH S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; 47:940-946.
13. SELICORNI A, RUSSO S, GERVASINI C et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet* 2007; 72:98-108.
14. BHUIYAN ZA, KLEIN M, HAMMOND P et al. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J Med Genet* 2006; 43:568-575.
15. BORCK G, REDON R, SANLAVILLE D et al. NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet* 2004; 41:e128.
16. SCHOUMANS J, WINCENT J, BARBARO M et al. Comprehensive mutational analysis of a cohort of Swedish Cornelia de Lange syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:143-149.
17. YAN J, SAIPI GM, WIERZBA TH et al. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140:1531-1541.
18. STRACHAN T. Cornelia de Lange syndrome and the link between chromosomal function, DNA repair and developmental gene regulation. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15:258-264.

19. KAUR M, DESCIPIO C, MCCALLUM J et al. Precocious sister chromatid separation (PSCS) in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138:27-31.
20. NALLASAMY S, KHERANI F, YAEGER D et al. Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:552-557.
21. BORCK G, ZARHRATE M, CLUZEAU C et al. Father-to-daughter transmission of Cornelia de Lange syndrome caused by a mutation in the 5' untranslated region of the *NIPBL* Gene. *Hum Mutat* 2006; 27:731-735.
22. BORCK G, ZARHRATE M, BONNEFONT JP, MUNNICH A, CORMIER-DAIRE V, COLLEAUX L. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to *SMC1L1* mutations. *Hum Mutat* 2007; 28:205-206.
23. KLINE AD, GRADOS M, SPONSELLER P et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C:248-260.
24. CHONG K, KEATING S, HURST S et al. Cornelia de Lange syndrome (CdLS): prenatal and autopsy findings. *Prenat Diagn* 2009; 29:489-494.
25. DORSETT D, KRANTZ ID. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1151:22-37.
26. BECK B, MIKKELSEN M. Chromosomes in the Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet* 1981; 59:271-276.
27. DESCIPIO C, KAUR M, YAEGER D et al. Chromosome rearrangements in Cornelia de Lange syndrome (CdLS): report of a der(3)t(3;12)(p25.3;p13.3) in two half sibs with features of CdLS and review of reported CdLS cases with chromosome rearrangements. *Am J Med Genet A* 2005; 137:276-282.
28. GERVASINI C, PFUNDT R, CASTRONOVO P et al. Search for genomic imbalances in a cohort of 24 Cornelia de Lange patients negative for mutations in the *NIPBL* and *SMC1L1* genes. *Clin Genet* 2008; 74:531-538.
29. HAYASHI S, ONO M, MAKITA Y, IMOTO I, MIZUTANI S, INAZAWA J. Fortuitous detection of a submicroscopic deletion at 1q25 in a girl with Cornelia-de Lange syndrome carrying t(5;13)(p13.1;q12.1) by array-based comparative genomic hybridization. *Am J Med Genet A* 2007; 143:1191-1197.
30. YAN J, ZHANG F, BRUNDAGE E et al. Genomic duplication resulting in increased copy number of genes encoding the sister chromatid cohesion complex conveys clinical consequences distinct from Cornelia de Lange. *J Med Genet* 2008. doi:10.1136/jmg.2008.062471.
31. HIRANO T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7:311-322.
32. NASMYTH K, HAERING CH. The structure and function of SMC and kleisin complexes. *Annu Rev Biochem* 2005; 74:595-648.
33. LIU J, KRANTZ ID. Cohesin and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:303-320.
34. DORSETT D. ROLES of the sister chromatid cohesion apparatus in gene expression, development, and human syndromes. *Chromosoma* 2007; 116:1-13.
35. REVENKOVA E, FOCARELLI ML, SUSANI L et al. Cornelia de Lange syndrome Mutations in *SMC1A* or *SMC3* Affect Binding to DNA. *Hum Mol Genet* 2008; 18:418-427.
36. VROUWE MG, ELGHALBZOURI-MAGHRANI E, MEIJERS M et al. Increased DNA damage sensitivity of Cornelia de Lange syndrome cells: evidence for impaired recombinational repair. *Hum Mol Genet* 2007; 16:1478-1487.
37. ROLLINS RA, MORCILLO P, DORSETT D. Nipped-B, a Drosophila homologue of chromosomal adherins, participates in activation by remote enhancers in the cut and Ultrabithorax genes. *Genetics* 1999; 152:577-593.
38. JAHNKE P, XU W, WULLING M et al. The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications. *Nucleic Acids Res* 2008; 36:6450-6458.

#### AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha recibido el apoyo del proyecto del Ministerio Español de Salud (Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Ref.# PI061343)) y la ayuda de la Diputación General de Aragón (DGA) a los Grupos de Investigación Consolidados de la Comunidad (Grupo Consolidado B20). M<sup>a</sup> Concepción Gil y Juan Carlos de Karam disfrutaron de becas de Formación de Personal Investigador de la DGA (Ref# B120/2006; B074/08B). Milagros Ciero Pavón disfrutó de una beca del Banco Santander Central Hispano.

## Infeción por *Coxiella Burnetti* (Fiebre Q)

### *Coxiella Burnetti* infection (Q Fever)

Marta Sánchez Marteles<sup>(1)</sup>, María Jesús Callejo Plazas<sup>(2)</sup>, Beatriz Sierra Bergua<sup>(2)</sup>,  
Beatriz Amores Arriaga<sup>(2)</sup>, F.J. Ruiz-Ruiz<sup>(2)</sup>.

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza (España)

2. Servicio de Medicina Interna HCU "Lozano Blesa". Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza (España)

### RESUMEN

La Fiebre Q es una zoonosis de distribución universal. Su verdadera incidencia en España es desconocida y probablemente subestimada. Su presentación clínica puede ser aguda o crónica y muy variada. Presentamos el caso clínico de un paciente de 69 años con neumonía y hepatitis secundaria a infección por *Coxiella Burnetti* (Fiebre Q). Se ha realizado una revisión de la literatura.

### PALABRAS CLAVE:

Infeción por *Coxiella Burnetti*, Fiebre Q, Neumonía, Hepatitis

### ABSTRACT

Q Fever is a worldwide zoonosis. Real incidence is unknown and probably underestimated. Clinical manifestations are varied and can be acute and chronic. A case report of a 69 year old man with a pneumonia and hepatitis due to a *Coxiella Burnetti* infection (Q fever) is presented. A review of literature was made.

