

ANALES

DE LA

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2003 - TOMO CXX

CUADERNO SEGUNDO

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE FEBRERO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**PROBLEMAS SANITARIOS DE LAS DROGAS
DE DISEÑO**

SANITARY PROBLEMS OF THE DESIGN DRUGS

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

**ARQUITECTURA DEL CORAZÓN
E INSUFICIENCIA CARDÍACA**

***ARCHITECTURE OF THE HEART
AND HEART FAILURE***

Por el Excmo. Sr. D. PEDRO ZARCO GUTIÉRREZ

Académico de Número

PROBLEMAS SANITARIOS DE LAS DROGAS DE DISEÑO

SANITARY PROBLEMS OF THE DESIGN DRUGS

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

y MARÍA LUISA REBATO ÁLVAREZ

Resumen

Los autores presentan la problemática sanitaria que las drogas de diseño plantean en el momento actual. Para ello revisan los efectos de las mismas sobre las sinapsis del SNC y sobre los neurotransmisores, especialmente sobre los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, opioide, así como sobre los excitadores aspartato y glutamato. Sobre esa base establecen los mecanismos de la neurotoxicidad.

Palabras clave: Drogas de diseño. Neuroreceptores. Sinapsas. Neurotoxicidad.

Abstract

The authors present the sanitary problem that the design drugs outline in the current momento. For they revise it the effects of the same on the synapse of the SNC and on the neurotransmitters, especially on the serotonergic, dopaminergic, noradrenergic and opioid systems, as well as the excitation aspartate and glutamate. On this base they establish the mechanisms of the neurotoxicity.

Key words: Design drugs, neurorecipients, synapse, neurotoxicity.

El éxtasis o metilendioximetamfetamina es la droga de diseño más usada y es la representativa de este grupo de drogas. La neurotoxicidad de la MDMA y sustancias afines se debe a una

serie de mecanismos complementarios no excluyentes que interfieren con los sistemas transmisores-receptores

1.º **A la hiperactividad del sistema serotoninérgico.** La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT), es una monoamina como la noradrenalina o la dopamina. Está formada por un anillo indól y un etilamino lateral. Se sintetiza por las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y por las neuronas serotoninérgicas, de los núcleos del rafe, fuente principal de serotonina en el encéfalo, cuya secreción aumenta por las drogas. La 5HT se almacena y transporta en las plaquetas, pero no se sintetiza en ellas. De los núcleos del rafe parten vías serotoninérgicas. La síntesis de la serotonina está finamente regulada por la absorción del triptófano. Este aminoácido compite con otros para unirse a un «carrier» específico de los aminoácidos, que le permita, a diferencia de la serotonina, atravesar la barrera hematoencefálica; si entra en la neurona poco triptófano se sintetizará poca serotonina, con lo cual aumenta el apetito especialmente para los glúcidos, que al ser ingeridos causa hiperglucemia y como respuesta insulínemia que hace que los aminoácidos vayan al músculo dejando libre al carrier que aportara ahora más triptófano que pasa a serotonina que disminuye la apetencia por los azúcares y aumenta la saciedad postprandial, efecto que repercute poco en el peso, pues disminuye el gasto metabólico.

El triptófano por la triptófano hidroxilasa, pasa a 5-hidroxitriptófano. La p-clorofenilalanina y la p-cloroamfetamina inhiben con relativa especificidad a la triptófano hidroxilasa, de las células enterocromafines y del SNC. El 5-hidroxitriptófano se absorbe bien por vía oral, pero como pasa con la l-dopa, se decarboxila periféricamente, y en el SNC, por la l-aminoácido aromático decarboxilasa, produciendo serotonina y rebajando la disponibilidad cerebral de 5-hidroxitriptófano, por lo que si se administra esta substancia, para tratar síndromes depresivos o el dolor crónico, se le debe asociar un inhibidor de la DAA como la benserazida o la carbidopa.

En la sinapsa, parte del NT se metaboliza degradándose extracelularmente con parcial aprovechamiento de los metabolitos; parte se recapta, «uptake», uniéndose, al menos algunos, a transportadores que lo llevan a receptores presinápticos de la propia neurona que los ha liberado, regulando así por un lado la concentración sináptica y de otro la cantidad de NT presináptico. El

neurotransmisor restante, y en su caso sus agonistas, **transportan la información** a la unidad de reconocimiento de su o de sus receptores específicos situados en la superficie externa de la membrana de la neurona postsináptica. Hay una regulación entre neurotransmisores y receptores de modo que si la concentración de aquellos disminuye el número de receptores aumenta y a la inversa; si disminuyen los NT aumentan los receptores. Por ej., si disminuye el contenido neuronal de los péptidos encefalínicos se induce aumento compensador del número de receptores opioides y si aumenta la dopamina disminuyen los receptores D2.

En el caso de la *serotonina*, parte de la que se liberó en las sinapsis se metaboliza por la monoaminoxidasa (MAO), dando 5-hidroxiindolacético (5HIA), que se elimina por la orina. Los inhibidores de la MAO (IMAO), como la clorgilina, impiden la producción de 5HIA. La discreta actividad inhibidora de la monoamino oxidasa A, que tiene la MDMA, debe aumentar la serotonina. La COMT, que decarboxila a la dopamina, no actúa sobre la serotonina.

En la hendidura sináptica el exceso de 5HT es captado por la proteína transportadora SERT, la cual tiene más afinidad para la serotonina que para otros NT, y la pone en contacto con los R presinápticos, que recuperan la 5HT no utilizada. La proteína SERT se expresa abundante aunque transitoriamente en las neuronas glutamatérgicas tálamo-corticales; está regulada, durante el desarrollo, por los psicoestimulantes agonistas y antagonistas del SERT. Whitworth y cols. (2002) encontraron en neuronas tálamo-corticales de embriones de rata cultivadas que la expresión del SERT aumentaba hasta el día 3 postnatal desapareciendo a los 10 días. La expresión del SERT permite a esas neuronas liberar serotonina con el glutámico y modular serotoninérgicamente a los circuitos neocorticales. La serotonina o la 3,4-metilenedioximetanfetamina, substratos del SERT, añadidos al medio cuatuplican la concentración y el mantenimiento del SERT, redistribuyendolo entre el citoplasma y la membrana, redistribución que impiden los activadores de la PKC. El SERT se regula de forma diferente por la serotonina que por los psicoestimulantes, fluoxetina y la cocaína, que reducen la expresión de éste y su redistribución subcelular. La recaptación de la serotonina se inhibe por la cianoimipramina que bloquea la bomba y por los antidepresivos cíclicos, siendo los más selectivos la fluvoxamina, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina. La fluoxetina inhibe selectivamente la recaptación de

la 5HT; la asociación de la fluoxetina con la desipromina, inhibidor selectivo de la noradrenalina, no modifica la recaptación de la dopamina. Dos catabolitos del anorexígeno sibutramina inhiben hasta un 60% la recaptación de la 5HT y hasta un 50% la de la NA. La sibutramina no estimula la liberación de serotonina ni de DA, lo que sí hacen la d-amfetamina, y la d-fenfluramina. La sibutramina no tiene afinidad para los receptores de serotonina 5HT 1A 1B, 2A 2C, ni para los adrenérgicos β , β_1 , β_3 , α_1 , α_2 , ni para los dopaminérgicos D1, D2, los muscarínicos M1, M2, el histamínérgico H1, el glutaminérgico NMDA, ni para el de las benzodiazepinas. La p-clorofenilamfetamina inhibe la recaptación de serotonina. Las drogas modifican la expresión del SERT con cambios concomitantes en la serotonina (Whitworth y cols., 2002) alterando el desarrollo del neocórtex.

La 5HT captada pasa del citoplasma a las vesículas de almacenamiento mediante el sistema de transporte vesicular (VMAT-2). La reserpina y la tetrabenazina vacían a las vesículas de serotonina, efecto que aumenta la p-cloroamfetamina. La fenfluramina es un liberador de serotonina. En cambio las 5,6-dihidroxitriptamina y 5,7-dihidroxitriptamina destruyen las terminales sinápticas.

La hipótesis serotoninérgica está muy consolidada; la especie más susceptible a la neurotoxicidad serotoninérgica es la de los primates, filogénicamente más próxima al hombre. Los efectos neurotóxicos de la MDMA sobre las neuronas serotoninérgicas en primates pueden ser permanentes o muy duraderos en contraste con la regeneración nerviosa que tiene lugar en los roedores (Battaglia y cols., 1988; Molliver y cols., 1990). Las neuronas en primates quizás tienen menor potencial regenerativo porque los axones dañados tienen que recorrer más distancia que en los roedores antes de restablecer el contacto sináptico, por el mayor tamaño de su cerebro. Esta hipótesis puede apoyarse en el hecho de que los axones serotoninérgicos que van al tálamo e hipotálamo del mono que tienen que recorrer una longitud pequeña se recuperan, mientras que los que inervan el córtex más distantes no se recuperan (Ricaute y cols., 1992). Hay significativas diferencias de sensibilidad a la neurotoxicidad de MDMA entre las distintas especies. Los primates son más sensibles que las ratas y éstas lo son mucho más que el ratón por diferencias metabólicas. Dosis de 8×5 mg/kg. disminuyen los niveles cerebrales de 5-HT y de 5-HIAA en primates hasta un 94% respecto al control y un 60% de

la 5-HIAA en el LCR. Estos resultados sugieren que la medida de los niveles de 5-HIAA, en el LCR, en humanos consumidores de MDMA, puede ser un parámetro válido para el diagnóstico clínico de la neurotoxicidad serotoninérgica producida por ésta sustancia (Ricaute y cols., 1988 b).

Otros derivados de la amfetamina también producen neurotoxicidad, monoaminérgica. La MDMA, la fenfluramina y la paraclororamfetamina (PCA) producen análoga neurotoxicidad sobre el sistema serotoninérgico. La metamfetamina y la amfetamina lesionan, a largo plazo, los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico (Stone y cols., 1987a; Mc Kenna y Peroutka, 1990).

La neurotoxicidad inducida por la MDMA puede ser específicamente bloqueada por los inhibidores de la recaptación del 5-HT, lo que demuestra la importancia del sistema de transporte de la recaptación de 5-HT como mediador de los efectos neurotóxicos de MDMA. Por otra parte, la MDMA no es transportada directamente a las terminales serotoninérgicas. Además, el hecho de que la fluoxetina (inhibidor de la recaptación de 5-HT) proteja de los efectos neurotóxicos cuando se administra hasta seis horas después de la administración de MDMA, demuestra que no es ésta la sustancia neurotóxica sino un metabolito de ella formado posteriormente, o una sustancia endógena producida a partir de ella (Schmidt, 1987b). Otro hecho que demuestra que la neurotoxicidad producida por MDMA no se debe a un efecto directo de esta sustancia, es que cuando se inyecta MDMA directamente en los núcleos dorsal y medial del rafe, no se evidencian efectos neurotóxicos en las terminales serotoninérgicas, mientras que sí se manifiestan con la administración sistémica (París y Cunningham, 1991). Es posible que la neurotoxicidad se deba al metabolito demetilado MDA (píldora del amor), bien por sí mismo, o como paso intermedio en la producción de otro metabolito neurotóxico. Por eso la administración de piperonilbutóxido, inhibidor de la N-demetilasa (enzima que convierte la MDMA en MDA), no se observa deplección de 5-HT ni de 5-HIAA en el córtex ni en otras estructuras cerebrales (Schmidt y Taylor, 1987). En el ratón no se evidencia neurotoxicidad, ya que no hay deplección de 5-HT, 5-HIAA ni destrucción de los lugares de recaptación de 5-HT en las distintas estructuras del SNC. Quizá esta especie carezca de N-demetilasa (Battaglia y cols., 1988).

2.º **La hipótesis dopamínica.** La DA ha sido considerada como posible mediador de la neurotoxicidad producida por la metanfetamina y la MDMA, aunque la MDMA es un tóxico selectivo del sistema serotoninérgico. La dopamina es un importante neurotransmisor segregado por las neuronas dopaminérgicas que tienen a su cargo el control del movimiento, la respuesta a estímulos emocionales y cognitivos, permite sentir el dolor y sobre todo el placer. Monos entrenados para esperar una recompensa después de una señal tenían aumentada la dopamina en anticipación al premio y en mayor cantidad si había incertidumbre en lograr siempre el premio.

La tirosin-hidroxilasa neuronal transforma a la tirosina en DOPA sobre la que la DOPA-decarboxilasa produce dopamina, catecolamina, intermedia en la síntesis de la noradrenalina.

Como otros neurotransmisores al salir de las vesículas presinápticas; desde la hendidura, parte es captado por la membrana y por la proteína transportadora DAT que la lleva a los receptores presinápticos, los D2 que regulan su síntesis; el GBR 12909 inhibe esta recaptación. Otra fracción es catabolizada por la monoamino oxidasa (MAO) y por la catecol-Orto-metil-transferasa (COMT). La relación de ambas enzimas determina los diferentes catabolitos de la dopamina. Como la catecol-Orto-metiltransferasa (COMT) interviene en la metabolización de la dopamina de los ganglios basales humanos, como demostró Kopin en 1985, la actividad de la COMT modula la neurotransmisión dopaminérgica (así como la adrenérgica/noradrenérgica) (Li 1992). El gen de la COMT es polimorfo; una variante, cuyo codón 158 tiene metionina en lugar de valina (val¹⁵⁸met), tiene menos termoestabilidad y, por tanto, es 3 a 4 veces menos eficaz (Lotta y cols.1995). Los alelos son codominantes de modo que la COMT de las personas val/val tiene mucha actividad, la de las met/met poca, y la de los heterocigotos val¹⁵⁸met (en los que por cierto hay más alteraciones de la conducta de etiología compleja (Tiihonen y cols., 1999; Vandenberg, 1997; Karayiorgou y cols., 1997; Egan y cols., 2001), la actividad de la COMT es intermedia. Los genotipos de la COMT tienen diferentes concentraciones de los neurotransmisores que el COMT metaboliza especialmente la dopamina. Las personas val/val, tienen COMT muy activo y, por tanto, dejan poca dopamina con el consiguiente aumento de los péptidos encefalínicos en las neuronas, con disminución reguladora del número de receptores m-opioides en varias regiones cerebrales.

La fracción de dopamina que actúa como NT se une a los receptores postsinápticos D1 (y a otros periféricos que no pasan la BHE, llamados Dal cuya activación relaja los vasos e inhibe la liberación de aldosterona, por lo que sus agonistas se usan como antihipertensivos) y a los Da2.

La NIDMA facilita la liberación de dopamina «in vitro» e «in vivo»: la inhibición de la síntesis de DA por la alfametil tirosina atenúa la neurotoxicidad de la MDMA, mientras que la L-DOPA la potencia (Stone y cols., 1988). Se sugiere que la MDMA, al inhibir la MAO, aumenta la DA extracelular adyacente a las neuronas serotoninérgicas, su recaptación, efecto que bloquea específicamente la fluoxetina y otros bloqueadores de la recaptación de 5-HI. (Gibb y cols., 1990). Un exceso de DA daría lugar a productos de oxidación (6-OH DA) u otros metabolitos citotóxicos sobre enzimas y membranas celulares.

Contra la teoría de que la DA sea responsable de la neurotoxicidad por MDMA, se podría argumentar por el hecho de que el daño en terminales serotoninérgicas se presenta en todo el sistema nervioso central, mientras que los sistemas dopaminérgicos están localizados esencialmente en los ganglios basales y sistemas mesolímbico y mesocortical (Mc Kenna y Peroutka, 1990).

Sin embargo, experimentos de neuroprotección (Colado y cols., 1993) demuestran la participación de DA en la neurotoxicidad crónica (cuatro días) del MDMA sobre el sistema serotoninérgico en otras estructuras del SNC en rata. El clormetiazol, fármaco GABAmimético que actúa sobre receptores de la sustancia negra inhibe la liberación de DA en el estriado, revierte el efecto neurotóxico en corteza e hipocampo. lo que se pone de manifiesto por la recuperación de los niveles de 5-HT y 5-HIAA en estas estructuras. El pentobarbital, también GABA mimético o la gammabutirolactona, inhibidores de la liberación de DA en el estriado son neuroprotectores análogos, pero el ondansetron, inhibidor de la liberación de DA en el *nucleus accumbens* (y antagonista de receptores 5H13) no revierte los efectos neurotóxicos de la MDMA manteniendo reducidos los niveles de 5-HT y de 5-HIAA. No está demostrada la intervención de un metabolito tóxico de la dopamina. La MDMA aumenta la liberación de dopamina de forma directa en las primeras tres horas después de la ingesta, por medio de las alteraciones de los sistemas peptidérgicos y por la disregulación serotoninérgica, cuya brusca desaparición puede contribuir al

aumento del estado hiperdopaminérgico mesolímbico. Se ha demostrado en animales que la deplección de la serotonina inducida por el MDMA enmascara los efectos hiperdopaminérgicos, especialmente cuadros psicóticos agudos.

La Johns Hopkins hizo un estudio que se publicó en septiembre de 2002 en *Science*, efectuado en 5 monos que recibieron tres inyecciones de MDMA en 9 horas; uno de ellos murió a las pocas horas por hipertermia, otro comenzó a sufrir fuertes temblores tras la segunda dosis muriendo también. A las 3 semanas se sacrificaron los tres supervivientes y se encontró mayor afectación de las neuronas dopaminérgicas y, por tanto, del sistema dopaminérgico que en el serotoninérgico, lo que confirmaron en 5 baúinos.

El aumento de dopamina causa efectos agudos como distonias, en la que participa la serotonina, como inquietud, ansiedad, trismo, además de síntomas parkinsonianos. Al menos, parte del efecto de la dopamina se realiza por medio de la DARPP-32p. Los ratones con delección del gen del DARPP-32 (DARPP-32 knockout) tienen muy disminuidas las respuestas a la dopamina, a los psicoestimulantes y a los medicamentos contra la esquizofrenia.

La MDMA no entra en la presinapsis en el lugar de captación de la dopamina, sino por difusión en las neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas. La amfetamina, droga que refuerza el condicionamiento, libera más dopamina y noradrenalina que serotonina; en cambio, la MDMA y otras metamfetaminas, liberan más serotonina que dopamina, aunque dosis altas lesionan más a las neuronas y al sistema dopaminérgico que al serotoninérgico. La inyección diaria de 20 mg/kg de MDMA durante 10 días dos y cuatro semanas antes, aumenta en el *accumbens* la dopamina extracelular en las ratas, debido a disminución de la serotonina y de la noradrenalina (Meyerhof y cols. 2001). La liberación de dopamina por la MDMA no se debe a la formación de radicales libres ni a la actuación de la MDMA sobre el transportador. La serotonina, al reaccionar con sus receptores 2A-2C situados en la membrana de las interneuronas, disminuye en las gabérgicas la síntesis de GABA, con el consiguiente aumento de la síntesis y liberación de dopamina; también intervienen los sistemas peptidérgicos, la neurotensina, la substancia P y las dinoríinas.

Tres inyecciones intraperitoneales de 30 mg/kg de MDMA separadas 3 horas producen un rápido aumento de la liberación de

dopamina en el estriado, aumento potenciado por la ip de 10 mg/kg de GBR 12909, 30 minutos antes de cada dosis de MDMA. La perfusión de un líquido pobre en Ca(2+) inhibe el aumento de la liberación de dopamina inducido por el MDMA lo que indica que el neurotransmisor se puede liberar por un mecanismo Ca(2+) dependiente no relacionado con el transporte de dopamina.

El acúmulo de dopamina posibilita que pueda ser transportada a los terminales serotoninérgicos deplecionados. La dopamina es entonces deaminada por la MAO-B y produce radicales libres, que podrían causar peroxidación lipídica y destrucción selectiva de las sinapsis serotoninérgicas y dopaminérgicas. Recordemos que la cocaína lesiona a las neuronas dopaminérgicas tal vez de forma permanente, mordiendo, como dijo Little, «la mano que le da de comer».

La administración prolongada de MDMA es tóxica para las neuronas dopamínicas del estriado en la rata. La neurotoxicidad de la MDMA se incrementa si se le asocia un precursor de la dopamina y se anula si se la administra con un delector de ella y por el GBR 12909. (Camarero y cols., 2002). Sin embargo Yuan y cols. (2002) sugieren que la DA no es esencial para la neurotoxicidad de la MDMA.

Como hemos dicho, no se deben considerar como independientes las diversas vías simplificadas por el NT más abundante. Por ej., los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico están muy relacionados. Así tenemos que en las ratas tratadas con MDA o con MDMA se forma 5-(Glutation-S-yl)- alfa-metildopamina (5-GSyl-alfa-MeDA), neurotóxico serotoninérgico, que se elimina por bilis. El glutation (GSH) disminuye el paso al cerebro de la 5-GSyl-alfa-MeDA, pero aumenta mucho por el pretratamiento con acivicin, inhibidor de la gamma-glutamyl transpeptidasa (gamma-GT), único enzima conocido capaz de unirse al lazo gammaglutamil del GSH que abunda en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, lo que sugiere que el 5-GSyl-alfa-MeDA intacto compete con el GSH para el putativo transportador del GSH. Bai y cols. (2001) vieron que el pretratamiento de las ratas con 18 mg/kg, ip de acivicin disminuye un 60% la actividad de la gamma.GT de los endotelios de los microvasos cerebrales y potencia la deplección aguda de serotonina por las MDA y MDMA y la concentración del (5-HIAA) en las regiones cerebrales ricas en axones terminales ricos en serotonina (striatum, córtex, hipocampus e hipotálamus).

Además aumenta la expresión de la *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) en el striatum de las ratas tratadas con acivicin y MDA (10 mg/kg) que no se modifica en los animales tratados sólo con la MDA. La inhibición de la gamma-GT de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica aumenta verosimilmente el paso al cerebro de los metabolitos tioéter de MDA y MDMA, como el 5-(glutathion-S-yl)-alfa-MeDA y el 2,5-bis-(glutathion-S-yl)-alfa-MeDA, aumentando el pool de conjugados tioéter disponibles para la captación por la vía del GSH transportador intacto. Es decir, que los metabolitos tioéter de la MDA y de la MDMA contribuyen a la neurotoxicidad serotoninérgica que se observa por la administración de esas drogas.

Las monoaminas, el óxido nítrico, el peroxinitrito, etc. o catabolitos especialmente el MDA, la dihidroxitriptamina o a los causados por la oxidación de la dopamina y posiblemente el hidroxilo y el peróxido de hidrógeno causados por liberación masiva de dopamina, estimulan sus receptores postsinápticos, causando efectos deseados, pero también la toxicidad aguda.

La MDMA (y en general las metamfetaminas) al activar la liberación de dopamina origina su deplección de las vésiculas. Es posible que disminuya la tirosina hidroxilasa, lo que llevó a Gibb y cols. (1990) a deducir la ausencia de neurotoxicidad sobre los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. Dosis elevadas y repetidas de metamfetaminas y entre ellas de la MDMA en ratas produce antes de una hora una intensa y rápida alteración del transportador de la dopamina (DAT) a los sinaptosomas, efecto que revierte a las 24 horas. También está alterado el transportador 2 (VMAT.2), aunque no disminuye o lo hace poco el W1N35428 que es un ligando del DAT. Por ello las vesículas (Hansen y cols.2002) pierden su dopamina. La serotonina facilita la liberación de dopamina.

Al igual que la de la serotonina, la deplección de dopamina es la responsable de una serie de efectos como el desorden hiperactivo del déficit de la atención (ADHD), tratable estimulando a la dopamina con Ritaldin y en el parkinson, en el que están muy disminuidas las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, mientras que en la esquizofrenia, los receptores de dopamina están muy activados por lo que se trata con antagonistas de los mismos.

La deplección previa de la DA no previene la reducción del transporte de DA por la MDMA. En cambio, el pretratamiento con

inhibidores de la protein kinasa C atenua el déficit causado por la MDMA in vitro. Dos inyecciones de 50 mg/kg separadas dos horas de MDMA o de N-(2-cloroetil)-N-etil-2-bromobenzilamina (DSP-4) deplecionan al cabo de una semana, determinadas áreas del cerebro de dopamina pero su toxicidad desaparece si se inyectan drogas inhibitoras de las monoaminooxidasas (MAO)-B. La MDMA produce mayor pérdida de DA en ratones knockout respecto a lo que ocurre con los silvestres. Es decir que la MAO no interviene en la toxicidad del DSP-4, y sí en la deplección de 5HT y de DA por la MDMA (Fornai y cols., 2001). Se ha visto que la toma de varias pastillas de éxtasis en una sola noche pueden dañar permanentemente al cerebro y aumentar la vulnerabilidad al parkinson. Sin embargo, Reneman y cols. (2002) no encontraron que el éxtasis cause neurotoxicidad debida a modificaciones de la dopamina pero los que toman amfetamina, sustancia que consumen con frecuencia los usuarios de éxtasis, tienen reducida la dopamina en las neuronas nigrostriatas.

La metamfetamina lesiona las neuronas dopaminérgicas del mono, que pueden regenerarse en cierta medida al cabo de 18 meses.

3.º Sistema noradrenérgico. El sistema simpático o adrenérgico regula la fuerza, el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, el tono y la motilidad de la fibra muscular lisa del intestino, vasos y bronquios. El NT del simpático (hay ganglios intermedios con acetilcolina) es la noradrenalina. Las neuronas noradrenérgicas están provistas de receptores adrenérgicos centrales alfa2 que, al activarse, liberan noradrenalina. El núcleo noradrenérgico más importante es el *locus ceruleus*, que es la fuente principal de noradrenalina del cerebro. El «input» noradrenérgico es importante en el tálamo. Los opioides a través de sus receptores «m» regulan la liberación de noradrenalina por los receptores μ -opioide que Oke y cols. (1997), Quirarte y cols. (1998) describieron en el cíngulo dorsal anterior y en la amígdala.

La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina (y esta de la tirosina) por la acción de una β -hidroxilasa (en las suprarrenales una feniletanolamina N-metiltransferasa forma adrenalina).

Activación noradrenérgica por la MDMA. La MDMA y especialmente sus catabolitos, la dihidroximetamfetamina y muy proba-

blemente las hidroximetoximetamfetamina, dihidroxiamfetamina y la hidroximetoxiamfetamina, reaccionan con los receptores alfa2. Además, la serotonina liberada por la MDMA actúa sobre los R 5HT2 de las neuronas simpáticas a lo que se une la inhibición de la MAO que ejerce la MDMA, enzima que degrada a las catecolaminas y disminuye la recaptación de la NA por las neuronas presinápticas, aumentando la actividad noradrenérgica en la postsinapsis.

4.º **Sistema opioide.** El SNC tiene dos receptores opiodes el δ y el μ . El sistema μ -opioide del cerebro humano está formado por una compleja red interrelacionada de vías, circuitos y núcleos cerebrales estimulados por diversos neurotransmisores, determinando el perfil personal ante esas agresiones. Los receptores « μ » son muy numerosos en los ganglios basales, región límbica, cortez frontal, parietal y piriforme, que aumentan por la administración reiterada de imipramina. En el consumo agudo de opiáceos, las neuronas del núcleo *accumbens* y de la amígdala tienen aumentados los receptores opioides μ , mientras que en el consumo crónico suelen estar disminuidos, tal vez por una menor síntesis ya que no se internan, hecho que ocurre con los opiáceos endógenos [Whistler y cols. 1999]. El sistema μ -opioide se activa por estímulos estresantes, especialmente por el dolor, para defender a la persona de los efectos de aquellas agresiones. (Watkins y col., 1982; Akily cols., 1984; Kalin y cols., 1988; Amanzio y col., 1999; Helmstetter y cols., 1995; Fanselow, 1994). La activación del sistema opioide se acompaña de reducción de las calidades sensoriales y afectivas del dolor y de un estado afectivo negativo en los sometidos a estímulos álgicos. Cuando está disminuida la dopamina, como ocurre cuando la COMT es muy activa, se incrementa la actividad m-opioide efecto moderado por la disminución y por el internamiento de los receptores de los opiáceos. El bloqueo de la neurotransmisión dopamínica mediada por el receptor D2 aumentan la encefalina, las dinorfinas con disminución homeostática de sus receptores en las proyecciones estriatopallidales que conectan el *nucleus accumbens* con el *pallidum* ventral. Los receptores μ -opioide del *pallidum* ventral intervienen en la regulación del circuito formado por el núcleo *accumbens*, el tálamo, la amígdala, el córtex frontal y los núcleos del bulbo, que integran la información sensorial y las respuestas motóricas con las influen-

cias afectivas y cognitivas, es decir, motivacionales. (Mogenson y col., 1991; McAlonan y col., 1993; Kalivas y cols., 1999, Napier y col., 1999; Johnson y col., 1997). En cambio, la activación dopamínica causada por la MDMA y otras drogas disminuye los opioides neurotransmisores. La MDMA también modifica a los NT de sistemas peptidérgicos es decir a la neurotensina, a la substancia P, y a las dinorfinas.

La dopamina disminuye la activación del sistema opioide y con ello aumenta la sensibilidad al dolor. Zubieta y cols. (2003) encontraron diferencias en la sensibilidad al dolor producido por la inyección en el masetero de solución salina al 5%, que constituye un importante estresante físico y emocional (Stohler y cols., 1999.) capaz de activar las respuestas supresoras de los neurotransmisores m-opioides. Zubieta y cols. (2002) evaluaron la sensibilidad personal por la cantidad de líquido que se necesitó inyectar para lograr y mantener constante la intensidad del dolor entre 35 y 45 de la escala analógica visual (VAS), en 15 varones y en 14 mujeres de 20 a 30 años voluntarias sanas. Las cualidades sensoriales y afectivas las midieron por el cuestionario de McGill (MPQ), el estado interno por la escala de actividad positiva y negativa (PANAS) de Watson y cols. (1988) y la magnitud de la activación de la neurotransmisión mediada por el receptor m-opioide. Confirmaron que cuando había más dopamina debido a un menor actividad de la COMT estaba disminuida la respuesta del sistema m-opioide. Pensamos que lo mismo debe ocurrir cuando está aumentada la dopamina por la MDMA..

5.º Efecto de la MDMA sobre otros neurotransmisores. Los neurotransmisores excitadores aspartato y glutamato intervienen en la neurotoxicidad. El estímulo de los receptores NMDA aumenta el calcio citosólico, la actividad de la NO-sintasa y el consiguiente incremento de la síntesis de óxido nítrico que se une a radicales formando peroxinitrito (ONOO-) y otros radicales libres oxidantes neurotóxicos. Colado y Green (1994) vieron que la dizocilpina, antagonista de los receptores NMDA, revierte la neurotoxicidad recuperándose los niveles de 5-HT y 5-HIAA en corteza e hipocampo debida a la ip de 20 mg/kg de MDMA. Es verosímil que la intervención de esos NT ocurra también en el hombre.

La MDMA activa a los receptores muscarínicos M1 y a los del parasimpático RI. El receptor 5HT1A activa y desactiva a la ace-

tilcolina, el 5HT1B la activa y el 5H11 D la desactiva. El estímulo vagal causa sialorrea, náusea con o sin vómitos, diarrea y broncoconstricción.

Las amfetaminas psicoestimulantes, entre ellas la MDMA, numerosos derivados de ergolina, ligandos adrenérgicos y metabolitos 3-metilados de los NT catecolamínicos son agonistas del receptor 1 (rTAR1). El (rTAR1) es un nuevo neuroreceptor que está acoplado a una proteína G descubierta por Bunzow y cols. en 2001: las aminas neurotransmisoras, la beta-fenetilamina, la triptamina a la octopamina y la p-tiramina, amina análoga a las amfetaminas, reaccionan con el sTAR 1 y estimulan en la rata la producción de AMPc. Esto sugiere que los indicios de aminas y los catalitos catecolamínicos pueden actuar como ligandos endógenos de un nuevo sistema intercelular de señales ampliamente presente en los SNC y periférico de los vertebrados.

MECANISMOS DE LA NEUROTOXICIDAD DE LA MDMA

1.º La hiperactividad neuronal desencadenada por la MDMA causa un exceso de calcio intraneuronal que si sobrepasan los mecanismos reguladores como es su entrada en las mitocondrias destruye a las neuronas. Al exceso de calcio citosólico se atribuye la disminución de la memoria y del aprendizaje en la senectud y en las demencias. Por otro lado, el déficit de factores de crecimiento neural afecta a la neurogénesis y conduce a la muerte neuronal. Broening y cols. (2001) administraron éxtasis a ratitas durante diez días después del nacimiento sin que se afectara su supervivencia pero sí la ganancia de peso, el cual se recupera en un 90- 95%. Si la exposición se hizo durante los días 11-20, edad equivalente la de un lactante de 9 meses, disminuye dosis-dependiente el aprendizaje secuencial y espacial y la memoria, pero no el aprendizaje de la natación. En cambio, no se modificó ningún tipo de aprendizaje en las ratitas a las que se dio el MDMA durante los días 1 al 10 asimilable a un lactante de tres meses. Los cambios en la dopamina, serotonina, y noradrenalina fueron pequeños y sin relación con el aprendizaje. Encuentra que la MDMA tiene riesgo de alterar el desarrollo del cerebro y por tanto del aprendizaje y de la memoria.

2.º La neurotoxicidad de la d-MDMA (y la de otros amfetámicos) se debe en parte al estrés oxidativo causado por la produc-

ción directa o por medio de un catabolito de radicales libres, especialmente de hidroxilos y a la disminución de la capacidad antioxidante del cerebro (Esteban y cols., 2001; Shankaran y cols., 2001). Pautas neurotóxicas de MDMA reducen significativamente las concentraciones en el *striatum* y en el hipocampo de vitamina E y de ascórbico, supresores de la generación de hidroxilos. Una pauta neurotóxica de MDMA produce ácido 2,3-dihidroxibenzoico a partir del ácido salicílico, en el *estriatum* (el ascórbico atenúa la deplección de 5HT inducida por la MDMA en el *estriatum*). La concomitante administración de ascórbico con la MDMA previene la disminución de la respuesta neuroquímica y de la conducta a la subsiguiente inyección de MDMA. Johnson y cols. (2002) encontraron en ratones que sólo tenían en el cerebro un 75% de la vitamina E respecto a la normal causada por dieta deficiente, que la inyección subcutánea de cuatro dosis de 5 mg/kg de MDMA separadas dos horas, disminuía el 47% de la dopamina en el *estriatum* y mucho más la proteína GFA, disminución que no se presentaba en los animales con dieta suficiente. Si cada inyección contenía 10 mg/kg a las 72 horas, disminuían la vitamina E, el glutatión hepático, la reserva antioxidante total y las proteínas tiólicas con lesiones incluso en ratones con la reserva de vitamina E normal, lesiones tisulares aunque la necrosis hepática era mayor en los ratones E deficientes. Tres inyecciones separadas tres horas, de 30 mg/kg de MDMA a ratas aumenta la formación de ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHBA) desde el ácido salicílico perfundido a través de una sonda implantada en el *striatum*, lo que indica que el MDMA aumenta la formación de radicales libres. El pretratamiento con GBR 12909, carente de actividad atrapadora de radicales, atenúa en un 50% la producción de 2,3-DHBA inducida por el MDMA. La administración de MDMA aumenta la peroxidación lipídica en los sinaptosomas del estriado, efecto que reduce un 60% el pretratamiento con GBR 12909. El GBR 12909 no modifica los cambios inducibles por el MDMA de la temperatura corporal. Es decir, que la toxicidad inducida por el MDMA en las neuronas dopaminérgicas de los ratones produce radicales libres, lo que a su vez induce un proceso de estrés oxidativo. (Camarero y cols., 2002). Algunos han señalado envejecimiento prematuro, que podría deberse a los radicales libres.

3.º Los amfetamínicos aumentan directamente y, por el aumento de dopamina, la liberación de serotonina. La serotonina,

por medio de sus receptores 5HT₂, estimula al simpático y, a través del eje HHS, incrementa la producción de cortisol aumentando la actividad catecolaminérgica. El consumidor tiene mayor riesgo de sufrir estrés crónica con los consiguientes niveles altos y sostenidas de glucocorticoides. Grob y cols., en 1996, en el primer estudio prospectivo sobre los efectos de la MDMA en el hombre, encontraron aumento significativo de ACTH y PRL, que ya se había visto en animales.

Los glucocorticoides aumentan la lesión de las neuronas del hipocampo inducida por exotoxinas en la rata. Johnson y cols (2002) vieron en el ratón hembra C57BL/6J, modelo de activación crónica del eje hipotálamohipofiso-suprarrenal, al que se le implantaron 6 y 15 mg de corticoesteroides, involución del timo y del bazo, lo que confirma la biodisponibilidad de la corticosterona. La d-MDMA aumenta en estos animales la producción en el estriado, pero no en el hipocampo, de la proteína «glial fibrillary acidic» de los astrocitos, marcadora de gliosis y por tanto de lesión, efecto que aumenta la corticosterona aunque sólo el implante de 15 mg disminuye la tirosin-hidroxilasa. Sin embargo, hay otras experiencias en las que el estrés bloqueaba la neurotoxicidad.

En la abstinencia está activado el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con el consiguiente aumento del factor liberador de corticotropina (CRF), del ACTH y en consecuencia de los corticoides. La hiperactividad del eje HHA puede durar años, agravando la sensibilización de los circuitos dopaminérgicos y facilita la aparición de ansias por la droga (Nestler, 2001) durante situaciones de estrés.

