

Valutazione clinica della terapia con fosfatidilcolina nel trattamento delle epatopatie

G. Restori* / L. Butturini* / L. Boiardi* / S. Bernardi* / I. Menozzi* / G. Martines*

RIASSUNTO

La fosfatidilcolina rappresenta l'85 % dei fosfolipidi presenti nelle membrane cellulari ed organulari, delle quali inevitabilmente influenza le proprietà fisico-chimiche e l'integrità funzionale.

In questo studio gli Autori hanno voluto osservare le modificazioni soggettive, sintomatologiche ed ematobiochimiche indotte in un gruppo di 18 pazienti epatopatici, scelti con metodo random, trattato per 60 giorni con fosfatidilcolina polinsaturata associata a complesso vitaminico B.

L'elaborazione dei dati raccolti ha permesso di evidenziare il significativo miglioramento di molti parametri considerati e, in particolare la tendenza alla precoce normalizzazione dei quadri lipidici, il miglioramento complessivo degli indici di funzionalità epatica e un quadro globale di migliorato deflusso biliare.

Premessa

Il concetto di "integrità di membrana" quale presupposto indispensabile per il fisiologico e naturale funzionamento delle cellule (e di conseguenza di organi e apparati) di un organismo, rende subito evidente l'importanza e la necessità di tutti quei trattamenti atti al

mantenimento e alla ricostituzione di detta integrità.

Ogni membrana, sia essa citoplasmatica o organulare, è costituita fondamentalmente da un doppio strato di fosfolipidi (di cui l'85 % rappresentato da fosfatidilcolina) orientati nello spazio in modo che le zone idrofobe (catene aciliche) siano disposte le une verso le altre e le parti idrofile (glicerofosfolina) siano rivolte verso l'esterno. In intimo contatto con la porzione lipidica, sono disposte lungo le membrane cellulari diverse proteine, distinguibili, a seconda dei loro rapporti con il doppio strato lipidico, in ecto-ed endoproteine¹.

Il ruolo svolto dai fosfolipidi all'interno del "sistema membranoso" assume particolare importanza non solo in tutti i processi metabolici e di scambio, fondamentali per il mantenimento dell'integrità e dell'omeostasi cellulare, ma anche in tutte le condizioni patologiche a probabile componente autoimmune in cui l'incorporazione di fosfolipidi nella membrana cellulare potrebbe influenzare l'azione degli anticorpi sui rispettivi antigeni di membrana, con possibile modificazione dell'effetto citotossico.

I processi che sembrano essere maggiormente influenzati dalla somministrazione di fosfatidilcolina sono il trasporto di elettroni lungo la catena respiratoria mitocondriale, con notevole miglioramento dei processi ossidativi cellulari, l'azione della $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP-asi e della Ca^{++} ATP-asi, con conseguente contributo all'omeostasi dei

flussi ionici, e di tutte quelle altre attività enzimatiche ancorate alle membrane²⁻⁶.

Il ruolo precipuo delle fosfatidilcolina sembra inoltre essere in relazione alla sua struttura chimica e in particolare alla presenza dei doppi legami nelle catene aciliche, che renderebbero esplicabile la "fluidità" della membrana, requisito indispensabile per l'esprimersi ottimale della funzionalità cellulare⁷.

Oltre all'azione trofica e ricostitutiva a carico delle membrane cellulari, i fosfolipidi svolgono una attività altrettanto importante interferendo sensibilmente sul metabolismo delle lipoproteine plasmatiche, in particolare su quello delle HDL. I fosfolipidi rappresentano infatti, insieme al colesterolo, i substrati della reazione catalizzata dalla LCAT (lecitina colesterolo aciltransferasi), che porta all'esterificazione del colesterolo stesso. Tale reazione rappresenta, insieme a quella regolata dall'ACAT (acil colesterolo aciltransferasi), un importante passaggio per il mantenimento di un corretto metabolismo lipidico⁸.

