

tagonismo al compromiso en la microgestión de los profesionales sanitarios y que los médicos de familia sean los gestores-agentes de los pacientes, aumentando sus expectativas y su satisfacción, contribuyendo a establecer un nuevo marco de incenti-vación económica y profesional. Por otro lado la autonomía de gestión, con transfe-rencia de riesgos y responsabilidades, y con mayor capacidad de gestión de los equipos atención primaria, implica incrementar la capacidad de coordinación y responsabili-dad de los médicos de familia y de los co-ordinadores o directores de línea.

Creo que compartimos la opinión de que es necesario que los servicios de atención primaria encuentren nuevas formas de orga-nizarse y que se aporten alternativas creíbles para gestionar de forma participada, más flexible y horizontal, centrando las es-trategias en la eficiencia, la calidad, la satis-facción de los servicios y en el reconoci-miento de la labor profesional mediante mecanismos de motivación y de promoción profesional, tras una evaluación de resulta-dos de tipo cualitativo y cuantitativo.

Una vez finalizado el período de las tran-sferencias sanitarias y cuando cada comuni-dad autónoma, cada servicio de salud, está estructurando y organizando sus organi-gramas y definiendo el papel de la atención primaria, es el momento de introducir me-joras en la dirección de aumentar la auto-nomía de gestión del médico y del director de línea, con el adecuado reconocimiento de la labor profesional mediante mecani-smos de motivación y de promoción pro-fesional. Éste es el reto de todos nosotros.

V. Thomas Mulet  
Presidente de semFYC.

1. Thomas Mulet V. Medicina de familia, ¿próxima estación? *Aten Primaria* 2001;28:363-70.
2. Thomas Mulet V. Soluciones de gestión para el futuro de la atención primaria. *Cuadernos de Gestión* 2001;7:116-8.

## Síndrome del aceite tóxico y paracetamol

Sr. Director: Una serie de artículos publi-cados por algunos medios de comunicación

han lanzado un inquietante mensaje que ha llevado a muchos pacientes, e incluso a profesionales médicos, a replantearse el uso del paracetamol como arma terapéutica. En los textos se afirmaba que nuevos hallazgos científicos apuntaban a que com-puestos químicos relacionados con este medicamento eran los potenciales causan-tes de la toxicidad del síndrome del aceite tóxico (SAT). Estas afirmaciones se basa-ban en un informe publicado en septiem-bre por la revista científica *New Scientist*<sup>1</sup>, que al intentar ofrecer una explicación comprensible para el lector sobre 3 trabajos científicos aparecidos recientemente<sup>2-4</sup>, utilizó frases que no tenían en cuenta ni el conjunto de los datos del SAT, no incluidos en los trabajos analizados, ni la alarma social que se podría crear. Por lo tanto, la in-tención inicial de la revista, que pretendía aportar un poco de luz en este complejo asunto, se ha convertido en un arma contra ella, siendo la verdadera responsable del malentendido.

Los trabajos a los que hacía referencia este artículo formaban parte de una línea de in-vestigación promovida desde un comité científico, creado para unir los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud, in-volucrada en esta epidemia desde los pri-meros momentos, conjuntamente con el Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT), perteneciente al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). La labor desarrollada por este comité ha permitido clarificar muchos de los puntos más conflictivos de esta intoxicación, sien-do incluso posible reproducir en el labora-torio un aceite de similares características al que provocó el problema. Actualmente ya se han identificado todos los contami-nantes potencialmente tóxicos, derivados de la anilina en su reacción con los compo-nentes naturales del aceite, que vienen a re-presentar más de 60 sustancias de cuya to-xicidad, antes de la aparición de esta nueva enfermedad, conocida como SAT<sup>5</sup>, no se tenían datos.

Aunque los avances son firmes, la investi-gación se enfrenta a numerosas dificulta-des a causa de la gran complejidad de la patología. Los últimos hallazgos no son más que los primeros resultados de las lí-neas abiertas desde hace años por grupos científicos de alto nivel, pero con ellos no se cierra, ni mucho menos, la búsqueda de

las sustancias responsables. Un ejemplo de este problema surge en estos mismos trabajos, cuando se apunta al paracetamol como posible metabolito tóxico y al mis-mo tiempo no se puede explicar el hecho de que los enfermos de SAT hayan utili-zado mayoritariamente este medicamen-to para combatir las mialgias, durante es-tos 20 años, sin que en ningún caso se hayan observado empeoramientos ni re-brotes. Si el paracetamol tuviera alguna responsabilidad, estos pacientes hubieran sido más susceptibles a este compuesto y, sin embargo, no se ha demostrado nada que pueda hacernos sospechar dicha hi-pótesis.