4.º Además de los efectos sobre los NT, R y proteínas transportadoras, etc., las sustancias psicoactivas interfieren con los mecanismos de la transmisión sináptica a nivel de segundos mensajeros, y cascadas de señales, los factores de transcripción y del juego de los factores neurotróficos activadores e inhibidores. Por ej., los **antidepresivos** activan a los receptores de serotonina y de noradrenalina; los antipsicóticos a los receptores de dopamina. La MDMA y algunos análogos como las metamfetaminas *per se* o por sus catabolitos, vacían las vesículas presinápticas, cuyo contenido suele recuperarse al cabo de 24 h., por lo que aumentan inmediatamente, aunque de forma transitoria, la liberación de serotonina, dopamina y de noradrenalina en sus sinapsas. A esto se une, en algunos ca-

sos, la inhibición de la MAO, sin que se modifique el transportador de membrana de la serotonina. Este aumento de neurotransmisores causa los efectos y la toxicidad aguda de las drogas.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Quiero expresar mi felicitación al Prof. Domínguez Carmona por la importancia de su disertación y por el tema elegido.

Refiriéndome al **aspecto epidemiológico**, la muy reciente publicación del Observatorio Español sobre Drogas nos muestra que el 6% de los adolescentes y jóvenes españoles han consumido las drogas de diseño, y el 3% lo hacen de un modo habitual; aunque haya diferencias, depende de las zonas: por ejemplo, en el País Vasco es del 11%. La mayor demanda se centra en Madrid, Cataluña, Baleares, C. Valenciana y Canarias. Se consumen unos 16 millones de pastillas; las decomisadas han sido unas 900.000 en el 2000 y casi un millón y medio el pasado año. No son inocuas, pues en la última década han producido la muerte de 140 jóvenes, 38 por el éxtasis. Sólo el 54% de los jóvenes estimaba que podrían ser peligrosas.

En el Proyecto Sonar de 1998, en diferentes ciudades europeas elegidas, las de más riesgo eran Palma de Mallorca, Manchester y Berlín.

Respecto a los efectos de estas drogas, hay que considerar el denominado efecto *entactógeno*, como capacidad de superar la propia timidez e inhibiciones del adolescente, y el efecto *empatiógeno*, que facilita la empatía con los demás y con los grupos.

Estas drogas son difíciles de considerar desde el punto de vista epidemiológico con el DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), pues resulta comprensible para los conceptos básicos, pero no lo es tanto para los conceptos de uso y abuso, uso recurrente, el abuso en exceso, lo que es la compulsión y el deseo, lo que es el riesgo de la dependencia física y psíquica, como nos ha expuesto.

Aparte del golpe de calor y los demás aspectos somáticos que ha analizado, ocasionan una *toxicidad por agregación* en ambientes cerrados, con música techno, etc., se produce un daño cere-

bral y repercusiones psíquicas, como la falta de atención, de la memoria reciente, del razonamiento verbal y dejan una resaca como las del exceso de alcohol en las siguientes 24 horas.

El bajo precio facilita su consumo por los adolescentes. Muchas de estas drogas proceden de los Países Bajos, de las Repúblicas Bálticas, pero como son drogas fácilmente sintetizadas, se pueden realizar sin sofisticados procedimientos; por ello la cocina de su preparación se elabora en cualquier laboratorio clandestino. El denominado éxtasis líquido por ser más difícil de calcular las dosis del consumo, y porque a veces lo tienen incorporado a una botella de agua que portan, han producido más riesgos.

El precio por pastilla oscila de los 3 i en Portugal, de 6 a 9 en España, a los 33 de Dinamarca y otros países nórdicos. Las ofertas, pues, de estas drogas son amplias, sobre todo en las fiestas y discotecas, desde un 60 % a los 14 años, a un 90 % a los 18 años.

Un aspecto a considerar sería el *perfil del consumidor de alto riesgo*, como el conjunto de rasgos que propician la exposición al mayor riesgo por su consumo habitual. Sería: varón, adolescente o joven (ya nos ha indicado que a partir de los 30 años no es frecuente su consumo), de ocio nocturno, sobre todo los fines de semana, lo que llaman los «*finde*»; el nivel escolar o académico suele ser bajo, socio-económicamente algo bajo, con escaso control familiar, con escasa percepción del riesgo y predisposición al mismo, con baja autoestima y con escasa resiliencia, es decir, poca resistencia a la frustración. Utilizan, pues, las drogas para divertirse compulsivamente.

Es difícil abordar el tema de su prevención, pues son jóvenes rebeldes a insinuaciones de sus mayores. Son rebeldes pero imitan a los que consideran líderes; por tanto, si sus pares las utilizan, hay que sacarlos de este ambiente, como los intentos que se han hecho con la «noche mas joven», en polideportivos y salas de reunión de jóvenes con amplia oferta de juegos y deportes, pero sin drogas. Es, pues, un tema de gran trascendencia y utilidad en el momento actual, y muy interesante su exposición.

Prof. Rubia Vila

Quisiera agradecer al Prof. Domínguez Carmona el haber traído este tema tan interesante a la Academia.

Por mi parte, quisiera relativizar la impresión de que estamos con el tema de las drogas:1) ante algo nuevo; y 2) ante algo patológico.

Lo hago no por hacer de *advocatus diaboli*, sino porque en la historia desde que el Horno sapiens habita la tierra siempre ha ingerido drogas. Muchas de las religiones lo han hecho ritualmente; parece ser que el soma védico no era otra cosa que un derivado de la *Amanita muscaria*; y el *kykeon* en el culto a Deméter y Perséfone en Eleusis era, al parecer, una mezcla de cebada, leche y miel, pero la cebada conteniendo el cornezuelo de centeno, que es alucinógeno. Hoy día, muchos pueblos llamados ágrafos siguen ingiriendo drogas en sus rituales religiosos, y es probable que esta costumbre no se limite al ser humano, sino que vaya incluso más allá en el tiempo, ya que se ha encontrado en la dieta de primates no humanos la existencia de la *psilocibe mexicana*, un hongo que crece en los excrementos de los mamíferos y que es fuertemente alucinógeno.

Por lo demás, también se ha especulado sobre la posibilidad de que las drogas que aumentan las capacidades de funciones cerebrales hayan podido contribuir al desarrollo del cerebro.

Por estas razones, decía, no se puede hablar ni de algo nuevo, ni de algo patológico, a no ser que llamemos patológica a toda la humanidad.

Prof. Espinós Pérez

Hay que agradecer al Prof. Domínguez Carmona que haya traído a la Real Academia un tema de actualidad máxima y que, al mismo tiempo, nos haya expuesto un amplio y profundo estudio sobre el gran número y complejidad de receptores sobre los que actúan las drogas, y mas concretamente las de diseño. Yo sólo me limitaré a hacer algunos comentarlos.

Como ha señalado el Prof. Dominguez Carmona y también el Prof. Rubia, las drogas se han utilizado desde la antigüedad.

Se ha señalado que la conquista realizada por Hernán Cortés en Méjico se vio favorecida por el hecho de que los guerreros aztecas estaban en muchos momentos bajo los efectos del cactus mejicano «peyote», de acción alucinógena por su contenido en mescalina. Ésta era una costumbre frecuente entre los indios.

Quiero comentar también que el conocimiento del médico general sobre las drogas en general, las de diseño en particular, es muy escaso. Por esto considero un acierto que en el seno del Ministerio de Sanidad y Consumo se haya organizado muy recientemente un Programa de Formación y Consulta en drogas, dirigido a médicos de asistencia primaria. En el programa, que está preparado para desarrollarlo a 40.000 profesionales, está incluido el alcohol. El director del curso es el Dr. Gonzalo Robles.

Le felicito por el interés del tema y por la excelente información que nos ha dado.

CONTESTACIÓN DEL PROF. DOMÍNGUEZ CARMONA

Agradecer la intervención y los amables elogios de los Académicos a mi presentación. Debo aclarar, ante la alusión a la oportunidad de traer a la Academia este tema, que no hace mucho habló del mismo nuestro compañero el Prof. Lorenzo con enorme competencia. Yo me he limitado a destacar desde la fisiopatología del SNC las consecuencias sanitarias que las drogas de diseño representan en la actualidad.

Con gran acierto el Prof. del **Rey Calero** subraya el desconocimiento de los jóvenes respecto al consumo de las drogas e diseño basado en una reciente encuesta. Estoy de acuerdo en que éste es un importante factor de riesgo para dicho consumo, así como el que señala de la relativa baratura, 6 a 9 euros una dosis nos dice frente a las astronómicas cifras que otras drogas suponen. Añado que España no sólo importa estas drogas sino que también las exporta. Finalmente, nos presenta el perfil de los consumidores, es decir, los rasgos diferenciales de los consumidores respecto de los que no lo son y algunos han encontrado en los usuarios alteraciones en el desarrollo de la personalidad y de la capacidad de relacionarse. Estos estudios son retrospectivos, por lo que sus resultados deben ser aceptados con cautela. Por otro lado, aun admitiendo que existan diferencias entre usuarios y los que no los son, éstas pudieran ser sobrevenidas.

El **Prof. Rubia**, de modo inteligente, como no podría ser de otro modo, nos presenta el punto de vista antropológico del uso de drogas por el hombre, desde la antigüedad a las que se puede aña-

dir el Nepente que llevó a Ulises a olvidarse de Penélope y a su uso por animales, a los que podemos añadir la secreción que las hormigas ingieren de los pulgones que crían. De todo ello podría deducirse una utilidad social de su empleo. Los nombres de droga del amor ... dados a diversas drogas de diseño abonarían este aspecto. Recordemos el uso de cannabinoides y de cocaína por el movimiento hippy con su lema «haz el amor y no la guerra». No pongo reparos en modificar la naturaleza y, aunque debamos ser inteligentes, solidarios por nuestro propio estímulo, si nos ayudan drogas sean bienvenidas. Es, mejor que aceptado, estimulado el consumo reducido de alcohol cuyo exceso supone uno de los problemas de salud más importantes. Lo que ocurre es que, aunque las drogas actúan como mimetizadores de los NT, no funcionan exactamente como éstos y por ello tienen consecuencias desfavorables. Por ejemplo, los opioides endógenos tienen mecanismos reguladores como el internamiento de los receptores, cosa que no hacen los exógenos, entre ellos los derivados del fentanilo, que son drogas de diseño. Tal vez la humanidad del futuro, ya lo previó Huxley, sea una sociedad psicoactiva, que coma los frutos del árbol del bien.

Finalmente, nuestro Vicepresidente, el Prof. **Espinós**, nos enseña el importante papel que tiene la formación, la educación en materia de drogas como en el de tantos temas de salud, con lo que estoy en total acuerdo. Me felicito con la noticia de que el Ministerio va a efectuar una formación en drogas a 50.000 médicos de Atención primaria, pero junto a todo ello me asalta la preocupación de lo mucho que tienen que conocer los médicos actuales. Cuando estudiaba Medicina el problema de las toxicomanías, como se llamaban entonces, se reducía al empleo de morfina por un grupo pequeño de la población, especialmente personas a las que se les había indicado ese opiáceo por dolor y que se habían hecho dependientes y para los cuales había un recetario especial de dosis altas. Desde aquéllo a la socialización globalización, como queramos llamarlo, hay una enorme diferencia, constituyendo un problema que causa muchas y dolorosas víctimas.

Muchas gracias a todos.

**ARQUITECTURA DEL CORAZÓN
E INSUFICIENCIA CARDÍACA**
*ARCHITECTURE OF THE HEART
AND HEART FAILURE*

Por el Excmo. Sr. D. PEDRO ZARCO GUTIÉRREZ

Académico de Número

Resumen

Una de las misiones científicas del siglo XXI es la integración de la investigación básica con la clínica. En el cambio de milenio la insuficiencia cardíaca (IC) es un ejemplo. La anatomía macroscópica, la fisiología cardíaca y la biología molecular han enriquecido y modificado la concepción de la IC.

El enigma de la arquitectura del corazón se ha resuelto, el corazón funciona como el pistón de un motor de explosión, un pistón cuyas paredes se retuercen activamente mientras se acortan, exprimiendo su contenido en sístole y aspirando activamente la sangre en diástole. La IC es un proceso único con tres fases; relajación retrasada, fallo diastólico y fallo diastólico y sistólico combinados.

Abstract

One of the scientific missions of the XXI century is the integration of the basic research with the clinical medicine. One example in the change of century is heart failure (HF). The macroscopic anatomy, the cardiac physiology and the molecular biology have modified and enriched the conception of HF. The enigma of cardiac architecture has been solved. The heart works as a piston of explosion machine, a piston in which its walls twisted while shortening ejecting the blood in systole and sucking the blood in diastole. The HF is a single process with three phases; unimpired relaxation, diastolic failure and diastolic and systolic failure all together.

Una de las misiones científicas del siglo XXI es la integración de la investigación básica con la clínica. En el cambio de milenio la insu-

ficiencia cardíaca (IC) es un ejemplo. La anatomía macroscópica, la fisiología cardíaca y la biología molecular han enriquecido y modificado la concepción de la IC.

El modelo de Torrent-Guasp de la banda cardíaca que desde la arteria pulmonar a la aorta describe una triple hélice, es un hito histórico que sugiere una nueva visión de la arquitectura ventricular.

James L. Cox, editor de la revista *Thoracic and Cardiovascular Surgery* dice textualmente «este punto de vista del corazón revolucionará la manera en que miraremos este órgano tan maravilloso en el futuro» (1).

Este hito ya le habíamos reconocido muchas veces en España, pero hay que aceptar que mientras no salga en lengua inglesa, faltaba el espaldarazo oficial internacional que acaba de recibir.

Como señalaba Pettigrew en 1864 la estructura macroscópica del corazón «es una disposición tan inhabitual y llena de perplejidad, que se ha considerado desde hace largo tiempo como una clase de nudo gordiano de la anatomía, que ni Vesalio, Haller y De Blainville pudieron elucidar» (2). Y como Alejandro Magno, Torrent Guasp de un valiente tajo ha resuelto este complicado enigma.

Sencillamente, la masa miocárdica ventricular consiste en una banda muscular que se extiende desde la arteria pulmonar a la aorta. La banda se incurva de manera helicoidal para formar dos espirales. El tránsito de la lazada basal a la apical se hace torciéndose casi 90° para enderezarse y alcanzar finalmente la aorta formando el septo interventricular y limitando dos cavidades, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo. A su vez, la aorta y pulmonar están enroscadas terminando la triple hélice (Figura 1). Este doblez casi perpendicular es lo que ha supuesto la máxima dificultad en la disección del corazón y que Torrente Guasp, en un trabajo de 50 años, había resuelto desde hace unos 20 años. Como es sabido, a esta estructura ha llegado Torrent Guasp por la disección roma de unos 1.000 corazones hervidos de diversas especies, incluía la humana, aunque mayoritariamente de bóvidos. Decía Andrea Vesalio en el capítulo 11 del libro sexto *De Humani Corporis Fabrica* (1542) «la localización y la sucesión de las compactísimas fibras del corazón, más que conocerlas por la disección, *las imaginamos*. Sea cual sea la manera en que realices la disección de la carne del corazón, tanto si está cruda como cocida, ... a duras penas puedes arrancar una porción de un solo tipo de fibra, porque tienen direcciones múltiples y distintas, sobre todo transversa-

les» (3). Y por esta razón considera estas fibras Torrent Guasp como planos de deslizamiento, planos de clivaje o dirección de fibras musculares, direcciones más que fibras propiamente dichas. Pero esta orientación, determinan su comportamiento funcional a lo largo de su eje longitudinal, como ocurre con todos los músculos estriados. La acción llevada a cabo por cada fibra, cada una con una dirección preferencial, es constante y reproducible en todos los corazones, formando auténticas unidades funcionales, aunque no sean unidades morfológicas (4), puesto que el corazón es un sincitio.

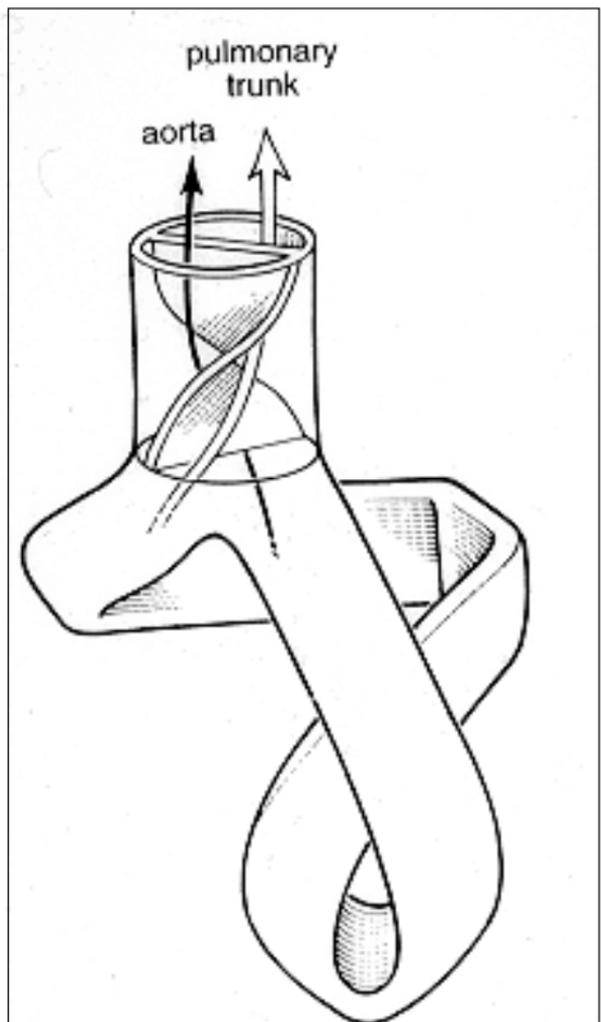


FIGURA 1.—Triple hélice del corazón.

DINÁMICA VENTRICULAR

Estos datos anatómicos explican satisfactoriamente la dinámica ventricular, que Torrent Guasp ha enriquecido considerablemente desde hace 50 años. Si el sarcómero se acorta un 12 % y el vaciamiento del ventrículo es de un 60-70 %, ello significa que esta extraordinaria eficacia mecánica se consigue por la especial disposición de la arquitectura muscular cardíaca. Hay tres movimientos que hace el corazón: 1) Uno de constricción anular en que el anillo

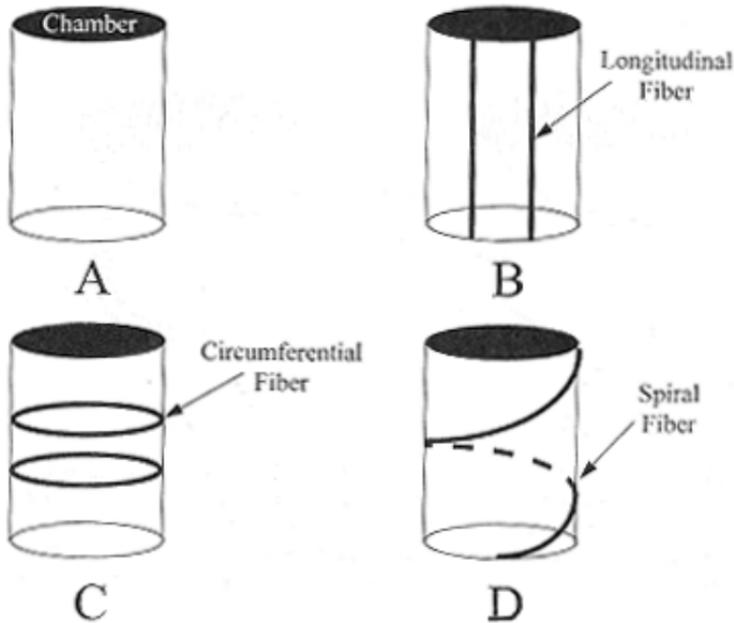


FIGURA 2.—Cilindro de Sallin simulando el ventrículo izquierdo. Explicación en el texto. (Inspirada en Ingels) (8).

de la base (lazada basal de Torrent) reduce su diámetro como se ve en el eco bidimensional y en la resonancia magnética. 2) Un acortamiento longitudinal que da lugar al descenso de la base sin apenas desplazamiento del apex que incluso se insinúa en la pared costal en la sístole produciendo el latido apexiano y 3) Un movimiento de expresión de las fibras helicoidales (Lower, coetáneo de Harvey decía que era como si se exprimiera una toalla) (5).

Cuando se observa el latido cardíaco en la resonancia magnética y también en el eco bidimensional, se ve que el corazón se acorta y se alarga y se estrecha y se ensancha en cada contracción. Pero nadie había imaginado, excepto Torrent Guasp, que el corazón se comporta como un pistón de un motor de explosión, de modo que en la **sístole** la lazada basal se desplaza caudalmente hacia el ápex. Y el desplazamiento hacia el ápex se hace además con un giro horario que exprime el contenido hemático. De modo que la eyección es la combinación del descenso de la base y reducción del diámetro y la torsión, tanto de la base como del ápex. Y en la **diástole** ocurre lo contrario, asciende la base por relajación de la musculatura y porque se elonga el septo, según Torrent por una contracción activa del

segmento ascendente del septo, como el enderezamiento de una cobra cuando ataca. Precisamente, el retorno venoso, que es máximo en la sístole, depende del descenso de la base porque el corazón actúa como una bomba aspirante impelente, pero el enderezamiento del septo y el ascenso de la base, condicionan el llenado rápido ventricular (succión). Ya hace muchos años, Torrent Guasp había sugerido que la succión estaba producida por la contracción activa del miocardio. Y en el laboratorio de Hamilton, por sugerencia de Torrent, Brecher demostró la succión ventricular activa del corazón (6).

Comenzando en la sístole, lo primero que se contrae es la base del corazón, primero la lazada basal del ventrículo derecho, seguida de la lazada basal del ventrículo izquierdo. Este movimiento, demostrado en el eco con caracterización tisular y con scanner múltiple de radioisótopos (MUGA), es perfectamente coherente con el objeto de trasladar la sangre hacia la punta (en cuyo momento se produce el latido apexiano en la fase de contracción isovolumétrica) para preparar la eyección. Finalizada la fase de contracción isovolumétrica la fase de eyección se debe a la contracción del segmento descendente que desplaza la lazada basal hacia el ápex como el descenso de un émbolo, al mismo tiempo que las fibras espirales al contraerse, tanto de la lazada basal como del segmento descendente de la lazada apical, originan un triple movimiento de acortamiento del eje longitudinal, estrechamiento del diámetro horizontal y giro horario que exprime el contenido hemático del corazón. Ya Sallin, habían encontrado experimentalmente que si se asume que el ventrículo izquierdo es un cilindro como en la Figura 2 y se colocan fibras longitudinales que se acorten un 15%, la reducción del volumen del cilindro es sólo un 15 % (Figura 2 B). Si las fibras se colocan circunferencialmente y se acortan el mismo 15 %, la reducción del cilindro es un poco mayor, del 30 % (Figura 2 C). Pero si las fibras se enrollan en espiral, dependiendo del ángulo, se puede obtener con una acortamiento del 15 %, una fracción de eyección hasta del 100 % (Figura 2 D) (7, 8). El movimiento de torsión del helicoide de revolución del corazón humano se ve claramente en la coronariografía. En O.A.D. la arteria coronaria descendente anterior se mueve en sentido medial, mientras la obtusa *marginal* y las diagonales se desplazan lateralmente, hacia el borde externo del ventrículo izquierdo, siguiendo el giro horario de la pared lateral del ventrículo izquierdo, que visto desde la punta del corazón es antihorario.

Torrent Guasp defiende la idea revolucionaria de que la mecáni-

ca de la contracción cardíaca sigue linealmente la banda muscular como una onda peristáltica, de modo que primero se contrae la base del ventrículo derecho, luego la base del ventrículo izquierdo (ambas forman la lazada basal), a continuación el segmento descendente de la lazada apical y por fin, el segmento ascendente de esta misma lazada apical. Esta secuencia se ha confirmado por el ecocardiograma con cartacterización tisular, por scanner con isótopos (MUGA) y por cristales sonomicrométricos que miden el acortamiento muscular simultáneamente con los trazados de presión.

La anatomía de Torrent Guasp permite una nueva mirada sobre la arquitectura del corazón, que desde Dodge se comparaba a un elipsoide de revolución (9). Los trabajos de Torrent Guasp han sugerido a Coghlan (10) que la arquitectura del corazón normal es gótica, mientras que la del corazón en insuficiencia cardíaca es románica. La figura 3 de Katz (11) sugiere, en efecto, el aspecto esférico de arco de medio punto (románico) del anfibio, el arco ojival (gótico) del corazón normal y el más gótico de la jirafa, como la Sagrada Familia de Gaudí.

La eficacia mecánica del corazón normal requiere la geometría cónica de las fibras miocárdicas que descienden desde la base hacia el remolino del ápex contorneando el ventrículo como las elegantes catedrales góticas de arcos apuntados y bóveda de crucería, aunque en el corazón esa posición está invertida.

Hay que recordar que la eficiencia máxima de la eyección, requiere que el contorneado helicoidal tenga un ángulo de inclinación preciso de las fibras miocárdicas. Se necesita una oblicuidad de las fibras espirales de 60° para obtener una fracción de eyección del 70% que coincide con la orientación de las fibras del corazón normal y con la de los contenedores industriales de fibra de vidrio que tienen que resistir grandes presiones, porque esta orientación proporciona a la pared la mejor relación de fuerza/resistencia (10).

El gótico y saludable ventrículo izquierdo con su compleja y espiral arquitectura necesita un movimiento de torsión que potencia extraordinariamente la eficiencia la eyección y el llenado.

Una coincidencia extraordinaria con el corazón humano y aún más con el de la jirafa es el gótico modernista de Gaudí. Como es sabido, la altura y elegancia del gótico reposa en que el peso de las bóvedas se sostiene por arbotantes que descargan el peso hacia la periferia. Para Gaudí «el arte gótico es imperfecto; su estabilidad se basa en el apuntalamiento permanente de los botareles y arbotantes;

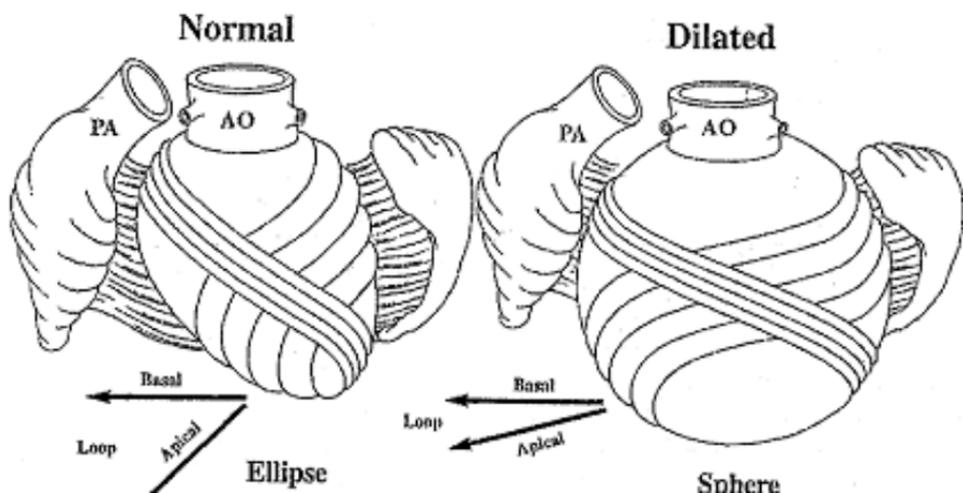


FIGURA 3.—Aspecto cónico (gótico) del ventrículo izquierdo normal y esférico (románico) del VI dilatado en la insuficiencia cardíaca. [Tomado de (13)].

es un cuerpo defectuoso que se sostiene con muletas» (12). Gaudí, en su gótico modernista de la Sagrada Familia, los esbeltísimos arcos catenarios de las bóvedas los sostiene por un entramado de pilares helicoidales inclinados, neutralizados por pequeñas columnas secundarias en la doble cubierta pétreo de las naves, más gruesa en la base. Los pilares helicoidales están ramificados en una estructura arborescente que, a medida que asciende, se multiplican y afinan sus estrías hasta acabar en una estructura circular y delgada, exactamente como el ápex cardíaco que el cirujano puede drenar con una sonda sin utilizar el bisturí. Es justamente la anatomía del corazón en que la base es gruesa y las fibras helicoidales se ramifican y afilan hacia el ápex que, como el cimborrio de la Sagrada Familia, es casi virtual y el cirujano puede introducir una sonda por el ápex sin necesidad del bisturí. Son, precisamente, las columnas helicoidales inclinadas, las que hacen posible que las torres de la Sagrada Familia midan 150 m., cuando las de Notre Dame de Paris miden 75 m.

El citoesqueleto y la matriz extracelular con el colágeno fibrilar y sus numerosas interconexiones proporciona un andamiaje perfecto y similar a las paredes de la Sagrada Familia. Es fascinante y mágico, cómo la mente humana, cuando inventa algo, imita a la naturaleza. Gaudí, en la bellísima Sagrada Familia, imita la anatomía del corazón tal como le diseña Torrent Guasp, que, curiosamente, ambos son mentes mediterráneas. Si en nuestra época, el hombre imita de tal manera a la naturaleza, no creo sea exceso de optimismo, pen-

sar que en el futuro la pueda superar, como, en efecto, está ocurriendo, ya que se acaba de generar un *Esherichia coli* con 21 aminoácidos en lugar de los 20 de que dispone la naturaleza.

El corazón enfermo pierde la ventaja de la orientación de las fibras y de la torsión, sus fibras se hacen progresivamente más horizontales y su arquitectura cambia del gótico al románico por dilatación no sólo de la lazada basal, sino, sobre todo, por dilatación de la lazada apical (Buckberg et al.) (14) (Figura 3). Al perder la oblicuidad de las fibras y hacerse horizontales la fracción de eyección se reduce a un 30 %. Este cambio de configuración no sólo reduce la eyección sino que altera la succión de tal manera que el llenado sólo se puede efectuar aumentando la presión venosa, que es una de las características de la insuficiencia cardíaca.

La degradación de la matriz extracelular, especialmente del colágeno fibrilar, obliga aquí también a una **regresión** a la esfericidad del románico de los anfibios. El ventrículo esférico tiene ventajas geométricas, como el románico. La reducción de su volumen para conseguir la fracción de eyección es una función del cubo del radio, mientras que el ventrículo normal es una función del cuadrado del radio. Lo que traducido a *román paladino* quiere decir que el grado de acortamiento requerido para vaciar el volumen de eyección del ventrículo dilatado es mucho menor que el del ventrículo normal. Y ésta es la razón de que el ventrículo desfalleciente se dilate y haga esférico. Pero se paga el precio de que aumenta el estrés parietal, disminuye la velocidad de eyección y de llenado y aumenta el consumo de oxígeno por lo que el corazón está más cerca del principio (anfibio) y más cerca del final (muerte).

Por otra parte la operación de Batista, reseca una rodaja de ventrículo como si fuera un melón, transforma el corazón dilatado esférico (corazón «en saco» de los ingleses) en una estructura más elíptica que recupera la oblicuidad de sus fibras y mejora, en algunos casos espectacularmente, la fracción de eyección, lo que demuestra que este concepto de restauración geométrica es correcto (14). Con esta misma idea se han propuesto prótesis que abracen la lazada basal o la «Pacopexia» siguiendo las ideas de Torrent Guasp que consiste en reseca la lazada apical entre los músculos papilares para recuperar la oblicuidad de las fibras (13). Y lo mismo ocurre con la asistencia mecánica al ventrículo izquierdo, empleada inicialmente como puente al trasplante cardíaco y que hace un remodelado inver-

tido recobrando la arquitectura normal y haciendo innecesario el trasplante en algunos casos (15, 16).

Resumiendo, la esfericidad del corazón en la IC tiene dos consecuencias mecánicas: 1) la fracción de eyección cae al 30 %; no es necesaria la variación en la contractilidad, basta el cambio de geometría, para la caída de la fracción de eyección y 2) la presión venosa elevada es el único motor del llenado ventricular, porque se pierde la fase de succión. Harvey (17) pensaba que el llenado lo hacían las aurículas, cuya contracción actuaba como bombas auxiliares. Wiggers (18) cambió el concepto y propuso que los ventrículos se llenaban por el gradiente de presión aurículo-ventricular, pero ello es sólo cierto en la insuficiencia cardíaca. Es imposible que un gradiente de presión de unos escasos mmHg produzcan un llenado con una velocidad de 0,8 m/seg., cuando la eyección se hace a una velocidad de 1m/seg con un gradiente de presión de unos 100 mmHg. Para producir el llenado es necesario la succión activa que propuso Erasistrato en el siglo III antes del tiempo presente y Torrent Guasp actualmente como señaló Brecher (6).

El segundo hito histórico de la última década, es la cristalización de la molécula de miosina que ha descubierto dos hechos nuevos: que la cabeza está hendida y que comunica dorsalmente con el bolsillo metabólico del ATP (19,20). El trabajo de Rayment et al. (19,20), a través de una extensa serie de estudios cinéticos, demostró la relación temporal entre la hidrólisis de ATP y la generación de movimiento en la teoría del deslizamiento de la contracción del músculo cardíaco. Y los tres hechos más sorprendentes de este proceso son: 1) cuando el ATP entra por «la puerta de atrás» del bolsillo metabólico, la miosina se disocia de la actina (comienzo de la relajación), 2) la hidrólisis del ATP tiene lugar cuando la miosina está completamente separada de la actina y ha adoptado el cambio conformacional de reposo (relajación completa) y 3) el golpe de remo ocurre cuando se está expulsando el ADP (contracción). Lo que confirma el punto de vista de que la relajación es un proceso activo que hay que incluir en la sístole como señaló Brutsaert en 1984 (21).

La clasificación actual más común de la insuficiencia cardíaca (IC) es la distinción entre insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica que se refiere a la incapacidad del corazón de expulsar la sangre y llenarse, respectivamente (22). Si aceptamos la definición de fallo sistólico como «el corazón que es incapaz de vaciarse adecuadamen-

TABLA 1

PREVALENCIA DE SÍNTOMAS Y SIGNOS ESPECÍFICOS
EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

	<i>IC diastólica</i> (FE > 50 %)	<i>IC sistólica</i> (FE < 50 %)
SÍNTOMAS		
Disnea de esfuerzo	85	96
Disnea paroxística		
Nocturna	55	50
Ortopnea	60	73
EXPLORACIÓN		
Presión venosa		
Elevada	35	46
Estertores	72	70
Latido apexiano		
desplazado	50	60
3er tono	45	65
4º tono	45	66
Hepatomegalia	15	16
Edema	30	40
R-X de TÓRAX		
Cardiomegalia	90	96
Hipertensión venosa		
Pulmonar	75	80

Los datos están expresados en tanto por ciento en cada grupo con la lista de síntomas y signos de IC. No había diferencia estadística significativa entre los enfermos con FE > 50% y FE < 50%.

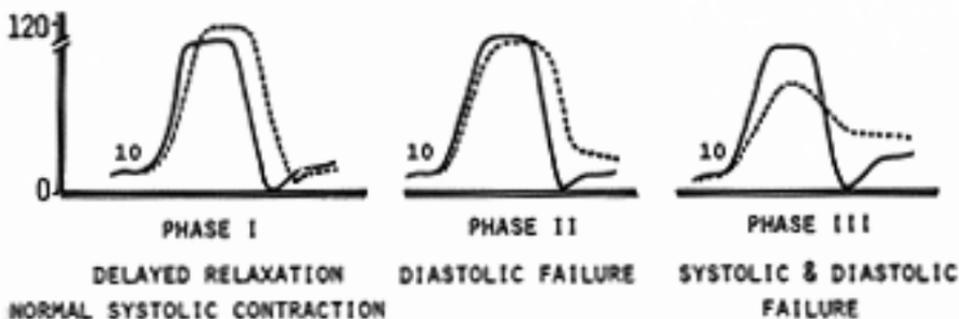


FIGURA 4.—Las tres fases de la insuficiencia cardíaca según Brutsaert (24).

te» (Sir Thomas Lewis) (23), podemos definir el fallo diastólico como «el corazón que es incapaz de llenarse adecuadamente a pesar de la elevación de la presión venosa».

En el pasado, se han hecho varias preguntas intercambiables: 1) ¿está la diástole afectada antes que la sístole? 2) ¿está la relajación comprometida antes de que ocurran anomalías de la contracción? 3) ¿Cuáles son las relaciones entre la afectación de la relajación con respecto a la contracción y el deterioro sistólico con respecto al diastólico? (24). La biología molecular y la clínica han contestado claramente estas preguntas. En la tabla 1, Zile y Brutsaert resumen la semiología del fallo diastólico y el fallo sistólico.