Le qualità antisteatose dei fosfolipidi derivano comunque da una situazione globale lipidica, che trae vantaggio dalla loro somministrazione, essendo state loro riconosciute, ad esempio, capacità di stabilizzazione dei chilomicroni, interferenze sull'assorbimento e il trasporto dei trigliceridi, oltre a tutti i processi di regolazione e di passaggio di sostanze fondamentali attraverso le membrane delle cellule⁹⁻¹².

* Cattedra di Terapia Medica Sistemica. Università degli Studi di Parma.

Tabella I. CASISTICA

		Età	Sesso	Diagnosi
n. 1	M.M.	65	F	Cirrosi Epatica Alcoolica
n. 2	A.F.	62	M	Cirrosi Epatica Alcoolica Diabete Mellito
n. 3	A.M.	64	M	Epatopatia Cronica-Steatosi
n. 4	L.B.	54	M	Epatopatia Cronica Alcoolica
n. 5	E.B.	58	F	Epatite Cronica Aggressiva B
n. 6	L.B.	49	M	Cirrosi Epatica Preatrofica
n. 7	R.M.	49	F	Epatite Cronica Persist. Postepatitica
n. 8	A.A.	60	F	Colangite Fibrosa-Colestasi Centrolob.
n. 9	M.B.	28	M	Epatopatia Acuta in Tossicodipendente
n. 10	P.S.	26	F	Epatopatia Acuta in Tossicodipendente
n. 11	C.L.	82	M	Steatosi Epatica in Diabetico
n. 12	C.D.A.	68	M	Epatopatia Cronica-Diabete Mellito
n. 13	C.C.	61	F	Steatosi Epatica in Diabetico
n. 14	B.S.	58	F	Steatosi Epatica in Diabetico
n. 15	B.R.L.	48	M	Steatosi Epatica in Diabetico Iperteso
n. 16	E.M.	67	F	Cirrosi Epatica Postepatitica
n. 17	E.B.	73	M	Epatite Cronica da Virus B
n. 18	G.M.	61	M	Cirrosi Epatica Scomp. Postalcoolica

Alla luce di queste premesse, si sono osservate, anche con metodo statistico, le modificazioni cliniche e laboratoristiche in 18 soggetti affetti da diversi quadri clinici di epatopatia, trattati per 60 giorni con fosfatidilcolina polinsaturata.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati con metodo random 18 pazienti per i quali erano state formulate differenti diagnosi di epatopatie (Tabella I). Si è provveduto ad uno screening di base rappresentato dai seguenti esami: glicemia, azo-

temia, creatininemia, protidemia, albumine, alfa 1, alfa 2, beta globuline, gammaglobuline totali e frazionate, VES, trigliceridemia, colesterolemia, transaminasi, ematocrito, emoglobina, globuli rossi, leucociti, piastrine. Successivamente è stato somministrato per 60 giorni ESSENTIALE Forte (2 cps, 3 volte al giorno) per os. Lo screening sierologico è stato ripetuto al primo mese e alla fine del secondo.

(Principi attivi contenuti in una capsula: Fosfatidilcolina mg 300 — contenente mg 180 di acidi grassi insaturi nella seguente percentuale: ac. linoleico 80 %, ac. linolenico 5 %, ac. oleico 15 %— EPL Nattermann. Complesso vitaminico B: tiamina nitrato mg 6,

riboflavina mg 6, piridossina cloridrato mg 6, cianocobalamina mcg 6, nicotinamide mg 30).

Statistica: i dati degli esami di laboratorio sono stati analizzati secondo il metodo della analisi della varianza per blocchi randomizzati (RB-k), seguita dai test di Hartley e di Cochran per il controllo della omogeneità delle varianze; i paragoni fra gruppi sono stati effettuati con il test a posteriori di Duncan; i dati clinici sono stati analizzati con il test di Friedman e Mann-Whitney per dati non parametrici appaiati.

Risultati e discussione

Dalla valutazione statistica eseguita (Tabella II) non sono emerse modificazioni di rilievo a carico della glicemia, azotemia, creatininemia, protidemia, VES.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico, sia i trigliceridi che il colesterolo, pur non mostrando variazioni statisticamente significative, hanno registrato una evidente riduzione. E' interessante comunque notare come, al contrario, assume alta significatività (p. 0,01) la diminuzione dei trigliceridi, fin dal primo mese, in quei soggetti che presentavano una trigliceridemia basale superiore ai 150 mg % (Fig. 1).