### KEY WORDS:

*Coxiella Burnetti* infection, Q fever, Pneumonia, Hepatitis

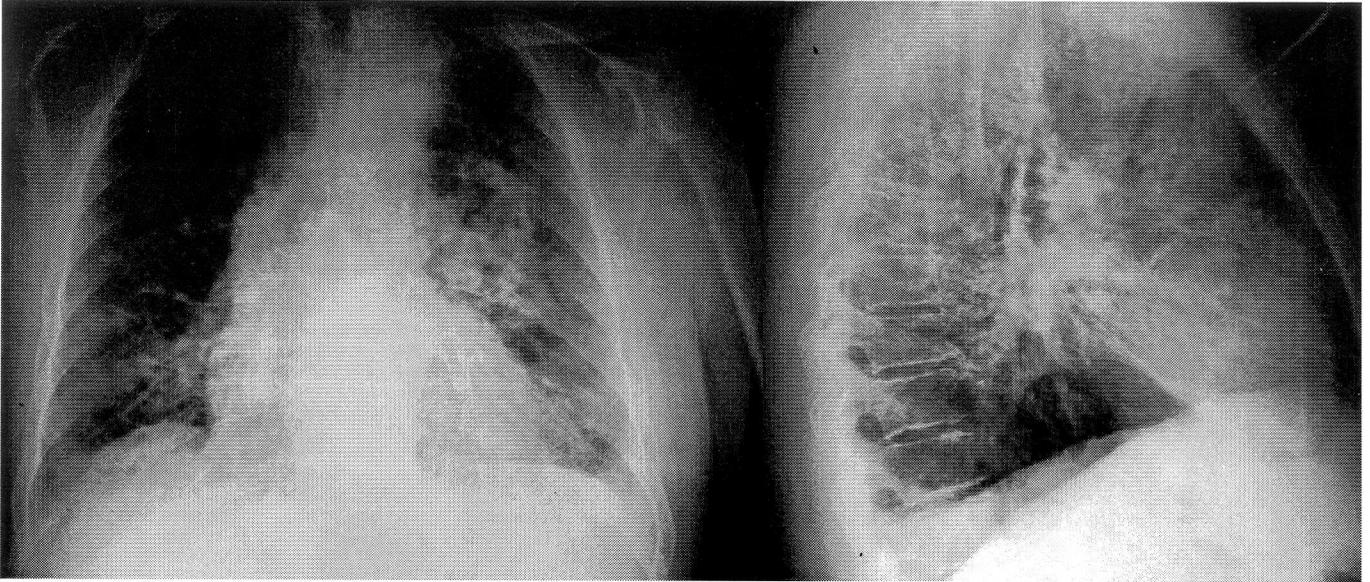
### INTRODUCCIÓN

La infección por *Coxiella Burnetti*, también llamada fiebre Q, es una zoonosis de distribución universal, y manifestaciones clínicas, variadas en presentación, curso y gravedad de las mismas. Mediante la presente nota clínica pretendemos ilustrar la necesidad de considerar esta entidad dentro del diagnóstico diferencial de multitud de entidades clínicas, en especial de las infecciones respiratorias.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso un paciente varón de 69 años, con hábito alcohólico y sin otros antecedentes patológicos de interés. Ingresó por cuadro de 1 mes de evolución consistente en disnea, tos escasamente productiva, mialgias difusas y sensación distérmica, sin mejoría a pesar de haber sido tratado con claritromicina y amoxicilina-clavulánico. En la exploración el paciente presentaba fiebre 38°C, subictericia conjuntival, un soplo sistólico mitral y aórtico con irradiación a axila, crepitantes en base izquierda y hepatomegalia de unos 4cm. Analíticamente destacaba VSG 60 mm, bilirrubina total 2,22 mg/dl (a expensas de la bilirrubina directa: 1.13 mg/dl), AST: 43 U/L, ALT 29 U/L, GGT 141 U/L, fosfatasa alcalina 185 U/L y una actividad de protrombina era del 71%, con INR-TP 1,22. En la radiografía de tórax se apreciaba condensaciones en lóbulo superior e inferior izquierdo

Figura 1



Radiografías PA y lateral de tórax donde se aprecia condensaciones en lóbulo superior e inferior izquierdos

(Fig. 1). Se practicó una ecografía abdominal evidenciándose esplenomegalia e hígado ligeramente heterogéneo; una tomografía computerizada (TC) toracoabdominal, donde se apreció hepatopatía crónica, esplenomegalia y varices esofágicas; y un ecocardiograma sin alteraciones. El antígeno de Neumococo y Legionella en orina fueron negativos, así como el cultivo de los esputos recogidos. Las serologías para Virus de la Hepatitis B y C, VIH, Citomegalovirus, Virus respiratorio sincitial, Ch. Pneumoniae y Virus Epstein-Barrh fueron negativas y positiva para *Coxiella Burnetti* (Ig M positivo 1.36).

Ante el cuadro clínico descrito, se comenzó tratamiento empírico con levofloxacino quedando apirético desde las primeras 24 horas de tratamiento. El paciente evolucionó favorablemente desapareciendo la disnea y la ictericia, con normalización analítica, y resolución radiológica del cuadro neumónico. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de Neumonía y hepatitis secundaria a infección por *Coxiella Burnetti* (Fiebre Q) y hepatopatía crónica de origen alcohólico. 4 semanas después el paciente se encontraba asintomático y la Serología Ig G a *Coxiella Burnetti* fue positiva (4,97)

## DISCUSIÓN

La fiebre Q es una infección producida por *Coxiella Burnetti*, considerada

como potencial agente de bioterrorismo, es un parásito intracelular obligado, que crece en el interior de los fagolisosomas celulares. Se tiñe con los métodos de Giemsa, Giménez o Machiavello. Considerada durante años como *Rickettsia*, hoy se la considera como única representante de un género aparte (*Coxiella*).

La Fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. Su verdadera incidencia en nuestro país es desconocida y probablemente subestimada<sup>1,2</sup>.