### *Análisis de los trabajos publicados*

El primero de los trabajos a los que hacía alusión el artículo de *New Scientist* estudia-ba las razones que han determinado la dis-tinta gravedad de los enfermos y buscaba una explicación al hecho de que ni siquiera todos los individuos expuestos a este aceite hayan llegado a enfermar.

En el contexto de una intoxicación pueden existir factores, como enfermedades con-comitantes en el momento de la exposi-ción al tóxico, estado hormonal o trata-mientos recibidos por otras causas que interaccionan con la exposición, originan-do variaciones en la presentación clínica del cuadro. Pero cuando nada de esto se puede demostrar, y siempre que se garan-tice el mismo nivel de exposición para to-dos los pacientes, la cuestión se suele in-terpretar como un problema de susceptibilidad individual que viene mar-cada genéticamente. En esta hipótesis de interacción gen-ambiente<sup>6</sup>, este último se-ría el tóxico y el gen cualquier marcador genético relacionado con el metabolismo del tóxico o con la respuesta que éste desencadene en el organismo. En este caso, se analizaron las enzimas hepáticas rela-cionadas con la fase I y fase II del metabo-lismo hepático, bajo la suposición de que la estructura química de las sustancias identificadas en los aceites deberían utili-zar este mecanismo para transformarse en más tóxicos o, bien, destoxicarse. Ambos procesos son habitualmente utilizados por el hígado para liberarnos de las sustancias a las que estamos expuestos cada día. De todas las enzimas revisadas sólo el gen que codifica la N-acetyl transferasa (NAT2) se

reveló como factor de riesgo para un subgrupo de la población del SAT, después de haber ajustado por otras variables<sup>2</sup>.

En el segundo estudio realizado, los resultados observados en pacientes se llevaron al terreno experimental con 2 cepas de ratón distintas<sup>3</sup>: una de ellas con un comportamiento de una enzima similar a la NAT2 de los seres humanos portadores de la mutación de riesgo, y la otra con un comportamiento contrario. Así se pretendía probar cómo ratones expuestos a un posible tóxico podrían producir diferentes metabolitos. El tóxico utilizado en este trabajo fue el OOPAP, un compuesto químico que fue encontrado hace años por investigadores del Instituto de la Grasa de Sevilla en los aceites tóxicos<sup>7</sup> y que es utilizado por el comité científico como el mejor marcador de la toxicidad de los aceites, aunque no se le considere el causante de la epidemia, al menos por el momento.

En el tercer estudio se continuó en esta misma línea de trabajo, y se sintetizaron los 2 isómeros del OOPAP<sup>4</sup> y se marcaron radiactivamente para poder rastrear su distribución por el organismo, y así probar si la diferente disposición de la molécula en el espacio podría ser el causante de que el funcionamiento de las enzimas fuera distinto. Este estudio utilizó las mismas cepas de ratón y el mismo protocolo experimental que el anterior, y sus resultados fueron también similares: un 36-70% del OOPAP administrado intraperitonealmente en una sola dosis era eliminado en las primeras 24 horas por la orina. En ambos trabajos experimentales se buscaban posibles metabolitos, para lo cual se sintetizaron patrones de aquellos productos que, *a priori*, podían ser derivados del metabolismo del OOPAP, y que era previsible encontrar en la orina. Fue en estos compuestos donde se detectaron sustancias relacionadas con el paracetamol.

#### *Interpretación científica de estos hallazgos*

Estos hallazgos en ningún momento sorprendieron al comité científico, ya que se observaron en otros derivados químicos encontrados en los aceites<sup>8</sup> e incluso en el OOPAP. La novedad que se presentaba en estos trabajos era el hecho de haber investigado las características del metabolismo de la mayoría de las sustancias detectadas en los aceites para poder ponerlas así en

conexión con otros estudios experimentales en curso que se encuentran bajo control del comité. Al mismo tiempo, otros grupos han sometido estas 2 cepas de ratón a diferentes protocolos de intoxicación con OOPAP, sin que ninguna haya mostrado nada anormal, cuando se ha tratado de reproducir la enfermedad en ellas, lo que sin duda abre la posibilidad de que el metabolismo de dicho compuesto no necesariamente se asocie a la intoxicación, aunque ayude al conocimiento de su toxicocinética.

Así pues, el OOPAP es un marcador de toxicidad de los aceites, pero nadie ha demostrado que sea el agente causal, si bien se está utilizando en un proceso de cribado sistemático y dentro de un plan preestablecido que sigue pasos muy concretos. Bajo esta premisa, es difícil pensar que sus metabolitos puedan ponerse en relación con la enfermedad sin mostrar cierta incertidumbre.