Los hallazgos más clásicos de la IC son congestión, edema pulmonar y presión venosa elevada, manifestaciones todas de fallo diastólico. No se puede distinguir el fallo diastólico (ICD) del sistólico (ICS), ni por la historia clínica, la exploración, el E.C.G. o la radiografía de tórax exclusivamente (Tabla 1). La única diferencia es la fracción de eyección que en la ICS es < del 50 % y en la ICD es > del 50 %. Estos hallazgos están de acuerdo con el concepto de que la IC es una entidad única con dos variantes, sistólica y diastólica. La biología celular permite comprender las relaciones entre la IC sistólica y diastólica. Si el ATP produce la relajación —y también la expulsión del Ca^{++} al retículo sarcoplásmico— la insuficiencia cardíaca, que es un estado de penuria energética debe comenzar por relajación retrasada. Y ello confirma plenamente el punto de vista de Brutsaert de que la IC, desde el punto de vista fisiopatológico tiene **tres fases**: 1) fase I de relajación retrasada que puede ser un acontecimiento primario como en la isquemia miocárdica o secundaria a la contracción prolongada de las sobrecargas de presión, 2) fase II de fallo diastólico con una elevación de la presión diastólica ventricular e intolerancia al ejercicio y finalmente 3) fase III de fallo diastólico y sistólico combinados, con reducción de la fracción de eyección.

Estos hallazgos, que son absolutamente objetivos y tienen ya una historia de más de diez años, todavía no están expuestos en ningún libro actual. Y esta misteriosa paradoja se debe, probablemente, a que la ciencia, como la sociedad y la política, tiene una inercia intrínseca, cuya resistencia impide la aceptación inmediata de hechos obvios, casi como en tiempos de Galileo. Y la IC no es una excepción, porque el ADN, los radicales libres o la apoptosis tardaron mucho más tiempo en ser aceptados como hallazgos consustanciales de la ciencia de hoy.

BIBLIOGRAFÍA

1. COX, J.L.: Preface. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001; 13: 297.
2. PETTIGREW, J.: «On the arrangement of the muscular fibres of the ventricular portion of the heart of the mammal». *Proc Roy Soc London* 1860; 10: 433-440.
3. VESALII, A.: *De Humani Corporis Fabrica*, Libri Septem. Basilea 1542.
4. TORRENT-GUASP, F.; BUCKBERG, G.D.; CLEMENTE, C. et al.: *The structure and function of the helical heart and its buttress Wrapping*. I. *The normal macroscopic structure of the heart*. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001; 13: 301-319.
5. LOWER, R.: *Tractatus de Corde*, Londini, Allestry, 1669.
6. BRECHER, G.A.: «Critical review of recent works on ventricular diastolic suction». *Circ Res* 1958; 6: 554-566.
7. SALLIN, E.A.: «Fiber orientation and ejection fraction in the human left ventricle». *Biophys J*. 1969; 9: 954-964.
8. INGELS, N.B.: «Myocardial fiber architecture and left ventricular function». *Technology Health Care* 1997; 5: 45-52.
9. COGLAN, C.H.; COGLAN, L.: «Cardiac architecture: gothic versus romaneseque. A cardiologist's view». *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 417-430.
10. DODGE, H.T.; SANDLER, H.; BALLEW, D.W. et al.: «The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man». *Am Heart J* 1960; 60: 762-766.
11. KATZ, A.M.: *Physiology of the Heart*. 2nd Ed. New York, Raven Press 1992. p. 372.
12. BERGÓS, J.; LLIMARGAS, M.: *Gaudí. El Hombre y la Obra*. Barcelona, Lunweg 1999.
13. BUCKBERG, G.D.; COGLAN, C.H.; TORRENT-GUASP, F.: *The structure and function of the helical heart and its buttress Wrapping*. VI. *Geometric concepts of heart failure and use for structural correction*. *Seminars Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2001; 13: 386-401.
14. BATISTA, R.J.V.; VERDE, J.; NERY, P. et al.: «Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease». *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-638.
15. LI Y.Y.; FENG, Y.; MCTIERNAN, Ch.F. et al.: «Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices». *Circulation* 2001; 104: 1147-1152.
16. MANN, D.L.; TAEGTMEYER, H.: «Recovering the missing link in left ventricular remodeling». *Circulation* 2001; 104: 1089-1091.
17. HARVEY, W.: *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. Frankfurt, Guilielmi Fitzeri, 1628.
18. WIGGERS, C.J.: *Physiology in Health and Disease*. 4.^a edition. Philadelphia, Lea & Febiger 1944.
19. RAYMENT, I.; RYPNIEWSKI, W.; SCHMIDT-BÄSE, K. et al.: «Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor». *Science* 1993; 261: 50-58.
20. RAYMENT, I.; HOLDEN, H.M.; WHITTAKER, M. et al.: «Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction». *Science* 1993; 261: 58-65.

21. BRUTSAERT, D.L.; RADEMAKER, F.E.; SYS, S.U.: «Triple control of relaxation: implications in cardiac disease». *Circulation* 1984; 69: 190-196.
22. GROSSMAN, W.: «Diastolic dysfunction in congestive heart failure». *N Englof diastolic function J Med* 1991; 325: 1557-64.
23. LEWIS, T.: *Diseases of the Heart*, 2nd ed. London, Macmillan and Co. 1937.
24. BRUTSAERT, D.L.; SYS, S.U.; GILLEBERT, T.C.: «Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications». *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-325.
25. ZILE, M.R.; BRUTSAERT, D.L.: «Diastolic heart failure». *Circulation* 2002; 105: 1387-1393.

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Felicito al Prof. Zarco por su brillante comunicación, en la que nos ha expuesto las originales ideas del Dr. Torrent Guasp sobre estructura del corazón, así como interesantes aspectos sobre la insuficiencia cardíaca. Mi felicitación, también, al Dr. Torrent Guasp, que nos acompaña en esta sesión, por el éxito obtenido en su dedicación al desarrollo de una idea, gestada durante su época de estudiante en Salamanca, que le llevó a la conclusión, original, de que la dilatación de las cavidades ventriculares, la diástole, constituye un fenómeno activo, existiendo por tanto una división funcional de la pared ventricular.

He tenido ocasión de explicar cómo surgió esta idea a muchas promociones de estudiantes en Madrid y en Salamanca. Y, hace unos minutos, él mismo me ha confirmado que, realmente, todo sucedió como yo lo refería; le sorprendió, al hacer una preparación del corazón, abierto por el ventrículo izquierdo, el hecho de que si durante la sístole ventricular la contracción de los músculos papilares aparecía inicialmente, como se decía, lo lógico era pensar que esta contracción abriría, tirando de las cuerdas tendíneas, la válvula mitral, con lo que se produciría un reflujo a la aurícula izquierda, durante la contracción del ventrículo, en lugar de expulsar la sangre a la aorta, por lo que algo fallaba, en la interpretación clásica, al considerar el mecanismo de la contracción ventricular.

Yo leí, en 1956, su libro *El ciclo cardíaco*, publicado en 1954. Por aquella época coincidí con el Dr. Torrent en una convocatoria para la obtención de una beca de la Fundación del Amo, para ir a Estados Unidos. Entonces le conocí personalmente y me de-

talló sus ideas. Le recuerdo desde entonces y me ha producido mucha alegría el volver a verle casi medio siglo más tarde, aunque, durante este tiempo, he sabido de él por sus publicaciones, insistiendo en su idea. Ha tenido, como es sabido, una gran proyección internacional. Ya en 1956 vi que en el libro de Brecher, *Venous return*, era citado por el autor como un hito, cuando se refería a la evolución de las ideas «desde Erasistrato a Torrent Guasp».

En este momento, lo que me llama la atención es cómo se pueden relacionar los datos que él nos da, tan magistralmente expuestos por el Prof. Zarco, con los datos de embriología del corazón clásicamente conocidos. El corazón del hombre supone el final de un recorrido en la escala filogénica y, en su desarrollo, sigue el modelo de corazón de los peces, anfibios, reptiles, aves y, por fin, de los mamíferos. En su propio desarrollo ontogénico, el tubo cardíaco primitivo que consta del seno venoso, aurícula primitiva, ventrículo primitivo, con sus dos porciones, cámara de entrada y de salida, y tronco arterial, se acoda, por el ventrículo primitivo, de tal modo que la cámara de salida se coloca por delante de la aurícula primitiva, formándose el esbozo del seno transversal. A expensas de las cámaras de entrada y salida se forman dos bolsas que corresponden, respectivamente, al ventrículo derecho, la cámara de salida, y al ventrículo izquierdo, la de entrada, formándose, con el aumento de las mismas, el tabique trabecular, interventricular, que las separa. A los mamelones aurículoventriculares, anterior y posterior y a los cojines, dextrodorsal y sinistroversal, del cono, se debe el que se cierre el tabique en la parte alta, llegando a contactar aquellos, respectivamente, con la parte posterior y anterior del septo, formándose la parte membranosa, alta, del mismo. Y mi pregunta es cómo se correlacionan estos datos embriológicos con la disposición en espiral, que demuestra con su técnica de disección roma y cuya realización ha quedado claramente expuesta en la película que el Prof. Zarco nos ha presentado.

Prof. Blázquez Fernández

Tan sólo unas palabras de agradecimiento al Prof. Pedro Zarco por haber traído a la sesión científica de hoy un tema de tan-

ta importancia, el cual ha sabido ilustrar con modelos y diseños, y con referencias a las contribuciones de cardiólogos eminentes a los que está ligado por una buena amistad. Por ello quiero expresarle mi más profunda felicitación, a la vez que le ruego que de nuevo en una fecha cercana nos deleite con este tipo de presentaciones y que también en esa ocasión venga acompañado de las contribuciones científicas de sus amigos.

Especialmente atractivas han sido las analogías establecidas entre la estructura del corazón y las formas del arte románico y especialmente con las correspondientes a los monumentos diseñados por Gaudí. Sin duda, la estructura miocárdica es debida a un especial entramado molecular necesario para la realización de unas funciones, pero que también presentan diseños y proyecciones de una gran belleza plástica. Formas que son extrapolables a las distintas conformaciones patológicas adoptadas por el corazón y que sin duda están condicionadas molecularmente por la expresión de genes entre otros factores. En la hipertrofia cardíaca, la aterosclerosis y la neoangiogénesis existe una activación de los genes de respuesta inmediata. Aparte de ellos, una amplia gama de moléculas incluidas en los canales iónicos, factores de crecimiento y receptores hormonales, contribuyen a esas formas y hacen posible las comparaciones científicas, clínicas y estéticas que hemos tenido la fortuna de comprobar en esta sesión.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Dos importantes ponencias; voy a intentar no abusar de su paciencia y hacer unos comentarios nada fáciles de estas dos magníficas conferencias.

En primer lugar, el Prof. Domínguez Carmona ha iniciado su ponencia con un repaso muy difícil de seguir, no por su elocuencia magnífica, sino por lo difícil que es, incluso para personas que acostumbran a seguir los caminos del ADN, su complicada programación enzimática y sus consecuencias moleculares, etc... Después de esta magnífica introducción, gracias por habernos hecho recordar, pensar mucho en los mecanismos bioquímicos y enzimáticos de todas estas cuestiones.

Indudablemente, es uno de los problemas socio-sanitarios y médicos más importantes del mundo actual, aquí y en todos los

países. Todos los esfuerzos que se hagan en el sentido de entender mejor esto que afecta a los hombres, a los jóvenes y a los no jóvenes, hay que darlo por muy bueno. Gracias, Prof. Domínguez Carmona por su esfuerzo en aclarar muchas cuestiones y exponerlas para poderlas entender todos. Los mecanismos de acción de las drogas de diseño tienen muchos vacíos todavía en el saber, y mucha opinión aparte de los fraudes que en las síntesis de la comercialización de las drogas de diseño existen. Son siempre las mismas, las MDD, las que utiliza todo el mundo. Es difícil concretar las consecuencias que el uso de esas drogas tienen sobre las personas. Le felicito por su empeño y por su dedicación a uno de los problemas más importantes que tiene la sociedad actual, el uso de drogas en este sentido.

En segundo lugar, la ponencia del Prof. Zarco ha sido para nosotros, y quiero recoger el ánimo de todos, una satisfacción verle aquí en su primera ponencia en nuestra Real Academia. Nuestra enhorabuena por oírle aquí. Hace muchos años conocí el trabajo del Dr. Torrent, el aspecto helicoidal de la estructura cardíaca, cuando se hicieron esas publicaciones; para un clínico aquello tenía una importancia grande para poder interpretar o seguir interpretando lo que es la suficiencia e insuficiencia cardíaca. Le felicito por aquel esfuerzo en un ambiente propio de su saber, porque aquello lo hizo Ud., Dr. Torrent, prácticamente en su casa, no en un laboratorio de investigación.

Estos trabajos los ha recogido nuestro gran cardiólogo, Prof. Zarco, y que ha hecho con arreglo a esta estructura helicoidal de este corazón su interpretación fisiológica y fisiopatológica. Qué duda cabe que el hombre, cuando construye lo hace sobre sus propias opiniones de las cosas y del mundo que le rodea o del mundo que él va a modificar. Por eso la relación entre el mundo del arte, la fisiología y la fisiopatología es muy importante, y a ello dedican muchas horas muchos de nuestros colegas.

Le felicito por cómo ha recogido la tesis de Torrent sobre la estructura miocárdica y cómo ha sacado conclusiones fisiológicas y fisiopatológicas. No es fácil llegar a la comprensión de cómo funciona ese corazón, de la relación que tiene ese corazón con el sistema específico de conducción; como desde este sistema se envían las órdenes para que esa estructura helicoidal se comporte como debe en lo normal y en lo patológico; aquí hay un punto importante que habrá que investigar. Ha desarrollado, como en

otros lugares, lo que es la eficiencia del corazón y lo que es la deficiencia funcional del corazón. Creo que es muy difícil lo que él ha conseguido; de una cosa estructural y novedosa que se presta a discusión y puedan sacarse conclusiones sobre todo fisiopatológicas.

Desde el punto de vista terapéutico, esto abre nuevas vías de conocimiento de lo que es el diagnóstico y terapéutica de las enfermedades cardíacas. Me felicito estar en esta Academia y comprobar que el esfuerzo de nuestros Académicos cristaliza en estas magníficas conferencias.

Felicidades a los Profesores Domínguez Carmona y Zarco Gutiérrez. Se levanta la sesión.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

UN FRISO DE EXALTACIÓN PARA LAS CIENCIAS DE LA SALUD

A FRIEZE OF EXTOLLING FOR HEALTH SCIENCES

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Se ha pretendido hacer una revisión crítica de la serie de 14 científicos médicos y del Área de la Salud en las pinturas que orlan el Anfiteatro de la Real Academia Nacional de Medicina en Madrid, analizando diversas circunstancias que podrían justificar la ausencia de figuras como Behring, Ehrlich, Metchnikoff, Paracelso, Bernard, Avicena y Virchow, entre otros.

Abstract

It is our wish to review the series of 14 medical scientist or included in the Health Area of Research surrounding the Amphitheatre of the Royal National Academy of Medicine in Madrid, analyzing several circumstances to explain the absence of medical scientists like Behring, Ehrlich, Metchnikoff, Paracelso, Avicena and Wirchow, among others.

INTRODUCCIÓN

Finalizando la década de los años ochenta del siglo xx es cuando se inicia mi relación con esta Real Academia Nacional de Medicina por invitación de D. Valentín Matilla, Secretario General Perpetuo, a pronunciar una conferencia sobre Listeriosis, un problema epidemiológico en fase aguda por aquellos años, tanto en América (EE.UU., Canadá) como en Europa y objeto de investigación en nuestro laboratorio del Departamento de Sanidad Animal de la Universidad Complutense. En la primera visita a la Academia me fueron mostradas las diferentes dependencias y me llamó la atención precisamente este Anfiteatro del Salón de Actos, por su armonía sencilla y justo decorado, coronado por un friso en su parte superior integrado por famosos médicos, a excepción de Pasteur, que era químico y veterinario de vocación, según consta que manifestó en alguna ocasión, y varios de ellos compartían otros títulos y actividades diversas que les hicieron alcanzar la fama. Con relación a esta serie de 14 sabios D. Valentín comentó «no son todos los que están...» pero justificando, con respeto, lo difícil de la tarea de selección.

En 1992 se nos eligió como Académico Numerario para ocupar la vacante del Profesor D. Cristino García Alfonso y no sé cuantas veces, desde el sillón número 3 que ocupo, he levantado la vista para ver con claridad y admiración los tres primeros de la serie comenzando por la derecha que son Koch, Lister y Pasteur, eminentes microbiólogos de los siglos XIX y XX.

Hemos querido averiguar la antigüedad de las efigies enmarcadas en una especie de medallón, si fueron pintadas en serie por un mismo pintor o por varios y la fecha concreta en que se hicieron, así como la decisión de elegir a estos 14 médicos famosos, que sin duda lo fueron, pero con ausencias muy notorias. No existe información precisa al respecto aunque se puede especular con elevada probabilidad de aproximación.

Sabemos que el emplazamiento actual de la Real Academia Nacional de Medicina, en la calle Arrieta, data de las dos primeras décadas del siglo xx y que el Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes recibió la cesión del solar en que estuvo la Biblioteca Nacional para que se edificase en él la Academia de Medicina y tras una serie de Decretos y Ordenes Ministeriales la recepción provisional del edificio tuvo efecto el 10 de Junio de 1914 y el 26 se celebró ya la primera sesión.

La recepción definitiva tuvo lugar un año más tarde, el 30 de Julio de 1915. Parece claro, por las fechas de los presupuestos de contratas, que el edificio se construyó entre los años 1910 y 1914. Puede pensarse lógicamente que los retratos se pintasen como retoque final en el primer semestre de 1914 y este es un dato básico para el comentario crítico de la obra pictórica y elección de los personajes retratados en el friso interior que bordea la cornisa superior, remate de esta sala de conferencias.

Parece ser que las pinturas no han sido retocadas y únicamente se restauró la correspondiente a Miguel Servet que fue deteriorada, hace años, por una gotera.

El buen estado de conservación avala la calidad de la pintura de los frescos, juzgados como obras pictóricas de calidad.

LA ELECCIÓN DE LOS SABIOS

En principio sorprende en la galería de los 14 científicos la ausencia de Behring, investigador alemán, que fue el primer premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1901, antes que su maestro Koch, que lo fue en 1905, un año antes que Ramón y Cajal, galardonado en 1906. También se nota la falta de Ehrlich y Metchnikoff, premios Nobel en 1908. En 1912 se premia a Carrel y en 1913 a Richet, ambos franceses y todos ellos anteriores a la probable fecha de las pinturas que nos presiden en esta sala y que *en ningún modo deberían de modificarse o alterarse, a no ser por necesidad de restauración*, por al valor histórico para esta Academia y el respeto a las decisiones que tomaron nuestros predecesores académicos de primeros del siglo xx.

La Real Academia Nacional de Medicina es la única del Instituto de España proyectada y construida para el fin que desempeña, ya que otras Academias han ocupado palacios o edificios nobles cedidos por las administraciones de carácter municipal, territorial o estatal. Quizá la seria armonía que se aprecia tanto exteriormente en la fachada como en el interior, se deba a la finalidad específica del proyecto. El otro edificio de nueva planta inaugurado en 1894 por la Real Academia Española y especialmente construido para ella, ha sufrido desde entonces varias acomodaciones y reformas, con modificaciones de espacio, que la distancian considerablemente del primitivo edificio, cosa que no sucede en nuestra Real Academia.

Volvamos a centrarnos en la galería de famosos que orla esta sala en su parte superior. Un previo análisis crítico nos suscita algunas ideas. La omisión del premio Nobel Emil Von Behring no tiene explicación lógica como no sea la idea de exaltar a Koch llevándole al número uno de la serie de retratos que componen la galería. Behring fue colaborador de Koch y se adelantó a este al recibir el Nobel cinco años antes que el maestro. Este hecho que se está produciendo tan frecuentemente en el mundo científico actual, no fue bien visto por los microbiólogos investigadores de primeros de siglo, época romántica de los «cazadores de microbios», con Pasteur y Koch como ídolos. Lo cierto es que Behring en colaboración con Shibasaburo Kitasato aportaron el mayor impacto científico del siglo XIX en el área de la Inmunología al descubrir las «antitoxinas», primeros anticuerpos conocidos, en el suero y abordar el tratamiento de la temida difteria y el tétanos por medio de la Sueroterapia.

La ausencia de Cajal esta perfectamente explicada porque era miembro de esta Real Corporación desde 1907 a 1934 y, por tanto vetaría su propia candidatura para figurar en el friso, cuyo acto ha sido compensado con creces por la institución exponiendo un magnífico cuadro al óleo, retrato de Cajal, presidiendo esta sala junto al príncipe de los ingenios.

La omisión de Metchnikoff, descubridor de la fagocitosis e inmunidad celular así como de Ehrlich creador de la quimioterapia etiológica con el «salvarsán» en la sífilis, así como el concepto de «bala mágica» y la terapéutica experimental, no es justificable desde el punto de vista científico, ni la de Richet y Carrel, aunque si desde el punto de vista humano si pensamos con Lain, Shaw, Corral, Moron, Plaza y tantos otros autores en la catástrofe de 1898 y como afectó el desastre de la pérdida de Cuba «la perla de las Antillas» a la conciencia nacional, así como la guerra de los 112 días con los EE.UU., la destrucción de la Escuadra española en Filipinas acelerando el fin del periodo de la Restauración y cuya antorcha restauradora recogerían, andando el tiempo, los componentes de la generación del 98, Martínez Ruiz «Azorín», Unamuno, Ganivet, Antonio Machado, Baroja, Ramiro de Maeztu, Valle-Inclán y Benavente, entre otros.

Paralelamente la medicina atravesaba una época de desaliento en opinión de Laín, Guerra y López Piñero y quizá no estaba para florituras. Por lo que afecta a la Institución existían varias

vacantes de numerario por cubrir y la Junta Directiva de la Academia estaba presidida por el Excmo. e Ilmo. Sr. Dr. D. Julián Calleja y Sánchez desde 1904 a 1915, siendo Vicepresidente el Excmo. e Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco de Cortejarena y Aldebó de 1906 a 1916.

En la época referida hay un vacío en el cargo de Secretario General Perpetuo que va desde 1885 a 1922 en que se nombra a D. Ángel Pulido y Fernández que venía actuando como Secretario de Actas desde 1894, ininterrumpidamente. Tesorero lo fue el Excmo. e Ilmo. Dr. D. Juan Ramón Gómez y Pamo de 1908 a 1912 y el Excmo. e Ilmo. Dr. D. Simón Hergueta y Martín de 1914 a 1918. Este equipo de gestores merecen el reconocimiento de esta corporación para siempre al haber logrado la culminación de esta gran obra, sede de la Real Academia Nacional de Medicina.

GALERÍA DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

La relación de médicos famosos que presiden este anfiteatro se refleja en la Tabla 1, en la que se observa gran heterogeneidad y así hay cinco españoles entre los 14, Diego Argumosa, Francisco Vallés, Miguel Servet, Dionisio Daza y Andrés Laguna. Excepto Servet que brilla con luz propia como médico investigador de la circulación general y pulmonar y función respiratoria y por sus ideas reformistas y Argumosa (siglo XIX), los otros tres deben su fama por haber sido médicos de Carlos V, Felipe II y Juan de Austria, en el Siglo XVI, época de la España Imperial y este hecho nos vuelve a traer a un primer plano la idea del fracaso nacional de 1898 que por vía nostálgica avivó la admiración por nuestro Siglo de Oro, idea corregida por la generación del 98 que con su ejemplo aconsejaba mirar hacia el futuro con Europa al fondo.

El orden elegido Roberto Koch, José Lister y Luis Pasteur, recuerda que fueron luminarias en el «Siglo de las luces» y que es el orden por el que figuraron en el Séptimo Congreso Internacional de Medicina Interna celebrado en Londres en 1881. La obra de estos tres sabios se tocaba con la mano en la primera década del siglo y Koch murió en 1910, Lister en 1912, Pasteur en 1895.



FIGURA 1.—Roberto Koch, estudiante.



FIGURA 2.—Roberto Koch, universitario.

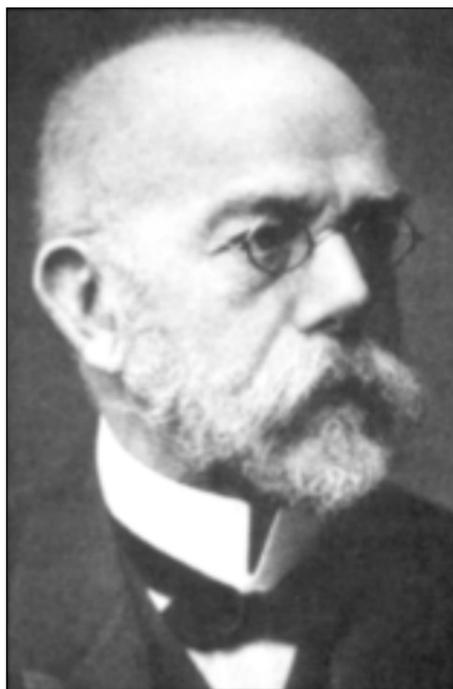


FIGURA 3.—Roberto Koch, maestro.

**RELACIÓN DE MÉDICOS FAMOSOS QUE SE ENCUENTRAN
EN EL ANFITEATRO DEL SALÓN DE ACTOS**

ROBERT KOCH	(1843-1910)
J. LISTER	(1827-1912)
LOUIS PASTEUR	(1822-1895)
DIEGO DE ARGUMOSA	(1790-1865)
TOMAS SYDENHAM	(1624-1689)
WILLIAM HARVEY	(1578-1657)
FRANCISCO VALLÉS	(1520-1592)
ANDRÉS VESALIO	(1514-1564)
MIGUEL SERVET	(1509-1553)
DIONISIO DAZA CHACÓN	(1503-1578)
ANDRÉS LAGUNA	(1489-1569)
AVERROES	(1120-1198)
GALENO	(131-210)
HIPÓCRATES	(460 a. de J.C.)

TABLA 1.

En la relación que comentamos hay 6 médicos verdaderos hitos en la historia de la Medicina Hipócrates, Galeno, Averroes, Harvey, Servet y Vesalio, que van situados en la tabla de menor a mayor antigüedad. Sin duda en 1914 era lógico este criterio pero un siglo después, recobran de nuevo estos últimos, una gloriosa dimensión.

Koch fue un investigador metódico, capaz, de gran tenacidad. La exposición de su obra figura en el Mausoleo a él dedicado en Berlín (Tabla 2 a y b y Figs. 1 a 5)

Lister brilla en su época al establecer y poner en práctica los conceptos de asepsia, antisepsia y desinfección por ácido fénico, así como por la obtención de cultivos puros y sistemas de tratamiento de heridas y fracturas (Fig. 6).

Pasteur fue un investigador genial (véase la comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina, titulada «cien años sin Pasteur» con motivo del centenario de su óbito en 1895). A Pasteur le faltaron 5 años para llegar a la era de los Nobel. Pero hubiese merecido varios Nobel, uno en Química por sus estudios de asimetría y disimetría molecular en tartratos, diferenciando por polarización diferentes isómeros, dextrógiros, levógiros o racémicos y su relación con la función fisiológica y farmacológica. Nobel en las áreas de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre fermen-

ROBERT KOCH WERKE UND WIEKEN

- 1876 • AETIOLOGIE DES MILZBRANDES • MILZBRANDSPOREN
VERFAHREN ZUR UNTERSUCHUNG – ZUM KONSERVIEREN UND
PHOTOGRAPHIEREN DER BAKTERIEN
- 1878 • AETIOLOGIE DER WUNDINFEKTIONSKRANKHEITEN
- 1880-81 • SCHÖPFUNG UND AUSBAU DER BAKTERIOLOGISCHEN
METHODIK • REINKULTUREN MITTELS FESTER UND
ERSTARRUNGSFÄHIGER NÄHRBÖDEN
- WISSENSCHAFT UND PRAXIS DER DESINFEKTION
- 1882 • AETIOLOGIE DER TUBERKULOSE • ENTDECKUNG DES
TUBERKELBAZILUS
- 1883-84 • CHOLERA-EXPEDITION NACH ÄGYPTEN UND INDIEN
ENTDECKUNG DES CHOLERA VIBRIO
- 1885-90 • VERWERTUNG DER BAKTERIOLOGIE FÜR DIE
ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE – WASSER – BODEN – LUFT
- 1890 • DARSTELLUNG DES TUBERKULINS
- 1892-94 • ORGANISATION DER CHOLERABEKÄMPFUNG
- 1896 • BEKÄMPFUNG DER RINDERPEST IN SÜDAFRIKA
IMMUNISIERUNG DER RINDER
- UNTERSUCHUNGEN ÜBER SCHWARZWASSERFIEBER • MALARIA
TEXASFIEBER UND TSETSEKRANKHEIT
- 1897 • PEST-EXPEDITION NACH INDIEN
LEPRABEKÄMPFUNG IM KREISE MEMEL
NEUE TUBERKULINE
- 1898-99 • MALARIA-EXPEDITION NACH ITALIEN – NIEDERLÄNDISCH
INDIEN UND NEU-GUINEA
KINDER-MALARIA • CHININ-PROPHYLAXE
- 1901 • TRENNUNG DER MENSCHEN- UND RINDER-TUBERKULOSE
- 1902 • ORGANISATION DER TYPHUSBEKÄMPFUNG IM SÜDWESTEN
DES REICHES
- 1903-05 • UNTERSUCHUNGEN ÜBER KÜSTENFIEBER UND
PFERDESTERBE IN SÜDAFRIKA
- AETIOLOGIE DES AFRIKANISCHEN RÜCKFALLFIEBERS – ZECKEN
ALS ZWISCHENWIRTE
- STUDIEN ÜBER DIE ENTWICKLUNGSGESCHICHTE DER
PIROPLASMEN
- 1906-07 • SCHLAFRANKHEIT-EXPEDITION NACH OSTAFRIKA
- 1908-10 • FORTSETZUNG DER TUBERKULOSEFORSCHUNG
- 1880-1910 • BERATER DES REICHES UND PREUSSENS IN DER
SEUCHENBEKÄMPFUNG

Inscription im Robert Koch-Mausoleum

ROBERT KOCH

OBRAS Y ACTIVIDADES PARA LA POSTERIDAD

- 1876 Etiología del carbunco. Esporas del carbunco. Procedimientos de investigación, conservación y registros por fotografía de bacterias.
- 1878 Etiología de las enfermedades infecciosas por heridas.
- 1880-81 Creación y organización de la metódica bacteriológica. Cultivos puros a través de medios de cultivo sólidos y líquidos.
- 1882 Etiología de la tuberculosis. Descubrimiento del bacilo de la tuberculosis.
- 1883-84 Expedición a Egipto y a la India. Descubrimiento del vibrión cólico.
- 1885-90 Valoración de la bacteriología para la Sanidad Pública. Agua, suelos, aire.
- 1890 Presentación de la tuberculina.
- 1892-93 Organización de la lucha contra el cólera.
- 1896 Lucha contra la peste bovina en África del Sur. Inmunización del ganado bovino. Investigación sobre la fiebre hemoglobinúrica, malaria, Fiebre de Texas y Enfermedad de Tse-Tse.
- 1897 Expedición a la India para la investigación de la peste. Lucha contra la lepra en la zona de Memel. Nueva tuberculina.
- 1898-99 Expedición a Italia, a los Países Bajos, a la India y a Nueva Guinea para la investigación de la Malaria. Malaria infantil. Profilaxis con quinina.
- 1901 Diferenciación de la tuberculosis humana y de la bovina.
- 1902 Organización de la lucha contra el tifus en el suroeste del Imperio Alemán.
- 1903-05 Investigación de la fiebre de la costa y de la mortandad equina en África del Sur. Etiología de la fiebre recurrente. La garrapata como huésped intermedio. Estudios sobre la historia evolutiva de los piroplasmas.
- 1906-07 Enfermedad del sueño. Expedición al este africano.
- 1908-10 Continuación en la investigación de la tuberculosis.
- 1880-1910 Consejero asesor del Imperio Alemán y de Prusia para la lucha contra las epidemias.

Inscripción en el Mausoleo de Robert Koch.



FIGURA 5b.—Roberto Koch, medallón en el friso.



FIGURA 6.—Lister.

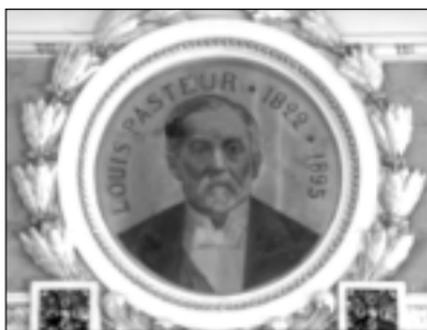


FIGURA 7.—Pasteur.



FIGURA 8.—Argumosa.



FIGURA 9.—Sydenham.

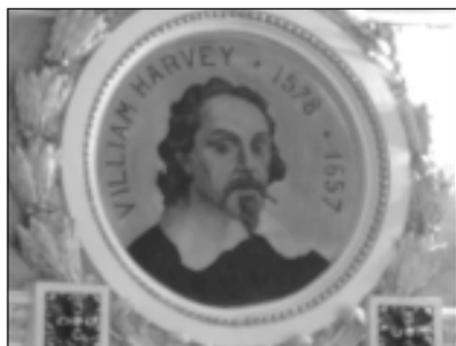


FIGURA 10.—Harvey.

tación anaeróbica y anaerobiosis, fermentación láctica y acética y pasterización. Finalmente por sus descubrimientos inmunológicos y vacunación antirrábica, por lo que fue nominado «benefactor de la humanidad» (Fig. 7).

Argumosa fue un cirujano restaurador de la cirugía en el siglo XIX. Catedrático de la Universidad de Madrid durante 25 años adscrito al Hospital de San Carlos. Negó que las llagas de las manos de Sor Patrocinio fueran incurables y milagrosas. Fue jubilado prematuramente por razones políticas y no aceptó la reposición ofrecida (Fig. 8).

Sydenham era médico inglés del siglo XVII y su fama se debió a su forma de utilizar la quinina en el paludismo en el periodo entre los accesos febriles y el laudano, que llevaba su nombre, en patologías digestivas. Hoy no tendría sentido su cita entre personalidades médicas de tal relevancia (Fig. 9).

Harvey. Médico inglés nacido en 1578. Auténtico descubridor de la circulación sanguínea al completo dando solución a los planteamientos parciales de Servet y La Reina. Uno de los grandes sabios de la medicina (Fig. 10).

Vallés. Buralés nacido en 1852. Fue médico de Felipe II, tan acertado en curar sus dolencias que llegó a llamarle «divino» y a partir de este momento se le conocía por Divino Vallés y fue origen de su fama, alcanzando el cargo de primer médico de la cámara del Rey que no escuchó denuncias de curanderismo. La confianza del monarca era tan grande que le encomendó la organización de la biblioteca del recién terminado Monasterio del Escorial (Fig. 11).

Vesalio. Médico anatomista alemán nacido en 1514. Médico de Carlos V y Felipe II, quien le conmutó la pena de muerte a que había sido condenado en Madrid por practicar la vivisección, con la condición de visitar los Santos Lugares. Amplio reconocimiento de su aportación científica (Fig. 12).

Servet. Aragonés nacido en 1511. En el plano científico destaca su estudio de la circulación de la sangre y su transformación en el circuito cardiopulmonar, de sangre venosa en arterial por oxigenación a partir del nacimiento. Activísimo en ideas reformistas lo que le llevó a la hoguera de la mano de Calvino. Es el médico español de mayor proyección a nivel mundial (Fig. 13).

Daza Chacón. Médico cirujano español nacido en 1510 en Valladolid. Médico de Carlos V, Juan de Austria y Felipe II. Sani-



FIGURA 11.—Vallés.



FIGURA 12.—Vesalio.



FIGURA 13.—Servet.



FIGURA 14.—Daza Chacón.

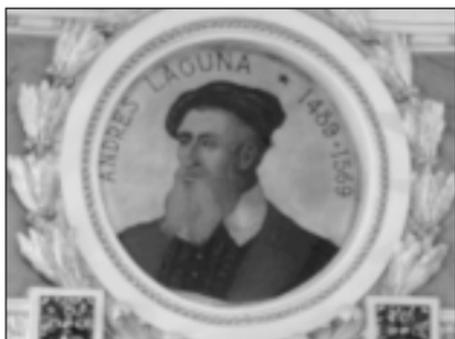


FIGURA 15.—Laguna.

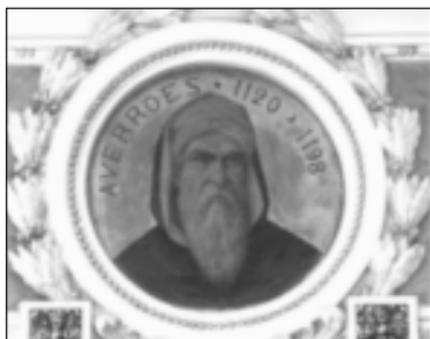


FIGURA 16.—Averroes.



FIGURA 17.—Galeno.



FIGURA 18.—Hipócrates.

tario Médico en la batalla de Lepanto. A estos hechos debió su popularidad en la época en que vivió (Fig. 14).

Laguna. Médico español nacido en 1489. Catedrático de la Universidad de Alcalá y doctor por Bolonia pasó al servicio del Carlos V con quien viajó por Europa y adquirió gran fama como médico y como humanista. Sus restos se encuentran en la iglesia de San Miguel Arcángel en Segovia tras múltiples vicisitudes debidas a su gran celebridad (Fig. 15).

Averroes. Nacido en Córdoba en 1126. Médico políglota, físico, astrofísico, filósofo, escritor, humanista de gran cultura. Sintió verdadera veneración por Aristóteles. Dejó tratados de Medicina profesión que ejerció en Córdoba y luego en ciudades de Marruecos y Mauritania, pero la historia le reconoce como filósofo, teólogo y de general sabiduría (Fig. 16).