Las garrapatas son el reservorio natural de la *Coxiella Burnetti*, aunque se describen también como portadores numerosas especies animales domésticas y urbanas (perro, gato, ovejas, ratas..) (2). Este microorganismo forma esporas resistentes a la desecación y es muy infectante por vía aérea. De modo que la principal vía de infección es la inhalación de aerosoles que vehiculizan las esporas procedentes de las secreciones o productos contaminados de los animales previamente mencionados. Por lo tanto es un agente productor de brotes epidémicos, incluso a distancia del foco de infección, incluidos ambientes urbanos<sup>2</sup>. Están descritas otras formas de infección mucho menos frecuentes, como el contacto directo con las secreciones animales, consumo de productos lácteos contaminados, inclu-

so transmisión vertical e interpersonal entre miembros convivientes<sup>1,2</sup>.

Es difícil saber la verdadera incidencia, puesto que varía su presentación clínica según la zona geográfica, siendo más frecuente en el Norte de España la afectación pulmonar, y en el Sur y Levante, la afectación hepática<sup>1</sup>. No está claro si esto puede ser debido a la virulencia de la cepa, a los diferentes modos de transmisión, a la dosis infectante, o bien a factores huésped-dependientes.

El cuadro clínico es muy variable tanto en sintomatología como en intensidad, pudiendo ir desde cuadros febriles autolimitados con astenia hasta neumonías, endocarditis, osteomielitis o cuadros de afectación neurológica. Se produce tras un periodo de incubación variable de 15 a 40 días, y clásicamente se describen formas agudas y crónicas (más de 6 meses de evolución)<sup>2,3,4</sup>.

El tratamiento recomendado es la doxiciclina, a dosis de 100 mg. cada 12 horas durante 14 días. Una alternativa eficaz y reconocida, hoy en día, son las fluorquinolonas, especialmente si existe afectación neurológica<sup>3,5,6</sup>.

En conclusión, la infección por *Coxiella Burnetti* (Fiebre Q) es prevalente en nuestro medio, y por tanto debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la infección respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Clemente M, Seco-García AJ, Gutiérrez-Rodríguez M, Romero-Álvarez P, Fernández-Bustamante J, Rodríguez-Pérez M. Brote epidémico de neumonía por *Coxiella Burnetti*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(3): 184-6.
2. de Alarcón A. Fiebre Q: todavía muchas preguntas por resolver. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (3): 165-7
3. Thomas J. Marrie, Didier Raoult. *Coxiella Burnetti* (fiebre Q). In: Mandell. *Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas. Parte III.* , 2296-2302
4. Niro Okimoto, Naoko Asaoka, Kohichi Osaki, takeyuki Kurihara, Kenji Yamato, Takaro Sungawa, Kazue Fujita, Hideo Ohba, Junichi Nakamura and Kehichi Nakada. Clinical features of Q fever pneumonia. *Respirology* (2004) 9, 278-282.
5. Raoult D. Microbiology and epidemiology of Q fever. [monografía en internet] [citado en febrero 2007]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
6. Raoult D. Clinical features, diagnosis, treatment and prevention of Q fever. [monografía en internet] [citado en febrero 2007]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

# Información para los autores

Las instrucciones para los autores de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA se adaptan a las «Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas, dictadas por el grupo de Vancouver en 1979 y modificadas e 1981 (ver Archivos, volumen 30: 1-7, 1990).

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA considerará para su publicación aquellos trabajos inéditos relacionados directamente con las ciencias biomédicas y su investigación.

La revista consta de las siguientes secciones:

**Originales.** Trabajos, preferentemente prospectivos de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

La extensión máxima del texto será de doce folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Notas clínicas.** Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del proceso.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

**Cartas al director.** En esta sección se publicarán, a la mayor brevedad, objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, se admitirá una figura y una tabla. Bibliografía de diez citas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

**Otras secciones.** La revista incluye otras secciones (Editoriales, Diagnóstico y Tratamiento. Revisión, Conferencias) cuyos trabajos son escritos por encargo del Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al director de la revista.

**Presentación y estructura de los trabajos.** Todos los originales quedan como propiedad permanente de Archivos de la Facultad de Medicina y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la revista. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño folio a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará con una nueva página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del artículo, título en inglés, nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección para la correspondencia, agradecimientos y otras especificaciones cuando se considere necesario.

