

ANOSMIA

Dr. Manuel Guerra Sánchez. Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Dr. Jesús Fernando Escanero Marcén. Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Dra. Silvia Izquierdo Álvarez. Sección de Genética Clínica y Reproducción Asistida. Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Palabras clave: anosmia, cisplatino, hipocinquemia, sales de cinc.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años que hace 10 años como consecuencia de un tumor fue tratada con cisplatino. Al final de la última sesión de quimioterapia inicia un proceso catarral, este proceso retrasa el alta hospitalario, dejando una anosmia que persistía más de 10 años.

FUNCIONAMIENTO DEL OLFATO Y DE LOS RECEPTORES OLFATORIOS

El sentido del olfato junto con el sentido del gusto, los denominados sentidos químicos, pertenecen al sistema químico neurosensorial. El órgano principal del olfato es la nariz, parte externa de las fosas nasales, que se abre al exterior mediante los orificios nasales, y está recubierta en su interior por una mucosa nasal o pituitaria de color rosáceo, que en la parte superior de las fosas nasales adquiere un color amarillo, donde se localizan más de 50.000.000 terminaciones nerviosas.

El olfato reconoce y clasifica a las sustancias volátiles contenidas en las moléculas, siempre que éstas se disuelvan en la mucosidad y estimulen las células nerviosas olfativas, transmitiendo la información a un primer centro nervioso situado en la base del cráneo denominado bulbo olfatorio, donde se localizan unas células ciliadas o epitelio olfativo, que a su vez transmiten la señal al cerebro para ser interpretada.

Además, estos nervios olfativos tienen un papel fundamental para diferenciar el gusto de las sustancias que se encuentran dentro de la boca, ya que muchas sensaciones que se perciben como sensaciones gustativas, tienen su origen, en realidad, en el sentido del olfato.

El olfato es complejo y el órgano de los sentidos que menos ejercitamos, aunque nos proporciona un 80% de la información de la calidad de los alimentos y bebidas, del escape de gases tóxicos, de los incendios, etc. De ahí se deriva la importancia que puede tener cualquier desorden en el mismo, ya que actúa como un sistema temprano de aviso que puede alertar a una persona de situaciones graves y peligrosas.

El epitelio olfatorio es una porción especializada de la mucosa nasal que contiene entre 10 y 20 millones de neuronas olfatorias las cuales se entremezclan con unas células de sostén y células madre basales. Cada neurona contiene una dendrita corta y gruesa que presenta entre 10 y 20 prolongaciones amielínicas llamadas cilios donde están los receptores. Los genes codifican en los mamíferos alrededor de 1000 receptores odoríferos. En el hombre se conocen genes que codifican receptores en todos los cromosomas excepto en el cromosoma 20 y en el cromosoma Y.

Además, existe un sistema olfatorio independiente y normalmente inconsciente denominado Sistema Vomero Nasal que tiene como función principal la percepción de feromonas, es decir, se relaciona con los procesos de cortejo y búsqueda de pareja.

Los receptores más importantes son los ligados a heterodímeros de proteínas G, pero hay otros receptores como los ligados a Receptores de Protein Tyrosino kinasas, los ligados al Factor de Crecimiento Fibroblástico, Receptores con dominios Serin/Treonina Kinasa ligados a proteínas G, y receptores de la familia de los receptores de inmunoglobulinas. Hay también unos receptores denominados LIM (Lin-11, Is1-1 y Mec-3), con dos pequeños dominios de interacción proteína-proteína que contienen dos dedos de zinc.

ENFERMEDAD DE ANOSMIA (PÉRDIDA DE OLFATO)

La anosmia es la pérdida total del sentido del olfato. La hipo-osmia es una pérdida parcial del olfato, es decir, una alteración del sentido del olfato que se caracteriza por tener disminuida la capacidad para oler las sustancias volátiles contenidas en las moléculas. En ocasiones se puede hablar del término disosmia, que consiste en la distorsión del aroma determinado, o percepción de un olor en ausencia de la sustancia que debería haberlo provocado.