Además, nadie ha descartado otros compuestos químicos, también presentes en los aceites, que han mostrado ciertas respuestas en modelos experimentales. El OOPAP es uno de los más de 60 compuestos agrupados en 2 familias: la de los derivados del PAP y la de los derivados de anilinas de ácidos grasos (aproximadamente 24). Los aceites llevaban esta cantidad de compuestos anómalos porque se formaron todos al mismo tiempo durante un proceso de refinado concreto<sup>9</sup>, y nada sabemos de la acción conjunta de todos estos compuestos en el organismo. Lo único seguro es que los pacientes los ingirieron todos a la vez.

En cualquier caso, los métodos experimentales reducen la realidad para hacerla manejable en el laboratorio, lo que conlleva el problema de no poder extrapolarla de forma directa a los seres humanos. Las relaciones de causalidad suelen ser muy complejas y siempre aparecen varias causas potenciales que conjuntamente se convierten en responsables de la situación.

Baste decir que las sustancias químicas encontradas en los aceites son muy parecidas y, sin embargo, tienen distintos comportamientos en los diferentes sistemas experimentales que se han probado. En referencia a los posibles compuestos relacionados familiarmente con el paracetamol, que se han detectado en estos estudios, ni siquiera puede asegurarse que tengan una rela-

ción directa ni tampoco que todos los compuestos de esa familia vayan a comportarse de igual manera.

De todo esto se concluye, primero, que los estudios sobre una distinta metabolización de los compuestos ingeridos por los diversos grupos de pacientes expuestos son sólo una forma de analizar ciertos hechos de la epidemia. En segundo lugar, no se puede partir de un hallazgo experimental para lanzar la hipótesis de que uno de los productos del metabolismo pueda ser considerado responsable de la enfermedad. Y, por último, las afirmaciones que acusan al paracetamol quedan desautorizadas por las diferencias entre la toxicidad de este medicamento y la clínica del SAT, debido a que los pacientes ya intoxicados lo han estado tomando durante años sin problemas y por los distintos niveles de concentración observados en los experimentos.

Por todo ello se puede afirmar que el paracetamol no guarda relación con el SAT.

#### **M. Posada de la Paz**

Director del Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT).  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.  
España.

1. Coghlan A, Toxic trail: a prime suspect emerges for a mysterious case of poisoning. *New Scientist* 2001;22:20.
2. Ladona MG, Izquierdo-Martínez M, De la Paz MP, De la Torre R, Ampurdanes C, Segura J, et al. EJ pharmacogenetic profile of xenobiotic enzyme metabolism in survivors of the spanish toxic oil syndrome. *Environ Health Perspect* 2001;109:369-75.
3. Ladona MG, Bujons J, Messeguer A, Ampurdanes C, Morato A, Corbella J. Biotransformation and clearance of 3-(phenylamino)propane-1,2-diol, a compound present in samples related to toxic oil syndrome, in C57BL/6 and A/J mice. *Chem Res Toxicol* 1999;12:1127-37.
4. Bujons J, Ladona MG, Messeguer A, Morato A, Ampurdanes C. Metabolism of (R)- and (S)-3-(phenylamino)propane-1,2-diol in C57BL/6- and A/J-strain mice. Identification of new metabolites with potential toxicological significance to the toxic oil syndrome. *Chem Res Toxicol* 2001;14:1097-106.
5. Schurz HH, Hill RH, Philen RM, Posada de la Paz M, Abaitua Borda I, Kilbourne EM, et al. Analytical measure-

- ments of products of aniline and triglycerides in oil samples associated with the toxic oil syndrome. *Arch Toxicol* 1997;19(Suppl):53-64.
6. Khoury MJ, Flanders WD. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of geneenvironment interaction: case-control studies with no controls. *Am J Epidemiol* 1996;144:207-13.
  7. Vázquez Roncero A, Maestro Durán R, Ruiz Gutiérrez V. New aniline derivatives in toxic oil syndrome: toxicity in mice of 3-phenylamino-1,2-propanediol and its fatty acid mono- and diesters. *Grasas Aceites* 1984;35:330-1.
  8. Cunningham VJ, Tucker SP, Bailey E. Hydrolysis of oleylanilide in the rat. *Arch Toxicol* 1983;54:157-62.
  9. Posada de la Paz M, Philen RM, Schurz HH, Hill RH Jr, Giménez Ribota O, Gómez de la Cámara A, et al. Epidemiologic evidence for a new class of compounds associated with toxic oil syndrome. *Epidemiology* 1999;10:130-4.
-