Dai dati emocromocitometrici si è desunto un aumento statisticamente significativo (p. 0,01) dell'ematocrito e dell'emoglobina, seguito da un aumento di pari significatività delle pias-

Tabella II. ESAMI DI LABORATORIO

	Base	1 Mese	2 Mese	N. Oss
Glicemia	1.381 +/- 0.833	1.148 +/- 0.422	1.078 +/- 0.301	18
Azotemia	0.315 +/- 0.144	0.324 +/- 0.094	0.287 +/- 0.066	18
Creatininemia	0.952 +/- 0.292	0.905 +/- 0.233	0.894 +/- 0.169	18
Proteine Totali	6.9 +/- 0.633	7.027 +/- 0.6	6.972 +/- 0.557	18
Albumine	53.143 +/- 6.935	54.093 +/- 7.019	55.943 +/- 6.961	16
Alfa 1	3.337 +/- 0.557	3.937 +/- 0.654	4.133 +/- 0.68	8
Alfa 2	5.212 +/- 1.47	4.587 +/- 1.431	4.866 +/- 1.157	8
Beta Globuline	11.42 +/- 1.76	10.11 +/- 2.871	10.56 +/- 2.608	7
Gamma Globuline	24.24 +/- 7.97	23.22 +/- 7.981**	21.51 +/- 7.348**	17
IgA	26.33 +/- 13.82	23.83 +/- 12.703	23.5 +/- 10.27	6
IgG	1533 +/- 456.7	1431 +/- 392.2	1416 +/- 433.1	6
IgM	31.33 +/- 6.623	28.5 +/- 8.712	25.66 +/- 8.091	6
VES	18 +/- 21.35	21.18 +/- 18.86	17.12 +/- 14.7	16
Trigliceridi	149.5 +/- 97.54	124.4 +/- 53.04	124.38 +/- 46.31	18
Colesterolo	199.7 +/- 91.76	196.1 +/- 69.47	191.38 +/- 54.11	18
SGOT	100.3 +/- 144.3	54.71 +/- 28.54	41.58 +/- 20.38	17
SGPT	122.1 +/- 106.7	88.83 +/- 55.84	63.13 +/- 38.47	18
Ematocrito	38.47 +/- 4.433	39.67 +/- 4.581**	40.87 +/- 4.004**	17
Emoglobina	13.38 +/- 1.618	13.85 +/- 1.745*	14.31 +/- 1.747**	18
Globuli Rossi	4.225 +/- .602	4.341 +/- .441	4.393 +/- .281	17
Globuli Bianchi	7188 +/- 3068	6405 +/- 1718	6594 +/- 1556	18
Piastrine	190.7 +/- 101.2	192.2 +/- 87.3	190.6 +/- 76.97	18

Valori espressi come Media +/- Dev. Stand.