Galeno. Médico y humanista romano nacido en el año 131. En la obra de Laín tiene más del doble de citas que cualquier otro médico, incluidos Hipócrates, Paracelso y Virchow. Su aporte a las ciencias médicas es inconmensurable. Luchó denodadamente por alcanzar popularidad y gloria y lo consiguió plenamente. Gran anatomista y experimentador empleó monos y diversos animales en disección y vivisección. Definió el papel del encéfalo en la fisiología cerebral como responsable de la sensibilidad y de los mecanismos motores. Partiendo de la base anatómica estudió la fisiología de todos los órganos y sistemas orgánicos, sus alteraciones y soluciones terapéuticas (Fig. 17).

Hipócrates. Médico griego, *padre de la medicina* que nació 460

años a de J.C. Hoy se acepta unánimemente la existencia de esta figura egregia de la Medicina griega referida por Platón y Aristófanes, contemporáneos de Hipócrates, desechando leyendas propias de la época, que arrojan confusión y dudas. La enciclopedia médica hipocrática es incompleta e inconexa, faltando capítulos, otros atribuibles a los discípulos, y con seguridad son escritos por Hipócrates, De la Antigua Medicina, Aguas y Lugares, Aires, Aforismos, Fracturas, Articulaciones, Heridas de Cabeza, Juramento Hipocrático, Epidemias y Régimen en las Enfermedades Agudas. Se destaca en su ejecutoria sus medidas para evitar el contagio de pestilencias, lo que hizo que los atenienses le levantaran una estatua como bienhechor y benefactor de Grecia, en especial por negar ayuda a los enemigos del país helénico. Hipócrates todo un mito sin rival en la antigüedad clásica. Puede decirse que los libros de Hipócrates sirvieron de texto en las Universidades europeas hasta la edad Moderna (Fig. 18).

En esta exposición no hemos comentado algunas otras ausencias de grandes eminencias médicas como Paracelso, Bernard, Avicena y Virchow entre otros.

RECONOCIMIENTO

Quiero dedicar esta comunicación al recuerdo del Profesor D. José Botella Llusia que el 18 de Diciembre de 1987 publicó en *ABC* un brillante artículo titulado «Las Academias», siendo Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERNAL, J.D., 1990: *Historia social de la ciencia*. Península S.A. Barcelona.
2. CALVO SOTELO, J. 1992: *Las Reales Academias del Instituto de España*. Alianza Editorial, Madrid
3. CORRAL, F. 1994: *Crisis de fin de siglo, juventud del 98 y anarquismo*. Siglo XXI de España, Editores S.A. Madrid.
4. GARCÍA BARRENO, P. 2000: *Ciencia en tus manos*. Espasa-Calpe S.A. Madrid
5. GUERRA, F. 1989: *La historia de la medicina*. Norma S.A.
6. LAÍN ENTRALGO, P. 1978: *Historia de la medicina*. Masón-Salvat, Barcelona.

7. LAÍN ENTRALGO, P. 1997: *La generación del 98*. Espasa-Calpe S.A. Madrid.
8. MORÓN ARROYO, C. 1996: *El alma de España*. Ediciones Nobel S.A. Oviedo.
9. MOSTERIN, J. 2001: *Ciencia viva*. Espasa Calpe.S.A. Madrid
10. PLAZA, J.A. 1997: *El maldito verano del 98*. Ediciones temas de hoy, S.A., Madrid.
11. SERRES, M. 1989: *Historia de las ciencias*. Bordás. Paris.
12. SHAW, D. 1989: *La generación del 98*. Cátedra S.A. Madrid.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Quiero agradecer al Prof. Suárez el haber llenado un vacío cultural que casi todos tenemos sobre esta Academia. Me gustaría añadir un comentario sobre lo que ha dicho de Andreas Vesalio. Según tengo entendido, fue condenado a muerte por hacer vivisección, pero al parecer lo que le imputaron era el haber dicho que en sus secciones de los cadáveres de los ajusticiados no había podido encontrar el «hueso de la resurrección», alrededor del cual se pensaba entonces iba a tener la resurrección de la carne. La pena le fue conmutada por la visita a los Santos Lugares y a la vuelta pereció al naufragar el barco en el que iba frente a la isla de Zante en Grecia.

Prof. Casado de Frías

Quiero felicitar al Prof. Suárez por elegir como comunicación un aspecto de la Historia de la Medicina que vamos a recordar con mayor frecuencia, por la información recibida, en nuestra habitual asistencia a las sesiones científicas, en este hermoso salón, en este bello edificio de principios del siglo XX que es nuestra Real Academia Nacional de Medicina.

Creo recordar que Vesalio, gran anatomista, nació en Bruselas, hijo de padres alemanes, e inició una brillante carrera siendo profesor de Anatomía en Lovaina a los 18 años.

Se incorporó al ejército de Carlos V y fue su médico, así como de Felipe II. La Inquisición le condenó a muerte no solamente por practicar vivisecciones, sino porque algunos de sus descubrimien-

tos eran contrarios a las creencias religiosas y doctrina de la fe, en relación con la existencia del alma y la resurrección.

Prof. González de Posada

Solicito la palabra, actitud que realizo en contadísimas ocasiones, por tratarse de un tema de singular relevancia y de carácter interdisciplinar, en algunos de cuyos ámbitos me siento especialmente a gusto. En esta ocasión el Profesor Suárez Fernández ha buscado raíces en la historia, las ciencias médicas y el arte en nuestra Academia. Y debo decir que hablo bajo la impresión solemne de la contemplación de los frescos de Goya de la ermita de San Antonio de la Florida que tuve el honor de ver ayer tarde, a distancia de pintor en ejercicio, en la plataforma elevada con motivo de los trabajos de restauración, donde fui llevado por la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Goya, sus frescos madrileños, la restauración en curso. En este contexto expreso dos deseos.

Primero, felicitar al profesor Suárez Fernández por el tema elegido, el desarrollo del mismo y los criterios expuestos. Deber nuestro es también conocer, cuidar y difundir los valores artísticos de nuestra Academia: el edificio lo merece como obra singular de una etapa histórica y especialmente este bellísimo y acogedor salón.

Segundo, manifestar mi acuerdo con el conferenciante, rubricando sus palabras introductorias que he entendido referidas exclusivamente al elenco de personas elegidas en la galería de retratos: «no retocar nunca». Puede parecernos mejor o peor la selección de científicos médicos que se hizo en 1914 por quienes nos precedieron en la Academia o por el arquitecto de la obra, así como la calidad de los retratos; pero la obra, en concreto este salón que constituye su parte noble, debe permanecer como se realizó. Es conveniente, con cierta periodicidad, resaltar el respeto institucional de presente a los valores histórico-artísticos, actitud obviamente compatible con el ejercicio de la crítica de los aspectos científico-históricos e incluso de los propiamente histórico-artísticos. Que quede así en esta jornada una especie de mensaje actualizado para nuestros sucesores en el cuidado del legado recibido.

CONTESTACIÓN DEL PROF. SUÁREZ FERNÁNDEZ

Gracias a los Profesores Rubia, González Posada y Casado de Frías, que con su intervención han contribuido a complementar la comunicación muy sintetizada por la limitación de tiempo. Gracias a todos los presentes.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Muchas gracias al Prof. Suárez por llevarnos al mundo del arte al mismo tiempo que de la historia. Qué duda cabe que aquí tenemos importantes figuras de la historia de la Medicina, que sin duda, con más sitio, habría que poner más que sustituir otros muchos eminentes e ilustres. Todos ellos merecieron estar aquí, parece que nos ven, sin duda nos escuchan, privilegio que al cabo de años, de siglos, han tenido que presidir desde nuestra subcúpula nuestras sesiones.

Al poner la imagen de todos ellos, hemos visto con emoción las características en que destacaron, en la clínica, en la investigación, etc... Todos ellos tienen nuestro agradecimiento, todos ellos y con todo merecimiento figuran en la historia viva de la Medicina. Gracias, Prof. Suárez, por habernos hecho recordar sus breves y magníficas palabras y resúmenes sobre la historia de estos ilustrísimos héroes de la investigación clínica y posteriormente en el inicio de la investigación de otro tipo.

Se levanta la sesión.

SESIÓN CIENTÍFICA EXTRAORDINARIA

DÍA 13 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**EL SÍNDROME DE LA DISRITMIA
TÁLAMOCORTICAL: ASPECTOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS**

***THE SYNDROME OF THE THALAMOCORTICAL
DYSRHYTHMIA: NEUROPSYCHIATRIC ASPECTS***

Por el Excmo. Sr. D. RODOLFO R. LLINÁS

Académico de Honor

Resumen

Uno de los aspectos esenciales de la organización neuronal en la función global del cerebro es la rica interconectividad talámocortical y muy particularmente la naturaleza recíproca de este circuito. Además, la interacción entre los sistemas talámicos específicos e inespecíficos a nivel cortical sugiere que el tálamo, más que una simple compuerta para el cerebro, representa un epicentro mediante el cual todas las áreas corticales pueden comunicarse entre sí de modo isocrónico con independencia de la distancia transcortical. Los objetivos de este artículo son explorar: 1) la propuesta de que la coincidencia temporal, a gran escala, de la actividad talámica específica e inespecífica genera los estados funcionales que caracterizan la cognición humana; y 2) la posible relación entre la disritmia talámocortical y algunas enfermedades neuropsiquiátricas.

Palabras clave: consciencia, disritmia talámocortical, oscilación gamma, facilitación, detección por coincidencia y colorante sensible a voltaje.

Abstract

One of the essential aspects of the neuronal organization in the global function of the brain is the rich thalamocortical interconnectivity and very particularly the reciprocal nature of this circuit. Also, the interaction between the systems specific thalamic and unspecific at cortical level suggests that the thalamus, more than a simple floodgate for the brain, represents an epicentre by means of which all the cortical areas can communicate to each other in isochronic way with independence of the transcortical distance. The objectives of this article are to explore: 1) the proposal that the temporary coincidence, to great scale, of the activity specific thalamic and unspecific generates the functional states that characterize the human knowledge; and 2) the possible relationship between the thalamocortical dysrhythmia and some neuropsychiatric illnesses.

Key words: conscience, thalamocortical dysrhythmia, oscillation gamma, facilitation, detection for coincidence and coloring sensitive to voltage.

1. LA COGNICIÓN COMO PROPIEDAD CEREBRAL INTRÍNSECA

Consideremos, para empezar, dos propuestas cruciales que vinculan la cognición a la función cerebral global. Primera, que el estado cognitivo es tan sólo uno de los diversos estados funcionales globales que el cerebro puede generar y, segunda, que tal estado se relaciona más estrechamente con la actividad intrínseca que con la actividad sensorial (v.g. soy consciente de la implicación futura de mis presentes actos).

De hecho, hace más de una década sugerí que la conciencia es un estado funcional de tipo onírico el cual, más que ser generado, es modulado por los sentidos (1). Según este punto de vista, los eventos internos, tales como el pensamiento, la imaginación o la memoria, se hallan estrictamente confinados a la actividad neuronal intrínseca que transita por nuestros circuitos neuronales de un modo recurrente. Esta propuesta se apoya en el hecho de que un alto porcentaje de la conectividad cerebral es de naturaleza recurrente y que no es tanto la entrada sensorial, como la actividad neuronal intrínseca, la que la impulsa (2).

Así pues, la cognición (la capacidad de sentir, juzgar, responder y recordar) es uno de los posibles estados funcionales del cerebro. Otros, como el dormir sin ensueños, el estado de coma o el estado epiléptico, no generan tal cognición, ni el sentimiento de la autoconciencia. Tal vez la diferencia más espectacular entre los diversos estados cerebrales globales es la que existe entre la vigi-

lia y el sueño delta sin ensueños. Es bien sabido que el sueño ocurre sin cambios anatómicos que pudieran explicar la disparidad entre estos dos estados, indicando con ello que la diferencia debe ser funcional. Esto es evidente si consideramos la rapidez con que despertamos ante un estímulo sensorial intenso (v.g. reloj despertador). También resulta claro que, dado el gran número de elementos neuronales involucrados, el único sustrato capaz de generar cambios tan veloces entre estados tan profundamente diferentes debe ser de naturaleza eléctrica y sustentarse en la coherencia temporal. En otras palabras, la actividad eléctrica neuronal organizada globalmente, junto con sus interacciones sinápticas, son el único mecanismo suficientemente rápido para iniciar o terminar abruptamente la vigilia desde el estado de ensueño. Estos datos, junto con la velocidad con que podemos percibir y responder a nuestro ambiente, están entre las claves más importantes que tenemos sobre la naturaleza de la consciencia.

Respecto a la localización de tal actividad, la neurología clásica nos dice que las lesiones en la corteza cerebral de mamífero pueden ocasionar diversas situaciones disfuncionales bien definidas que modifican o reducen la consciencia. Daño a la corteza del polo occipital se acompaña de ceguera de diversos tipos, según la localización del insulto cortical. Similares hallazgos también se encuentran en otras estructuras corticales; así, lesiones en las cortezas auditiva, somatosensorial, motora o premotora se acompañan de trastornos bien definidos. De hecho, la primera lesión neurológica que dio a conocer la localización de la función cortical fue la disartria producida por daño en el área de Broca.

En vista de ello se aceptó históricamente que la cognición puede equipararse con la función cortical. Sin embargo, esta perspectiva ignora el hecho de que el sistema nervioso es profundamente reentrante en su conectividad. Como tal, es más factible que se trate de una organización córtico-subcortical, dinámicamente recurrente, que de una organización estrictamente jerárquica que termine en la corteza como punto final.

Dada la popularidad de la concepción jerárquica, vale la pena subrayar algunos de los problemas que tal hipótesis crea. La actividad neuronal en una estructura jerárquica tendería a la convergencia neuronal, en la que cada célula representaría un paso más hacia el reconocimiento sensorial, proceso que culminaría con el famoso concepto de neurona-abuela (es decir, lleva a la idea de

que hay neuronas especializadas que representan cada uno de los objetos de nuestra cognición, como, por ejemplo, la imagen de nuestra abuela). Este planteamiento tiene, entre otras, las siguientes limitaciones: I) el número de posibles perceptos es muy superior al número total de neuronas en el manto cortical; más aún, dado el carácter convergente de la arquitectura jerárquica, el número de tales neuronas (abuela) tendría que ser un pequeño porcentaje del número total de neuronas corticales (3). II) el número de neuronas especializadas representando cada una un componente de la realidad, sería tan exorbitante que haría inmanejable el problema de encontrar la neurona específica y el tiempo requerido para hacerlo haría la cognición muy lenta. Tiene interés aquí el hecho de que tal teoría puede demostrarse falsa haciendo un sencillo experimento de psicofísica; en cualquier estrategia secuencial tomaría mucho más tiempo concluir que la cara no es conocida (ello implicaría efectuar comparaciones con todas las «caras conocidas») que el que tomaría concluir que la cara es familiar (la búsqueda persistiría sólo hasta «encontrar» la cara conocida). El resultado de tal experimento es claro: el promedio de tiempo requerido para identificar una cara como familiar o como desconocida es aproximadamente el mismo; es decir, la organización neuronal básica no es secuencial sino paralela. Y III), finalmente, la hipótesis de la neurona-abuela no explica cómo tales neuronas comunicarían al resto del sistema nervioso su «integración perceptual» única en la cima (los elementos específicos de una categoría dada). En otras palabras, considerando su posición única en la cima de la jerarquía, ¿cómo comunicaría la célula abuela lo que sabe al resto de las neuronas?

Si, por el contrario, las categorías se generan mediante un mapeo espacio/temporal en el sistema tálamocortical, una representación dinámica basada en la coherencia temporal tendría la rapidez necesaria para sustentar las constantes de tiempo de la cognición. Así, es posible considerar que un mapeo simultáneo aprovecharía la organización paralela y sincrónica de las redes cerebrales para generar la cognición.

Las hipótesis que discutimos ahora derivan de dos áreas de investigación: 1) registros electrofisiológicos de células únicas y de redes celulares realizados en animales tanto *in vivo* como *in vitro* y 2) mediciones de la función cerebral humana con imágenes obtenidas con técnicas no invasivas, particularmente con la mag-

netoencefalografía (MEG). La discusión gira en torno de la suposición de que las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas y los eventos dinámicos derivados de su conectividad, resultan en estados resonantes globales conocidos como consciencia.

A la luz de este enfoque, la literatura actual se interesa por dos perspectivas relacionadas, referentes al mecanismo real de esta condición funcional. Una de ellas postula que los eventos coherentes que resultan en cognición ocurren a nivel cortical, y que tales eventos corticales son el sustrato primario de la conjunción (binding). Una segunda perspectiva propone que el sustrato debe ser tálamo-cortical y no puramente cortical (1, 7). Examinemos alguna de las razones que apoyan la segunda propuesta. Pese a que la corteza recibe un gran número de aferentes no talámicos, el daño al tálamo es cognitivamente equivalente al daño a la corteza a la que proyecta. Resultados experimentales con técnicas no invasivas como la MEG en humanos y la investigación con registros extra e intracelulares en animales *in vivo* (8) indican que la cognición es sustentada por la actividad eléctrica resonante que recurre entre las estructuras talámicas y corticales en la banda de frecuencia gamma (es decir, en frecuencias de oscilación de 20 a 50 Hz agrupadas en torno a los 40 Hz). Tales hallazgos favorecen la hipótesis de que los eventos cognitivos dependen de un tipo de actividad que requiere columnas de actividad recurrente tálamo-corticales. De hecho, ya comienzan a dilucidarse los mecanismos neuronales responsables de las oscilaciones talámicas de alta frecuencia capaces de sustentar la sincronización y la coherencia tálamo-cortical.

I) Propiedades oscilatorias de las células talámicas

Hace dos décadas se propuso que, en una red neuronal, la presencia de elementos celulares con propiedades intrínsecas oscilatorias y resonantes facilitaría la coherencia entre los elementos interconectados (9). Además, en una serie de estudios *in vitro* fue posible caracterizar las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas talámicas que sustentan las frecuencias en la banda gamma (25-50 Hz). Se trataba de oscilaciones subumbral que se generan a nivel dendrítico cuando las neuronas talámicas son despolarizadas más allá de -45 mV (10) (Fig. 1). De hecho, el mecanismo neuronal que subyace a la generación de las oscila-

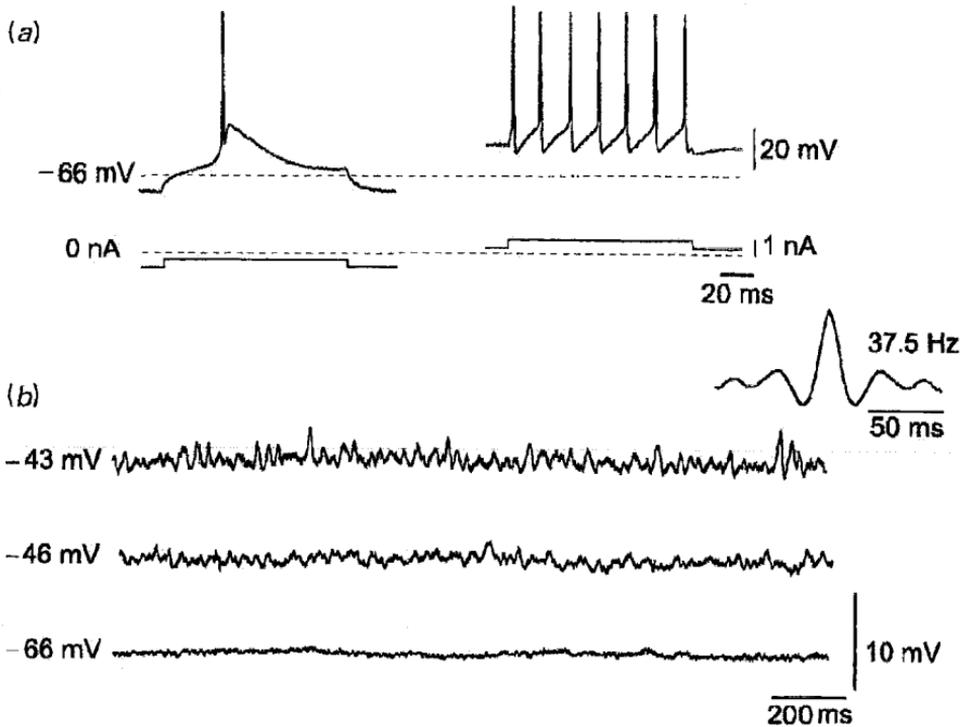
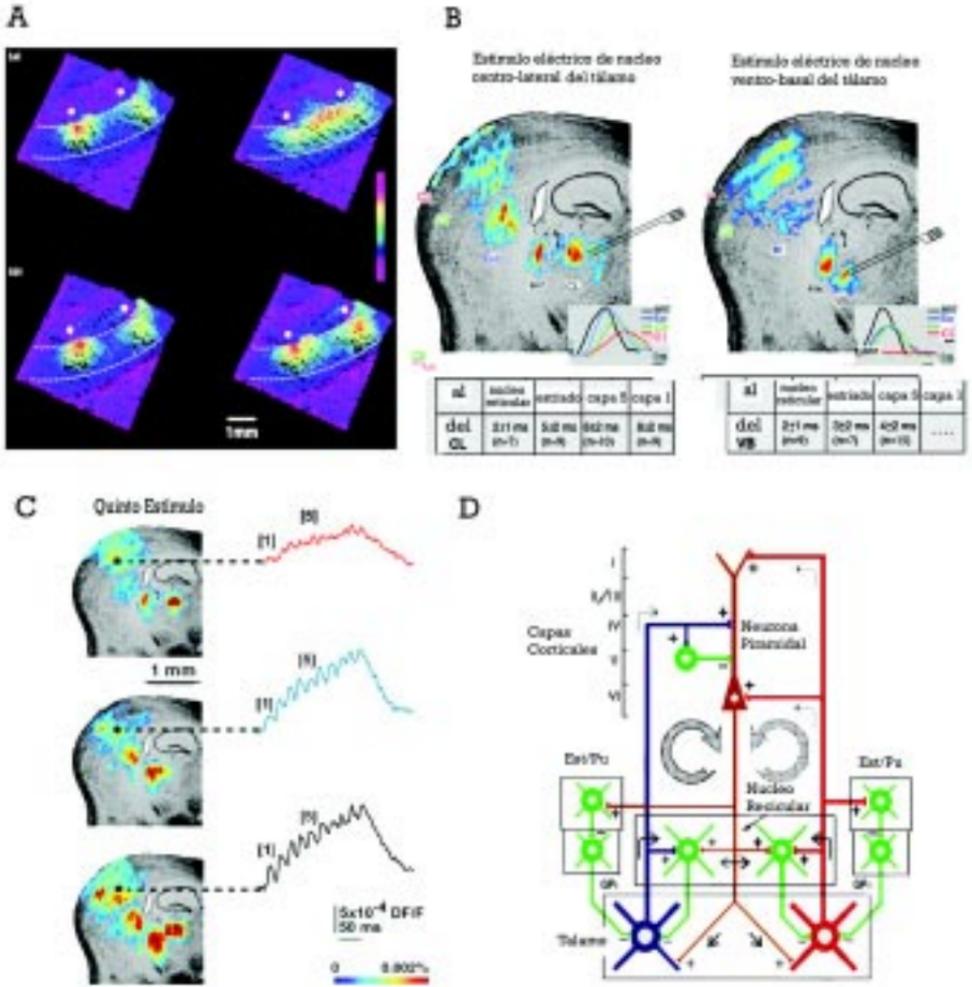


FIGURA 1. Propiedades oscilatorias de las neuronas talámicas.

Registro intracelular *in vitro* de una neurona talámica. (a) La activación directa de una célula talámica con un potencial de membrana de -66 mV (panel izquierdo) evoca una corta y rápida ráfaga (burst) de potenciales de acción desencadenado por la activación de la conductancia de calcio de bajo umbral. Al activar con la misma amplitud un célula con un potencial de membrana cercano a los -40 mV (panel derecho), se evocan potenciales de acción repetidos que disparan de modo tónico por toda la duración el estímulo. (b) La inyección sostenida y directa de corriente saliente evoca, a potenciales de membrana de -46 a menos 43 mV, oscilaciones sub-umbral de alta frecuencia. El autocorrelograma del recuadro corresponde al trazado a -43 mV. Adaptado de [10].

ciones gamma se ha estudiado en neuronas únicas y en circuitos neuronales ajenos al tálamo. Por ejemplo, se ha demostrado que el potencial de membrana de las neuronas inhibitorias parvoespinosas de la capa IV cortical muestra oscilaciones del voltaje a frecuencia gamma (Fig. 1). En este caso la oscilación se produce por la activación secuencial de una corriente de sodio persistente de bajo umbral. En cambio, las oscilaciones rápidas de las células talámocorticales dependen de la activación de canales de calcio voltaje dependientes (10).



Placa 1

A) *Imágenes de la actividad eléctrica de tajadas de corteza cerebral de roedores utilizando tinciones de fluorescencia voltaje sensitivas in vitro.*

El color de la imagen representa el potencial de membrana de las neuronas teñidas cuando están despolarizadas (rojo) e hiperpolarizadas (morado) [ver barra de colores a la derecha]. Las líneas punteadas indican el borde cortical superior e inferior de la tajada. Los puntos blancos representan la posición de los electrodos bipolares de estimulación en la sustancia blanca sub-cortical. Paneles superiores: Respuestas corticales promediadas a 5 ms (panel izquierdo) y 10 ms (panel derecho) después de la estimulación eléctrica sub-cortical repetida a 10 Hz. Paneles Inferiores. Paradigma experimental igual a la de los paneles inferiores derecho e izquierdo pero con estimulación eléctrica a 40 Hz. Nótese que a los 10 ms de iniciada la estimulación a 10 Hz, la actividad cortical se difunde ampliamente sobre la corteza (izquierda, superior) mientras que, a 40 Hz, la activación cortical se convierte en columnar, lo cual demuestra que la geometría de la activación cortical es frecuencia dependiente (modificado de [12]).

B) *Imagen voltaje sensitiva de la actividad tálamo-cortical en una tajada cerebral de roedor in vitro*

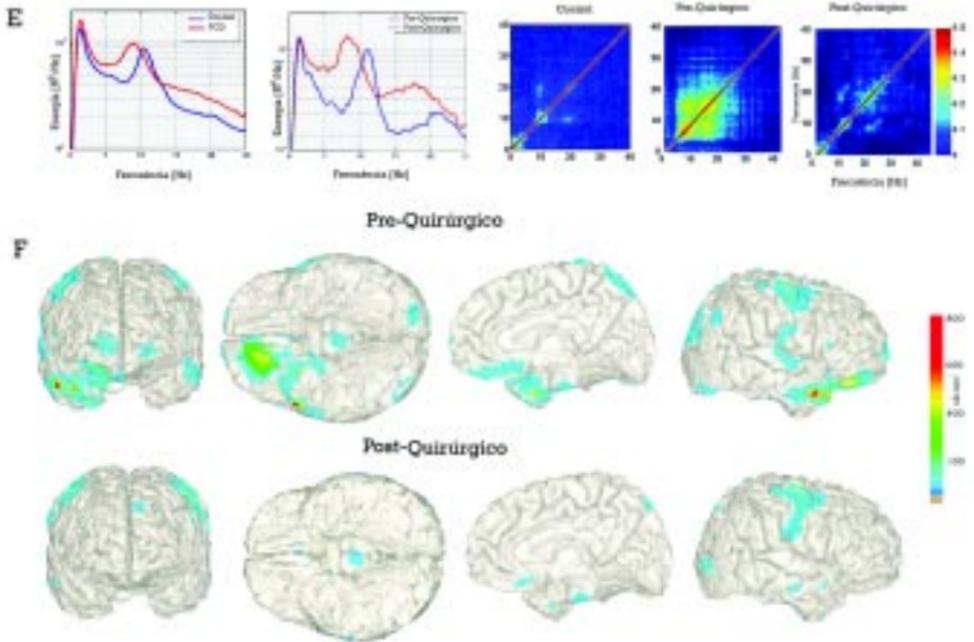
Promedio de una serie de estímulos eléctricos aplicados sobre los núcleos talámicos CL (Centrolateral) [panel de la izquierda] y VB (Ventrobasal) [panel de la derecha]. La imagen generada por la conducción de la actividad evocada por la estimulación del CL y VB. Esta imagen fue luego superpuesta directamente sobre la tinción de Nissl de la tajada cerebral una vez terminado el experimento para relacionar la imagen eléctrica con la anatomía de la tajada. Tanto la estimulación CL como la VB activaban el núcleo reticular (NRT) y después el cuerpo estriado (ES). Las dos diferentes estimulaciones talámicas producen diferentes activaciones corticales. Así, mientras que la estimulación VB activaba las capas 4, 2/3 y 5, la estimulación CL activaba las capas 6, 5 y 1. Los recuadros de la izquierda y derecha corresponden, respectivamente, a perfiles individuales de píxeles que, tras la estimulación CL y VB, se activan sobre el núcleo reticular (líneas negras), en el cuerpo estriado/putamen (líneas azules), y en las capas 5 (líneas verdes) y 1 (líneas rojas), lo que ilustra las diferentes latencias de las respuestas a cada nivel. El intervalo promedio entre el sitio de la estimulación y el punto del registro (medido como el intervalo entre el estímulo y el comienzo de las respuestas individuales de píxeles) se ilustra en la tabla adjunta bajo cada tajada (modificado de 17). Note la geometría de la actividad tálamo-cortical en la cual CL y VB activan capas alternantes de la corteza, especialmente en sus porción superior.

C) *Imagen del voltaje de la unificación temporal tálamo-cortical en una tajada de cerebro de roedor*

Esta imagen representa el mismo paradigma descrito en B. En este caso la respuesta a diez estímulos eléctricos repetidos a frecuencia gamma sobre los núcleos talámicos CL (panel superior), al VB (panel del medio) y tanto al VB como al CL (panel inferior). Nótese la marcada suma de las respuestas cuando se estimula simultáneamente los núcleos CL y VB. A la derecha se muestran los perfiles de un píxel aislado tomado de la capa 5 durante las tres condiciones de estimulación. La suma es supralinear (modificado de 17).

D) *Diagrama de los dos sistemas tálamo-corticales*

Los núcleos específicos sensoriales o motores (azul) proyectan a la capa IV de la corteza produciendo una oscilación cortical debida a la activación directa y a la inhibición pre-alimentante generadas por las inter-neuronas que disparan a 40 Hz (verde). Los colaterales de estas proyecciones producen un efecto inhibitorio de retroalimentación a través del núcleo reticular tálamico (verde). La vía de retomo (flecha circular izquierda) devuelve esta oscilación a los núcleos talámicos específicos y al núcleo reticular a través de las células piramidales de la capa VI (marrón). La segunda retroalimentación (flecha circular derecha) muestra cómo los núcleos intralaminares inespecíficos proyectan a la capa más superficial de la corteza, con colaterales al núcleo reticular. Las células piramidales de la capa V devuelven la oscilación a los núcleos talámicos inespecíficos y al núcleo reticular estableciendo así un segundo circuito resonante. Se propone que la conjunción de recurrencias específicas y no específicas genera la unificación cognitiva temporal.



Placa 2

Imágenes de MEG de un paciente con DTC Psiquiátrico

E) Gráficas de los espectros de energía en fTesla (paneles izquierda) y de coherencia de frecuencias (paneles de fondo azul a la derecha). Las graficas superior izquierda: ilustran espectros de energía/frecuencia contra frecuencia promediados de seis sujetos control (azul) y de un registro típico de paciente con DTC (rojo). En contraste a los registros en control, los pacientes con DTC demuestra un cambio ende frecuencia con un ápice de energía/frecuencia en el dominio theta y un aumento en las bandas theta y beta. La gráfica a la derecha de la anterior ilustra el especto de un paciente esquizoafectivo crónico farmaco-resistente, antes (rojo) y después de la micro ablación selectiva MAS (azul) [25]. Loas paneles de la derecha (fond azul) ilustran el análisis de coherencia espectral de frecuencias entre 0 y 40 Hz. El panel de la izquierda muestra los resultados de un sujeto control. Los paneles del medio y de la derecha ilustran los cambios, en la coherencia espectral antes y después de una intervención quirúrgica tipo MAS (Modificado de [29]).

F) Localización de la fuente del MEG en un paciente esquizoafectivo tras AMS

Localización de la fuente del MEG en un paciente esquizoafectivo. Proyección de la actividad a 4-10 Hz en una imagen de RM de todo el cerebro antes (4 imágenes superiores) y después de una intervención tipo MAS (4 imágenes inferiores). La DTC de este paciente se localizó en el dominio paralímbico derecho que comprendía áreas del poio temporal, y áreas parahipocámpica anterior, orbitofrontal y prefrontal basal medial bilateral. Estos focos de baja frecuencia desaparecen después de la intervención. (Modificado de [29]).

La importancia funcional de las oscilaciones dendríticas del tálamo radica en que la retroalimentación cortical al tálamo se establece sobre segmentos dendríticos distales, lo que permite una oportunidad única para que haya resonancia entre las oscilaciones intrínsecas dendríticas y las oscilaciones corticales. Este punto tiene ulterior significación porque los estados de vigilia y de sueño REM se asocian con despolarización de las neuronas talámicas mientras que el sueño de onda lenta lo hace con hiperpolarización talámica (11). Cada uno de los dos niveles del potencial de membrana genera en las células talámicas un tipo diferente de propiedad oscilatoria intrínseca y de integración neuronal. Considerando estos datos, podemos concluir que la coherencia de los ritmos rápidos en los bucles tálamocorticales depende tanto del patrón de las entradas sinápticas como del estado de modulación de las propiedades intrínsecas de las neuronas involucradas.

Puesto que las entradas sensoriales generan una representación fragmentada de los universales, el problema de la unidad perceptual tiene que ver con los mecanismos que permiten que tales componentes sensoriales se reúnan en una imagen global. Desde hace unos años esto se conoce como «reunificación» (binding) y uno de los mecanismos que la implementaría se ha denominado conjunción temporal.

La activación neuronal sindrónica producida por entradas sensoriales se ha estudiado en las células corticales visuales de mamífero durante la presentación de barras de luz con una orientación y desplazamiento óptimos (4). Los componentes de un estímulo visual que corresponden a un objeto cognitivo, por ejemplo, una barra en un campo visual, generan oscilaciones gamma coherentes en regiones corticales separadas 7 mm o incluso con neuronas en la corteza contralateral. Además, en tales circunstancias, la actividad oscilatoria gamma muestra una alta correlación cruzada entre columnas corticales relacionadas.

Hace más de diez años que los registros MEG mostraron en el humano despierto, oscilaciones tálamocorticales coherentes a 40 Hz (7). Este estudio demostró que la estimulación sensorial podía producir un realineamiento de fase de las oscilaciones que exhiben un alto grado de organización espacial. Esta peculiaridad geométrica hace que tal frecuencia oscilatoria, a la que vez que conserva un alto grado de diferenciación espacial, sea particular-

mente apta para engendrar la conjunción temporal de la actividad neuronal rítmica sobre un área cortical extensa.

La conclusión de que los circuitos tálamo-corticales son capaces de configurar una conjunción espacio temporal coherente se basa, entre otros datos, en imágenes de la distribución espaciotemporal de la actividad aferente, utilizando la técnica de tinción voltaje-dependiente *in vitro*, en la corteza somatosensorial de roedores (12). De hecho, la repetición de estímulos eléctricos de baja frecuencia (10 Hz o menos) a dos entradas corticales aferentes da origen a dos ondas de excitación (Placa 1-A, cuadrante superior izquierdo) que se desplazan horizontalmente y se suman sobre la superficie de un área cortical muy amplia (Placa 1-A, cuadrante superior derecho), con una duración total de 10 msec. Tal distribución de la actividad eléctrica carece de la granularidad espacial necesaria para una discriminación cognitiva rica y no se ajusta a la organización columnar observada en la corteza somatosensorial (13) o visual (14). En cambio, al estimular con frecuencias superiores (40 Hz) la geometría de la activación se restringe rápidamente a áreas de órdenes inferiores al milímetro, o sea, del orden del tamaño de una columna cortical (placa 1-A, panel inferior derecho) en lugar de la geometría más amplia observada con la activación a frecuencias inferiores.

Estos resultados concuerdan con evidencia de que ciertos ritmos cerebrales de baja frecuencia (menores de 15 Hz), como los que caracterizan el sueño de ondas lentas (es decir, husos de sueño y oscilaciones lentas) muestran una coherencia cortical de largo alcance, que en ocasiones puede abarcar toda la neocorteza (11). Por el contrario, durante los estados de activación tales como el estar despierto o durante el sueño REM, las oscilaciones de alta frecuencia (20-50 Hz) muestran un patrón de coherencia el cual, o bien se restringe a las cercanías inmediatas o bien se da entre áreas distantes, pero su geometría es igualmente discreta. Sin embargo, más importante aún, al examinar farmacológicamente el mecanismo que da lugar a tal granularidad funcional, se observa que las áreas de silencio entre los parches de actividad a 40 Hz se generan por inhibición activa. Así, en presencia de bloqueantes del GABA desaparece la fina granularidad que caracteriza la activación gamma.