La mayoría de los pacientes con anosmia tienen una percepción normal de las sustancias saladas, dulces y amargas, pero no pueden diferenciar los sabores, una habilidad que depende en gran medida del olfato. Por lo tanto, a menudo los pacientes con anosmia se quejan de que han perdido el sentido del gusto (ageusia) y de que no disfrutan de los alimentos. Suele asociarse a la pérdida del olfato la congestión nasal, el exceso de moco o ambos. Si la anosmia es unilateral a menudo se pasa por alto.

La anamnesis de estos pacientes que presentan anosmia debe revisar los síntomas neurológicos, particularmente los asociados con el estado mental (por ejemplo, dificultades con

la memoria reciente) y los pares craneales (por ejemplo, diplopía, dificultad para hablar o deglutir, acúfenos, vértigo), así como su relación con cualquier lesión en la cabeza. También es importante recopilar si hay antecedentes de trastornos sinusales, traumatismos craneales o cirugía, alergias, medicamentos y exposición a productos químicos o humos.

La anosmia se produce cuando existe una inflamación intranasal u otra obstrucción que impide que los olores accedan a la zona olfativa; cuando se destruye el olfato del neuroepitelio, o cuando se destruye el nervio olfatorio, los bulbos, las extensiones o las conexiones.

Se deben investigar como causas posibles:

- Traumatismo craneal o lesiones en la cabeza, especialmente en pacientes jóvenes.
- Durante el envejecimiento, algunas personas experimentan un cierto grado de pérdida de olfato, sin que se pueda determinar una causa justificada, ni un tratamiento apropiado.
- Enfermedad de Alzheimer.
- Debido a un proceso simple de obstrucción nasal, provocado a su vez:
 - a. Por una infección viral de las vías respiratorias altas o un resfriado. Solo la gripe está implicada en un 14%-26% de todos los casos de hiposmia o anosmia. En estos casos la pérdida del olfato suele ser temporal.
 - b. Como consecuencia de otras enfermedades infecciosas: sinusitis, pólipos nasales, etc.
 - c. Debido a una desviación del tabique nasal.
 - d. Como consecuencia de procesos de rinitis de causa alérgica.
- Como resultado de la presencia de tumores de cabeza o de la base de cerebro.
- Por el consumo de ciertos medicamentos: anfetaminas, estrógenos, nafazolina, fenotiazinas, uso prolongado de descongestionantes nasales, reserpina, etc.
- Como consecuencia de una cirugía nasal o de senos nasales.
- Por trastornos hormonales (fisiológicamente es más frecuente lo contrario, que aumente la sensibilidad nasal con el aumento de los niveles de progesterona como sucede en el embarazo).
- Después de tratamientos de radioterapia para tratar el cáncer de cabeza o de cuello.
- Fumadores. El papel del tabaco es dudoso. No se sabe si tiene alguna repercusión. Se cree que la nicotina y el alquitrán anestesian las raíces nerviosas del bulbo olfatorio.
- Existencia de otras enfermedades (obesidad, diabetes, hipertensión, mala nutrición, etc.)

DIAGNÓSTICO DE ANOSMIA

El Clínico, debe realizar:

- Un examen físico completo de la nariz y de todas las estructuras circundantes. En la exploración hay que inspeccionar las fosas nasales en busca de hinchazón, inflamación, mu-

cosidad y pólipos. Evaluar la respiración del paciente a través de cada fosa nasal secuencialmente (tapar manualmente una fosa nasal y luego la otra) puede ayudar a identificar la obstrucción.