2. En la página 2 se presentará el resumen. Su extensión aproximada será de 100 palabras. Se caracterizará por 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) su ordenación observará el esquema general del artículo en miniatura, y 4) no incluirá material o datos no citados en el texto.

Debajo del resumen se especificará de tres a seis palabras clave o lexemas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos biomédicas nacionales e internacionales. Se acompañará un resumen (summary) y las palabras clave en inglés (key words).

3. Texto. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siendo de desear que el esquema general sea el siguiente:

3.1. Originales: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

3.2. Notas clínicas: introducción, observación clínica y discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible, y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que viene a continuación.

b) Material y método. En él se indica el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información.

c) Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el material y método empleados. Estos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

e) Agradecimiento. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

4. Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen estos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionen ambos, y si se trata de varios, citará el primero seguido de la expresión «et al».

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus; consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero de Index Medicus.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas; no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como «en prensa» (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando la página inicial y final de la cita. Los autores serán responsables de la exactitud de todas y cada una de las citas bibliográficas.

## Revistas

1) **Artículo de revista ordinario.** Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros y añadir «et al».

2) **Autor colectivo.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

3) **Autor no indicado.** Anónimo. The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1984; 1: 772-774.

4) **Suplemento de una revista.** Mastro AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92 (2 Pt 2): 316-318.

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Resumen. Blood 1979; 54 (supl. 1): 24a.

5) **Revista con paginación independiente en cada número.** Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Pract 1981; 16 (sep): 24-25.

## Libros y monografías

6) **Autor/es personal/es.** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974; 406.

7) **El editor, recopilador o moderador figura como autor.** Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-18.

8) **Capítulo en un libro.** Pérez-López FR, Tierz JA, of human prolactin, ACTH, aldosterone, TSH, placental lactogen, chorionic gonadotropin and estradiol during pregnancy. En: Endroczi E, Angelucci L, Scapagnini U, de Wied U, eds. Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982; 459-466.

9) **Artículo publicado en un libro de actas.** Dupont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with and unrelated MLC compatible donor. En: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the

International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974; 44-46.

10) **Monografía en una serie.** Hunninghake GW, Gadek JE, Szapeli SV, et al. The human alveolar macrophage. En: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-56 (Stoner GD, et Methods and perspectives in cell biology, vol. 1).

11) **Publicación de un organismo público.** Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975, Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication n° (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; n° 34).

12) **Tesis o disertación.** Casalo Mantecón C. Quimioterapia basada en cisplatino, asociada a dosis altas de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de tumores ováricos o otras neoplasias genitales de mal pronóstico. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1987. Tesis doctoral.

## Otros artículos

13) **Artículo de un diario.** Oliva MP. Una lesión cerebral llamada Parkinson. El País. 19 diciembre 1987, 34 (Col. 1).

14) **Artículo de un semanario.** Barrón A. La senología en una ciencia muy nueva. cambio 16, 1988, agosto 29: 11-13.

5. Las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 13 x 18 centímetros. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable, para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste, etc.) aparezcan en blanco. La revista aconseja un máximo de seis fotografías, salvo excepciones, muy justificadas; se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas.

Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando, además, el nombre del primer autor, con una flecha que señalará la parte superior; debe procurarse no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía. Las ilustraciones se presentarán por separado, dentro de un sobre; los pies de las mismas deben ir mecanografiados en hoja aparte.

6. Las gráficas (hasta un máximo de seis) se dibujarán con tinta china negra, cuidando que el formato de las mismas sea de 13 x 18 centímetros o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 5 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta, como figuras.

7. Las tablas se presentarán en hojas aparte, que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos; b) enunciado (título correspondiente), y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma.

8. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que procurará devolver al secretario general dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

9. El comité de redacción acusará de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación.

10. El comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

El primer firmante o, en su defecto, la persona que someta el trabajo al comité de redacción, recibirá las observaciones, correcciones y, en su caso, el motivo de rechazo de su publicación.

Los trabajos se remitirán por triplicado al director de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, Facultad de Medicina de Zaragoza (calle Domingo Miral, sin número, de Zaragoza), acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista. Haciendo mención expresa de todos los autores de que el trabajo no ha sido enviado, aceptado o editado, total o parcialmente, en otra publicación.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina  
de la Universidad de Zaragoza