



# Doce artículos para recordar

## *Twelve Articles to Remember*

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

**1** Nilsson DE, Warrant EJ, Johnsen S, Hanlos y Shashar N. **A unique advantage for giant eyes in giant squid.** *Curr Biol.* Marzo, 2012.[dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.031](https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.031). En las oscuras profundidades marinas habitan calamares gigantes (género *Architeuthis*) y colosales (*Mesonychoteuthis*) de hasta 15 metros de longitud y más de 300 kilos de peso. Gracias a sus magnos globos oculares (con un diámetro de hasta 27 cm y pupilas de 9 cm de diámetro) esos cefalópodos son capaces de distinguir a sus congéneres y a sus presas (crustáceos y peces) a más de 600 metros bajo el mar. Pero esos calamares son, a su vez, el alimento preferido de las ballenas espermáticas y cachalotes, que pueden detectarlos con su sónar a más de 100 metros de distancia. Los autores de este artículo, del Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole (Massachusetts) y de las Universidades de Lund, Duke y Ben Gurion, estudian la bioluminiscencia originada por el movimiento de los grandes cuerpos de los cetáceos en unas condiciones mínimas de discriminación como las que se dan a profundidades de 200 a 500 metros. Comunican que, gracias al tamaño de sus ojos, esos calamares pueden distinguir a sus depredadores a más de 120 metros de distancia...y eludirlos. Sostienen la hipótesis de que fueron el azar y la necesidad de evitar a sus enemigos los que dirigieron la evolución de las enormes dimensiones de los ojos del calamar gigante. Y es que, aún en la oscuridad submarina, los ojos pueden significar la vida.

**2** Fauci AS y Morens DM. **The perpetual challenge of infectious diseases.** *N Engl J Med.* 2012;366:454-461. Tanto las grandes pandemias como las epidemias locales de enfermedades infecciosas han decidido el destino de naciones e imperios, han determinado el resultado de guerras e influido en el progreso, estancamiento o el declive de civilizaciones. Los autores de este artículo, de los NIH de Bethesda, repasan la trascendencia actual de esas enfermedades, sus mecanismos de transmisión (por aire, por agua o por inoculación) y la importancia de sus reser-

vorios; su relación con nuestros hábitos y nuestro sistema inmune; las razones por las que aparecen nuevas infecciones o los motivos de su reaparición, así como los porqués del desarrollo de formas resistentes a los tratamientos convencionales. Nos recuerdan cómo en 2011 murieron en el mundo 58,8 millones de personas sólo por enfermedades infecciosas (4,3 millones respiratorias; 2,5 millones por diarreas de etiología infecciosa; 1,8 millones por VIH/SIDA; 1,3 millones por tuberculosis y 0,8 millones por paludismo). Asimismo, destacan cómo se han dilucidado los mecanismos por los que ciertas infecciones dan lugar a enfermedades autoinmunes o neoplásicas, y cómo se han logrado vacunas eficaces frente a muchas de ellas. Pero, también nos llevan a tener presente que los gérmenes patógenos poseen la capacidad de adaptarse a nuevos nichos ecológicos creados por el hombre y que todo aparente triunfo científico en este campo no debe obnubilar nuestra atención. Y es que las enfermedades infecciosas son un reto perpetuo ante el que el hombre debe estar preparado para responder en todo momento.

**3** *Lewkowicz DL y Hansen-Tift AM. Infants deploy selective attention to the mouth of a talking face when learning speech. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:1431-1436.* El comienzo y desarrollo del lenguaje de un niño depende de su entorno general y lingüístico, junto con la naturaleza de sus interacciones sociales. Desde la 12ª hasta la 20ª semana de vida los bebés sólo imitan y vocalizan sonidos; a partir de los ocho y hasta los diez meses balbucean sonidos que ya reflejan el medio lingüístico en el que viven; y a partir de los nueve meses y medio aprenden nuevas vocales y sílabas en respuesta a las palabras con que sus madres contestan a sus balbuceos. La pregunta que tradicionalmente se han hecho pediatras y psicólogos es: ¿qué mecanismos facilitan la capacidad de adquirir el lenguaje por parte del niño? Los autores de este artículo, de la Universidad Atlántica de Florida, comunican su observación de cómo entre los cuatro y los ocho meses los pequeños dirigen su atención sólo a los ojos de una mujer que les habla tanto en su idioma natural (inglés) como en lengua no materna (español). Pero, a partir del octavo van desviando su atención desde los ojos hacia los labios, lo que les permite aprender formas del lenguaje materno. Y a partir de los 12 meses ya no atienden a los ojos si se les habla en su lengua no materna, y sí sólo a los labios, como si no les bastara captar sonidos y se concentraran en entender algo que les llega en una lengua diferente a la de su madre. Concluyen que el desarrollo del lenguaje depende de una atención audiovisual selectiva que se inicia y desarrolla como una experiencia muy precoz. Sin duda, la palabra es un alimento esencial para el cerebro. Vista, oído, lenguaje... y pensamiento.