- También debe realizar una exploración neurológica completa, que comprende una revisión de los síntomas neurológicos, particularmente aquellos relacionados con el estado mental (por ejemplo, dificultades con la memoria reciente), y de los pares craneales (por ejemplo, diplopía, dificultades para hablar o tragar, acúfenos, vértigo).
- Si hay rinorrea habría que evaluar su naturaleza (por ejemplo: acuosa, mucoide, purulenta, sanguinolenta).

El estudio exploratorio se acompañará de un cuestionario que incluirá preguntas sobre la historia clínica del paciente o anamnesis y sobre los síntomas que padece:

- Momento de aparición.
- Intensidad (duración) de los mismos.
- Tipos de síntomas, etc.

El Clínico podrá solicitar a los especialistas una serie de pruebas de diagnóstico, caracterizadas según la clínica:

- 1) Colaboración al otorrinolaringólogo para que realice una rinoscopia anterior y o posterior exploraciones funcionales del oído ó una rinofibrolaringoscopia.
- 2) Una colaboración a cargo de un especialista en neurología que incluya pruebas funcionales.
- 3) Colaboración con Neurofisiología para valorar si existen trastornos de conducción nerviosa en otros territorios.
- 4) RMN (Resonancia Magnética) del cráneo.
- 5) TAC (Tomografía axial computarizada) del cráneo.
- 6) Pruebas del nervio olfativo. Medir la concentración más baja de una sustancia química que el paciente pueda reconocer.

Debería elegir al menos una de las dos primeras colaboraciones y solicitar o un TAC o una RMN y realizar las pruebas del nervio olfativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ESTE CASO

¿Cuáles pueden ser las causas de la anosmia que presenta la paciente?

- 1) Proceso tumoral o por recidiva de un tumor primario o bien por metástasis cerebrales. Se le realizó una RMN cerebral y se descartó en la paciente la presencia de metástasis cerebrales.
- 2) Complicaciones originadas por el tratamiento (administración de cisplatino) al que fue sometida la paciente. Entre las complicaciones más relevantes del tratamiento con cis-

platino destacan:

- a. Alteraciones electrolíticas: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipofosfatemia, que pueden aparecer a las 48-72 horas (2-3 días) después de la administración de cisplatino. La hiponatremia e hipomagnesemia pueden persistir durante años.
 - b. Tétanos ocasionalmente en pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia.
 - c. Neurotoxicidad (ya que se puede producir desmielinización).
 - d. Alteraciones del gusto que se producen entre un 10%-29% de los pacientes tratados con el cisplatino.
 - e. Daño visual y ototoxicidad.
- 3) Un virus. Alrededor de un 20% de las anosmias están precedidas por infecciones virales en la zona superior del tracto respiratorio. Esta situación suele revertir en menos de dos años y si no lo hace suele quedar como una afectación permanente.
- 4) Otras: diabetes, obesidad, hipertensión, envejecimiento, Alzheimer o Parkinson (enfermedades degenerativas del sistema nervioso y neurológico) y los pólipos nasales.

¿Cuál es la patología asociada que habría que descartar en esta paciente?

- 1) Alteraciones en la mucosa nasal, ya que como se ha indicado anteriormente los pólipos son una de las principales causas de anosmia. Se le realizó a la paciente una exploración de la cavidad nasal que resultó negativa, no encontrándose las causas de la anosmia. Se revisó la historia clínica de la paciente y se decidió realizar un test de olfacción.

Test de olfacción, en el que se evaluaron dos parámetros:

- a. La potencia de olfacción, es decir, el punto donde la paciente era capaz de encontrar un cambio en el olor, o simplemente percibir con el olfato que cambiaba algo.
- b. La calidad de la olfacción, es decir, la percepción de los aromas.