Lo anterior concuerda claramente con el hallazgo que las neuronas corticales inhibitorias pueden oscilar a altas frecuencias y

con la propuesta de que, dado que tales neuronas tiene un acoplamiento sináptico electrotónico y disparan sincrónicamente, intervienen en la generación de la actividad cortical de banda gamma.

Estos resultados *in vivo* sugieren que la inhibición coherente a nivel cortical tendría una función adicional, consistente en generar «columnas resonantes tálamo-corticales». De aquí se deduce que la columna resonante tálamo-cortical representaría la unidad funcional básica para generar la conciencia. Así, tales columnas constituirían una red con las propiedades de filtro espacial, frecuencia-dependiente. Según lo anterior, la frecuencia forja la forma geométrica de la activación cortical, aumentando el contraste de la codificación mediante la oscilación en banda gamma. En fin, el aumento de contraste entre la activación y la inhibición subyace a la organización columnar (13) observada *in vivo* durante la estimulación visual del manto cortical (14). Esta organización espacial aporta la ventaja adicional de esculpir la resonancia tálamo-cortical que vincula tal activación columnar para formar los grandes patrones necesarios para la coincidencia temporal global, madre de la cognición.

Cuando la interconectividad de los núcleos talámicos se combina con las propiedades intrínsecas de las neuronas individuales, emerge una red neuronal de oscilación resonante en la que los circuitos córtico-tálamo-corticales tienden a resonar en la frecuencia gamma. Según esta hipótesis, y particularmente sabiendo que las células vecinas del núcleo reticular pueden hallarse acopladas electrónicamente, habría neuronas a diferentes niveles, muy particularmente las del núcleo reticular, que se encargarían de sincronizar las oscilación tálamo-cortical gamma globalmente (15).

2. UNIFICACIÓN DINÁMICA DE LA ACTIVIDAD TALÁMICA ESPECÍFICA E INESPECÍFICA

I) Unificación temporal y actividad coherente tálamo-cortical en la banda gamma.

Como hemos visto, la representación sensorial sobre el manto cortical tiene como característica el estar espacialmente fragmentada, lo que plantea interrogantes fundamentales sobre el meca-

nismo responsable de la unidad de la percepción. Es posible, por tanto, que tal unificación ocurra gracias a la coincidencia temporal de la activación que la sinapsis tálamo-corticales específicas e inespecíficas producen sobre las dendritas apicales de las células piramidales. Tal activación genera los potenciales de acción eferentes de las células piramidales que retoman al tálamo estableciendo la recurrencia de activación resonante tálamo-cortical.

Como muchas de tales recurrencias se activan simultáneamente, áreas cerebrales muy distantes unas de otras conforman así una función coherente. Estos grandes conjuntos de eventos isócronos, sostenidos por las propiedades oscilatorias de las neuronas talámicas, pueden reunir todas las entradas sensoriales mediante la coincidencia temporal. Para que tal mecanismo sea útil, las entradas talámicas específicas deben mantener constantemente actualizadas a las estructuras corticales acerca de los eventos externos, es decir, el *contenido* cognitivo posible; a la vez, las entradas talámicas no específicas escogen y unifican la información respecto del contenido basándose en el significado interno, es decir, el *contexto*, que momento a momento emerge de la corteza de las cortezas de asociación y que denominamos *atención* (16). Según esta hipótesis, la activación del tálamo a partir de la actividad recurrente córtico-talámica serviría para mantener un bucle autosostenible de retroalimentación que es modificado continuamente por la información sensorial entrante. La hipótesis según la cual las entradas sensoriales talamocorticales específicas e inespecíficas se suman en las dendritas de las células piramidales se sometió a prueba experimental en una preparación in vitro de rodajas tálamo-corticales utilizando imágenes de tinción sensible a voltaje (17). En estos experimentos se estimularon, a frecuencia de banda gamma, algunos núcleos talámicos específicos (ventrobasal VB) e inespecíficos (controlateral, CL). Fue así como se visualizó directamente la propagación de la actividad generada en los núcleos VB y CL a la corteza así como la interacción de esta actividad a nivel cortical.

En la placa IB se ha superpuesto una muestra representativa de la propagación de la actividad generada al estimular los núcleos VB y CL en una rodaja tálamo-cortical impregnada con tinción de NISL. Tras la estimulación del VB se observó activación sináptica en el núcleo reticular talámico, primero, en el estriado/putamen después y por fin en la corteza somatosensorial. En ésta la activación de la capa 4 se propaga radialmente a la capas 2/3

y 5. En cambio, con estimulación del CL, además del núcleo reticular y estriado/putamen, se observa a nivel cortical la activación de las capas 1, 5 y 6. Cuando se activan simultáneamente los núcleos VB y CL a frecuencia gamma, las dos actividades se suman supralinealmente en la corteza (Placa 1-C). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la unificación temporal de las entradas talámicas específicas e inespecíficas en frecuencia de banda gamma ocurre a nivel cortical.

Así pues, las entradas tálamo-corticales específicas e inespecíficas suman supralinealmente en la corteza, donde la activación coincidente de las capas 1 y 4 es integrada probablemente en la dendrita apical de las pirámides de las capas 5 y 6. Se trata de un punto crucial, ya que estas dos capas representan la salida de retomo al tálamo vía capa 6 de la corteza y la salida principal al resto del sistema nervioso, vía capa 5. Respecto de las proyecciones tálamo-corticales, el hecho de que el sistema inespecífico active la capa 1 concuerda con la distribución anatómica de estos terminales axónicos y pone de relieve la importancia de las entradas sinápticas en los penachos distales de las dendritas apicales de las células piramidales de dichas capas (18).

Se ha demostrado experimentalmente que la activación sináptica de los penachos apicales sirve de integrador de coincidencias (19). La unificación temporal fue demostrada al activarse la capa 1 por el estímulo CL y las capas 2/3 y 4 por estímulo del VB, y observarse una integración bien organizada de estas actividades. De este modo, la conjunción temporal de las entradas a las capas 1 y 4 hace posible detectar por coincidencia, como ya se había propuesto sobre bases teóricas y por estudios a nivel celular unitario. La demostración de que tal evento ocurre fisiológicamente es crucial puesto que representa el mecanismo celular para que la unificación temporal global genere los eventos cognitivos singulares basados en el enorme caudal de actividad sensorial que llega al cerebro en un momento dado.

Lo anterior puede resumirse mediante un esquema muy simplificado del supuesto circuito neuronal que podría servir para la unificación temporal (Placa 1-D), en el cual las células piramidales de las capas 5 y 6 se representan con un solo elemento. Las oscilaciones gamma de los núcleos específicos del tálamo establecen una resonancia cortical mediante la activación directa de las dendritas de las células piramidales y mediante la activación de

40 Hz de las neuronas inhibitorias de la capa 4 (Placa 1-D en verde). Las oscilaciones de las pirámides retoman al tálamo a través de las colaterales axónicas sobre las neuronas del núcleo reticular, que a su vez inhibe las neuronas talámicas, y de modo directo sobre las neuronas talámicas. El otro sistema, inespecífico, se ilustra en azul. En este caso se ve como los núcleos talámicos inespecíficos proyectan a las capas 1 y 5 y al núcleo reticular. Las pirámides de la capa 5 devuelven las oscilaciones al núcleo reticular, a los núcleos intralaminares. Se ha demostrado que las células de este complejo oscilan a frecuencia de banda gamma y pueden activarse de modo recurrente.

La revisión de la literatura científica deja claro que ninguno de estos dos circuitos es capaz de generar la cognición por sí solo. De hecho, como ya se mencionó, las lesiones del tálamo inespecífico producen graves perturbaciones de la conciencia, entre ellas la heminegligencia, en tanto que las lesiones a los núcleos específicos conllevan déficit de la modalidad particular. Según este esquema, las áreas de la corteza con frecuencia máxima en la banda gamma, representarían los componentes del mundo cognitivo que han logrado una actividad óptima en un momento particular.

En conclusión, el sistema tálamo-cortical funcionaría en base a la coherencia temporal, que se expresaría en la simultaneidad de las descargas neuronales, que resultan de la conducción dendrítica tanto pasiva como activa a lo largo de los conductores centrales de las dendritas apicales. Es así como la actividad temporalmente coherente de las entradas oscilatorias específicas y no específicas resultaría de hecho en la coherencia cortical a 40 Hz, suministrando así un mecanismo para la unificación global. De esta forma, el sistema específico aportaría, desde el mundo externo, el *contenido*, y el sistema inespecífico prestaría la conjunción temporal, o el *contexto* relacionado con la atención. Estos dos eventos generarían la experiencia cognitiva unificada.

3. RESONANCIA TÁLAMO-CORTICAL COMO SUSTRATO DE LA CONCIENCIA: ESTUDIOS CON MEG EN HUMANOS

La actividad encontrada a nivel tálamo-cortical en los experimentos *in vitro* en roedores, antes descritos, es relevante para

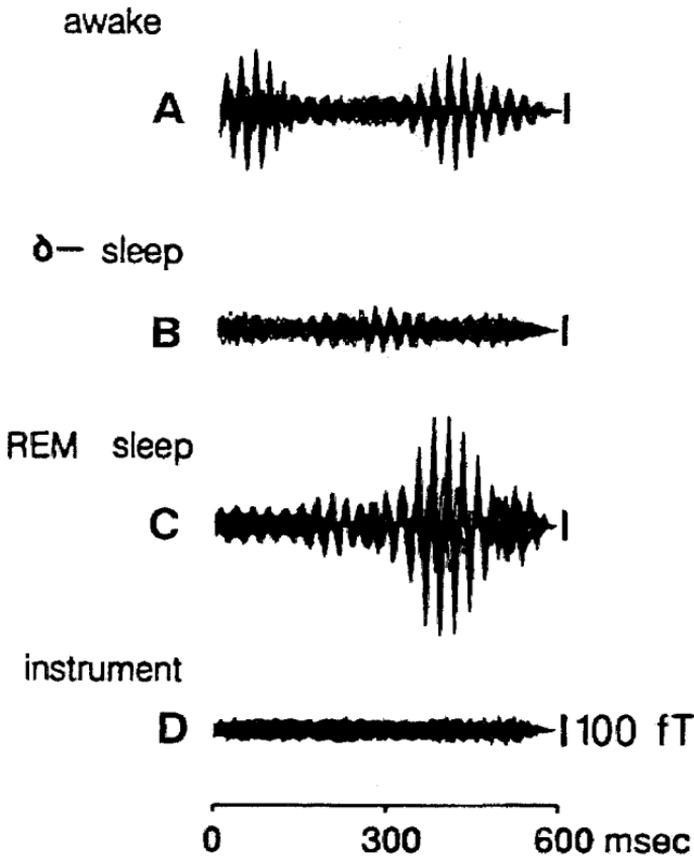


FIGURA 2. Magnetoencefalografía registrando los campos magnéticos oscilantes que acompañan la actividad cerebral humana en la banda gamma.

A) Reiniciación de las oscilaciones en la banda gamma evocada por un estímulo (clic auditivo) en un individuo despierto. B) Durante el sueño delta, un estímulo semejante no evoca dicha reiniciación y no se observa actividad espontánea en la banda gamma. C) Durante los ensueños (sueño MOR), no hay reiniciación en la banda gamma aunque sí hay actividad gamma espontánea. D) Ruido básico instrumental en femtoteslas (fT). (Modificado de [7]).

comprender la función cerebral en humanos dada la similitud en propiedades neuronales y la interconectividad en mamíferos. Si bien es imposible llevar a cabo estudios similares en tejido humano, ya hace más de una década que se demostró actividad tálamo-cortical recurrente en cerebro humano mediante estudios magnetoencefalográficos (MEG) (20).

Tales estudios con MEG indican que existe un intervalo temporal mínimo para la discriminación sensorial, un *quantum* uni-

ficador, del orden de 15 mseg. Este hallazgo sugiere que la coincidencia es un proceso funcional discontinuo determinado por las propiedades dinámicas del sistema tálamo-cortical (21). Además, al registrar de forma continua de la actividad magnética espontánea, se demuestra una actividad semejante en banda gamma durante la vigilia y el sueño REM, pero no durante el sueño delta (7). Finalmente, si bien durante la vigilia, los estímulos auditivos general claros respuestas oscilatorias de realineamiento de fase a 40 Hz (Fig. 2A), en ninguno de los sujetos examinados se observó dicho realineamiento durante el sueño de ondas lentas (Fig. 2B) o durante el sueño REM (Fig. 2C).

Estos hallazgos indican que, si bien la vigilia y el sueño REM son estados eléctricamente semejantes en cuanto a la presencia de oscilaciones de 40 Hz, existe entre ellos una diferencia fundamental: la incapacidad del estímulo sensorial de realinear la actividad 40 Hz durante el sueño REM. De hecho, durante el sueño REM, los estímulos del mundo externo (inferiores al umbral de despertar) no se perciben, ya que están fuera de contexto con el estado funcional generado por el cerebro en ese momento. En otras palabras, el estado de ensoñación es una situación de hiperatención a la actividad intrínseca, durante la cual la entrada sensorial puede no acceder fácilmente a la maquinaria que genera la experiencia consciente. Éste puede también ser el caso en estados psiquiátricos alucinatorios.

Una posibilidad interesante que se plantea al considerar el posible sustrato morfofisiológico es que el sistema tálamo-cortical inespecífico, particularmente el complejo intralaminar (IL), desempeñe un papel en la generación de la coincidencia. Tanto más cuanto que las neuronas de este complejo IL proyectan de una forma espacialmente continua a las capas más superficiales de todas las áreas corticales, incluyendo las cortezas sensoriales primarias. Tal posibilidad resulta atractiva dado que en registros intracelulares *in vitro* en carnívoros se demostró que tales células descargan salvas a 30-40 Hz, especialmente durante el sueño REM (22). Este hallazgo es consistente con los registros magnéticos macroscópicos comentados aquí (ver Fig. 2) y con el hecho de que las lesiones en el complejo IL llevan al letargo o al coma (23-24).

I) Introspección, realidad, emulación y cognición

Como ya se mencionó, diversas líneas de investigación sugieren que el cerebro es, en esencia, un sistema cerrado capaz de auto-generar actividad en virtud de las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas que lo componen y de su conectividad. Dicha hipótesis considera que el SNC es un sistema emulador de la «realidad». La entrada sensorial determina los parámetros que definen tal «realidad»; sin embargo, es la actividad iterativa tálamo-cortical la que provee el mecanismo para colocar tal entrada en un contexto coherente que genere la cognición. Esto está también de acuerdo con la observación de que las proyecciones córtico-talámicas son más numerosas que las del sistema sensorial periférico.

Además, las neuronas con capacidades oscilatorias intrínsecas que residen en el entramado sináptico del complejo tálamo-cortical, permiten que el cerebro genere estados dinámicos oscilatorios que configuran los eventos funcionales desencadenados por la estimulación sensorial. En este contexto, estados funcionales tales como la vigilia, el sueño REM, u otras etapas del sueño representan ejemplos sobresalientes de la multiplicidad de estados que la actividad cerebral es capaz de generar. Esta hipótesis supone que, al nacer, la mayor parte de las conexiones del cerebro humano está ya presente, y que se reajusta con precisión durante la maduración normal. Tal *a priori* neurológico fue sugerido por las primeras investigaciones en neurología. Entre ellas, el descubrimiento del centro cortical del habla por Broca y el descubrimiento de los mapas somatotópicos punto a punto en las cortezas motoras y sensoriales y en el tálamo.

Un segundo principio organizador puede tener un valor equivalente, el que se basa más en las relaciones temporales de las neuronas que en las espaciales. Este mapeo temporal puede considerarse como un tipo de geometría funcional.

4. EL SÍNDROME DE LA DISRITMIA TÁLAMO-CORTICAL

Desde hace mucho tiempo diversos trastornos neuro-psiquiátricos han sido relacionados con áreas corticales paralímbricas y el núcleo talámico dorso-medial. De hecho, algunos estudios con pacientes han revelado que, en tales áreas cerebrales, existe una

actividad oscilatoria de baja frecuencia, anormalidades histopatológicas, hipometabolismo y cambios en la RM funcional.

Recientes estudios de MEG en pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos sugieren una correlación significativa entre tales desórdenes y la hipótesis del diálogo tálamo-cortical en lo referente a la generación de la conciencia. Los registros de la actividad espontánea en el MEG de pacientes con dolor neurogénico, acúfenos, enfermedad de Parkinson, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo o síndrome esquizo-afectivo muestran un incremento en la ritmicidad theta de baja frecuencia (placa 2 E, paneles superiores) junto con un importante aumento generalizado de la coherencia entre las oscilaciones a altas y bajas frecuencias (Placa 2E, panel fondo azul central). Es decir, en pacientes con los trastornos mencionados se encuentran una disritmia tálamo-cortical (DTC) caracterizada por un estado oscilatorio anormal continuo y por hiper-coherencia entre frecuencias altas y bajas, que no ocurren normalmente.

La actividad theta coherente, resultado de la interacción resonante entre el tálamo y la corteza, correlaciona claramente con la generación de salvas de espigas de calcio de bajo umbral en las células talámicas. Estas salvas están directamente relacionadas con la hiperpolarización de las células del tálamo como consecuencia de un exceso de inhibición o con la hiperpolarización que resulta de la desaferentación, es decir una disfacilitación (25). Se considera que la emergencia de síntomas clínicos positivos es el resultado de la activación ectópica de la banda gamma, que hemos llamado el «efecto de borde» (12). Este efecto se ve como un aumento en la coherencia entre oscilaciones de bajas y altas frecuencias que probablemente resulta de una asimetría inhibitoria entre módulos tálamo-corticales de baja y alta frecuencia a nivel cortical.

Que las dolencias neuropsiquiátricas mencionadas corresponden al síndrome de la disritmia tálamo-cortical (DTC) es apoyado por el hallazgo, tanto de la actividad de espigas talámicas de bajo umbral durante intervenciones neuroquirúrgicas (25) como de los patrones característicos en registros MEG descritos antes en tales pacientes (26).

El síndrome de la DTC está caracterizado por la siguiente secuencia de eventos:

I) Hiperpolarización de las células talámicas de relevo y/o del núcleo reticular talámico (NRT) debida a un exceso de inhibición

o a una disfacilitación. Este estado hiperpolarizado es la causa de la deinactivación de los canales T de calcio que produce salvas de espigas de calcio de bajo umbral en neuronas talámicas (Fig. 1) y/o reticulares.

II) Cuando las neuronas se encuentran en tal estado imponen una ritmicidad lenta en sus lazos talamocorticales y son trabadas en el dominio theta de baja frecuencia por las conductancias de sus neuronas. Las proyecciones córtico-talámicas recurrentes y las del NTR que vuelven al tálamo permiten que estas frecuencias se difundan con la suficiente coherencia hacia diversas áreas corticales relacionadas.

En estas condiciones, los registros MEG y EEG demuestran un aumento en la potencia del ritmo theta que además parece relacionarse con el hipometabolismo cortical y talámico observado en la tomografía de emisión de positrones (PET). En los desórdenes psicóticos, la fuente de la enfermedad podría hallarse en el dominio de la corteza paralímbica o del estriado paralímbico, dando lugar a una activación córticotalámica de baja frecuencia.

III) El último paso en la descripción de este síndrome se basa en la posible existencia de una activación de los dominios corticales en la frecuencia gamma debida a una inhibición lateral asimétrica en los circuitos corticales GABAérgicos. El mecanismo para lo anterior se ha denominado el «efecto de borde» (12) (análogo al «efecto de borde» observado en la retina el cual se debe a la asimetría de la inhibición lateral). Tal efecto, que se ha demostrado experimentalmente *in vitro*, se debería a la inhibición asimétrica entre un área cortical de baja frecuencia y dominios próximos de alta frecuencia, lo que resulta en un área de desinhibición que a su vez lleva a la activación de la corteza que rodea al área de baja frecuencia. Esto recuerda la imagería visual observada en la migraña. Los estudios de MEG apoyan el postulado del mencionado «efecto de borde», puesto que en estos desórdenes se observa una amplia coherencia a diversas frecuencias entre los dominios theta y gamma, en los pacientes examinados. En tal caso, la activación aberrante de áreas corticales, a alta frecuencia, se expresaría en un actividad coherencia anormal entre frecuencias bajas y altas en el MEG tal como se ve en pacientes psicóticos.

Las características del síndrome DTC sugieren las bases de un posible tratamiento que supere los neurolépticos de uso actual. Un abordaje prometedor consistiría en desarrollar bloqueantes de ca-

nales de calcio de tipo T que operan específicamente sobre grupos talámicos particulares. Tales agentes controlarían la actividad talámica intrínseca de baja frecuencia observada en los pacientes ya descritos (25). Mientras estas drogas específicas son desarrolladas, otros procedimientos que han resultado muy favorables para pacientes con enfermedad de Parkinson, podrían implementarse en otras enfermedades. Entre ellos se incluyen la estimulación cerebral profunda (ECP) (28) o la mini-ablación selectiva (MAS) de estructuras pre-talámicas o talámicas inespecíficas (26).

Lo anterior se ilustra en el ejemplo que sigue. Se obtuvo la imagen MEG de un paciente con una historia de 20 años de un trastorno esquizoafectivo farmacorresistente, caracterizado por manifestaciones delirantes, alucinatorias y afectivas bipolares. Los registros del MEG mostraban un espectro de frecuencia con aumento en la amplitud del dominio theta (4-8 Hz), con presencia de 1 o 2 ápices (Placa 2E panel superior derecho, rojo). Además, se observaba un incremento en la amplitud beta y en la coherencia tanto dentro del dominio theta como entre el dominio theta y los dominios alfa y beta (9-13 Hz y 13-30 Hz), (placa 2E, panel inferior del centro, marcado pre-quirúrgico). El ápice a frecuencia alfa prácticamente se suprimió (compárese con los resultados post-quirúrgicos en el mismo panel, azul). Además, la localización MEG del origen de la actividad theta demostró una distribución muy definida de actividad sobre los dominios paralímbicos asociativos (Placa 2F conjunto superior de paneles), comparada con los resultados del mismo paciente después de la MAS (Placa 2F conjunto inferior de paneles) (29). Algunas semanas después de una talamotomía centrolateral posterior (TCP) y de una palidotomía anteromedial (PAM), este paciente comenzó a aliviarse progresivamente de sus síntomas hasta la mejoría total. Hoy, a los dos años y medio después de la cirugía, disfruta de la persistencia de esta mejoría.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La hipótesis básica en relación con la génesis de este síndrome es que la DCT es una propiedad intrínseca del sistema nervioso central producida por cambios en las conductancias jónicas intrínsecas dependientes de voltaje a nivel de las neuronas talá-

micas de relevo, a saber, la deinactivación de los canales de calcio tipo T por la hiperpolarización de la membrana celular. El resultado de tal deinactivación es una oscilación talámica continua debido a la producción de las salvas de espigas de calcio de bajo umbral que sintonizan la porción afectada de los circuitos tálamo-corticales en un «atractor» de resonancia de baja frecuencia. La continua recurrencia de frecuencias lentas disfacilita la corteza a la que proyectan generando los síntomas negativos de la DTC (parálisis en el Parkinson, sordera en los acúfenos, inatención en la psicosis). Esta frecuencia baja, además, desinhibe los circuitos corticales anatómicamente relacionados dando lugar a una actividad de banda gamma, el «efecto borde», y a la generación de síntomas positivos (temblor en el Parkinson, acúfenos, delirios y alucinaciones en la psicosis). Cuando la causa es talámica, el mecanismo disrítmico es «ascendente» (botton-up), del tálamo a la corteza. En otras situaciones como la epilepsia o dolor neurogénico central, o en algunos trastornos neuropsiquiátricos de origen cortical, el mecanismo de la disritmia es «descendente» (top-down), y sería desencadenado por una reducción de la entrada córtico-talámica. Ambas situaciones (ascendente o descendente) resultan en un exceso de inhibición a nivel talámico o disfacilitación, generando hiperpolarización de membrana y oscilación de baja frecuencia. La propuesta es que el mismo mecanismo que es responsable de la génesis de la consciencia puede generar trastornos neuropsiquiátricos cuando se altera su organización y temporalidad. En ambos casos se general un atractor de baja frecuencia asociado a otro de alta frecuencia.

En conclusión, la cognición, propiedad de los ritmos tálamo-corticales, funcionaría en base a la coherencia temporal. Cambios en esta dinámica resulta en estados neurológicos y psiquiátricos que pueden entenderse y abordarse clínicamente mediante administración de fármacos y en caso de estadios famacorresistentes, mediante cirugía estereotáxica, con el fin de implantar electrodos para estimulación eléctrica profunda o mico-lesiones de puntos específicos en el circuito tálamo-cortical.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) LLINÁS, R. and PARÉ, D. (1991): «Of Dreaming and Wakefulness». *Neuroscience*. 44:521-535.
- 2) LLINÁS, R. (1988): «The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insight into central nervous system function». *Science* 242:1654-64.
- 3) LLINÁS, R. (2001): *I of the Vortex; from neurons to Self*. MIT Press.
- 4) Gray, C.M. and Singer, W. (1989): «Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86:1698-1702.
- 5) CRICK, F. and KOCH, C. (1990): «Some reflections on visual awareness». *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55:953-962.
- 6) EDELMAN, G.M. (1987): *Neurona! Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. Basic Books New York.
- 7) LLINÁS, R. and RIBARY, U. (1993): «Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans». *PNAS USA*. 90:2078-2081.
- 8) STERIADE, M.; CURRÓ DOSSI, R. and CONTRERAS, F. (1993): «Electrophysiological Properties of Intralaminar Thalamocortical Cells Discharging Rhythmic (MO Hz) Spike-Bursts at \approx 1000 Hz During Waking and Rapid Eye Movement Sleep». *Neuroscience*. Vol. 56. 1:1-9.
- 9) LLINÁS, R. and JABNSEN H. (1982): «Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro». *Nature* 1982; 297: 406-8.
- 10) PEDROARENA, C. and LLINÁS, R. (1997): «Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons». *PNAS*. 94: 724-8.
- 11) STERIADE, M.; JONES, E. G. and McCORMICK, D.A. (1997): «Thalamus». *Elsevier Science*.
- 12) LLINÁS, R.; RIBARY, U.; CONTRERAS, D.; PEDROARENA, C. (1998): «The neuronal basis for consciousness». *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 353: 1841-1849.
- 13) MOUNTCASTLE, V.B. (1997): «The columnar organization of the neocortex». *Brain* 120:701-722.
- 14) HUBEL, D.H. and WIESEL, T.N. (1974): «Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex». *J. Comp Neurol.* 158: 267-294.
- 15) LANDISMAN and CONNORS (2002): *J. Neuroscience* 22:1002-1009.
- 16) LLINÁS, R. et al. (1994): «Content and context in temporal thalamocortical binding. Temporal Coding in the Brain. Buzsaki et al. eds. Springer-Verlag, Berlin.
- 17) LLINÁS, R.; LEZNIK, E. and URBANO, J.F. (2002): «Temporal binding via coincidence detection of specific and non-specific thalamocortical inputs: A voltage dependent dye imaging study in mouse brain slices». *PNAS* 99:449-454.
- 18) RHODES, P.A.: «Functional implications of active currents in the dendrites of pyramidal neurons. In Cerebral Cortex (pp. 139-200) V13, Ulinski, Jones and Peters Eds, Plenum: New York.

- 19) LARKUM, M.E.; ZHU, J.J. and SAKMANN B. (1999): «A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers», *Nature* 398:338-341.
- 20) RIBARY, U. *et al.* (1991): «Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40Hz oscillations in humans». *PNAS* 88:11037-11040.
- 21) JOLIOT, M.; RIBARY, U. and LLINÁS, R. (1994): «Neuromagnetic oscillatory activity in the vicinity of 40 Hz coexists with cognitive temporal binding in the human brain». *PNAS USA* 91:11748-11751.
- 22) STERIADE, M.; CURRÓ-DOSSI, R., and CONTRERAS, D. (1993): «Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythms (40 Hz) spike-bursts at 1000Hz during waking and rapid eye movement sleep». *Neuroscience*, 56: 1-9.
- 23) FACON, E.; STERIADE, M. and WERTHEIM, N. (1958): «Hypersonmie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire». *Rev. Neurol.* 98:117-133.
- 24) CASTAIGNE *et al.* (1962): «Ramollissement pédonculaire médian, tegmento-thalamique avec ophtalmoplégie et hypersonnie». *Rev. Neurol.* 106:357-367.
- 25) LLINÁS, R.; RIBARY, U.; JEANMONOD, D.; KRONBERG, E. and MITRA, P.P. (1999): «Thalamo-cortical Dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 96, 15222-15227.
- 26) JEANMONOD, D. *et al.* (2001): «Thalamocortical dysrhythmia II. Clinical and surgical aspects». *Thalamus and Related Systems* 1: 245-254.
- 27) LLINÁS, R. *et al.* (2001): «Thalamocortical dysrhythmia 1. Functional and imaging aspects». *Thalamus and Related Systems* 1: 237-244.
- 28) ZONENSHAYN, M.; MOGILNER, A.Y. and REZAI, A.R. (2000): «Neurostimulation and functional brain imaging». *Neurological Research* 22:318-325.
- 29) JEANMONOD *et al.* (2003): «Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: Surgical implications». *Neurosurg. Clin. N. Amer.* 14:25 1-265.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Quisiera darle las gracias al Prof. Llinás por la elegante presentación, a lo que ya nos tenía acostumbrados. En primer lugar, has presentado la actividad durante el sueño REM y lo has correlacionado con los ensueños. Pero ¿qué ocurre con los ensueños que tienen lugar fuera del período REM? En segundo lugar, parece claro que existe un denominador común en las disritmias tálamo-corticales en muchas enfermedades, la pregunta sería si estas son la causa o el efecto de ellas. En último lugar, parece

evidente que el cerebro funciona eléctricamente, ¿pero es que los neurotransmisores químicos no tienen ninguna función? ¿no es cierto que fármacos que interactúan con los neurotransmisores tienen un claro efecto?

Prof. López-Ibor Aliño

Muchas gracias, Prof. Llinás, por su conferencia, llena de sugerencias y que abre nuevos caminos de comprensión a los fenómenos que subyacen a mucha patología mental. En primer lugar, quiero preguntarle sobre las posibilidades de utilizar la estimulación magnética transcraneal para recuperar la funcionalidad de los circuitos corto-talámicos descritos por Vd., dado que se viene utilizando con éxito en el tratamiento de cuadros depresivos y obsesivos, entre otros, con éxito.

En segundo lugar, querría señalar que en los últimos años trabajos de nuestro grupo con magneto-encefalografía, realizados con el profesor Ortiz, y con PET, sugieren que, en la patología obsesiva por ejemplo, no puede hablarse de un origen cortical o subcortical. Más bien se trata de disfunción de un circuito que involucra a la corteza fronto-basal, la parte ventromedial del núcleo caudado, al *globus pallidus* y a los núcleos talámicos anteriores y dorsales.

Por otra parte, en mi opinión, después de haber revisado muchos casos en enfermos obsesivos a leucotomías en los años cincuenta y sesenta y de capsulotomías estereotáxicas en las décadas siguientes, las intervenciones de cirugía psiquiátrica más eficaces en trastornos obsesivos sobre todo, son aquéllas que interrumpen conexiones tálamo frontales, subrayando una vez más la importancia de sus trabajos expuestos hoy aquí.

Prof. Fernández de Molina

Deseo felicitar muy vivamente al Dr. Llinás por tan brillante exposición, el gran interés de su contenido, la belleza iconográfica de la misma y agradecer en fin su gentileza por venir a la Real Academia para presentarnos tal cúmulo de nuevos conceptos, que conducen a una de las ideas de más raigambre biológica de los

últimos tiempos, el concepto de *síndrome neuropsiquiátrico* basado en la generación de una *disritmia talamocortical*. Llinás parte del análisis de las propiedades eléctricas intrínsecas de la neurona individual para pasar a conceptos de oscilación neuronal, resonancia y coherencia. El sistema nervioso, nos dice, es un sistema cerrado capaz de autogenerar actividad intrínseca, en fin, un sistema emulador de la realidad. Estas propiedades intrínsecas junto con el entramado sináptico de las neuronas van a determinar los distintos ritmos eléctricos y los correspondientes estados de función cerebral global, uno de los cuales es la cognición. Valiéndose de la Magnetoencefalografía (MEG) ha estudiado las características espaciotemporales de la actividad talamocortical, de los ritmos de la baja-theta y alta-gamma-frecuencia y de sus propiedades de organización espacial y de respuesta a la estimulación sensorial.

En la teoría que nos acaba de presentar Llinás, el tálamo y la corteza cerebral descargan en sincronía a alta frecuencia (40 Hz) creando la conciencia. Cuando dormimos la descarga es a baja frecuencia. En la disritmia lo patológico es la descarga a baja frecuencia de modo permanente estando despiertos. Los pacientes disrítmicos tienen un tálamo «durmiente» cuando están en situación de vigilia. Esta baja frecuencia talámica causa que parte de la corteza cerebral también descargue a baja frecuencia. Pero los síntomas de la disritmia aparecen cuando las zonas corticales vecinas, en virtud del «efecto de borde», empiezan a descargar a frecuencia gamma, durante la vigilia y fuera de contexto. Los síntomas que aparecen dependen de la zona del tálamo y corteza en que se genera la disritmia. En la disritmia se reúnen con el mismo mecanismo procesos tan variados como el Parkinson, los acufenos, el dolor neurogénico, los estados depresivos, los obsesivos-compulsivos y los procesos esquizoafectivos. Esto abre una gran perspectiva en cuanto al tratamiento posible. Tanto en el sentido de utilizar la estimulación cerebral, como la realización de pequeñas lesiones en zonas críticas del sistema, por no hablar de la posibilidad de desarrollar nuevas drogas que de algún modo controlen la actividad de baja frecuencia mediante el bloqueo de los canales T de calcio.

Finalmente, una pregunta después de este largo comentario. Los procesos patológicos que quedan englobados en este síndrome neuropsiquiátrico comportan en su origen una serie de trastornos bioquímicos, cambios en sistemas enzimáticos complejos,

cambios patológicos de ciertos sistemas de neurotransmisores, que si bien en un principio son funcionales terminarán generando alteración morfológica. Mi pregunta es: en los pacientes que se mejoran con el tratamiento de la disritmia mediante pequeñas lesiones, con mejora o desaparición de los síntomas, ¿qué pasa con la alteración en los sistemas bioquímicos?, ¿desaparece la alteración bioquímica, causa del trastorno, con la vuelta a la normalidad de los ritmos tálamo-corticales?

De nuevo mi felicitación por esta relevante presentación y gracias por venir a informarnos personalmente de los resultados de estas investigaciones de tan trascendental importancia.

CONTESTACIÓN DEL PROF. LLINÁS

Al Prof. Rubia Vila

Respecto a su primera pregunta nosotros estudiamos el estadio REM y lo encontramos relacionado con la presencia de estados de ensoñación claros y con actividad oscilante de frecuencia gamma. En el sueño de frecuencia delta nuestros sujetos nunca reportaron ensueños cuando los despertamos en tal estadio. Como Ud. menciona en el estadio de sueño 1 se ha reportado ensoñación. Nosotros no hemos estudiado ese estadio porque a diferencia del REM los sujetos reportan ensueños inciertos y de difícil caracterización debido a su corta duración. Un segundo problema con los estados intermedios es que el carácter puntual de frecuencia gamma la hace difícil de detectar si no se utilizan técnicas de registro y de análisis adecuadas y por ende resultados utilizando registros de EEG y observación directa son un tanto difíciles de juzgar. Nuestra posición con respecto a los ensueños, dada la estructura compleja de la cognición que ocurre en tales estadios, es que se asocia con la geometría de activación cortical rápida y puntual que caracteriza la frecuencia gamma.

Su segunda pregunta, la disritmia tálamo-cortical, es para nosotros un mecanismo causal, ya que cuando desaparece abruptamente tal disritmia (vg. durante la estimulación eléctrica profunda), desaparecen pari-pasu las anomalías clínicas, las cuales reaparecen de igual modo cuando termina tal estimulación. Eso implica que la distribución espacial de la actividad de coherencia

neuronal es la base fisiológica para la anomalía y no el mecanismo químico, ya que este último es común a todas las disritmias.

Su tercera pregunta es la clásica que se hacen los electrofisiólogos frente a la biología molecular. ¿Es la electricidad o es la química? La pregunta nace de no recordar que sin un componente eléctrico la química local no tiene capacidad sistémica, y sin la parte química (incluyendo los canales iónicos, ligando y voltaje dependientes y la biología molecular de citosol neuronal) no existe el componente eléctrico. Es decir, tanto lo eléctrico, que organiza temporoespacialmente lo químico, y lo químico, que subyace lo eléctrico, generan las propiedades emergentes que le dan funcionalismo al sistema nervioso. Por lo tanto, si se altera una se altera, *ipso facto*, la otra. Las dos son necesarias, pero individualmente no suficientes.

Al Prof. López-Ibor Aliño

Respecto a la estimulación magnética: No hay la menor duda que tal estimulación, como el electrochoque, puede restaurar el ritmo tálamo-cortical normal, rompiendo el ciclo vicioso que establece el atractor reentrante tálamocortical de frecuencia baja (4-6 y 6-8 Hz). Sin duda, la estimulación magnética es preferible al electrochoque y es más específico y fácil de tolerar. El problema con tales metodologías es la corta duración de su efecto terapéutico.