**4** *Thaler JP, Yi CY, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horvath TL, Bassin DG, Tschöp MH y Schwartz MW. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. J Clin Invest.*

2012;122:153-162. La obesidad es hoy un problema grave en los países industrializados del que, como de tantos otros, aún ignoramos mucho. Así, desconocemos la base neurobiológica por la que se pierde el equilibrio entre la ingesta energética y su almacenamiento como grasa. Sabemos que la base de la relación de la obesidad con la resistencia a la insulina en hígado, músculo estriado y tejido adiposo, es la inflamación tisular mediada por la inmunidad celular. De esta forma, cuando se somete a roedores a una dieta rica en grasa, se produce inflamación tanto en esos tejidos periféricos como en áreas del hipotálamo esenciales para la homeostasis energética. Los autores de este artículo, de Seattle, Cincinnati, New Haven y Xi'an (China), comunican cómo, cuando alimentan a ratas de laboratorio con dietas ricas en grasa, a los tres días ya observan inflamación y alteraciones neuronales en los núcleos arcuato y mediobasal del hipotálamo antes de que hayan ganado peso. Sin embargo, eso no ocurre sólo en ratas, ya que mediante RM cerebral también hallan signos de lesión neuronal en el núcleo mediobasal del hipotálamo en personas obesas. Es decir, en ambos casos el exceso de aporte energético va ligado a alteraciones en áreas del hipotálamo cruciales en el control del peso corporal. Las preguntas inmediatas son: ¿se lograrán fármacos específicos dirigidos a esa diana en el hipotálamo de personas obesas y sus enfermedades satélites? ¿Esas alteraciones son reversibles tras perder peso? Pero, mientras no haya respuesta para esas y otras muchas preguntas, el tratamiento de la obesidad pasa por reducir la entrada de energía (menos ingesta) y aumentar su consumo (mayor actividad). Ahí es nada.

5 *Soofi S, Cousens S, Imdad A, Bhutto N, Ali N y Bhutta ZA. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomised trial. Lancet, 2012;379:1029-1036.* Se calcula que al año se producen en el mundo 3,3 millones de muertes en el período perinatal, más del 99% de ellas en países con rentas medias o bajas, y que entre la mitad y un tercio (de uno a 1,6 millones) se deben a infecciones en su gran mayoría evitables. El ombligo (a través de los vasos del muñón del cordón que quedan expuestos varios días) es una puerta clave para la entrada de patógenos invasores en neonatos que vienen al mundo en chozas sin la más mínima higiene y atendidos por personas sin preparación. Pakistán es uno de los países con mayor mortalidad neonatal del mundo, 53 por cada 10.000 nacidos, y más del 30% de ellos obedecen a septicemias. Los autores de este artículo, de Karachi, Londres e Islamabad, estudian el efecto de la aplicación de una solución de clorhexidina al 4% sobre el cordón umbilical al nacer y una vez al día durante los 14 días posteriores en 9.741 recién nacidos en un área rural de la provincia de Sind, Pakistán. Comunican que el porcentaje de onfalitis se redujo en un 95% y, de forma paralela, la mortalidad de los neonatos en dicho período. Es decir, un antiséptico barato significa la diferencia entre la vida y la muerte. Es obvio que el valor de la vida humana depende de la geografía. Como

también parece evidente que sólo la frivolidad o la irreflexión permiten afirmar que todos los seres humanos nacemos y morimos igual.