Se eligieron para realizar la prueba seis sustancias que tenían olores con un rango amplio de percepción, que fueron distribuidas en botes a diferentes concentraciones mezclando los diferentes olores y para valorar la fiabilidad de las respuestas entre ellas había botes sin olor intercalados (blanco). Finalmente ante la falta de sensibilidad olfatoria con ninguno de los seis compuestos, con el fin de llegar a medir su umbral mínimo de olfacción se decidió seguir el test aumentando la concentración, solo con dos compuestos:

- a. El 3-Isobutiril-2-metoxi-pirazina (IBMP), Figura 1, que está presente en el pimiento verde y es el responsable de transmitirle sus características picantes. Su umbral de olfacción está entre [1-10 pg/L], es decir, 1-10 ppb (partes por billón).
- b. Limoneno, (R)-4-Isopropenyl-1-methylcyclohexane (nomenclatura International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC), Figura 1, que es una sustancia que está presente en la cáscara de los cítricos, principalmente en el limón. Se extrae del aceite

de las cáscaras de los cítricos y que da el olor característico a los mismos. Pertenece al grupo de los terpenos, en concreto a de los limonoides, que constituyen una de las más amplias clases de alimentos funcionales y fitonutrientes, funcionando como antioxidantes. Posee un carbono asimétrico como estereocentro. Por lo tanto existen dos isómeros ópticos: el d-limoneno y el l-limoneno. La nomenclatura IUPAC correcta es R-limoneno y S-limoneno, respectivamente, pero se emplean más los prefijos d y l. Su umbral de percepción está alrededor de 200 ppb.

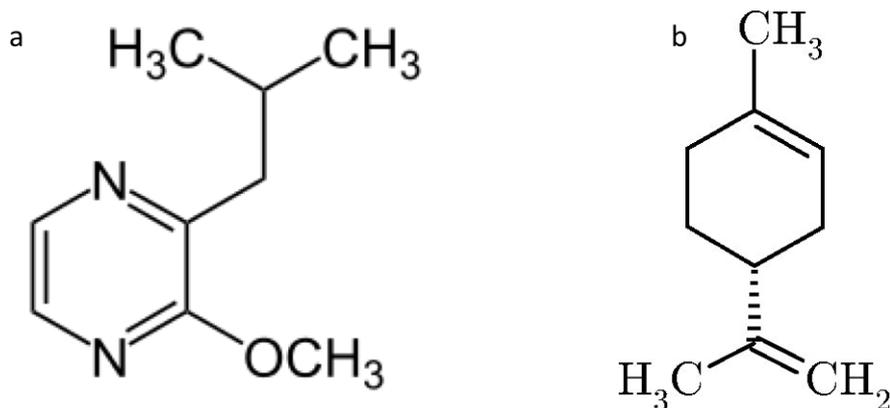


Figura 1: a. Estructura del 3-Isobutiril-2-metoxi-pirazina (IBMP), y b. Estructura del limoneno, (R)-4-Isopropenyl-1-methylcyclohexane.

2) Déficits nutricionales. En esta paciente no se había estudiado ni analizado ninguna posible causa nutricional.

TRATAMIENTO ANOSMIA

Es importante tranquilizar al paciente, ya que en muchos casos la pérdida del sentido del olfato no precisa tratamiento; y puede ser temporal y retornar espontáneamente, en especial, después de los resfriados comunes o las infecciones virales.

Una vez que se ha diagnosticado la causa principal de la pérdida del olfato, hay que tratar de solucionar el problema corrigiendo el trastorno subyacente si es posible. Se deben tratar las causas específicas, aunque no siempre se recupera el olfato, ni siquiera tras el tratamiento exitoso de una sinusitis.

1) Tratamiento no quirúrgico: tratamiento farmacológico

En ocasiones se puede prescribir un tratamiento farmacológico con antihistamínicos si se trata de un problema de alergia, empleo de vitamina A, etc. Es importante que el paciente evite el uso de descongestivos nasales, ya que suelen tener como principio activo los corticoides, por lo que pueden llevar a un aumento de la congestión nasal y de los cornetes inferiores, debido a un efecto rebote.