Sus comentarios respecto a la génesis de la disritmia, coinciden totalmente con nuestros estudios.

Al Prof. Fernández de Molina

Es para mí un placer inmenso oír su comentario. En él resume, de modo elegante y claro, lo que propongo que es la disritmia tálamocortical.

Respecto a su pregunta, la disritmia tálamocortical, dado su carácter de atractor dinámico constante, termina produciendo lo que hemos llamado «slow burn». Este «arder lento» producto de la citotoxicidad local en las áreas involucradas terminan produciendo, con el tiempo, degeneración córtico-talámica. Además, sien-

do un fenómeno de retroalimentación, se propaga lentamente a las cortezas adyacentes, razón por la cual hemos propuesto que tal mecanismo puede explicar las degeneraciones que se ven en la corteza motora de los parkinsonianos crónicos y en la corteza frontal en psicosis de larga duración. Su importante pregunta me abre además la posibilidad de comentar otros dos puntos. Primero, el sentido de urgencia que se debe tener en cuenta, cuando se diagnostica una disritmia tálamo-cortical, dado que el fenómeno, si no se trata farmacológica o quirúrgicamente, termina empeorando con la edad. Segundo, que dada la ritmicidad lenta del atractor disrítico se debe observar en el PET como un área de baja actividad metabólica. Esto se ha reportado con frecuencia, respecto a los lóbulos frontales en los estados psicóticos, pero se publica sin comentarios respecto a mecanismo.

Finalmente, queridos colegas Académicos, os comento que, como es bien sabido, tanto el *ethos* como el *pathos* de una Academia se mide por la asistencia, comentarios y preguntas que una potencia evoca. Os agradezco vuestra generosidad al asistir y escuchar, y vuestra gentileza e inteligencia al comentar y preguntar respecto a mi presentación.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 18 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**EL DOLOR CRÓNICO DE LOS NIÑOS:
¿UN GRAN DESCONOCIDO O UN GRAN OLVIDADO?
*CHRONIC PAIN IN CHILDREN:
A GREAT UNKNOWN OR A GREAT FORGOTTEN?***

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO REINOSO BARBERO

Académico Correspondiente

Resumen

Se describen los primeros 5 años de experiencia de la primera Unidad de Dolor Infantil española. La edad media de los 130 pacientes atendidos fue de 7.6 años (SD 5.1), con predominio masculino (60 %). Las causas más frecuentes de dolor fueron cáncer hematológico (35 %), dolor neuropático (15 %) y artritis crónica juvenil (12 %). La duración media del dolor antes de acudir a la UDI fue de 295 días. El tratamiento mayoritario (79 %) consistió en agentes opiáceos, con una efectividad de reducción media del dolor inicial del 88.1 %. La duración media del tratamiento fue de 111 días.

Abstract

It is described the experience of the first 130 patients specifically treated by the first Spanish Unit of Chronic Pain in Children. The mean age of the patients was 7.6 years (SD 5.1). Sex distribution was 6:4 for male:female. The

more frequent causes of pain were: Hematologic cancer (35 %), neuropathic pain (15 %) and juvenile chronic arthritis (12 %). The mean duration of pain prior to pain treatment was 295 days. The main therapeutic option was treatment with opiate agents (79 %) during a mean period of time of 111 days and mean decrease of 88.1 % in pain intensity.

INTRODUCCIÓN

Desde la década de los 90 se ha avanzado de un modo muy importante en el conocimiento de la fisiopatología de la nocicepción en los pacientes pediátricos, siendo muestra de ello el aumento de publicaciones científicas dedicadas a este tema (Reinoso-Barbero, F., 2000).

A pesar de estos avances científicos, en el campo asistencial se sigue produciendo una situación de tratamiento inadecuado, siendo aún pocos los estudios clínicos relativos al dolor crónico en los niños. Entre las causas de esta falta de tratamiento adecuado, parece encontrarse la deficiente formación de los principales responsables del cuidado de la salud de los niños, pues, los pediatras españoles reconocen sus carencias formativas en este campo específico (Riño-Galán, I. et al., 1998). Tampoco el resto de especialidades, habitualmente involucradas en la atención de los pacientes con enfermedades crónicas, como anestesiólogos de Unidades de Dolor, neurocirujanos, reumatólogos, psicólogos, etc... parecen haber sido capaces de trasladar los nuevos avances al tratamiento de los pacientes pediátricos con dolor crónico (Reinoso-Barbero, F., 2001).

Una posible causa parece encontrarse en la rareza de los pacientes con dolor crónico durante la etapa infantil. Sin embargo, hay publicaciones científicas aisladas que demuestran que las enfermedades articulares como la artritis crónica juvenil, las enfermedades neurológicas como la parálisis cerebral espástica o las enfermedades oncológicas como las leucemias o linfomas, son enfermedades invalidantes crónicas que se asocian específicamente a la edad pediátrica y que pueden cursar con dolor (Zain, Z.N. et al., 1995). Sin embargo, son escasos los estudios que analicen de un modo más extensivo las características epidemiológicas y clínicas del dolor crónico en la infancia.

En el presente estudio se describe la experiencia de una unidad de dolor infantil (U.D.I.) dedicada específicamente al control del dolor crónico en el niño.

Métodos:

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo incluyendo los primeros pacientes tratados de dolor crónico en una UDI durante un periodo de 5 años (enero del 98-diciembre del 2002). Los datos recogidos fueron clasificados por: edad, sexo, duración del dolor antes de acudir a la UDI, servicio consultante, tipo de dolor, tipo de tratamiento empleado, duración del tratamiento y eficacia de reducción del dolor (VAS inicial/VAS final \times 100).

Resultados:

Se incluyeron en el estudio un total de 130 pacientes del total de casi 4000 pacientes atendidos por la Unidad de Dolor Infantil del Hospital universitario «La Paz» (Fig. 1). La media de edad fue de $7,65 \pm 5,08$ años, aunque oscilo entre pacientes de 1 mes a 18 años (Fig. 2). Los principales síndromes de dolor crónico pediátrico se debieron a causas oncológicas (Fig. 3) y no oncológicas (Fig. 4)

El grupo de pacientes que padecían dolor crónico no oncológico estaba constituido por 58 pacientes de los que 26 eran mujeres (45 %) y 32 eran varones (55 %). El grupo de dolor crónico oncológico estaba compuesto por 72 pacientes de los cuales 25 eran mujeres (35 %) y 47 eran varones (75 %). El tratamiento empleado de modo mayoritario fueron agentes opiáceos (79 % casos). La eficacia del tratamiento permitió reducir el dolor inicial un 88% de su intensidad (Fig. 5). La duración del tratamiento ($p < 0.008$) mucho mayor en el grupo de dolor no oncológico con $74,2 \pm 111$ días frente a $37,5 \pm 57$ días. En el dolor crónico no oncológico la media de días de duración fue de 557 ± 814 frente a 34 ± 64 en el grupo de dolor crónico oncológico.

Discusión

La inmadurez del sistema nervioso central pediátrico no significa que el niño sea incapaz de responder con una sensación dolorosa frente a la agresión que suponen determinadas enfermedades crónicas (Woodgate, R. et al., 1998). Actualmente se admite que los recién nacidos e incluso los prematuros de 25 semanas de edad

Número de pacientes

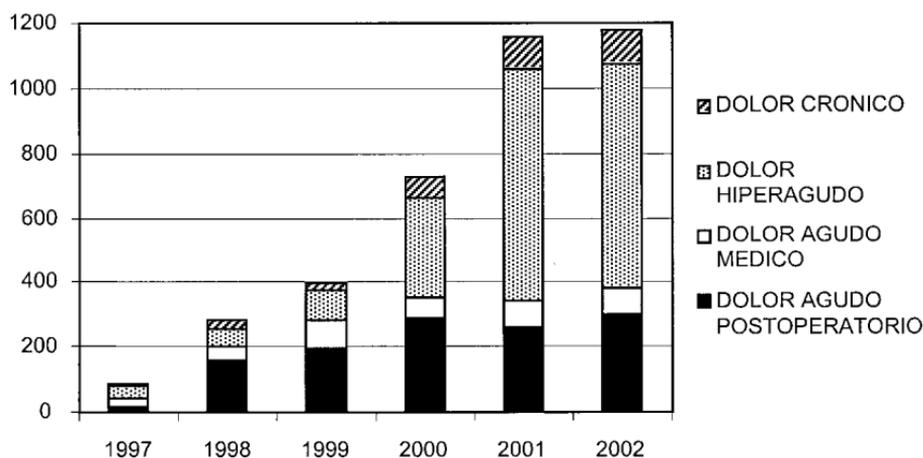


FIGURA 1.—Casuística UDI-HULP.

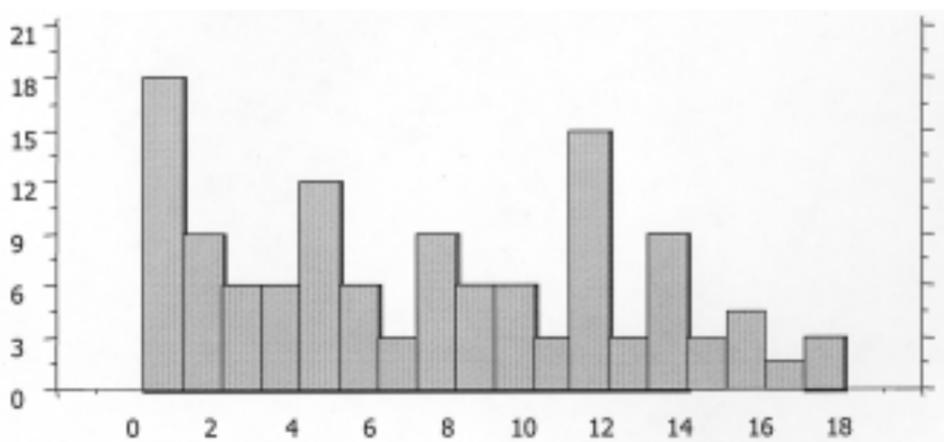


FIGURA 2.—Distribución por edad de los pacientes con dolor crónico.

gestacional presentan un sistema neuronal nociceptivo ascendente normofuncionante.

El presente estudio coincide con los artículos publicados previamente que señalan que el dolor agudo es la causa más frecuente de dolor en la infancia, al contrario de lo que pasa en la edad adulta en la que el dolor crónico presenta una prevalencia mucho más elevada (Broome, M.E. et al., 1989). Sin embargo, el presente estudio demuestra que el dolor crónico también es posible en niños. Teniendo en cuenta la población pediátrica atendida por el Hospital de

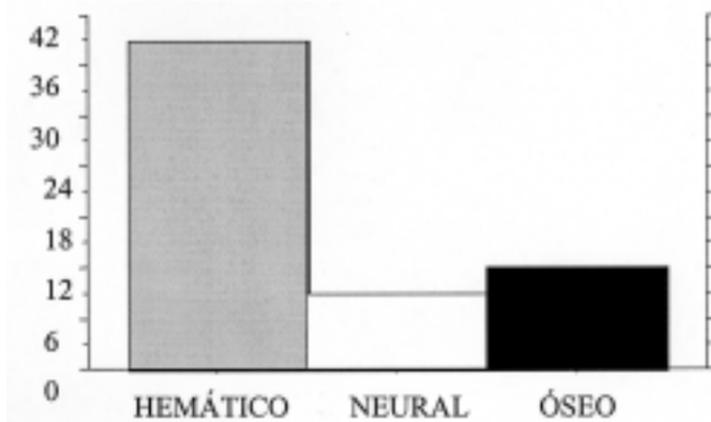


FIGURA 3.—Tipos de dolor oncológico.

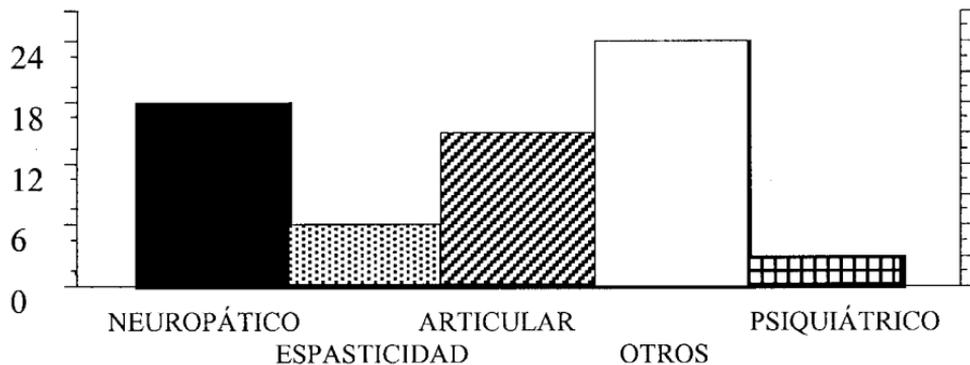


FIGURA 4.—Tipos de dolor no oncológico.

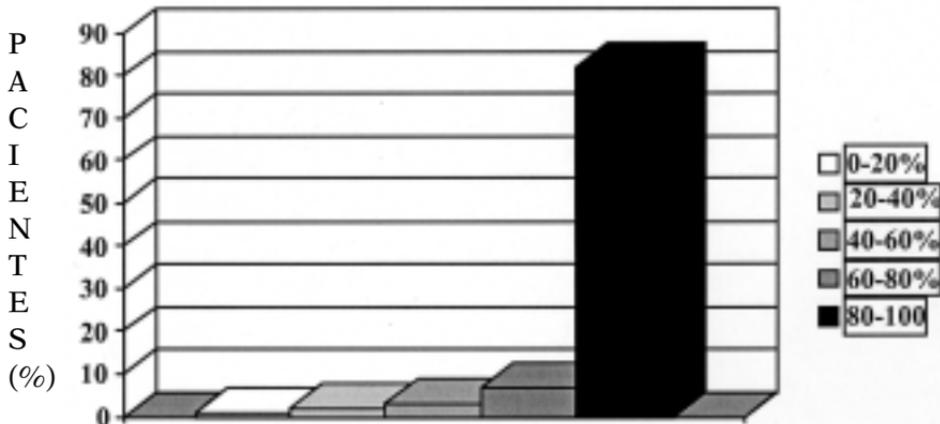


FIGURA 5.—Reducción del dolor inicial.

referencia, unos 167.435 pacientes menores de 14 años, la aparición de unos 25-30 nuevos casos anuales representa una incidencia aproximada de 15 casos: 100.000 habitantes infantiles: año. Además, se observó que este dolor crónico no estuvo asociado sólo a enfermedades oncológicas con una elevada incidencia en niños (unos 136 casos de cáncer: 100.000 habitantes: año), sino a otros padecimientos crónicos como la artritis crónica juvenil (con una incidencia de 32-42 casos: 100.000 habitantes: año) o espasticidad por parálisis cerebral (aproximadamente un 35-45 casos: 100.000 habitantes:año) y causas de dolor también definidas en adultos como fibromialgia, distrofia simpática refleja, dolor psicogénico, y otros.

El tratamiento del dolor crónico pediátrico no sólo no comienza con un tratamiento precoz del mismo, sino con su prevención (Chiarretti, A. et al., 2000). La gran eficacia terapéutica conseguida en nuestros pacientes pareció deberse al carácter nociceptivo de los principales síndromes dolorosos pediátricos, especialmente dolor oncológico y dolor articular, que permitió una buena respuesta a los agentes opiáceos administrados crónicamente. Aún así, el tratamiento del dolor crónico oncológico debe vencer distintos obstáculos como pueden ser la falta de conocimiento sobre las características propias de las neoplasias pediátricas y a la falta de aplicación de tratamientos conocidamente eficaces por el temor a las complicaciones (Yaster, M. et al., 1988). Por este motivo, se insiste cada vez más en la importancia no sólo de un enfoque etiológico del cáncer, sino en el cuidado sintomático de la enfermedad (Leahy, S. et al., 1994). La preponderancia de enfermedades hematológicas (con frecuentes recaídas y remisiones) frente a osteosarcomas o neurosarcomas provoca que, en general, la duración del dolor crónico oncológico pediátrico sea de menor duración que en el adulto y que, además, se asocie a un pronóstico radicalmente distinto: presentando una mortalidad por cáncer disminuida pero con una elevada morbilidad en forma de mucositis, calambres, polineuritis y algias abdominales y que son la principal causa de dolor crónico en estos enfermos. Otras causas de dolor agudo (punciones de médula ósea, biopsias, etc...) pueden ser más molestas incluso que la propia enfermedad y obligan también a su tratamiento (Williams, H.A., 1996). En determinados tipos de dolor, la lesión directa del hueso, la invasión de la médula ósea o infiltración o compresión nerviosa también son causa frecuente de dolor crónico (Gálvez-Mateos, R. et al., 2001). En la serie de los pacientes atendidos en nuestro Hospital el dolor crónico oncológico y osteo-ar-

ticular se pudo tratar correctamente por la Unidad de Dolor Infantil con fármacos opiáceos, por distintas vías de administración (oral, transcutánea, parenteral, o espinal) y sin efectos secundarios graves que obligasen a la retirada del tratamiento.

Otros síndromes dolorosos, sobre todo de carácter no oncológico, sin embargo no respondieron de una manera tan efectiva al tratamiento ni siquiera al empleo de agentes opiáceos. En este grupo se situaban los síndromes neuropáticos y el dolor por espasticidad muscular. En general, estos pacientes acudían a la consulta con síndromes dolorosos ya establecidos durante semanas o meses, o incluso años, provocando mecanismos de hiperalgesia fisiológica que pueden perpetuar la sintomatología dolorosa en el tiempo. Por este motivo el dolor crónico no oncológico necesitó de tratamientos más prolongados (Grunau RV et al, 1994). Fue en estos síndromes dolorosos crónicos no oncológicos, fundamentalmente síndromes articulares y neurológicos, dónde se utilizó un esquema de tratamiento terapéutico que consistía en escalones o etapas más avanzadas que incluían técnicas invasivas, como técnicas de bloqueo continuo o prolongado o implantación definitiva de dispositivos espinales de neuromodulación (Strafford, M.A. et al., 1995).

En ambos tipos de dolor, nocipativo o no, los mecanismos de esta hiperalgesia parece estar bien delimitados. Durante el periodo intrauterino existen ya nociceptores periféricos. Estos nociceptores son estimulados por los mediadores químicos de la inflamación (prostaglandinas, histamina bradicininas ...) produciéndose un mecanismo de transducción por el cual los estímulos térmicos, químicos o mecánicos son convertidos en estímulos eléctricos que viajan a través de las fibras A δ y C (Hiura, A. et al., 1992). Estas fibras hacen conexión con el asta posterior de la médula espinal desde donde se transmite la información al bulbo raquídeo y áreas hipotalámicas y se origina una respuesta frente a la agresión de modo parecido a como se produce en el adulto. En los niños, la inmadurez neurológica afecta preferentemente, a las vías regulatorias de carácter inhibitorio que desde la sustancia gris periacueductal, utilizando como neurotransmisores catecolaminas, serotoninas y otras aminos biógenas, liberan encefalinas endógenas inhibitoras de la transmisión dolorosa en el asta posterior de la médula (D'Amore, A. et al., 1995). La falta de un tratamiento adecuado junto con el hecho de una menor capacidad de inhibición del dolor favorecería el incremento de las respuestas dolorosas en los niños (Reinoso-Barbero, F., 1997),

especialmente si se sensibiliza al sistema nervioso central inmaduro con estimulaciones sensoriales nociceptivas repetidas lo que produce una exacerbación de los fenómenos de hipersensibilización y de los mecanismos de hiperalgesia crónica (Ruda, M.A. et al., 2000). Una consecuencia clínica de este fenómeno es que seguramente los niños necesitan un tiempo distinto a los adultos para establecer los mecanismos neurales responsables de la hiperalgesia crónica (Taddio, A. et al., 1995).

Cuando un dolor se instaura durante meses, años e incluso toda una vida, deja de tener un sentido de alerta o defensa para el organismo. El dolor crónico es una enfermedad compleja en sí misma, que difícilmente puede ser abordada por un solo especialista. Por este motivo, el tratamiento consistió en programas multidisciplinarios de tratamiento del dolor crónico donde distintos especialistas, desde su campo de actuación, contribuyen de una manera organizada y coordinada a tratar los distintos componentes de los síndromes dolorosos complejos: con la presencia de los especialistas pediátricos en reumatología o neurología para el tratamiento de las enfermedades de base, junto el concurso de psicólogos, fisioterapeutas, enfermería, cirujanos ortopedas y neurocirujanos responsables de los tratamientos quirúrgicos llegado el caso. Los casos de pacientes deben ser discutidos en sesiones clínicas en las que se decida el tipo de tratamiento a seguir en cada momento. El anestesiólogo esta llamado a ser el encargado de la coordinación de los programas, el responsable de la optimización de la medicación analgésica y el responsable de las técnicas de sedación-anestesia necesarias en niños y de los procedimientos más invasivos. En cualquier caso, e independientemente de la causa que origina el síndrome doloroso crónico pediátrico, éste debe ser considerado una entidad nosológica en si misma, con un abordaje terapéutico parecido y bien definido que debe ser desarrollado por Unidades de Tratamiento del Dolor específicamente infantil con un abordaje multidisciplinario para contribuir a mitigar el sufrimiento de nuestros pequeños pacientes (Berde, C. et al., 1989).

BIBLIOGRAFÍA

- BERDE, C.; SETHNA, N.F.; MASEK, B.; FOSBURG, M.; ROCKLIN, S.: «Pediatric pain clinics: recommendations for their development». *Pediatrician* 1989; 16: 94-102.

- BROOME, M.E.; LILLIS, P.P.: «A descriptive analysis of the pediatric pain management research». *Appl Nurs Res* 1989; 2: 74-81.
- CHIARETTI, A.; VIOLA, L.; PIETRINI, D.; PIASTRA, M.; SAVIOLI, A.; TORTOROLO, L. et al.: «Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery». *Childs Nerv Syst.* 2000; 16: 93-99.
- D'AMORE, A.; MAZZUCHELLI, A.; LOIZZO, A.: «Long Term changes induced by neonatal handling in the nociceptive threshold and body weight in mice». *Physiol Behav* 1995; 57: 1195-7.
- GÁLVEZ MATEOS, R.; MORALES MÁ, C.: «Terapéutica analgésica en pacientes pediátricos con dolor de origen oncológico». *Actualizaciones en dolor* 2001; 2: 95-102.
- GRUNAU, R.V.; WHITFIELD, M.F.; PETRIE, J.H.; FRYER, E.L.: «Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children». *Pain* 1994; 56: 353-359.
- HIURA, A.; ISHIZUKA, H.: «Quantitative electron-microscopic analyses of pulpal nerve fibres in the mouse lower incisor after neonatal capsaicin treatment». *Arch Oral Biol* 1992; 37: 1085-1090.
- KAIN, Z.N.; RIMAR, S.: «Management of chronic pain in children». *Pediatr Rev* 1995; 16: 218-222.
- LEAHY, S.; HOCKENBERRY-EATON, M.; SIGLER-PRICE, K.: «Clinical management of pain in children with cancer: selected approaches and innovative strategies». *Cancer Pract* 1994; 2: 37-45.
- REINOSO-BARBERO, F.: «Desarrollo de la nocicepción en el niño». *Dolor* 1997; 12: S3-73.
- REINOSO-BARBERO, F.: «El dolor en los niños: ¿el gran desconocido o el gran olvidado?». *Rev Soc Esp del Dolor*, 2000; 7: 277-278.
- REINOSO-BARBERO, F.: «Avances en el conocimiento y tratamiento del dolor infantil». *Actualizaciones en dolor* 2001; 2: 93-94.
- RIANO GALÁN, I.; Mayoral González, B.; Solís Sánchez, G.; Orejas Rodríguez Arango, G.; Málaga Guerrero, S.: «Opinión de los pediatras sobre el dolor infantil». *An Esp Pediatr* 1998; 49: 587-593.
- RUDA, M.A.; LING, O.D.; HOHMANN, A.G.; PENG, Y.B.; TACHIBANA, T.: «Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation». *Science* 2000; 289: 628-631.
- TADDIO, A.; GOLDBACH, M.; IPP, M.; STEVENS, B.; KOREN, G.: «Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys». *Lancet* 1995; 345: 291-2.
- STRAFFORD, M.A.; WILDER, R.T.; BERDE, C.B.: «The risk of infection from epidural analgesia in children: a review of 1620 cases». *Anesth Analg* 1995; 80: 234-8.
- WILLIAMS, H.A.: «The silent ones: a review of sampling issues and biases pertinent to the area of pediatric oncology procedural pain». *J Pediatr Oncol Nurs* 1996; 13: 31-9.
- WOODGATE, R.; KRISTJANSON, L.J.: «Getting better from my hurts: towards a model of the youngchild's pain experience». *J Pediatr Nurs* 1996; 1: 233-242.
- YASTER, M.; DESHPANDE, J.K.: «Management of pediatric pain with opioid analgesic». *J Pediatr* 1988; 113: 421-9.

INTERVENCIÓN DEL DR. VALTUEÑA BORQUE

En primer lugar me siento obligado a felicitar al Prof. Reinoso Barbero por su interesante presentación.

Me parece necesario incidir en que el dolor crónico infantil no sólo se produce en unidades hospitalarias tan bien organizadas y equipadas con brillante material y pesonal como la que nos ha presentado el Prof. Reinoso, sino que también se produce, y posiblemente con tanta o más frecuencia, en *Pediatría hospitalaria*, sin que se cuenten con los eficaces medios de investigación, diagnóstico y tratamiento que nos ha mostrado en su intervención.

Además, a mí particularmente me gustaría saber *cuándo termina en el niño el dolor agudo y comienza el dolor crónico*, ¿en horas, días, semanas, meses?, ya que en la práctica pediátrica ambulatoria es frecuente ver *dolores recidivantes de una agudeza extraordinaria*, que no son hospitalizados porque los procesos que producen sus dolores no requieren una hospitalización, al ser susceptibles de tratarse ambulatoriamente.

A este respecto no puedo por menos de recordar que en los largos años que ejercí de Médico Escolar, hasta que se extinguió el Cuerpo en 1983, es decir, más de dos décadas y miles de escolares atendidos, un dolor tan terebrante como es la jaqueca infantil se agudizaba cuando llegaba la época de los exámenes, especialmente en las niñas. Y si hablo de su extrema agudeza es porque yo mismo lo he padecido en mi juventud. Con ello quiero dar a entender que para poder hablar de dolor infantil, agudo, recidivante o crónico, se ha de tener en cuenta el organismo infantil en su totalidad, no sólo en su aspecto orgánico, sino también en sus matices psicológicos, escolares, familiares e incluso espirituales.

Me vienen a la mente, consecuentemente, las pruebas subjetivas que nos ha mostrado el Prof. Reinoso para medir la intensidad del dolor: cualquier niño o niña muy sensible o hipocondríaco, por las circunstancias individuales o familiares que sean, se tirará inmediatamente por la escala del mayor dolor en dependencia con su estado de ánimo y sin embargo se mostrará más optimista si intuye que se están haciendo pruebas para disminuir su dolor como sucede en las unidades hospitalarias contra el dolor infantil.

¿El dolor crónico de los niños varía en intensidad a lo largo de su proceso doloroso?, me pregunto. O es más bien una sensación comparable, como sucede con la mayoría de los ritmos circadianos,

con el hambre o el sueño. ¿Tienen los niños dolores estacionales en dependencia con los cambios de tiempo y la climatología, como los adultos? En todo caso, teniendo en cuenta la inmadurez psicológica del niño, supongo que habrán de actuar además en su dolor circunstancias familiares, escolares, etc.

Esos comentarios me han surgido como consecuencias de lo muy interesante que ha sido la conferencia del Prof. Reinoso, por la cual me reitero en mi felicitación.

CONTESTACIÓN DEL PROF. FRANCISCO REINOSO BARBERO AL DR. VALTUEÑA

En primer lugar, quiero agradecer vivamente al profesor Valtueña su felicitación, que me satisface especialmente por sus reconocidos prestigio y experiencia en el campo de la Pediatría en España.

En cuanto a su acertada consideración de que el dolor se produce extrahospitalariamente, he de decir que, efectivamente, el dolor crónico se produce con mucha más frecuencia en este ámbito que en el hospitalario, en el que predomina el dolor agudo. Deben ser los pediatras, lógicamente, los encargados de diagnosticar y tratar ambulatoriamente este tipo de dolor, refiriendo a las Unidades de Dolor Infantil sólo aquellos casos rebeldes a las terapéuticas convencionales.

Para mí una pregunta de las más interesantes en este campo es la que plantea el profesor Valtueña: ¿Cuándo acaba el dolor agudo y cuándo empieza el crónico? Sabemos que, en general, el dolor agudo se caracteriza por su correlación en su intensidad y duración con la destrucción tisular que lo origina. En el dolor crónico no existe dicha correlación, pudiendo presentarse incluso dolor intenso en ausencia de destrucción de tejidos. Debemos hablar de dolor crónico cuando exista evidencia de cambios neuroanatómicos que incidan en esta respuesta aumentada al dolor, mediados por mecanismos neurales de hiperalgesia. En el adulto sabemos que estos mecanismos neurales precisan para su desarrollo de semanas o incluso meses. En el paciente pediátrico, debido a los fenómenos de inmadurez de las vías inhibitorias nociceptivas y, especialmente, de su mayor plasticidad en la conectividad neuronal, se produce una facilitación para la generación de estos cambios conformacionales

definitivos en la percepción del dolor. Podemos asumir, por tanto, que cuanto más pequeño sea un paciente, menos tiempo necesitará para convertir un dolor agudo o, especialmente, un dolor recidivante en dolor crónico.

Un ejemplo de cómo una patología, considerada erróneamente banal, como la jaqueca infantil o juvenil, puede ser tremendamente limitante no sólo para el niño afecto sino incluso para la misma familia, que vive con angustia la enfermedad del niño. Efectivamente, este tipo de dolencia, debe ser evaluado en su conjunto, con un abordaje diagnóstico que incluya no sólo la intensidad y naturaleza del dolor, sino también la influencia de factores psicológicos y factores sociológicos, al mismo tiempo que considere el aspecto de limitación funcional y muy especialmente la limitación de la calidad de vida del paciente. Por este motivo, actualmente se reconoce que esta patología responde mejor a abordajes psicoterapéuticos que a tratamientos farmacológicos con antidepresivos.

Como he expuesto en mi charla, es esta afectación de la calidad de vida del paciente un parámetro mucho más sensible de la importancia del dolor que otros posibles parámetros funcionales o subjetivos del dolor, de modo especialmente cierto en los pacientes más pequeños. Es por ello de la máxima importancia el desarrollo de escalas específicas de medición de la calidad de vida en los niños en edad preverbal como herramienta de ayuda a la valoración del dolor en este grupo de edad, y poder conocer la influencia de los distintos factores que apunta el profesor Valtueña.

Agradezco nuevamente la oportunidad que me ha brindado el profesor Valtueña con sus interesantes comentarios de clarificar algunos puntos de mi exposición.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Nuevamente debemos felicitarnos por la magnífica conferencia-ponencia del día de hoy.

Sea para el Prof. Reinoso Barbero doble felicitación. Primero, como otras veces se hace en esta Real Academia, se felicita a aquella persona que por vez primera trae una comunicación a la misma. Ha traído una patología intrigante para el médico, para la familia, para los padres, para todo el mundo, cuando un niño pequeño llora insistentemente, el médico al lado, pediatra o no pediatra, y

en donde el gran recurso para la interpretación y la semiología es estudiar las características del dolor y preguntarle al que le duele dónde le duele, es fuerte o no es fuerte, qué intensidad tiene el dolor, qué tipo de dolor o qué calidad de dolor, ¿se corre el dolor en algún sitio?, ¿con qué aparece y desaparece el dolor?, esas características del dolor que, enjuiciadas por un médico, inician el recorrido reflexivo que lleve al diagnóstico. También los anestesiólogos disfrutan de esa situación delicada, importante, preocupante para todo médico, qué hacer, a qué es debido ese dolor, y, es más, hemos aprendido una cosa que es más frecuente de lo que yo pensaba dada la estadística vuestra. Es un gran cometido; entre otras muchas cosas, siempre he admirado a los pediatras porque tratan seres que no pueden interpretar sus molestias, eso es una dificultad enorme que tienen los pediatras cuando tratan niños pequeños que no traducen lo que un niño mayor o un adulto le dicen al médico, con todo lo que eso supone para la orientación. Es una ponencia que le felicito por ella y, sobre todo, por la capacidad organizativa que a nivel de un gran hospital supone el hacer nuevas secciones, servicios o agrupamientos de enfermos con peculiares patologías. Le felicito por su ponencia y estamos muy satisfechos de verle entre nosotros.

Se levanta la sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**LA DROGODEPENDENCIA TABÁQUICA.
LA OTRA CARA DE LA MONEDA**
SMOKING HABIT, BOTH SIDES OF A QUESTION

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CORPORALES LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Valladolid

VISIÓN ACTUAL DE LA GLÁNDULA PINEAL
THE PINEAL GLAND TODAY

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA RECIO PASCUAL

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Valladolid

**LA DROGODEPENDENCIA TABÁQUICA.
LA OTRA CARA DE LA MONEDA**
SMOKING HABIT, BOTH SIDES OF A QUESTION

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CORPORALES LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Valladolid

Resumen

La presión de los científicos sobre la sociedad tiene por objeto que ésta considere fumar en público un acto intolerable y sobre la administración para que prohíba todo tipo de publicidad del tabaco.

La prohibición del tabaco provocaría una destrucción de 100 millones de puestos de trabajo, pues no parece posible ni buscar otro empleo a esta planta, distinto al de ser fumada o masticada, ni es posible sustituir el tabaco por otro cultivo.

Hacer propaganda de un producto que causa la muerte a 4 millones de personas al año, sea legal o no, en cualquier caso siempre será inmoral.

Abstract

The pressure of scientists has the aim that the society considers smoking in public an intolerable act and that public administrations forbide any tobacco advertisement.

Prohibition of tobacco would destroy 100 million jobs because it does seem possible either look for a different use for this plant other than being chewed or smoked nor replace tobacco by another kind of crop.

Advertising a product that kills 4 million people each year, being it legal or not, will always be any way immoral.

La drogodependencia tabáquica es un tema actual; raro es el día que no lo tratan los medios de comunicación, quizá debido a la

presión que están ejerciendo los científicos en dos sentidos, primero sobre la sociedad, resaltando los gravísimos efectos del tabaco sobre la salud, ya no del fumador, que esto es problema suyo, sino sobre la de las personas que le rodean o fumadores pasivos, presión cuyo objetivo es que la sociedad considere un acto totalmente intolerable el fumar en público y en segundo lugar sobre la administración para convencerla de que los suculentos ingresos procedentes de los impuestos con los que grava la venta del producto unido a las subvenciones europeas para el cultivo, no cubren ni de lejos los gastos que tiene que sufragar para tratar las patologías resultantes del tabaco unido a las pensiones por invalidez y otros gastos sociales por el mismo motivo.

Hoy voy a tratar sumariamente aspectos frecuentemente relegados a un segundo plano del tabaquismo en tres frentes distintos. El clínico, el socio-económico y en el del marketing en los aspectos que esta rama de la economía de empresa se relaciona con el estímulo de la demanda, es decir, la propaganda.

Respecto al primero eludiremos repetir las patologías en las que el tabaco está demostrado que es un factor de riesgo. Hablaremos solamente del fumador pasivo, entendiendo por tal el fumador involuntario obligado a respirar aire contaminado por la combustión del tabaco en el mismo recinto donde otros están fumando.

Este tabaco no fumado pero inhalado representa un grave problema para el fumador pasivo. Se estima que en un fumador pasivo aumenta el riesgo de padecer cáncer broncopulmonar en un 25 % respecto a los no fumadores ni expuestos al humo (1). El 31 de mayo ha sido declarado por la OMS como «Día mundial sin tabaco»; el lema del año 2001 era «El humo ambiental del tabaco mata. Acalremos las cosas».

Los efectos del tabaquismo pasivo son semejantes a los del activo. Si tomamos como referencia a adultos no fumadores ni activa ni pasivamente los fumadores pasivos independientemente del sexo presentan una mayor frecuencia del cáncer de pulmón, EPOC, enfisema e infecciones del tracto respiratorio y de la patología cardiovascular la cardiopatía isquémica y la aterosclerosis.

En la mujer embarazada tanto la nicotina como el monóxido de carbono pueden provocar alteraciones vasculares en la placenta, lo cual es causa de partos prematuros o abortos, habiéndose demostrado un aumento del 28 % de mortalidad perinatal en las madres fumadoras pasivas (2).

Los hijos de fumadoras pasivas pesan al nacer un promedio de 200 grs. menos que los de las no fumadoras. En el niño los efectos del tabaquismo pasivo son fundamentalmente tres: la muerte súbita del lactante, alteraciones del aparato respiratorio y la mayor frecuencia del cáncer broncopulmonar al llegar a la edad adulta. El tabaquismo de los padres se ha señalado como factores de riesgo en el síndrome de la muerte súbita del lactante, así como poner a dormir al lactante en posición prono. La etiología de este síndrome no es conocida pero se ha establecido un efecto dosis dependiente entre el número de cigarrillos fumados por la madre y la frecuencia de la aparición del síndrome (3).