* = p < 0.05

** = p < 0.01

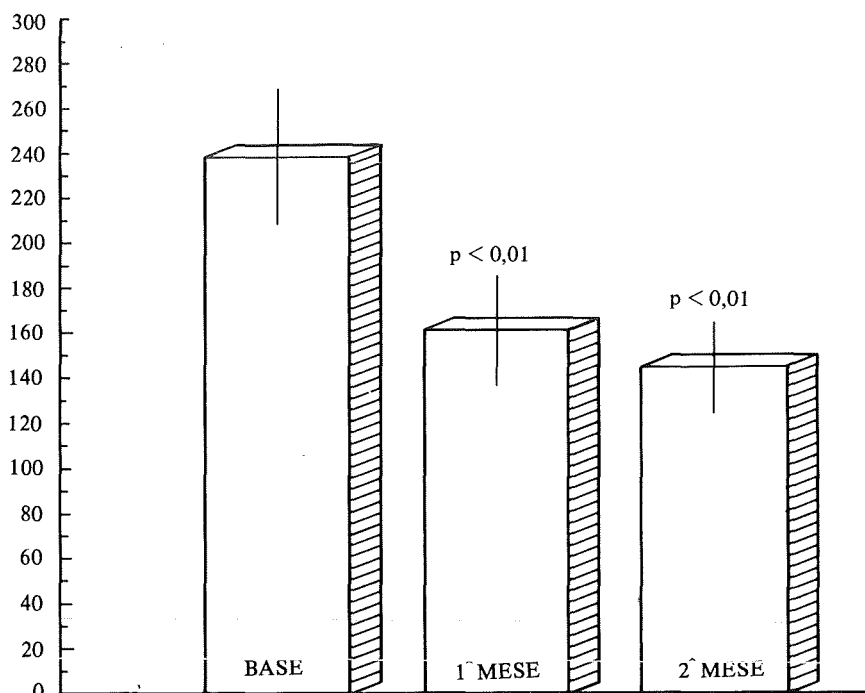


Fig. 1.—Pazienti con trigliceridemia basale superiore a 150 mg%. Valori espressi come media $\pm$ E.S.M. Significatività rispetto ai valori basali.

trine. Questo dato potrebbe essere spiegato in parte con una probabile azione di depressione sul sistema immunitario (attivato in molti di questi epatopatici) e in parte da una effettiva maggior produzione midollare di elementi corpuscolati, dovuta forse alla

riduzione del sequestro da ipersplenismo e da una maggiore possibilità di biosintesi di membrane anche a livello midollare. Non bisogna infatti dimenticare che l'epatopaziente è generalmente un depleto di fosfolipidi (nausea, anoressia, alterazioni della secrezione

biliare, ipertensione portale, necessità di diete ipoprotidiche e ipolipidiche ne sono le cause). Questo deficit rallenta il turnover di tutte le membrane dell'organismo e probabilmente concorre insieme ad altri deficit assorbitivi (di vit. B₁₂, B₆, perdite enteriche di ferro occulto, ecc.) all'instaurarsi di quadri anemici macrocitico o microcitico ipocromico o, ancora quando compaia una iperattività del sistema reticolo endoteliale, anche di tipo normocromico e normocitico o microcitico.

Una probabile dimostrazione della ridotta attivazione del sistema immunitario potrebbe essere desunta dall'andamento del profilo delle gammaglobuline che ha dimostrato un decremento statisticamente significativo (p. 0,01) durante tutta la sperimentazione. Del restante quadro elettroforetico si segnala unicamente un incremento significativo delle albumine al secondo mese della sperimentazione (p. 0,01).

Se si considerano quindi gli indici di funzionalità epatica, distinguendo le loro variazioni a seconda del quadro clinico (epatitici o cirrotici), si può rilevare il diverso comportamento di alcuni parametri nei due gruppi di pazienti (Tabella III e IV). In questo modo si è visto un incremento significativo del tempo di protrombina nei soggetti epatitici rispetto ai cirrotici, dove pure si è verificato un aumento dei valori. La fosfatasi alcalina ha subito cali significativi in entrambi i

Tabella III. ESAMI DI LABORATORIO. EPATITICI

	Base	1° Mese	2° Mese
SGOT	141.7 $\pm$ 188.7	70 $\pm$ 34.2	48.4 $\pm$ 17.04
SGPT	168.55 $\pm$ 121.3	102.88 $\pm$ 59	68.55 $\pm$ 45.06*
Bilirub. Tot.	3.53 $\pm$ 5.906	2.08 $\pm$ 2.672	0.98 $\pm$ 0.607
Bilirub. Dir.	2.25 $\pm$ 5.32	0.55 $\pm$ 0.883*	0.31 $\pm$ 0.31*
Fosfatasi Alc.	148 $\pm$ 71.5	132.5 $\pm$ 89.77	97.88 $\pm$ 39.7**
Gamma GT	166.8 $\pm$ 240.8	101 $\pm$ 102.7	54.6 $\pm$ 30.31**
Pseudocolinesterasi	3591 $\pm$ 1068	3635 $\pm$ 1135	3940 $\pm$ 1441*
T. Di Quick	79.16 $\pm$ 15.8	82.3 $\pm$ 14.82**	84.33 $\pm$ 15.12**