2) Tratamiento quirúrgico

Si la causa de la pérdida del olfato es la existencia de una obstrucción física de las fosas nasales, será preciso realizar la correspondiente intervención quirúrgica para corregir el problema, pudiendo incluso llevar a cabo y, al mismo tiempo, más de una de ellas. La obstrucción nasal puede ser debida a: hipertrofia de cornetes inferiores: será preciso llevar a cabo el procedimiento de radiofrecuencia inducida de cornetes inferiores; desviación del tabique nasal: septoplastia; pólipos nasales: polipeptomía y/o etmoidectomía; sinusitis: cirugía endoscópica de senos.

EFECTOS DEL CISPLATINO EN EL SENTIDO DEL OLFATO EN PACIENTES CON CÁNCER

Cisplatino o cis-diaminodicloroplatino(II), CDDP, medicamento basado en el platino usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre los que se incluyen sarcomas, algunos carcinomas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario), linfomas y tumor de células germinales. Fue el primer miembro de una familia de medicamentos contra el cáncer que en la actualidad incluyen carboplatino y oxaliplatino. Estos complejos basados en el platino reaccionan in vivo, uniéndose al ADN celular y causando la apoptosis de la célula (muerte celular programada).

El cisplatino, Figura 2, posee una serie de efectos secundarios que pueden limitar su uso:

- Nefrotoxicidad (daño renal) es un punto importante en la quimioterapia basada en este medicamento. La dosis se reduce cuando el aclaramiento de creatinina del paciente es reducido. Una hidratación adecuada y una buena diuresis suele ser necesaria para prevenir el daño renal.
- Neurotoxicidad (daño neural) puede medirse mediante la realización de estudios de conducción nerviosa antes y después del tratamiento.
- Náuseas y vómitos: Aunque el cisplatino es uno de los agentes quimioterápicos más emetogénicos, los efectos pueden prevenirse con medicamentos antieméticos (ondansetron, granisetron, etc.) combinados con corticosteroides.
- Ototoxicidad (pérdida de oído): por desgracia no existe ningún tratamiento efectivo para prevenir este efecto secundario importante. Se pueden realizar análisis audiométricos para evaluar la importancia de la ototoxicidad. Otros medicamentos (como los del grupo de antibióticos aminoglucósidos) también pueden causar ototoxicidad, por lo que suele evitarse la administración de esta clase de antibióticos en pacientes en tratamiento con cisplatino.
- Alopecia (caída del cabello): este efecto secundario no suele darse en pacientes tratados con cisplatino.
- Desequilibrios electrolíticos: hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia. La hipocalcemia suele acontecer acompañando a índices bajos de magnesio, por lo que no viene motivada de forma directa por el cisplatino.

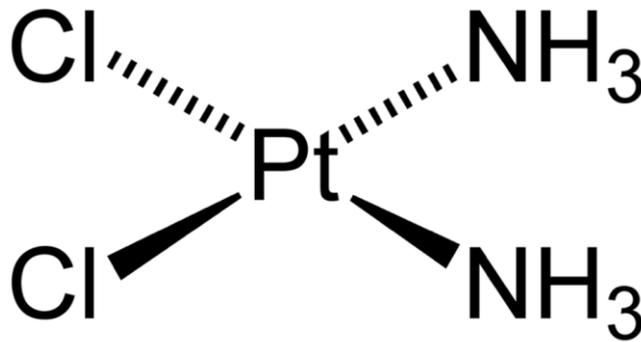


Figura 2: Estructura del cisplatino.

La neurotoxicidad y la ototoxicidad del cisplatino han sido descritas en la literatura, destacando que se ha reportado discapacidad auditiva hasta en el 81% de los pacientes a los que se les había tratado con dosis altas de cisplatino. El cisplatino tiene un efecto perjudicial sobre la sensación del sabor. Existe una fuerte hipótesis de que en dosis altas de cisplatino se podría originar una reducción del olor percibido. Las células olfativas son neuronas bipolares que se someten a regeneración constante cada 30 días. La aplicación directa de cisplatino al aparato olfativo en un modelo de cobaya causó atrofia en el epitelio, nervio y bulbo olfativos. Algunos estudios realizados refieren que casi el 52% de pacientes a los que se les administró cisplatino (quimioterapia) experimentaron pequeños cambios en el sentido olfativo.