6 *Weiner LM, Murray JC y Shuptrine CW. Antibody-based immunotherapy of cancer. Cell, 2012;148; 1081-1084.* Ha pasado más de un siglo desde que Paul Ehrlich (1854-1915) apuntara la posibilidad de destruir microorganismos o células tumorales mediante una «bala mágica» o anticuerpo específico frente a ciertos elementos de su estructura. Lo que entonces era un sueño hoy es una realidad. Los autores de este artículo, de la Universidad de Georgetown, nos recuerdan que en los últimos 30 años se han desarrollado anticuerpos específicos frente a antígenos tumorales solubles o presentes en la membrana de las células tumorales que han cambiado el pronóstico de ciertos tumores. Moléculas como el *rituximab*, eficaz frente a un tipo de linfoma no hodgkiniano; el *trastuzumab*, útil frente a algunos carcinomas de mama, o el *cetuximab*, eficaz en el cáncer colorrectal, ya forman parte del arsenal terapéutico oncológico habitual. Repasan en estas páginas cómo se están diseñando nuevos anticuerpos monoclonales antitumorales y sus mecanismos de acción; cómo pueden producirse anticuerpos frente a dos antígenos diferentes y cómo perpetuar la respuesta inmune antitumoral; o las vías para incrementar su potencia mediante la combinación de esos anticuerpos con radionúclidos, fármacos antitumorales o enzimas. Asimismo, apuntan que se ha superado el dogma de atacar sólo antígenos tumorales solubles o presentes en la membrana de la célula tumoral, y ya se está planteando destruir antígenos localizados en el seno de las células malignas. Sin duda, pronto dispondremos de más fármacos, más eficaces y mejor tolerados frente a más tipos de tumores. Y es que en ciertos campos es vital investigar y mantener siempre abiertas las puertas a la esperanza.

7 *Lutz RA y Falkowski PG. A dive to Challenger Deep. Science, 2012;336:301-302.* Desde hace siglos el fondo del mar ha estimulado la imaginación del hombre. Cómo no recordar el mítico *Nautilus* «creado» por Julio Verne (1828-1905), capaz de navegar durante 20.000 leguas bajo las aguas y descender a kilómetros de profundidad en un viaje extraordinario. Los autores de este enjundioso artículo, del Instituto de Ciencias Marítimas y Costeras de la Universidad Rutgers (Nueva Jersey), repasan las inmersiones marinas desde que, en 1960, Walsh y Piccard descendieran con su batiscafo *Trieste* a 10.800 metros de profundidad en la fosa de las Marianas (Pacífico) y regresaran para contar lo que vieron. Así, recuerdan la inmersión del *Alvin* en la grieta de las Galápagos y cómo sus tripulantes hallaron un ecosistema rebosante de vida a 2.700 metros de profundidad; o los viajes en los años ochenta del sumergible japonés *Kaiko* dirigido por control remoto a más de 7.000 metros bajo el mar en los archipiélagos del Japón y las Marianas, observando allí especies de moluscos trivalvos y microorganismos barofílicos, capaces de vivir bajo una presión de 1.000 atmósferas y a 2°C de temperatura. Todo ello hasta llegar al proyecto conjunto de James Cameron, la National Geographic y Rolex para las siete horas

de inmersión que el primero pasó el 26 de marzo de 2012 en el sumergible *Deepsea Challenger* a 10.898 metros bajo el mar de las Marianas. Con esa nave, dotada de sistemas de iluminación y filmación junto con un brazo hidráulico, se ha registrado el fondo del mar y tomado muestras de un abismo vivo cuyo estudio, sin duda, nos dará más de una profunda sorpresa.

8 *Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, Smith RN, Wang TJ, Roberts WO, Thompson PD y Baggish AL. Cardiac arrest during long-distance running races. N Engl J Med. 2012;366:130-140.* El número de participantes en carreras de larga distancia (maratón y media maratón) aumenta en Occidente cada año. Así, en EE UU, esa cifra alcanzó los dos millones en 2010, frente a menos de un millón en 2000. Los autores de este artículo, de Boston, Chicago, St. Paul (Minnesota) y Hartford, revisan todos los casos de parada cardíaca a lo largo de esos diez años en ese país. Comunican que, entre 10,9 millones de corredores, hubo 59 paradas cardíacas (0,54 por cada 100.000) de las que 42 fueron fatales (el 71%), en especial entre varones corredores de maratón. Las causas subyacentes más frecuentes en tales casos fueron la enfermedad coronaria y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La cifra no es tan pequeña como pudiera parecer y aconseja que los participantes en esas carreras de gran fondo se estudien antes de meterse en un jardín del que no siempre se sale.