Valori espressi come Media $\pm$ Dev. Stand. * = p < 0.05 ** = p < 0.01

Tabella IV. ESAMI DI LABORATORIO. CIRROTICI

	Base	1° Mese	2° Mese
SGOT	36.20 $\pm$ 8.843	35.2 $\pm$ 9.628	24.8 $\pm$ 3.557*
SGPT	60 $\pm$ 22.38	74 $\pm$ 49.5	55 $\pm$ 39.21
Bilirub. Tot.	2.1 $\pm$ 1.948	1.38 $\pm$ 1.032	1.08 $\pm$ 0.571
Bilirub. Dir.	0.78 $\pm$ 0.864	0.58 $\pm$ 0.563	0.26 $\pm$ 0.207
Fosfatasi Alc.	170.6 $\pm$ 88.7	138 $\pm$ 53.53*	128.7 $\pm$ 46.2**
Gamma GT	113.6 $\pm$ 98.8	104 $\pm$ 91.31	75.6 $\pm$ 52.28
Ammoniemia	128.2 $\pm$ 69.2	79.75 $\pm$ 17.89*	61.25 $\pm$ 10.81**
Pseudocolinesterasi	1906 $\pm$ 938	2195 $\pm$ 1332	2438 $\pm$ 1623
T. Di Quick	81.75 $\pm$ 19.5	88.5 $\pm$ 11.21	90.75 $\pm$ 10.17

Valori espressi come Media $\pm$ Dev. Stand. * = p < 0.05 ** = p < 0.01

gruppi mentre la riduzione delle gammaGT è risultato significativo solo negli epatitici. L'ammoniemia nei cirrotici ha subito decrementi significativi (p. 0,05-0,01). Le transaminasi mostrano decrementi non significativi per sGOT e sGPT negli epatitici, mentre nel gruppo dei cirrotici l'andamento della sGOT segna un decremento significativo (p. 0,05) al secondo mese. La bilirubinemia mostra decrementi non apprezzabili nei cirrotici, mentre viene registrato un calo della bilirubina diretta negli epatitici statisticamente significativo (p. 0,05). I livelli di pseudocolinesterasi si mantengono sostanzialmente invariati nel gruppo dei cirrotici mentre sembrano giungere ad un incremento significativo al secondo mese di trattamento negli epatitici.

L'elemento forse più significativo che si può desumere da questi dati è rappresentato dal miglior deflusso biliare che sembra essersi verificato in entrambi i gruppi (decremento della bilirubina diretta, gammaGT, fosfatasi alcalina). E' ben nota l'importanza dell'integrità di membrana nella secrezione biliare, ma probabilmente l'azione dei fosfolipidi migliora anche le sintesi proteiche come sembra essere testimoniato dal calo dell'ammoniemia nei pazienti cirrotici.

Conclusioni

La valutazione globale degli indici di funzionalità epatica, della crasi ematica e dell'assetto lipidico, conferma le considerazioni fatte in sede di premessa e di discussione, confortate altresì

dalla migliorata sintomatologia di tipo soggettivo e oggettivo, cioè una riduzione dell'epatomegalia, un miglioramento dei quadri dispeptici, una notevole riduzione dei fenomeni meteorici e, dove presente, un miglioramento della sintomatologia dolorosa.

Alla base di questa azione, oltre al miglioramento del metabolismo lipidico, stanno sicuramente le capacità rigeneratrici di quella integrità di membrana necessaria per il recupero del migliore turnover delle aree funzionali dell'epatocita.

In conseguenza di ciò, ricordando che sembra ormai assodato come tutti i quadri di interessamento epatico siano da mettere in correlazione con primitive modificazioni delle membrane epatocellulari e delle attività ad esse direttamente o indirettamente legate, e considerando che la fosfatidilcolina polinsatura somministrata viene incorporata pressoché totalmente nelle membrane epatocitarie⁷, appare quantomeno razionale l'utilizzazione di questo presidio terapeutico atto al ripristino funzionale delle membrane epatocitarie e degli epatociti in toto.