La explicación de los perjuicios del tabaco en los fumadores pasivos es la siguiente. Al fumar se producen dos corrientes de humo procedentes de la combustión del tabaco. La corriente principal que inhala el fumador al aspirar el cigarrillo, cigarro o pipa y la secundaria procedente de la combustión pasiva del tabaco sin mediar la aspiración del fumador. Hoy sabemos que la corriente secundaria que es la que afecta al fumador pasivo, contiene productos cancerígenos y tóxicos a mayor concentración que la corriente principal. Ello es debido a los siguientes hechos. La corriente principal atraviesa en toda su longitud el cigarrillo o cigarrillo antes de llegar a la boca del fumador. El propio tabaco sirve de filtro reteniendo algunas sustancias presentes en el humo; también pierde temperatura a lo largo del cigarrillo, lo que hace que otras sustancias se condensen y depositen en él y no lleguen a la boca del fumador. Por ello el primer tercio del cigarrillo es menos tóxico, el segundo es más tóxico y el tercero es el de mayor toxicidad y, por tanto, el más peligroso de ser fumado. Al extremo que en el año 1970 una campaña antitabaco en EE.UU. tenía el siguiente lema: «Si no se siente capaz de dejar de fumar, recuerde por lo menos que el último tercio del cigarrillo es el más peligroso».

La corriente secundaria no tiene ningún tipo de filtro ni sufre condensaciones, motivo por el cual algunos productos están en ella en mayor concentración que en la principal. Además, al aspirar el fumador penetra aire a través del papel que envuelve el tabaco que se mezcla con el humo procedente de la combustión diluyéndole. Este efecto es potenciado por algunas labores llamadas *light* al poner un papel muy poroso en los cigarrillos, cuyo tabaco es igual al de las labores normales, pero el humo se diluye más reduciendo por unidad de volumen la nicotina, alquitrán y otros productos. La re-

ducción de estos productos en el tabaco, que serían las verdaderas labores *light* sólo lo han utilizado algunas marcas, ya que el proceso es difícil, largo y caro. Si bien esta denominación no tiene ninguna importancia respecto a su acción sobre la salud del fumador. Es más, según la legislación actual en septiembre de este año será prohibida retirándose del mercado todas las labores que la ostenten.

Por último, al aspirar el fumador a través del cigarrillo aumenta la temperatura de la combustión y los productos resultantes de la pirolisis son distintos a cuando la combustión es espontánea sin mediar aspiración porque la temperatura es más baja también las partículas incorporadas al humo son de menor tamaño si no aspira el fumador, lo que les facilita su llegada a la intimidad del alveolo pulmonar, cosa que no conseguirán si su tamaño es mayor, como sucede con las de la corriente principal.

En el ambiente de la industria tabaquera también se considera que el humo ambiental es el problema más grave al que han tenido que enfrentarse durante toda su existencia. En un informe interior de esta industria ya en 1978 (4) se dice textualmente «puede que aquello que el fumador se haga a sí mismo sea su problema, pero aquello que el fumador hace al no fumador es una cuestión totalmente diferente. Consideramos que éste es el hecho más peligroso para la industria tabaquera que ha ocurrido hasta la fecha».

Hoy el problema de los fumadores pasivos sigue siendo el más grave al que tienen que enfrentarse las compañías tabaqueras. Su estrategia para minimizar los efectos de este hecho es doble: por un lado tratan de desprestigiar las campañas antitabaco ridiculizándolas, como veremos al hablar de la propaganda, y por otro intentan introducir controversia en el problema publicando estudios científicos que niegan la evidencia del efecto pernicioso del tabaco pasivo.

Deborah y col. (5) han tratado de acalarar porque de vez en cuando aparecen artículos en revista de alto impacto en los que se pone en duda el grave peligro para la salud de los fumadores pasivos. Establecieron dos causas para el desacuerdo. La primera podría ser un defecto en la confección del estudio (datos mal recogidos, mal interpretados, etc.). Para determinar esta causa se enviaron los artículos a dos asesores independientes de forma anónima (después de suprimir los nombres de los autores, lugar de trabajo, revista en que se publicó, etc.). El resultado fue que en este grupo se pudo incluir un escasísimo número de artículos.

La segunda causa posible era la filiación del autor o autores con

la industria del tabaco. Se consideraba filiación cuando uno o varios autores habían recibido fondos directa o indirectamente de la industria tabaquera o el artículo había sido subvencionado por las compañías de tabaco, el Instituto del Tabaco o por el Consejo del Tabaco. Los resultados fueron que existía una estrecha relación entre las conclusiones del artículo y la filiación de los autores. Más del 94 % de los artículos subvencionados por la industria tabaquera, concluyen que el ser fumador pasivo no es peligroso para la salud.

Estos hallazgos sugieren, dice Deborah, que la industria del tabaco puede estar intentando influir en la opinión de los investigadores, inundando la literatura científica con artículos que sostienen que la condición pasiva no es peligrosa.

A más abundamiento hace unos meses saltó a la prensa diaria (6) la siguiente noticia «Philip Morris sobornó a científicos del prestigioso Instituto Karolinska». El instituto anunció inmediatamente y de manera formal que rompía todo tipo de colaboración con la empresa Philip Morris aduciendo que ésta había sobornado a algunos de sus investigadores.

Warnes y col. (7) han hecho un estudio estadístico entre el número de anuncios de tabaco que inserta una revista y el número de artículos advirtiendo del peligro de fumar, encontrando una relación inversa, es decir, cuanto mayor es el número de anuncios menor es el número de artículos contra el tabaco. Estos mismos resultados los han obtenido otros autores (8).

El segundo aspecto que vamos a tratar son los problemas socio-económicos. Quizá sean los más importantes y difíciles de modificar si lo que se pretende es erradicar el consumo de tabaco para ser masticado o fumado.

Antes de iniciar su estudio tenemos que partir de las siguientes premisas:

— El tabaco es el cultivo más extendido por el mundo, más que otras solanáceas de uso común y universal como los tomates o las patatas. Se cultiva en todos los continentes y en más de cien países.

— Es un cultivo con el que hay que ser muy cuidadoso y metódico, por lo que precisa mucha mano de obra. Dicho en otras palabras, proporciona muchos jornales. Erradicar su cultivo en muchos países no es posible si no se dispone de una alternativa.

— Proporciona sustanciosos beneficios a los braceros, a la industria manufacturera, a los vendedores, a los medios de comunicación,

a las empresas de marketing y a los Estados por los cuantiosos impuestos con los que lo gravan.

— Su cultivo está subvencionado por la mayor parte de los Estados y por instituciones internacionales, como la Comunidad Europea.

En España la facturación de la industria del tabaco representa el 1,3 % del PIB nacional y en el año 2001 alcanzó la cifra de 8.414 millones de euros según la Asociación Empresarial del Tabaco.

Por todo esto, para terminar con la drogodependencia tabáquica se necesita tiempo, dinero, paciencia, imaginación y energía suficiente para no caer en el desánimo.

La semilla del tabaco se siembra en bandejas con tierra y humedad especiales; cuando crece se trasplantan a la tierra desechándose las más débiles o con las raíces dañadas. Posteriormente se lleva a cabo la función llamada de «despunte», que consiste en arrancar las flores y las hojas de la parte superior de la planta para permitir la maduración de las de la parte inferior. Producida la maduración se arrancan las hojas o toda la planta incluido el tallo, según el tabaco que se quiera obtener. La cosecha se lleva a los lugares de secado. La industria llama a esta función «curado» de la hoja. Todas estas labores son manuales y requieren mucha mano de obra. El curado se puede hacer de cuatro formas distintas, según el tipo de tabaco.

— Pueden ser depositadas en una nave tardándose en secar entre mes y medio y dos meses. Así se obtiene un tabaco con un fuerte sabor.

— También se puede curar en el mismo tiempo al sol en lugares al aire libre. Es el tabaco Burley, especial para cigarros puros.

— Se puede curar en locales cerrados en los que hay un fuego encendido continuamente. El tiempo de secado es el mismo pero se obtiene un tabaco con un suave sabor a ahumado.

— Por último, se puede secar en cámaras en las que mediante potentes ventiladores se inyecta aire caliente. Es el tabaco tipo Virginia, porque fue en este Estado norteamericano donde primero se empleó este método.

Una vez secas las hojas se empaquetan y se venden a la industria tabaquera. La calidad del tabaco, como la del vino, depende del terreno donde se haya cultivado y de la «añada», que a su vez está en relación con la temperatura y grado pluviométrico del año.

En el año 2000 se estimó la producción mundial de tabaco en

6,54 millones de toneladas. El mayor productor fue China y a continuación los EE.UU., India, Brasil, Indochina, Italia y Grecia.

En la Unión Europea se recogieron 337.000 toneladas en el año 2001, siendo España el tercer productor con 42.000 toneladas después de Italia y Grecia.

En cuanto a los consumidores son, en orden decreciente: China, EE.UU., India, Indonesia, Japón, Alemania y Rusia. En el año 2001 en muchos países se redujo el consumo, pero a nivel mundial no se notó porque aumentó en otros, sobre todo en Rusia e Indochina.

Sirvan todas estas cifras para que las siguientes, que son las importantes, no las pongan en duda y piensen que son exageradas. En el cultivo del tabaco intervienen en todo el mundo 33 millones de personas a jornada completa y en la industria (manufactura, transporte, marketing, publicidad y venta) 77 millones de personas más. Por tanto, cuando hablamos de suprimir el consumo de tabaco estamos hablando también de destruir 100 millones de puestos de trabajo en todo el mundo.

En España se estima en 20.000 familias las que dependen directamente del cultivo del tabaco, y otras 50.000 obtienen algún tipo de ingresos procedentes del tabaco. El mayor número de familias dedicadas al cultivo del tabaco están en Andalucía y Extremadura.

La agricultura del tabaco recibe en la Unión Europea 1.000 millones de euros, de los que 118 llegan a España (9).

En mayo del 2001 la Reunión del Convenio Marco de Lucha Antitabaco de la OMS dijo que había que esforzarse en dos vías para intentar acabar con la drogodependencia tabáquica:

— La primera era encontrar otro uso al tabaco que no sea mas-ticarlo o fumarlo.

— La segunda encontrar otras alternativas al cultivo del tabaco.

Pero a este respecto, el Banco Mundial en 1999 (Publicación Científica n.º 577) expuso con toda claridad el problema y declaró: «No hay alternativa que permita sustituir el cultivo de tabaco por otro, debido»:

— A lo fácil que es de almacenar y transportar el tabaco.

— Por ser un producto poco perecedero.

— Por tener una demanda mundial totalmente estable.

— Por tener un precio muy estable.

— Y, por si fuera poco, porque algunos tipos de tabaco se dan fácilmente en terrenos tan pobres que ningún otro cultivo podría conseguirse en ellos.

Por tanto, la faceta socio-económica de la drogodependencia tabáquica es quizá tan importante como la sanitaria y también como ésta de muy difícil solución.

El estímulo de la demanda del tabaco a través de la publicidad ha ido variando su estrategia y objetivos a medida que se endurecía, especialmente en los países del mundo occidental, la legislación para prohibirla.

Hasta los años 60 del siglo pasado, la propaganda era directa y podía aparecer libremente en las competiciones deportivas, conciertos de música pop, en los medios de comunicación escritos, en la radio y TV. En el año 1964 Doll y Hill publican en *B.M.J.* su famoso artículo en el que se relaciona por primera vez el cáncer de pulmón con el hábito de fumar y casi simultáneamente en EE.UU. se publica el no menos famoso «Informe Terry». Como consecuencia comienzan las campañas antitabaco y las limitaciones a la publicidad de este producto. Así en los EE.UU. se obliga a poner en las cajetillas la leyenda «peligro, fuma cigarrillos puede ser peligroso para su salud»; en 1971 obligan a poner una leyenda más contundente: «Fumar puede causar la muerte por cáncer, enfermedad coronaria, bronquitis crónica, enfisema pulmonar y otras enfermedades». En esta línea iban las campañas antitabaco amenazando siempre con padecer graves enfermedades al fumador, al extremo que W. Churchill, gran fumador de cigarros puros, dijo en cierta ocasión: «Un acérrimo y apasionado fumador, que lea una y otra vez los grandes e importantes peligros del tabaco para la salud, lo que abandonará la mayoría de las veces será la lectura».

Por otra parte, el Premier hacía gala de ser un gran fumador. Cuenta que cuando el General Montgomery se presentó a Churchill después de su victoriosa campaña de África durante la 2.^a Guerra Mundial, le dijo que su éxito se basaba en que no bebía, no fumaba y comía muy poco, por lo que siempre estaba al cien por cien de sus posibilidades, a lo que el Premier le contestó: «pues yo como mucho, bebo mucho y fumo mucho y por eso siempre estoy al doscientos por cien de mis posibilidades».

De todas formas, las campañas de propaganda del tabaco siempre fueron más atractivas, imaginativas e incluso más inteligentes que las campañas antitabaco. Sirvan de prueba dos ejemplos. Mientras que la propaganda muestra un joven pigmentado por el sol a caballo en un ambiente sin límites fumando o a una guapa, esbelta e insinuante joven en traje de baño, lo que tiende a transmitir la

idea de que el consumo de tabaco va ligado al deporte, a la juventud, a la belleza y a sentirse libre, las campañas antitabaco muestran un esqueleto fumando y una lapidaria frase «fumar o salud, tú eliges» (esta frase es del Dr. M. Mahler, director en aquella época de la OMS). Un anuncio, que aparecía en los cortes publicitarios de las películas en una cadena de TV de la Costa Este de los EE.UU., convirtió en líder de ventas a la marca que anunciaba con el siguiente anuncio: sobre las imágenes de una esbelta joven se decía «si quieres mantener el peso, no vayas al frigorífico, fúmame un Lucky».

Cuando la legislación que limita la propaganda del tabaco se hace más exigente, la industria tabaquera se hace más sutil consiguiendo sortear la barrera legal. Así, aprovechando campañas anteriores, tratan de identificar su marca con un animal, objeto o imagen; así podemos ver grandes carteles con un camello sin mencionar el tabaco, con lo que no se puede decir que sea propaganda de tabaco pero nadie duda que estamos ante un anuncio de la marca «Camel». Estas navidades había por todas las ciudades de España anuncios en los que aparecía el vaquero de Marlboro montando a caballo con la leyenda «Merry Christmas from Marlboro country». Esta idea había sido puesta en práctica por la industria de las bebidas alcohólicas en España muchos años antes. El toro de Osborne de las carreteras españolas es su más claro ejemplo, pero no el único.

Tabacalera Española, hoy ALTADIS, empleó una variante de este tipo de propaganda para anunciar su marca «Fortuna». Desdoblando este nombre, empleó la primera sílaba como si fuera la preposición inglesa «for», para ligar su marca a la amistad; anunciaba «for friends»; a la juventud «for you», apareciendo un grupo de jóvenes en el fondo del cartel; a la fidelidad «for ever». También tenía artículos promocionales como gafas de sol, que naturalmente eran «for sun» e incluso llegó a intentar ligar la marca «Fortuna» a acontecimientos políticos o sociales, como fue el unirse a la ONG que pedía el 0,7 del producto interior bruto para ayudar al tercer mundo, anunciando «for 0,7». La ONG amenazó con ir a los tribunales de justicia y esta propaganda desapareció rápidamente.

Existe una forma muy eficaz de propaganda consistente en que personajes famosos, cuando son entrevistados en los medios de comunicación visual, otras veces los actores en escenas de teatro, cine o televisión, aparecen fumando con gran naturalidad y amplio apro-

vechamiento de la calada, lo que resulta casi obsceno y totalmente inadecuado e incitante para la juventud que lo presencia.

El cine es quizá hoy el medio más importante de propaganda del tabaco. Al comienzo de los años noventa del siglo pasado, la industria tabaquera negociaba con la mayor parte de las productoras de cine qué personaje debía de fumar en cada película y cuándo. El actor Sylvester Stallone cobró 500.000 dólares a la tabaquera Brown and Williamson por fumar su maca en cinco películas. Las películas de dibujos animados tampoco se vieron libres de esta engañosa propaganda; recuérdese el famoso personaje Lucky Look, que siempre fumaba un cigarrillo haciendo aros después de encarcelar a los malos.

Este tipo de propaganda se llama *product pleismen*. Comenzó en el cine hace muchos años y se ha utilizado no sólo para publicidad del tabaco. La primera vez que se empleó fue en 1945 cuando el famoso director de cine Michael Curtiz obligó a la no menos famosa actriz Joan Crawford a beber un Jack Daniel's en la película *Alma en suplicio*. Después vinieron otras muchas, pero las más descaradas fueron la de la película *Desayuno con diamantes*, donde la actriz Audrey Hepburn immortaliza la fachada y escaparates de la famosa joyería Tiffany's de Nueva York y también la larga secuencia de la película *Misión imposible* en la que el protagonista Tom Cruise está suspendido sobre una sala llena de ordenadores y la cámara, en una secuencia larguísima, hace un lento barrido para que pueda leerse claramente y sin dificultad la marca «Apple» en todos ellos.

En España, en la última película del director José Luis Garci titulada *You're the one*, podemos observar cómo en casi todas las escenas del film hay al menos un personaje fumando.

En los últimos años, cuando la prohibición de la propaganda del tabaco se ha hecho más estricta, los objetivos que se ha marcado la industria tabaquera han vuelto a cambiar. Por un lado atacan abiertamente a las campañas antitabaco, ridiculizándolas y defendiendo a ultranza los derechos de los fumadores, y por otro lado sembrando la controversia en el mundo científico sobre los efectos del tabaco sobre los fumadores pasivos. Este aspecto ya lo comentamos anteriormente y un ejemplo del objetivo primero con el que pretenden ridiculizar las campañas antitabaco es el siguiente. A finales de 1995 apareció en los periódicos de mayor tirada de Europa el siguiente anuncio pagado por Philip Morris.

El Teorema de Pitágoras contiene 24 palabras.

El Principio de Arquímedes, 67.

Los Diez mandamientos, 179.

La Declaración de Independencia de los EE.UU. de América, 300.

Y la legislación en Europa para regular dónde y cuándo se puede fumar, 24.942.

Debajo en letra pequeña se podía leer «la obsesión por reglamentar hasta los detalles más mínimos de la vida de la gente puede conducir a la violación de las libertades personales. Y empezar a violar las libertades personales es fácil. Lo difícil es parar. «17.000 empleados europeos al servicio de 97 millones de fumadores en Europa». Philip Morris Corporate Affairs Europe. Bruselas (Bélgica).

Este ingenioso anuncio contiene tres importantes mensajes. El primero tiene por objeto crear la desconfianza entre la población sobre la veracidad de las campañas antitabaco. Si mensajes tan importantes como los enumerados en el anuncio pueden concretarse en tan pocas palabras, no parece lógico que se precisen tantas para limitar el uso del tabaco. El segundo mensaje es político y advierte que la vía de las prohibiciones es la mejor manera de acabar con la democracia, y el tercero es económico, se están poniendo en peligro 17.000 puestos de trabajo.

En los últimos tiempos las tabaqueras han apostado por un nuevo sistema de propaganda, el Internet. A falta de una reglamentación y dada la universalidad del medio, es el sistema ideal para llegar a los jóvenes.

Pero la industria tabaquera sabe que tiene perdido el contencioso con los no fumadores, precisamente por el grave problema de los fumadores pasivos. A tal extremo que la política actual de esta industria es la de diversificar su actividad para ir abandonando lentamente la producción de labores del tabaco.

Por ejemplo, la más importante industria tabaquera europea, la empresa franco-española Altadis (que engloba a la antigua Tabacalera, S.A.) se ha convertido en un especialista en el campo de la distribución y logística, al extremo que en el año 2001 el negocio de logística facturó 601 millones de euros, lo que representa el 20 % del total del negocio.

Philip Morris ha cambiado de denominación: actualmente se llama Altria, en un intento de lavar la imagen y poder derivar hacia el mercado de la alimentación. En estos momentos Kraft Foods, cervezas Miller y otras muchas marcas muy conocidas han pasado a ser filiales de Altria, es decir, han sido compradas por la anrigua Philip Morris.

Paralelamente intentan desplazar la discusión a otros ámbitos distintos al de la salud y subrayan la importancia de esta industria: como fuente generadora de un gran número de puestos de trabajos y como productora de importantes beneficios para los Estados por los cuantiosos impuestos que gravan al tabaco. En la Unión Europea actualmente son el 72,02 % del valor de venta al público.

Podemos concluir con dos ideas fundamentales. Primera, la industria tabaquera ya da por perdida la batalla, por culpa de los fumadores pasivos; buena prueba es que han empezado a diversificar su actividad, hecho impensable hace tan sólo una década, y segunda, pretender defender el uso de un producto que ocasiona más de 4 millones de muertes al año, sea legal o no su propaganda; en cualquier caso, será siempre inmoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. SPITZER, W.O.; LAURENCE, V.; DALES, R.; HILL, G.; ARCHER, M.C., et al.: «Links between pasive smoking and disease: a best evidence synthesis. A report of the working om Pasive Smoking». *Clin Invest Med* 1990, 13, 17-42.
2. HAGLUND, B.; CNATTINGUIS, S.: «Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome. A population based study». *Am J Public Health*, 1990, 80, 29-32.
3. FLÓREZ MARTÍN, S.: «Tabaquismo pasivo, ¿qué podemos hacer?». *Prev Tab* 2001, 3, 4, 205-206.
4. *Four report of the Independent Scientific. Committee on Smoking and Health*. Londres. HMSD, 1998.
5. DEBORAH, E.; BARNES, M.P.H.; LISA, A.; BERO, Ph. D.: «Why Review Articles on the Health Effects of Passive Smoking Different Conclusions». *JAMA*, 1998, 279, 1566-1570.
6. *ABC* 15-06-2000, p. 32.
7. WARNES, K.E.; GOLDENTIAR, L.M.; MCLAUGHLIN, C.G.: «Cigarette asdvertising and magazine coverage of the hazars of smoking: a stadistical analysis». *N Rngl J Med* 1992, 326, 305-309.
8. AMOS, A.; SACOBSON, B.; WHITE, P.: «Cigarette advertising and civerage of smoking and healtg British women's magazine». *Lancet* 1991, 37, 93-96.
9. EUROSTAT. Servicio Estadístico de la Comisión Europea.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso-Fernández

Después de felicitar al profesor Luis Corporales, se muestra muy complacido por la atención prestada al comportamiento de Winston Churchill, el héroe/mesías de la Europa del siglo xx. Sería una pregunta impertinente si el eximio político británico fue quien fue gracias a su afición a la comida, a la bebida y al cigarro puro o a pesar de ello, si bien se puede anticipar que esos hábitos encajaban a la perfección en su personalidad.

Como interesado en esta temática me agradecería precisar el concepto de adicción *versus* dependencia. La adicción es un fenómeno global y primario, referido a la organización de la persona en torno al objeto adictivo. Su matriz es la relación absorbente con el objeto autoritario. Por el contrario, la dependencia es un fenómeno puntual y secundario: puntual, porque se vincula a la aparición del síndrome de abstinencia, cuajado en síntomas físicos y psíquicos; y secundario, porque casi siempre se deriva de la adicción.

La mayor parte de las adicciones a drogas químicas se complican con la aparición de la dependencia, pero no todas, así la cocaína; y por su parte hay adicciones sociales como Internet que suelen complicarse con dependencia.

Pues bien: mientras los fumadores habituales sufren en su mayor parte de la adicción complicada con dependencia, los fumadores pasivos siempre están libres de adicción, pero una minoría de ellos pueden contraer una dependencia, en este caso primaria. Es muy curioso cómo muchos fumadores pasivos muestran (mostremos porque yo soy ex fumador) una actitud intolerante y hostil hacia el tabaco. Eso ocurre siempre con los «conversos» de toda ralea (políticos, religiosos, drogas): intolerancia fanática contra el ideal o la droga abandonada.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Dr. Corporales por el contenido de su conferencia, por ser materia de interés permanente, por su extensión, y por las circunstancias que se dan actualmente para tratar este problema.

En efecto, durante mucho tiempo no se daba el significado adecuado a los efectos nocivos del tabaquismo. Fue necesario que llegara el periodo de aplicación de la estadística al campo de la Medicina para poder conocer y medir las consecuencias de esta drogodependencia. Conocida ésta, se plantea el problema de abordar el problema actual, que puede hacerse, en general, con una colaboración social e individual evidente al aceptarse por todos la acción nociva del conjunto de tabaco. A partir de ese momento comienzan a surgir normas legales limitando el consumo de tabaco, normas que cada vez tratan de afectar mayor número de situaciones. En esta fase nos encontramos actualmente y no es fácil progresar dadas las circunstancias y dificultades que ha expuesto el Dr. Corporales.

Otra vía para abordar el problema sería aplicar las normas del derecho común en relación con los daños originados por el tabaco. En concreto, el problema se centra en responsabilizar a las empresas fabricantes del daño individual generado por su consumo. El problema estriba en las dificultades existentes para establecer la relación causa-efecto entre consumo de tabaco y la aparición de determinados procesos patológicos (tumores, EPOC, etc). Todos admiten que esta relación es cierta en términos estadísticos pero ello es insuficiente para aplicarlos con efectos legales en un caso concreto, dado que se trata siempre de afecciones que pueden presentarse también en personas no fumadoras. Debido a ello son excepcionales las condenas en estos casos por parte de los tribunales. Ante la importancia de este problema yo le pregunto al conferenciante:

¿Qué vías y métodos podemos seguir para establecer la relación causa-efecto en el caso que nos ocupa?

Prof. Segovia Arana

Sorprenden las distintas respuestas de la sociedad moderna frente a los peligros colectivos. La nocividad del tabaco está perfectamente demostrada y no hay ninguna duda desde el punto de vista médico de su gran peligrosidad para la salud. Sin embargo, no se deja de fumar y las industrias relacionadas con el tabaco siguen obteniendo grandes ganancias. Por el contrario, basta que se apunte un problema como el de los priones en la reciente epidemia de las «vacas locas» en Inglaterra, que en España no produjo ningún caso, para que

la gente dejara de comer carne de vaca y se produjera una grave crisis económica que tardó varios meses en recuperarse. Hemos oído una exposición muy clara, desde el punto de vista médico, social y económico de lo que el hábito del tabaco puede producir, pero dudo que los fumadores que han escuchado hoy esta excelente presentación se sientan inquietados por los argumentos que se han expuesto.

Quisiera preguntar también a nuestro conferenciante si en la adicción al tabaco, además de la dependencia química a las distintas sustancias contenidas en el humo del tabaco no hay también un componente conductual de secuencias automáticas, enraizadas en la personalidad de cada individuo que cuesta mucho trabajo y a veces es imposible, desarticular y suprimir.

Dr. Valtueña Borque

Muchas gracias, Sr. Presidente.

Deseo sumarme a las felicitaciones que ya se han hecho anteriormente a la mía respecto a la actualidad e interés del tema que ha tratado el Prof. Corporales en su Conferencia.

Yo quisiera saber, aprovechando los conocimientos del Prof. Corporales sobre el tema, cual es la conducta a adoptar cuando personas, como yo mismo, que luego de varias generaciones de no fumadores, y deseo subrayar lo de varias generaciones (por lo menos tres, que yo sepa en mi caso), para que quienes no hayan padecido nuestras circunstancias de fumadores pasivos no nos califiquen de exagerados «conversos» e incluso hostiles contra los fumadores; quisiera saber, digo, cuál estima que es la conducta más correcta a adoptar para prevenir, como persona sociable que debe acudir a lugares públicos o privados donde se fuma, o que incluso recibe en su casa a gente, amigos y hasta a familiares que da la penosa impresión de que como obsesionados por estar en casa de no fumadores y de sus hijos y nietos que tampoco fuman, tratan y logran con suma facilidad dejar impregnados todos los sitios por donde pasan, no digamos ceniceros repletos de malolientes colillas, por él que a mí se me antoja nauseabundo olor a tabaco, para que como mínimo pidan permiso para fumar al lado de un no fumador, o de los menores que le acompañan.

A este respecto no son pocos los que luego de haber visto el malestar de los que no fumamos al lado de los que sí lo hacen, con

una sonrisa burlona hacen chistes y cuentan, especialmente a los niños, anécdotas de lo bueno que es fumar para no engordar, para los nervios, para estudiar, etc.

No deseo entrar en la polémica entre la relación de cáncer broncopulmonar y hábito de fumar, entre otras cosas porque poco podría decir después de escuchar al Prof. Corporales.

Únicamente deseo referirme a la falta de formación educativa personal y falta de buen gusto y buenas maneras que se da muestras al fumar repetidamente a escasos centímetros del que bien se conoce no es fumador, y de niños, pues ello implica la obligación de ducharse en cuanto ha desaparecido el fumador, luego de dejar las ventanas abiertas de par en par el resto del día o durante toda la noche, haga frío o calor, y la ropa que se lleva puesta durante tres o cuatro días a la intemperie para que pierda su, según mi modesto criterio, pestífero olor que en las epidemias, y el fumar no deja de serlo, como ha dicho el Prof. Alonso Fernández, se quemaba la «pestilente ropa de los enfermos». ¡Lástima que la economía no permita hacerlo con la mía o la de los que de mí dependen luego de estar con fumadores! Y como yo muchos otros.

Pero en todo caso y concretando mi pregunta, ¿hacen los poderes públicos algo para que la gente fumadora se eduque en el trastorno sensorial, educacional, agresivo en todo caso a la mismidad personal, que produce su conducta a los que no fumamos?

No he tenido ocasión de leer el manifiesto de Milwaukee, citado en esta conferencia. Pero me voy a permitir relatar tres observaciones, sin que por ello me considere muy viajado, pues cualquiera de los asistentes puede dar fe de ello si ha coincidido con mis circunstancias, más que suficientes para deducir qué *si que ya se hace algo fuera de España en defensa de los que no fumamos* y tenemos raras posibilidades de producir el gasto sanitario que nos ha desmenuzado el Prof. Corporales y que los que no fumamos también debemos contribuir en pagar. Todas ellas debo especificar se desarrollaron en un viaje que hice todavía no pasado un año.

Aeropuerto de Zürich, uno de los de más tránsito de todo el mundo. Cinco comedores en sus tres pisos. Sólo en uno de ellos, por cierto el más barato, estaba permitido fumar, en cuatro mesas bien aisladas del resto. El área de fumadores, de los miles de metros cuadrados del aeropuerto, se limita a unos 100 metros cuadrados, sin que esté señalizada. Hay que encontrarla.

Estaciones de «vaporetos» de Venecia en pleno invierno con

varios grados bajo cero, que como es bien sabido están abiertas en toda su lateralidad para que atraquen; grandes letreros de «Prohibido terminantemente fumar».

Plaza Roja de Moscú, gran espacio abierto al aire libre, donde guardias ostentosamente uniformados obligan a apagar los cigarrillos para no estropear los monumentos que allí guardan, como la Catedral de San Basilio o la tumba de Lenin.

Espacios públicos en que las autoridades sanitarias comienzan por prohibir fumar como primera medida para sensibilizar al público de los inconvenientes de fumar, y proteger al no fumador y a la tumba de Lenin.

¿Y en España? ¿Qué hacen las autoridades sanitarias en España para que se nos trate tan despectivamente a los que nunca hemos fumado y a nuestros menores, con el enorme potencial mimético que tienen se les ofrezca tabaco por los medios visuales del cine y la televisión, y encima se nos tilde de antidemócratas? ¿Es que no puede haber medidas educativas o suficientemente persuasivas para que amigos y familiares se sensibilicen de que fumar en casa de un no fumador, e incluso en un lugar público, es un signo de total y completa falta de sensibilidad? Si se consideran de pésima educación los regultos y las ventosidades en público, ¿por qué el fumar ha llegado a tomarse como un rasgo distintivo de elegancia y afeblidad con el que se tratan de destruir barreras de comunicación social? ¿Es ésa la forma más idónea de hacer amistades? Todas las facilidades que se dan a los fumadores para que dejen de serlo, se basan en los inconvenientes de los que nunca hemos fumado. Parece como si los papeles estuviesen cambiados en la sociedad en la que vivimos los españoles no fumadores.

Todavía es mucho lo que podría hablar sobre el tema, pero creo que por el momento es suficiente, como comentario a la intervención del Dr. Corporales. *Pero deseo dejar constancia de que sólo quiero defenderme a mí y a los menores que de mí dependen, en primer lugar y por extensión a todos ellos, y que con mi intervención no tengo el menor deseo de atacar a nadie. ¿O es que tendremos, los que no fumamos, que comenzar a fumar y enseñar a fumar a nuestros nietos para que se nos preste atención?*

Muchas gracias por su intervención.

Prof. Rey Calero

Quiero felicitar al Prof. Corporales por haber desarrollado con especial maestría este tema sobre el Tabaquismo tan de actualidad y en el que la OMS demanda «políticas activas y responsables» como las prohibiciones de publicidad y campañas de sensibilización, para evitar que el número de muertes se doble en veinte años, como indica la directora general Gro Harlem Brunstal.

El tabaco constituye en nuestros países la mayor causa de mortalidad prevenible. Las enfermedades relacionadas con el tabaco, como expuso la XXIII Asamblea de la O.M.S. son una causa de incapacidad y muerte en los países desarrollados, de modo que su control prolongaría la vida más que cualquier otra causa. Cada año se estima que 4,9 M de personas mueren por este riesgo (70 % en los países en desarrollo), es decir una persona muere cada 9" en el planeta, 560 personas/hora, 1.400 personas/día. La expectativa de vida se reduce en una media de ocho años en los fumadores de 2 paquetes diarios, por lo que cada cigarrillo disminuiría unos 5,5 minutos de vida.

El tabaco constituye una verdadera pandemia, con la cadena epidemiológica de la historia natural de la enfermedad, en que el agente etiológico es el cigarrillo, el medio ambiente propicia su difusión, por lo que es importante incrementar espacios libres de humos, y el *huésped*, sometido a la adicción. La personalidad A (de Friedman y Rosenman) en que la prisa, la competitividad y la agresión facilitan un estado de tensión, que les hace recurrir al tabaco, junto con otras motivaciones sociales y personales, facilitadas por la propaganda.

La nicotina, como alcaloide neuroactivo, tiene un efecto a los 7 segundos sobre el SNC (es cinco veces más activa que la heroína), provoca una descarga de Dopamina y otros neuropéptidos en el circuito reforzador límbico, en el *nucleus accumbens*, responsable de la conducta adictiva, actuando en las áreas del placer y la motivación. Es, pues, responsable de la dependencia física, y de los fenómenos asociados de tolerancia y habituación.

Cada año se pretende con una especial propaganda dirigida a los adolescentes incrementar el número de susceptibles, utilizando una falacia de mensajes, como la independencia, la liberación, la desinhibición, la introducción a la vida adulta, la sociabilidad, y patrocinando actividades deportivas y culturales con especial capacidad atractiva para este público.

El entorno es, pues, muy importante, en un estudio realizado en jóvenes fumadores, con edad de comienzo de 13,4 años, encontramos que el 46 % fumaba el padre, el 27 % la madre, en el 48 % algunos profesores, el 30 % de los hermanos, el 80 % de los amigos. Es de destacar en el análisis multivariante el impacto de la madre (OR 1,2) y los amigos (OR 2,17), así como estado de ánimo negativo (OR 1,32), eran determinantes. Los educadores tienen una especial responsabilidad junto con los padres al dar ejemplo, pues los jóvenes a esta edad son rebeldes pero imitan. La influencia de la tríada, situación social, ambiente cultural y características personales son importantes, como predictores del uso del tabaco con sus niveles de influencias, próximo, distal y último.

El tabaquismo en la población adulta española es de un 34 % (48 % en V., 25 % en M.), pero cada día se incrementa más la población femenina fumadora, de modo que en la población joven son más las chicas que los chicos. Se puede estimar que en nuestro país produce el tabaco el 16 % de todas las muertes. Ha subido de 46.226 muertes por el tabaco estimadas en 1992 a 55.613 en 1998. El 92 % en varones, el 7,5 % en mujeres (1/4 de las muertes en V., 1/40 en M. se atribuyen al tabaquismo). El cáncer de pulmón es la primera causa en varones, y es ya la segunda en mujeres. 2/3 fueron muertes por cáncer de pulmón (90 %), EPOC (80-90 %), cardiopatía isquémica (30 %) y enfermedad cerebrovascular, otros cáncer de boca, laringe, páncreas, vejiga (30 %), así como incrementa el riesgo de artritis reumática en el hombre. Hay fórmulas para predecir el riesgo de cáncer, considerando el número de cigarrillos fumados por el tiempo y desde cuando dejaron de fumar (Estudio ARET). Debiendo, además, considerarse como un fenómeno adictivo.

De 16 a 24 años fuman el 39,7 %, de 25 a 44 el 52,3 %, de 45 a 64 el 27,5 %, > 65 el 11,6 %, > 75 años el 7 % son fumadores. La salud subjetiva predictor independiente de la mortalidad, morbilidad y discapacidad también tiene una clara repercusión, incluso en los jóvenes fumadores confiesan peor salud subjetiva aún en ausencia de enfermedad.

En los varones ex fumadores la frecuencia de salud subóptima disminuye con el tiempo de cesación tabáquica, acercándose a los no fumadores después de 11 años de haber dejado el hábito de fumar.