9 *Park SJ, Ahmad F, Baar AP, Williams T, Luo H, Ke H, Rehman H, Taussig R, Brown AL, Kim MK, Beaven MA, Burgin AB, Manganiello V y Chung J. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell, 2012;148:421-433.* La mejor forma hoy conocida de aumentar la duración de la vida y retrasar el deterioro fisiológico asociado a la edad, es la restricción de calorías. Se sabe que tal reducción estimula la síntesis de sirtuinas, proteínas deacetilasas dependientes de NAD<sup>+</sup>, vía por la que retrasan el envejecimiento. Curiosamente, se ha demostrado que el resveratrol, un polifenol natural presente en muchos vegetales (y, en especial, el vino tinto) mimetiza el efecto de la restricción calórica al activar la síntesis de sirtuinas, con lo que protege frente a la obesidad y la resistencia a la insulina en roedores sometidos a dieta hipercalórica. Los autores de este artículo, de Bethesda, Davis, Chapel Hill (Carolina del Norte), Guangzhou (China), Utrecht, Dallas y Washington, comunican que el resveratrol actúa como un inhibidor competitivo de las fosfodiesterasas degradadoras de AMPc e incrementa NAD<sup>+</sup> intracelular y la actividad de sirtuinas. Por lo tanto, esa molécula reduciría la ganancia de peso, las alteraciones metabólicas asociadas, y el envejecimiento. Dado que el vino tinto es una excelente fuente de resveratrol, quizá pronto se incorpore a la dieta aconsejable a los obesos. Probablemente no faltarán voluntarios dispuestos a participar en un estudio comparativo entre caldos de la Rioja y la Ribera del Duero.

**10** Fritz C, Curtin J, Poitevineau J, Morrel-Samuels P y Tao FC. **Player preferences among new and older violins.** *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2012;109:760-763.

Los violinistas piensan que los instrumentos que salieron de las manos de Stradivarius o Guarneri poseen una tonalidad superior a cualquier otro violín antiguo o, por supuesto, moderno. Sin embargo, los autores de este artículo, de París, Ann Arbor, Chelsea (Michigan) y Nueva York, cuestionan tal presunción. Mediante un estudio doble ciego, en el que ofrecieron interpretar partituras con violines de aquellas marcas famosas y con instrumentos modernos de buena calidad a 21 virtuosos en óptimas condiciones acústicas, comprobaron que: 1º) todos concluyeron que preferían los violines modernos; 2º) la mayoría consideró que el instrumento menos apreciado era... el Stradivarius; 3º) no hubo correlación entre la edad del instrumento, su precio y la calidad percibida por el violinista; y 4º) la gran mayoría no pudieron precisar si el mejor violín era antiguo o moderno. Quizá, e independientemente del peso de los mitos, lo que importe sea que el instrumento posea calidad y que el instrumentista sepa sacar todo lo que lleva dentro.

**11** Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL y Gurr SJ. **Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health.**

*Nature* 2012;484:186-194. A lo largo de los tiempos, los hongos han causado epidemias en las plantas que han alterado el curso de la historia de la Humanidad. La hambruna en Irlanda y Escocia en el siglo XIX por la destrucción de la patata por la *Phytophthora infestans* (que causó un millón de muertes y otros tantos emigrantes), o la grafiosis, causada por la *Ophiostoma olmi*, que acabó con más de 25 millones de olmos en Europa a mediados del siglo XX, son ejemplos del daño potencial de los hongos. Los autores de estas páginas, de Londres, Santa Bárbara (California), Boston y Oxford, repasan las enfermedades que ciertas especies de hongos causan en plantas (trigo, arroz), animales (peces, anfibios, cangrejos, tortugas marinas, murciélagos) y el riesgo que entrañan la globalización y la pérdida de biodiversidad de ciertos hongos, lo que puede conducir a la desaparición total de algunas especies vegetales y animales. Nos recuerdan cómo el cambio climático (con el aumento de temperatura y del CO<sub>2</sub> y ozono de la atmósfera) favorece la capacidad patógena de los hongos y su impacto en la seguridad alimentaria y los ecosistemas. Y ello, sin olvidar que tampoco respetan a las personas.

**12** Podolsky SH, Greene JA y Jones DS. **The evolving roles of the medical journal.** *N Engl J Med.* 2012;366:1457-1461. Este año se cumplen 200 años del primer número de *The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science*, una revista que semana tras semana ha ido modelando la forma de ejercer la Medicina a ambos lados del Atlántico. Los autores de estas páginas, de Boston, repasan su historia, su evolución y el papel que hoy juegan las revistas médicas. Secciones como *Case Records of the Massachusetts General Hospital*, *Clinical Problem-Solving*, *Review Article*, *Clinical Therapeutics* u *Original Articles*,

forman parte esencial de la formación de los médicos jóvenes... y de los veteranos. No sería fácil imaginar nuestro ejercicio profesional sin su compañía y la de tantas otras revistas de calidad. La gratitud obliga a la memoria y los buenos deseos. Larga vida a *The New England Journal of Medicine*.