Si segnala inoltre la rapidità del ritorno ad una ottimale fisiologia funzionale dell'epatocita, che si mantiene costante nel tempo e non subisce quelle oscillazioni proprie dell'alternanza funzionale del fegato in situazioni di imperfetta performance.

Ultimo, ma non meno importante, a questi pazienti nessun altro farmaco è stato somministrato per il distretto epatico ed anzi altri farmaci essenziali a certo indice di iatrogenicità, di necessità utilizzati per ciascun paziente, hanno visto inespresa qualsiasi turba o alterazione.

Bibliografia

1. Rothman JE e Lenard J. *Membrane asymmetry*. Science 195: 743-753, 1977.
2. Fleischer S, Klouwen H e Brierley G. *Studies of the electron transfer system. 38. Lipid composition of purified enzyme preparations derived from beef heart mitochondria*. J Biol Chem 236: 2.936-2.941, 1961.
3. Hegner D e Platt D. *Effect of essential phospholipids on the properties of ATPases of isolated rat liver plasma membranes of young and old animals*. Mech Ageing Dev 4: 191-200, 1975.
4. Lester RL e Fleischer S. *Studies on the electron-transport system. 27. The respiratory activity of acetone-extracted beef heart mitochondria: role of coenzyme Q and other lipids*. Biochim Biophys Acta 47: 358-377, 1961.
5. Levey GS e Klein I. *Solubilized myocardial adenylate cyclase. Restoration of histamine responsiveness by phosphatidylserine*. J Clin Invest 51: 1.578-1.582, 1972.
6. Zahler WL e Fleischer S. *Kinetic studies of the lipid requirement of mitochondrial cytochrome c oxidase*. J Bioenerg 2: 209-215, 1971.
7. Stoffel W, Daerr W e Assmann G. *Pleomorphic Funktionen von hochungesättigten Phospholipiden in biologischen Membranen und Serumlipoproteinen*. Med Welt 29: 124-131, 1978.
8. Salvioli G, Lugli R e Salati R. *Lipid substrates for LCAT activity in liver disease*. Scand J Gastroenterol 12: 841-847, 1977.
9. Alliet J, Comlan G e Gourdiér D. *L'hépatocyte humain stéatosique: étude ultrastructurale. Effets réparateurs de phosphatidylcolines à acides gras polyéniques*. Quest Med 29: 85-90, 1976.
10. Boehle E. *Klinik der Fettleber*. Aerztliche Praxis 24: 211-218, 1972.
11. Hirata F e Axelrod J. *Phospholipid methylation and biological signal transmission*. Science 209: 1.082-1.090, 1980.
12. Kneuchel F. *Doppelblindstudie bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber. Der Einfluss von "essentiellen" Phospholipiden auf Enzymverhalten und Lipidzusammensetzung des Serums*. Med Welt 30: 411-416, 1979.

CLINICAL EVALUATION OF PHOSPHATIDYLCHOLINE IN THE TREATMENT OF HEPATIC DISEASES

Summary

The aim of this study was to evaluate the modifications of clinical symptoms and blood parameters observed in a group of 18 patients affected with several liver diseases, randomly selected, and given 60 days polyunsaturated phosphatidylcholine.

The analysis of data obtained showed a significant improvement of many parameters considered; in particular a tendency to a rapid normalization of heightened serum lipids was observed.

ALTA TENSION



PELIGRO CARDIOVASCULAR

sectral 400®

1 COMPRIMIDO AL DÍA

acebutolol

efecto antihipertensivo y cardioprotector con 1 comprimido al día

SECTRAL-400 (Clorhidrato de acebutolol). **INDICACIONES:** Hipertensión arterial. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis media habitual es de 400 a 800 mg. en una toma única diaria por vía oral. En todos los casos la posología de un tratamiento con Sectral variará según el cuadro clínico y el criterio del médico, cuyas indicaciones deberán seguirse. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los efectos secundarios que se pueden presentar son los comunes a otros beta-adrenoinhibidores, como bradicardia, molestias gastrointestinales y astenia. **CONTRAINDICACIONES:** El producto está contraindicado en el shock cardíaco y en el bloqueo cardíaco (excepto el de primer grado). **PRECAUCIONES:** Deberá administrarse el producto con precaución aumentando la vigilancia del paciente y siempre a criterio del médico, en los siguientes casos: Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Insuficiencia cardíaca sin digitalización previa. Acidosis metabólica, así como en los tratamientos simultáneos con productos depresores del nivel de las catecolaminas tipo reserpina. En pacientes diabéticos y en estados