RESOLUCIÓN DEL CASO

A los 10 años tras la administración de cisplatino en la paciente se le realizaron los tests de olfacción con el siguiente resultado:

La paciente con IBMP a la concentración de 0,4 ppm (partes por millón) detectaba algo pero no sabía precisar. Es decir detectaba la potencia aromática pero no la calidad. A la concentración de 4 ppm percibía como un olor agradable parecido al café. Seguía detectando la potencia aromática pero seguía sin detectar la calidad, dado que a 4 ppm, el IBMP produce un olor sumamente desagradable que puede impregnar el ambiente durante varios días. El evaluador tuvo que apartarse pues el olor le producía náuseas.

Con el limoneno, (R)-4-Isopropenyl-1-methylcyclohexane, la paciente detectaba a la concentración de 200 ppm (200 mg/L). La Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecen en 20 ppm el límite de exposición laboral. En múltiples países se habla de una exposición ocasional tolerable hasta de 100 ppm.

Como resultado del test de olfacción, se confirmó la anosmia, la paciente detectó la potencia aromática pero no la calidad.

Tras valorar todas las posibles causas de la anosmia, se llegó a la conclusión que la causa más probable sería el cisplatino que le fue administrado en el tratamiento del tumor que padeció la paciente.

El mejor tratamiento en la paciente sería tomar un preparado que evitara las deficiencias que le podía haber creado el cisplatino. Las más graves hiponatremia e hipomagnesemia que podrían durar años, y los posibles efectos sobre el resto de los iones: zinc (Zn), fósforo (P), potasio (K) y calcio (Ca). En la literatura no es fácil encontrar evidencias directas de que el cisplatino puede producir daños persistentes en el metabolismo del Zn, pero si hay efectos y evidencias indirectas como que el Zn disminuye en sangre y aumenta la eliminación urinaria en pacientes tratados con cisplatino, igualmente se observa que los daños producidos por el cisplatino son menores si hay una suplementación de Zn.

Hay que valorar la importancia de los receptores LIM, por su papel en la olfacción, y es clave dar un suplemento de Zn.

La otra causa de anosmia que se podría barajar en esta paciente era una enfermedad viral en la que indirectamente también está aceptado que el tratamiento con Zn es muy efectivo en la mejora del catarro nasal.

TRATAMIENTO

Se pautó un tratamiento con suplementación de sales de Zn y se recomendó a la paciente que lo ingiriese en una solución con una estructura parecida a las bebidas isotónicas que llevaba entre otros compuestos Zn, magnesio (Mg,) sodio (Na), K y P. La toma se realizó sin una pauta fija pero la ingesta total era de alrededor de 500 mL/día.

A las cuatro semanas de suplementación con la bebida isotónica rica en Zn, a la paciente le sorprendió percibir en el frigorífico, el olor de un queso azul tipo cabrales. A las seis semanas (mes y medio) de iniciado el tratamiento, la paciente ya fue capaz de percibir los perfumes de la gente por la calle.

A RECORDAR

- Los pacientes en tratamiento con cisplatino pueden experimentar una anosmia o hiposmia, que puede remitir o bien persistir en el tiempo durante años.
- El laboratorio clínico podría ejercer un papel clave en el diagnóstico de anosmia causada por déficit nutricional y en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con cisplatino, mediante la determinación de zinc sérico que aparecerá disminuido y zinc en orina de 24 horas que estará aumentado.
- En los test de olfacción se evalúa la potencia y la calidad de la olfacción.
- El tratamiento de la anosmia en pacientes en los que se les ha administrado cisplatino o que han experimentado una enfermedad viral es la suplementación con

sales de zinc y en el formato que sea en ocasiones podrían ser bebidas isotónicas ricas en zinc, magnesio, sodio, potasio y fósforo.

- La hiponatremia e hipomagnesemia son efectos importantes y muy duraderos que puede causar el tratamiento con cisplatino.

BIBLIOGRAFÍA

Foster SR, Roura E, Thomas WG. Extrasensory perception: odorant and taste receptors beyond the nose and mouth. *Pharmacol Ther.* 2014;142(1):41-61.

Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004;114(4):733-7.

Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015 May 9. [Epub ahead of print]

Halpern M, Martínez-Marcos A. Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Prog Neurobiol.* 2003;70(3):245-318.

Sweeney JD, Ziegler P, Pruet C, Spaulding MB. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin. *Cancer.* 1989;63(11):2093-5.

Hu W, Luo Q, Wu K, Li X, Wang F, Chen Y, Ma X, Wang J, Liu J, Xiong S, Sadler PJ. The anti-cancer drug cisplatin can cross-link the interdomain zinc site on human albumin. *Chem Commun (Camb).* 2011;47(21):6006-8.

Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007 Feb;117(2):272-7.

Scott RW, Olson MF. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med (Berl).* 2007;85(6):555-68.

Susa T, Ishikawa A, Cai LY, Kato T, Matsumoto K, Kitahara K, Kurokawa R, Ono T, Kato Y. The highly related LIM factors, LMO1, LMO3 and LMO4, play different roles in the regulation of the pituitary glycoprotein hormone alpha-subunit (alpha GSU) gene.

Biosci Rep. 2009;30(1):51-8.

Yakirevitch Am Talmi YP, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR. Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. *Br J Cancer.* 2005;92(9):1611-3.

Joussain P, Giboreau A, Fontas M, Laville M, Hummel T, Souquet PJ, Bensafi M. Cisplatin chemotherapy induces odor perception changes in bronchial cancer patients. *Lung Cancer.* 2013;82(1):168-70.

Riga M, Chelis L, Papazi T, Danielides V, Katotomichelakis M, Kakolyris S. Hyposmia: an underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015 Mar 5. [Epub ahead of print].

London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol*. 2008;63(2):159-66.

Arenaz Erburu JC. NTP 320: Umbrales olfativos y seguridad de sustancias químicas peligrosas. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 1999.

Riu Aumatell M. Caracterización de compuestos volátiles en bebidas derivadas de fruta. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, diciembre 2005.

Izquierdo S, Soria M, Guerra M, Escanero JF. Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico. Prensas Universitarias de Zaragoza. Zaragoza 2013

Izquierdo S, Escanero JF. General characteristics of trace elements: - Diagnostic algorithms and methods in clinical laboratory. In: *Trace Elements: Action on Health and its Role in the Pathologies*. Editors: Silvia Izquierdo Álvarez and Jesús Fernando Escanero Marcén. Research Signpost, T.C. 37/661 (2), Fort P.O., Trivandrum-695 023 Kerala, India. 2012; 1:1-36.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN ELEMENTOS TRAZA

Aranzazu Anadón Ruiz, Pilar Bermejo Barrera, M^a Luisa Calvo Ruata, José Ángel Cocho de Juan, Jesús Fernando Escanero Marcén, M^a Dolores Fernández González, M^a Jesús Gaspar Blázquez, Montserrat González Estechea, Joaquín González Revaldería, Elisa Herrero Huerta, Silvia Izquierdo Álvarez (*Coordinadora*), José Luís López Colón, M^a Teresa Llorente Ballesteros (*Presidenta*), Irene Palazón Bru, Concepción Pintos Virgós, Eloisa Urrechaga Igartua.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Abril 2016 (recibido para publicación Febrero 2006).