de hipoglucemia, los beta-adrenoinhibidores pueden potenciar la acción hipoglucémica de los antidiabéticos. No debe administrarse Sectral durante el embarazo y la lactancia, salvo criterio médico en contra. En caso de intervención quirúrgica, se hará saber al anestesta que el paciente está sometido a un tratamiento con beta-adrenoinhibidores. Generalmente, es suficiente la supresión de la medicación un día antes de la intervención. **INCOMPATIBILIDADES:** Se recomienda no emplear el medicamento asociado a los inhibidores de la MAO. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Cuando debido a una sobredosis de Sectral se presente una bradicardia o hipotensión acentuada, se intentará inmediatamente paliar la situación con la administración por vía endovenosa de 1 mg. de sulfato de atropina. Si la atropina resulta insuficiente se administrará isoprenalina por perfusión endovenosa (5 microgramos por minuto), bajo vigilancia continua hasta que se evidencie una respuesta favorable. **PRESENTACION:** Envase calendario de 28 comprimidos de 400 mg. de acebutolol. P.V.P. I.V.A. 1286 pts.



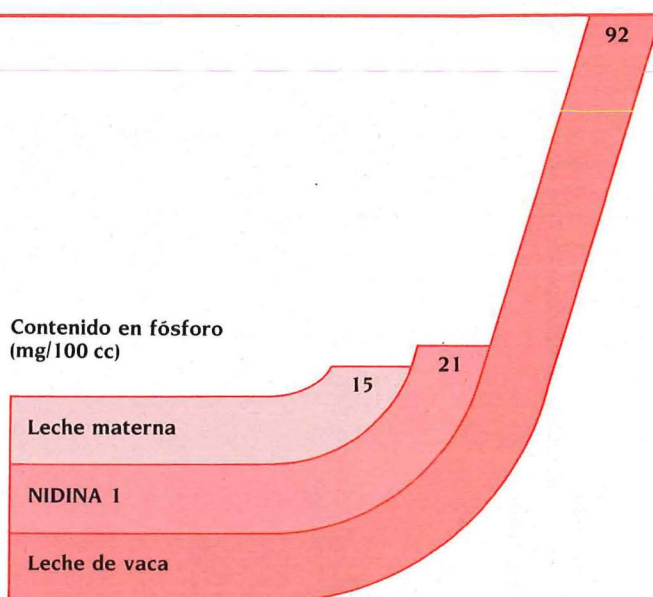
 **RHÔNE-POULENC**
R.P. FARMA

NIDINA[®] 1

con el contenido en fósforo
más semejante al de la leche materna



Contenido en fósforo
(mg/100 cc)



Sus ventajas:

- El bajo contenido en fósforo, similar al de la leche materna, junto con una relación Ca/P igual a 2,0 contribuye a una adecuada mineralización de los huesos y favorece el desarrollo de una flora intestinal semejante a la de los niños alimentados con leche materna.
- Contenidos de ácidos grasos esenciales, fosfolípidos y colesterol prácticamente idénticos a los de la leche materna.
- La presencia de dextrinomaltoza permite ahorrar parte de la actividad lactásica, con lo que se consigue una excelente digestibilidad de los hidratos de carbono.
- Enriquecida con las sales minerales y vitaminas necesarias para un adecuado desarrollo del lactante.

NIDINA. 1 Leche de inicio
NIDINA. 2 Leche de 2.^a edad

NOTA IMPORTANTE:

La leche materna es el mejor alimento para el lactante durante los primeros meses de su vida y cuando sea posible será preferida a cualquier otra alimentación.

Información para la Clase Médica