En EE.UU. son 440.000 las defunciones estimadas. A pesar de los impuestos que gravan su venta, le cuesta 7,2 \$ por cada paquete vendido en gastos sólo de atención médica. En este aspecto es im-

portante señalar que la elasticidad del precio ser cifra en $-1,2$, sobre todo para los adolescentes, con lo que el encarecimiento de su venta reduce estos consumidores jóvenes, aparte de la prohibición efectiva de su adquisición antes de los 18 años.

Así pues son eficaces: *medidas de tipo normativo*, y la *eliminación de la promoción* del tabaco, crear *entornos libres de humo* que evite el fumador pasivo, como un derecho más a vivir en un ambiente libre de tóxicos. Insistir en una *adecuada promoción* de la Salud en los Centros docentes, y mensajes convincentes en los medios de comunicación.

En la regulación de la U.E. a partir del 2003 se prohíben los términos «light», suave o bajo contenido en alquitrán. Para el 2004 cada cigarrillo no tendrá más de 10 mg de alquitrán, 1 mg de nicotina y producir 10 mg de CO, limitándose las sustancias agregadas al tabaco, con la regulación del etiquetado. Las medidas a adoptar exigen a los Gobiernos la fuerza y voluntad política para actuar en este sentido y evitar que el consumidor se convierta en un adicto para toda la vida. En este esfuerzo la OMS ha establecido un Comité consultivo Científico sobre la Regulación de los Productos del Tabaco. Se demandan «políticas activas» contra el tabaquismo, pues el hecho de que el tabaco sea legal, no significa que no deba ser regulado.

El educar a todos los educadores y profesionales sanitarios en la Promoción de la Salud, y en la Cultura sobre la detección de los Factores de Riesgo, es una tarea difícil, pero «sólo lo difícil es estimulante» (Lezama de Lima), pero imprescindible y actuar con políticas «activas» y responsables. Muchas gracias por su excelente comunicación.

Prof. Rubia Vila

Quisiera felicitar al Prof. Corporales por su interesante conferencia. Al final de ella ha hecho una afirmación tajante: el tabaco mata a 4.900.000 personas al año. ¿Realmente se puede establecer una relación causa-efecto entre el tabaco y la muerte del paciente? ¿No se cae en lo que en filosofía se llama «*post hoc, ergo propter hoc*»? Como ha apuntado el Prof. Moya, la demostración de esa relación es imposible, pues habría que saber qué ocurre con los pacientes fumadores que mueren de cáncer si no hubieran fumado. Como eso no es posible, repito la pregunta: ¿Se puede establecer esa relación causa-efecto?

Prof. Escudero Fernández

Me uno a las felicitaciones que se le han hecho al Dr. Corporales, al que no sé si recuerda que conocí en época vallisoletana en su Facultad de Medicina, por traer este tema tan interesante a la Academia y muy brevemente quiero hacer unas consideraciones como obstetra.

Como muy bien ha dicho el Dr. Corporales, los efectos del tabaco, por sus componentes de nicotina, monóxido de carbono, ácido cianhídrico y alquitrán, son nocivos para la embarazada y para el feto produciendo al disminuir el flujo sanguíneo en el espacio intervelloso una mayor incidencia de abortos, de partos pretérmino con fetos prematuros, abrupcios, así como aumento de la frecuencia de muerte súbita del lactante en las mujeres que fuman al dar de mamar.

Sin embargo, está suficientemente comprobado que en las mujeres fumadoras disminuye la frecuencia de gestosis o toxemias de embarazo, lo cual no quiere decir que este efecto, que puede ser beneficioso, justifique el fumar, ya que acarrea muchos más inconvenientes como es bien sabido y ha sido puesto de manifiesto por el Dr. Corporales.

Hay muchos estudios sobre la acción nociva del tabaco, destaca por su seriedad y gran estadística el realizado por Ontario y Cardiff. En España Prada, en estudios relativamente recientes, estima que la tasa de fumadoras embarazadas es del 32-34 %, lo cual quiere decir que una de cada tres gestantes se expone a los efectos nocivos del tabaco, tanto ella como su hijo, y ello a pesar de las campañas de los sucesivos Ministerios de Sanidad, que vienen recomendando que se deje de fumar y que se aproveche la circunstancia del embarazo para ello.

Muchas gracias y reitero mi felicitación.

Prof. Durán Sacristán

Con gran placer me levanto para felicitar a mi gran amigo, Prof. Corporales, a quien conozco de la Universidad de Valladolid hace muchos años y le admiro desde entonces.

Estoy conforme con su posición frente al tabaco y la posición de tantos Académicos que han intervenido en esta presentación, pero quisiera relajar un poco la pasión anti-tabaco y actuar como abo-

gado del diablo para decir que este problema también hay que tratarle con prudencia porque, por ejemplo, los enfermos de tromboangitis o enfermedad de Buerger que pierden los miembros por necrosis, aparte de ser fumadores muchos de ellos, hay también influencia genética con infinidad de factores que potencian los fracasos vasculares cuya etiología cada vez se ve más asistida de causas responsables con respuestas antígeno-anticuerpo que se publican sin cesar en bibliografías de zonas donde esta enfermedad es más frecuente.

Con todo, creo que Corporales ha hecho gala, una vez más, de sus conocimientos y su manera perfecta de enseñar.

Prof. Espinós Pérez

Como acabamos de ver, son muchas las intervenciones que se han producido, de Académicos de esta Real Academia Nacional de Medicina. Quiero levantarme para felicitar al Prof. Corporales por esta interesantísima, y al mismo tiempo informadísima, comunicación que nos ha presentado sobre el tema médico-social del tabaco. Ha quedado muy claro que tiene un profundo conocimiento del tema, en todas sus vertientes.

A mí me ha sorprendido, y le pregunto si, como ha señalado durante su exposición, el 25 % de los fumadores pasivos tienen cáncer de pulmón. Esta cifra no la conocía y me ha parecido, y me sigue pareciendo, muy elevada. ¿En estos casos qué se entiende por fumador pasivo?

Por otro lado, quiero subrayar, porque me parece interesante y era una pregunta también que quería hacerle, el interés que pueda tener en el futuro, para un conocimiento mayor a la adicción al tabaco, un estudio genético de los fumadores y de los no fumadores, así como de aquellos que sufren consecuencias severas por el tabaco y otras que no las sufren, tal como ha señalado el Prof. Segovia de Arana.

Es evidente que muchas de las acciones coercitivas frente a los fumadores que se han tomado, y se siguen tomando, para conseguir que dejen de fumar están conduciendo a resultados, por el momento, no muy satisfactorios. Yo siempre he pensado que es de gran interés la educación de la población y concretamente de la población escolar y adolescente. Como acaba de señalar el Prof. Pedro

García Sánchez, los hijos pueden tener, y realmente la tienen, una influencia en el ámbito familiar.

Hace años, cuando yo era Presidente del Comité Técnico Nacional de la Asociación Española Contra el Cáncer, se tenía gran interés, porque habían sido normas dictadas desde Europa por la Comunidad Económica Europea —entonces constituida solamente por doce países— para realizar campañas de educación en las escuelas para que los niños no adquiriesen el hábito del tabaco y conocieran perfectamente los efectos nocivos y así poder trasladar estas ideas a su ámbito familiar. Bien es cierto que se montaron una serie de conferencias, se escribieron pequeños libros —folletos— sobre el tema, pero la impresión que tuvimos entonces, y que tengo ahora, es que no ha dado resultado. Pienso que posiblemente esto fue así porque el planteamiento o realización no fue adecuado.

Yo por esto le pregunto: ¿sería útil emplear técnicas de propaganda y formación, como las que se utilizan para favorecer el hábito del tabaco, que fueran aplicadas para la educación en el medio escolar, así como también en el grupo de adolescentes que llegan a la Universidad? Yo estoy convencido que si esto se hiciese adecuadamente se obtendrían beneficios con independencia, claro está, de las medidas coercitivas que estamos viendo en la actualidad y sobre las cuales no quiero opinar.

Le felicito nuevamente por su interesantísima comunicación.

VISIÓN ACTUAL DE LA GLÁNDULA PINEAL

THE PINEAL GLAND TODAY

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA RECIO PASCUAL

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Valladolid

Resumen

Los conocimientos de la glándula pineal, como los de otras estructuras biológicas, han pasado de especulaciones a disponer de información concreta. Se han sugerido numerosas funciones de la pineal en los últimos años basadas en observaciones anatómicas, fisiológicas o estudios bioquímicos. En esta conferencia se estudia la glándula pineal, antes y después del afortunado descubrimiento de la melatonina por Lerner en 1958. Se ha demostrado recientemente que la melatonina tiene altas propiedades antioxidantes. La adriamicina, un antibiótico del grupo de las antraciclínicas usado en tratamientos quimioterápicos, provoca la liberación de radicales libres. Nosotros hemos estudiado en ratas el efecto protector de la melatonina frente a la toxicidad de la adriamicina. Nuestros resultados demuestran que los daños oxidativos inducidos por el antitumoral adriamicina, pueden ser reducidos por inyección de melatonina a dosis farmacológicas bajas.

Abstract

Knowledge of the pineal, like that of other biological structures, has progressed from speculative to concrete information. A number of general roles have been suggested for the pineal gland over the years based on anatomical observations, studies of function and studies of biochemistry. We study the knowledges about the pineal before and after the successfully discovery of the melatonin by Lerner in 1958. Melatonin has recently been shown to have high antioxidative propies. Adriamycin, an antracyclinic antibiotic frequently used in quimiotepcutic treatments is highly toxic; it inhibits protein synthesis and provokes prooxidant effects., We tested the

protective effects of melatonin against adriamycin toxicity in the rat. Our results demonstrate that oxidative damage induced by the antitumor drug, adriamycin, can be reduced by low pharmacological doses of melatonin.

Los conocimientos sobre la glándula pineal, como ha ocurrido en otras estructuras biológicas, han pasado de las especulaciones a tener una información concreta.

Se facilitaron estos estudios por el interés y las aportaciones científicas que ocurrieron a partir de la segunda mitad del siglo xx.

Los progresos fueron debidos a la imaginación de los científicos quienes dedicaron su vida profesional al estudio de la pineal. Al mismo tiempo había un obstáculo conceptual para comprender la función pineal y era que la glándula se la veía como resto vestigial de la evolución, una estructura falta de funciones.

La glándula pineal es una estructura medial impar de forma de cono ligeramente aplastada, situada en la comisura posterior ocupando una depresión por encima de los corpúsculos cuádrigéminos, pesa 100 a 200 mg., longitud 8 mm y permanece unida, a través del tallo pineal, al techo del 3er. ventrículo.

La pineal, como veremos más adelante, pone en contacto el medio celular con las variaciones de luz en el medio externo, fotoperiodo, actuando sobre los sistemas reguladores del cuerpo, nervioso y endocrino, por lo que hoy día se considera a la glándula pineal como un integrador neuroendocrino.

Existen dos núcleos principales de investigación en glándula pineal, entre otros, uno en Norteamérica en San Antonio de Texas dirigido por el profesor Russell Reiter y otro dirigido por la doctora Josephine Arent en la Universidad de Surrey, Inglaterra.

El misterio de la glándula pineal se asemeja al del timo, pues a pesar de conocerse hace muchos años los detalles anatómicos de ambos órganos, su papel fisiológico ha permanecido oscuro hasta hace poco tiempo. Con todo, el interés por estas estructuras ha sido siempre grande.

El nacimiento de la endocrinología se cifra en 1902, cuando Bayliss y Starling descubrieron la hormona secretina en extractos de duodeno, demostrando su actuación en la regulación de la secreción pancreática. Pues bien, este descubrimiento científico sirvió para el desarrollo del estudio de las glándulas de secreción interna, pero la etapa de conocimiento científico de la pineal no comienza hasta la segunda mitad del siglo xx, como ya se ha indicado.

La descripción escrita mas antigua de la glándula pineal es la de Galeno, que haciendo referencia a Herófilus describió la pineal como la válvula que regulaba el flujo del pneuma o espíritu desde el 3.^{er} al 4.^o ventrículo. El pneuma deriva del aire y se transforma en pneuma psiche o *spiritus animalis* en el sistema ventricular cerebral. Galeno consideraba a la pineal una glándula, aunque en aquellos tiempos esto significaba un órgano que llenaba huecos entre los vasos sanguíneos y los soportaba. Las primeras descripciones de la pineal datan de Vesalio, en el siglo XVI, aunque éste aun consideraba que el *spiritus animalis* se encontraba en los ventrículos cerebrales.

El más famoso de los textos antiguos es el del filósofo y matemático francés René Descartes que en 1662 consideraba que la pineal controlaba el flujo del espíritu animal por movimientos a través de nervios motores, y de esta manera influenciaba también los movimientos generales del cuerpo. Él pensó que los estímulos para la función pineal procedían de impulsos visuales de la retina, esto último es de notable perspicacia, tan efectiva que es cierto hoy. Es conocido atribuir a Descartes el concepto que la pineal era «el asiento del alma», al no conocerse de ella otras funciones, aunque quizá esta idea sea probablemente de Herófilus.

Estas antiguas teorías sobre la pineal persistieron durante muchos siglos las que pueden haber sido un poco las causantes del lento progreso en las primeras investigaciones tratando a la pineal de estructura misteriosa y no de un modo suficientemente científico.

Ahlborn (1884) fue el primero en señalar la notable semejanza de la pineal de mamíferos y aves con el órgano parietal de algunos vertebrados inferiores como los lagartos.

En algunos lagartos, además de la pineal, tienen otra estructura parapineal a partir de un proceso de evaginación de la parte pineal, situado muy superficial, justo por debajo de la epidermis de la cabeza, órgano con cristalino y retina, llamado ojo parietal o tercer ojo. Esta crucial observación dirigió el interés, en este siglo, hacia el estudio de la evolución filogenética del órgano pineal de los vertebrados y se concluyó que el órgano fotosensorial de vertebrados inferiores evolucionaría hacia la pineal secretora de mamíferos. Esto ha sido corroborado por la moderna anatomía comparada y afianza el conocimiento sobre la influencia de la luz en este órgano secretor ya sea directa o indirectamente.

Las más antiguas experiencias de carácter funcional sobre glándula pineal fueron las de Heubner (1898) y Marburg (1907) ya en épocas del nacimiento de la endocrinología como ciencia, que observaron que las niñas con tumores pineales parenquimatosos con hipersecreción de la glándula, presentaban un retraso significativo en la aparición de la menarquia y por el contrario niños con pinealomas destructivos podían experimentar un desarrollo sexual precoz, lo que es concordante con el concepto actual que la melatonina es inhibidora del desarrollo sexual.

De toda la historia de los conocimientos sobre glándula pineal, la etapa más importante y que marca el nacimiento científico de su estudio, fue el descubrimiento de la principal hormona pineal, la melatonina, por el profesor de dermatología de la Universidad de Yale, Aaron B. Lerner, en 1958, y en 1959 la determinación de su estructura indólica y su capacidad blanqueante de la piel de la rana *pipiens*. Utilizaron más de 250.000 pineales de oveja para purificación.

Lerner buscaba el factor blanqueante de los anfibios e inicialmente pensó en llamar a la secreción de la pineal «Yalin» en recuerdo de su universidad. Más tarde reflexionó y le puso el nombre de melatonina por ser tónica, activa en la concentración en un punto de la melanina de los melanocitos de la dermis de la piel de la rana que utilizaron. La melatonina no ejerce ningún efecto sobre los melanocitos humanos. El efecto blanqueador es contrario al efecto pigmentario dispersante de la melanina, propio de la hormona melanocitoestimulante hipofisaria de los animales o del ACTH como ocurre en el Addison. De esta forma en las ranas, la pigmentación queda afectada en direcciones opuestas, por la pineal y por la hipófisis.

El tubo neural de los vertebrados muestra potencialidad para formar estructuras fotoreceptoras, así, tras el proceso de cefalización esta posibilidad se reduce a la región diencefálica, la cual sufre evaginaciones en distintas zonas a nivel ventral, lateral y dorsal, originando respectivamente la neurohipófisis y el saco vascular los ojos laterales y los mediales que constituyen el complejo pineal.

Por tanto, la pineal surge en el desarrollo como una evaginación vesicular del techo del diencefalo, en la región epitalámica. La pineal es más constante en la escala evolutiva de los vertebrados, apareciendo desde los peces hasta los mamíferos.

Su estructura y composición celular, pinealocitos, atiende a dos modelos funcionales; Glándula sensorial fotoreceptora y glándula

secretora. Estos modelos alternan en el proceso evolutivo considerándose que la función fotorreceptora precede a la exclusivamente secretora. Los órganos fotorreceptores se observan en teleosteos, anfibios, reptiles y menos desarrollados en aves, donde se habla de fotorreceptores modificados. En los mamíferos faltan totalmente los elementos fotorreceptores, si bien sus elementos transductores pueden considerarse derivados de aquéllos.

El flujo sanguíneo pineal es muy elevado (4ml./min./gr.) sólo superado por el riñón, dicho riego procede de las arterias coronarias posteriores, La pineal humana está fuera de la barrera hematoencefálica y los productos de secreción pineal, junto con la sangre venosa se vierten a las venas cerebrales internas y también posiblemente directamente desde los pinealocitos al líquido cefalorraquídeo que les rodea.

La glándula pineal en mamíferos, como se ha indicado, no es fotorreceptora, sin embargo su inervación la relaciona estrechamente con la función fotosensorial. Las vías aferentes que contactan con la pineal proceden de las fibras simpáticas adrenérgicas postganglionales cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglio cervical superior. Las fibras siguen el curso de los vasos sanguíneos y terminan en el espacio perivascular pineal con más o menos contactos sinápticos con los pinealocitos y el neurotransmisor difunde a través de este espacio hasta alcanzar las células diana. Vías neurales conectan la pineal, vía ganglio cervical superior y núcleo supraquiasmático hipotalámico a la retina. Así pues se puede considerar que la pineal es parte de las vías visuales y así convertir la información lumínica en secreción hormonal.

El neurotransmisor es la noradrenalina, pero el tipo de receptor adrenérgico varía con las especies y así, la noradrenalina es estimulante en mamíferos e inhibidora en aves. La luz hiperpolariza la membrana pineal; en la oscuridad ocurre la despolarización y como consecuencia de ello se producen una serie de reacciones en cascada que conducen a la producción rítmica de las hormonas pineales.

Aunque la principal hormona es la melatonina, también sintetiza otros indoles (como 5-hidroxi-indol-3-acético, 5-hidroxi-triptofol o 5-metoxi-triptofol) y péptidos como VIP, sustancia P, peptido histidina-leucina etc.

La melatonina es un indol análogo al aminoácido cíclico triptófano; de ahí que su síntesis parte de este aminoácido presente en

sangre y mediante cuatro reacciones enzimáticas, dos para llegar a serotonina y otras dos para alcanzar la melatonina. La enzima Serotonin-N-acetil-transferasa es cíclica activándose en la fase oscura y con baja actividad durante el día, mientras que el último enzima de la síntesis, la Hidroxil indol-O-metil-transferasa no se ha observado cambio de actividad durante el ciclo día/noche y es un enzima que solo se sintetiza en la pineal y es muy parecido al enzima de metilación de adrenalina y noradrenalina (catecol-O-metil-transferasa).

Actualmente es conocido que durante las primeras etapas de la vida la producción de melatonina alcanza sus valores mas altos y es de suponer que este hecho responda a necesidades fisiológicas importantes. Con el transcurso de los años la melatonina va descendiendo paulativamente y, coincidiendo con este descenso, el individuo va a sufrir un deterioro, con enfermedades degenerativas, transtornos inmunológicos, etc.

De todas las acciones sobre los distintos procesos fisiológicos, quizá la acción mas aceptada es el efecto frenador de la glándula pineal sobre la función y desarrollo gonadal estudiado por Reiter hace 30 años. Se está profundizando sobre el mecanismo de acción de la melatonina habiéndose localizado receptores de membrana en diferentes partes del encéfalo, cuyo modo de acción está mediado por segundos mensajeros y además, dado el caracter lipídico de la melatonina, traspasa bien las membranas plasmáticas, penetrando en los diferentes compartimentos celulares habiéndose detectado tambien receptores en las fracciones nucleares.

Al tratarse la pineal de un trasducer neuroendocrino que transforma una señal neural procedente de la retina en una secreción hormonal, es lógico que se haya estudiado su influencia sobre glándulas y tejidos. La literatura es amplísima, habiéndose estudiado su influencia sobre el eje hipotálamo hipofisario, glándulas diana, además de las gónadas ya citadas y otros muchos tejidos,

A pesar del inmenso trabajo de investigación, todavía es prematura la utilización en clínica de la melatonina en tanto no se conozcan bien sus indicaciones precisas y sus dosis adecuadas a cada situación, así como sus contraindicaciones ya que entre otras se desconoce si puede o no modificar la microcirculación cardíaca o cerebral, si disminuye la secreción de calcitonina y hormona paratiroidea o si hace descender la secreción de insulina entre otras. Por ello parece acertada la prohibición de su uso terapéutico en Euro-

pa y quizá sea una temeridad la venta, casi libre, que se realiza en los EE.UU.

De la multitud de efectos que de la pineal han sido estudiados sobre las distintas facetas tanto fisiológicas como fisiopatológicas, como su relación con el sistema inmune, tiroides, termorregulación, psiquiatría, cáncer etc., nos vamos a referir muy brevemente a la respuesta más característica del ciclo luz/oscuridad es decir a los ritmos biológicos, al efecto detoxificador de radicales libres y al efecto protector de las acciones de drogas anticancerosas.

ESTACIONALIDAD Y RITMOS CIRCADIANOS

En los ciclos día/noche la producción de melatonina es alta durante la noche y muy baja en las horas de luz. La función primaria de la melatonina es ser un coordinador de los ritmos biológicos. El rango de periodicidad afectado por la melatonina ha sido plenamente definido, sabiéndose que actúa como un calendario interno para el momento de los acontecimientos estacionales. Ha sido escogida como tratamiento para una gran cantidad de situaciones en las que se producen alteraciones del ritmo biológico natural, tales como trabajadores a turno nocturno, *jet lag* en viajes transoceánicos, trastornos psiquiátricos o alteraciones del sueño.

La mayoría de las especies, incluso humanos, muestran variaciones estacionales en su fisiología y en su comportamiento. El ciclo reproductivo está sincronizado con las condiciones estacionales, denominándose animales fotoperiódicos a aquellos cuyas funciones estacionales están primariamente cronometradas por la longitud del día. El apareamiento ocurre en primavera o verano en hamster, lobos y caballos y en otoño o invierno en ovejas, o cabras, según el período de gestación. En todos los mamíferos fotoperiódicos estudiados hasta la fecha, hay evidencia que la glándula pineal, vía secreción de melatonina, transmite la información de la longitud del día para sincronizar las funciones reproductoras.

Las más estudiadas han sido hamster (activos en día largo) y ovejas (activos en día corto). En condiciones naturales las interacciones entre fotoperíodo y otros factores estacionales tales como temperatura y disponibilidad de alimentos refuerzan los efectos sincronizadores.

DETOXIFICACIÓN DE RADICALES LIBRES Y EFECTO PROTECTOR DE DROGAS ANTICANCEROSAS

La función de la melatonina descubierta mas recientemente ha sido el comportarse como un potente antioxidante natural, con una capacidad antioxidante cinco veces mayor que el glutatión y más efectiva en la eliminación de los radicales libres que la vitamina E.

Ianas en 1991 y Tan en 1993 describieron a la melatonina como un potente antioxidante y neutralizador de los iones hidroxilo, con más efectividad que otros antioxidantes endógenos, capaz de retrasar el envejecimiento de las células y de inhibir la proliferación celular en tumores. Más tarde, varios experimentos confirmaron la propiedad de la melatonina como eliminador de radicales libres y protectora contra el ataque de los mismos. (Reiter 1995, 96 y 97)

El mecanismo consiste en fijación de los radicales hidroxilo, potentes oxidantes, mediante apertura del núcleo indólico y producción de un derivado de la kirurenina. Dado que la melatonina es altamente lipófila y que sus efectos se han observado solamente a concentraciones más altas de las normales para los receptores, es posible que los efectos antioxidantes se realicen con independencia de dichos receptores.

Para comprobar este efecto antioxidante de la melatonina realizamos un trabajo experimental en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de Valladolid que fue publicado recientemente en *Journal Pineal Research*, con la droga antitumoral adriamicina.

La adriamicina o clorhidrato de dextrorubicina, es un antibiótico del grupo de las antraciclinas, pero su uso es limitado por producir efectos tóxicos en numerosos tejidos.

La actividad citotóxica de la adriamicina está parcialmente relacionada con su estructura antraquinónica ya que se convierte en un radical libre de semiquinona por la acción del citocromo P450 reductasa mitocondrial el cual puede reaccionar con oxígeno para producir aniones superóxido y radicales hidroxilo que causan peroxidación de los lípidos de membrana y otros componentes celulares, lo que puede ser el principal factor de su toxicidad.

El trabajo se realizó con ratas macho Wistar de 200 gr. de peso, instaladas en jaulas a temperatura 21-23 °C y bajo un ciclo de iluminación 12h.luz/12h.oscuridad.

Las ratas fueron distribuidas en cuatro grupos, 1) control, 2)

inyectadas con melatonina, 3) inyectadas con adriamicina y 4) inyectadas con melatonina más adriamicina y sacrificadas al día 10. La dosis de melatonina fue de 50 $\mu\text{gr./Kgr.}$, dosis baja para acercarnos en lo posible a las concentraciones fisiológicas, mientras otros autores lo hicieron a 10 mgr./Kgr. , unas doscientas veces mayores. Los tejidos estudiados fueron cerebro, corazón, hígado, intestino delgado, pulmón y riñón.

Se determinó en cada uno de los tejidos grado de peroxidación lipídica, actividad glutatión peroxidasa, glutatión oxidado, reducido, total y relación reducido/total por las técnicas que figuran en la literatura. Todos los datos se trataron estadísticamente por el test de Student-Newman-Keuls.

Cuando los animales fueron tratados con adriamicina (20 mg./kg.) y sus tejidos fueron examinados para peroxidación lipídica se observó un significativo incremento. Por el contrario, con melatonina y con adriamicina se observó una reducción en la peroxidación lipídica en todos los casos, excepto intestino delgado. El resultado del intestino delgado podría interpretarse debido al proceso de renovación del epitelio intestinal que se solapa durante el tiempo que duran las experiencias.

Los resultados en glutatión peroxidasa demostraron una reducción significativa en los animales tratados con adriamicina. Glutatión oxidado, GSSG, sufrió un significativo incremento causado por la adriamicina. La relación GSH/GSSG fue reducida en todos los tejidos tratados con adriamicina. Estos cambios fueron corregidos con el tratamiento con melatonina.

En conclusión, nuestros resultados indican que la adriamicina genera radicales libres en cerebro, corazón, intestino delgado, pulmón y riñón «in vivo» y que dosis farmacológicas más bajas de las utilizadas en otras publicaciones son capaces de neutralizar los efectos tóxicos desencadenados por la adriamicina.

BIBLIOGRAFÍA

- AGAPITO, M.T.; B. HERRERO, M.I. PABLOS, J.L. MIGUEL and J.M. RECIO (1995): «Circadian rhythms of melatonin and serotonin-N-acetyltransferase activity in *Procambarus clarkii*», *Comp.Biochem.Physiol.* 112A 1 179-185.
- ARENT, J. (1994): *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Edit. Chapman and Hall.
- HING-SING YU AND RUSSEL J. REITER (1993): *Melatonin*. Edit. CRC Press.

- IANAS, O.; R. OLNESCU, J. BADESCU (1991): «Melatonin involvement in oxidative stress». *Rom. J. Endocrinol.* 29: 147-153.
- LERNER, A.B.; CASE, J.D.; TAKAHASHI, Y.; LEE, T.H. and MORI, W. (1958): «Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes». *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 2587.
- LERNER, A.B.; CASE, J.D. and HEINZELMAN, R.V. (1959): «The structure of melatonin». *J.Am.Chem.Soc.*, 81, 6084.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, R. GUTIÉRREZ, J.M. RECIO, R.J. REITER, L.R. BARLOW-WALDEN, D. ACUÑA-CASTROVIEJO, A. MELÉNDEZ-PELÁEZ (1995): «Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks». *J.Pineal Res.* 19: 111-115.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, R. GUTIÉRREZ-BARAJA, R.J. REITER and J.M. RECIO (1996): «Effect of calcium on melatonin secretion in chick pineal gland», *Neuroscience Letters* 217: 161-164.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, MENÉNDEZ-PELÁEZ, ACUÑA-CASTROVIEJO and J.M. RECIO (1996): «Iron decrease the nuclear but not the cytosolic content of the neurohormone melatonin in several tissues of the chicks», *J.Cell.Biochem.* 60: 317-321.
- REITER, R.J. (1996): Functional aspects of pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals, *Eur.J.Endocrinol.* 134: 412-420.
- RODRÍGUEZ-CABELLO, J.C.; ARPA, F.; AGAPITO, M.T.; GARCÍA HERRERO, J. and RECIO, J.M.: «Improved method for the measurement chicken and rat, pineal serotonin N acetyltransferase activity». *J.Pineal Res.* 9(2): 103-112.
- TAN, D.X.; L.D. CHEN, B. POEGGELER, L.C. MANCHESTER, R.J. REITER (1993): «Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger». *Endocr. J.* 1: 57-60.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso-Fernández

Comienza expresando su felicitación al profesor José María Recio y a continuación toma el hilo de la definición de la glándula pineal emitida por el conferenciante como una estructura neuroendocrina.

En la vertiente endocrina señala la acción inhibidora de la melatonina sobre la actividad tiroidea, lo que unido a la inhibición gonadal permite entender, desde el punto de vista endocrinológico, la acción depresógena de la melatonina. La hipersecreción de la melatonina (debida a la debilitación de la luz natural) es uno de los mecanismos responsables de la depresión estacional, que aparece sobre todo en el tránsito del otoño al invierno.

Si bien el uso de melatonina está contraindicado en el estado

depresivo, sigue disponiendo de otras indicaciones en psiquiatría, sobre todo la sincronización y la regulación de los ritmos circadianos (punto tratado con amplitud por el conferenciante) y además en ciertas formas de trastornos del sueño.

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar quiero felicitar al doctor Recio Pascual por su actuación sobre un tema de gran interés médico y biológico.

Desearía preguntar la relación —que él estima— entre la melatonina, el curso de la gestación y la glándula mamaria. Desde nuestro punto de vista —biología animal— la melatonina tiene un papel muy importante en la sexualidad y el éxito procreativo. Ciertamente casi todas las especies son cíclicas respecto a la manifestación de la actividad sexual (días cortos en los pequeños rumiantes, etc. y días largos —de mayor luz— en los équidos, etc.).

En el caso de los cérvidos es bien conocido que la actividad sexual (cópulas) tienen lugar a finales de septiembre (con las primeras lluvias, berrea), circunstancia muy importante en orden a la movilización de hormonas gonadotropas, sin embargo, el parto no acontece hasta aproximadamente el 15 de mayo. La llamada gestación diferida se refiere a que el blastocito permanece quihescente unos meses para posteriormente ponerse en marcha su desarrollo dando tiempo a que el parto coincida con las condiciones más favorables para el recién nacido. Este fenómeno «gestación diferida» está relacionado con el incremento de melatonina durante las noches largas, algo parecido ocurre con el oso (hibernación) y otras especies.

En las aves, a medida que acortan los días se incrementa su organismo, la producción de prolactina —hormona de la maternidad— que despierta en ellas instinto de vuelta al lugar de origen donde nacieron, etc., regulando así las migraciones.

La moderna tecnología, aplicada a la producción animal utiliza actualmente a la melatonina para conseguir mejores efectos en el éxito procreativo.

De otra parte, se sabe que la oscuridad favorece el acumulo de melatonina que a su vez estimula a la prolactina incrementando la producción de leche. Muchas hembras de animales silvestres e incluso domésticos se refugian en cuevas o lugares oscuros para in-

crementar la producción de leche después del parto, la iluminación de estos refugios desencadena frecuentemente el abandono del nido al desencadenarse disminución de la lactogénesis. Los ganaderos de ganado vacuno practican los ordeños en las primeras horas de la mañana o en las últimas de la tarde, circunstancia relacionada con los niveles de la melatonina, estimulantes de la producción láctea.

Desearía al Dr. Recio Pascual me expresase su opinión sobre estos episodios, muchas gracias y enhorabuena.

Prof. Zarco Gutiérrez

Me ha encantando la conferencia de D. José María Recio Pascual, de la que he aprendido muchas cosas y me gustaría hacerle dos preguntas. La primera es que he entendido que la melatonina es recogedora del radical libre hidroxilo, radical para el que no hay ninguna sustancia natural biológica conocida hasta ahora que le inactiva. Si él ha comprobado que la melatonina elimina el radical hidroxilo, sería la primera sustancia biológica que lo consigue, lo que tendría una enorme trascendencia.

La segunda pregunta es que la adriamicina produce con frecuencia miocardiopatía dilatada en el hombre y me gustaría saber si su trabajo en ratas sugiere que debiéramos utilizar la melatonina como medida preventiva en los pacientes para evitar la miocardiopatía dilatada atribuida a los radicales libres producidos por la adriamicina.

Prof. Santos Ruiz

Ante todo quisiera expresar mi complacencia por la ocupación del Prof. Recio Pascual de esta prestigiosa tribuna y por su excelente disertación sobre la glándula pineal.

Hace algún tiempo recopilé unos trabajos acerca de las hormonas de la glándula pineal y, entre ellos, me interesó especialmente la existencia de un factor hormonal denominado adrenoglomérulotrofina y adrenoglomérulotropina. Este factor epifisiario produce secreción de aldosterona, mineral corticoide destacado en el metabolismo electrolítico. Recordemos que los factores hormonales correspondientes de carácter peptídico causantes de la producción de aldosterona proceden del aparato yuxtaglomerular del riñón.

A la adrenoglomerulotrofina se la considera como un derivado metabólico de la 5 metoxi-N-acetil-triptamina, es decir, de la melatonina, compuesto bicíclico. La estructura tricíclica del factor hormonal pineal causante de la secreción de aldosterona corresponde a la 1-metil-6 metoxi, 1, 2, 3, 4, tetrahidro casrbolina. Mi pregunta es si hay algo nuevo referente a este interesante tema.

Mi enhorabuena otra vez con mi felicitación.

Prof. Blázquez Fernández

Aprovecho la ocasión para felicitar efusivamente al Prof. Recio por su magnífica conferencia, acerca de los aspectos más relevantes de la glándula pineal. Estos conceptos y funciones me han recordado las conversaciones que ambos mantuvimos sobre estos temas cuando éramos profesores de la Universidad de Salamanca. Entre ellos se encuentran las oscilaciones circadianas de la melatonina y la disminución de la cantidad circulante de esta hormona con la edad. A la luz de los datos presentados por el Prof. Recio acerca del papel antioxidante de la melatonina y la importancia de los radicales libres en la génesis del envejecimiento, la interrogante que se plantea es si la disminuida producción de melatonina en las personas ancianas podría contribuir a un mayor efecto nocivo de los radicales libres de sus tejidos. Otro punto de interés podría ser la existencia de un ciclo circadiano de la melatonina alterado en las personas mayores, que disminuyese aún más la secreción de esta hormona.

Finalmente, de nuevo quiero felicitarle por su magnífica intervención en la sesión científica de hoy.

Prof. García de Jalón

Sumarme a la felicitación para el Dr. Recio Pascual, de la Univ. de Valladolid, por su notable investigación y disertación sobre la glándula pineal.

Solamente deseo efectuar este comentario, que publicamos en 1996 en los *An. de la R. Ac. N. de Medicina*, tomo CXIII, cuaderno 3.º, pág. 598: «En 1994 aparece un trabajo experimental de Huether: “MEL y tracto gastro-intestinal”, en el cual demuestra que durante

la restricción alimenticia acontece un \uparrow de la síntesis de MEL por el intestino; es más, el tubo digestivo supera en una cantidad mil veces superior a la formada por la epífisis o glándula pineal, erigiéndose como el mayor manantial de los niveles plasmáticos de MEL. Como dato curioso, siendo el triptófano el precursor de MEL, no procede de los alimentos ingeridos, sino de los detritos celulares provenientes de las secreciones y de la mucosa digestiva de todo el intestino. El conocimiento de este hecho lleva en sí el asentamiento de una norma práctica en la senescencia de indudable valor, cual es: «La restricción alimenticia durante la cena para conseguir que el tubo digestivo se halle vacío durante varias horas en la noche»; de este modo se logrará una mayor síntesis de MEL por el intestino. Recordar que la MEL posee un efecto hipnótico y una de las normas a cumplir en el anciano es la necesidad de dormir bien».

Prof. Espinós Pérez

Tengo que confesar que los médicos, los internistas, pensamos muy pocas veces en la pineal. Por eso me ha encantado la comunicación que ha presentado el Prof. J. M. Recio sobre la pineal y sus funciones, así como sus interrelaciones con otros centros neurológicos.

Yo se poco sobre la pineal y me levanto encantado al haber oído como otros Académicos, que me han precedido, conocen bien aspectos importantes fisiopatológicos de la pineal.

En general, los médicos sabemos de la pineal y su relación con los efectos del jet-lag y con los cambios en zonas de escasa luminosidad. Yo quiero preguntarle, aunque el Prof. Alonso Fernández ha señalado la importancia de la melatonina en la depresión, ¿es cierto, o podemos afirmar que los niveles altos de melatonina en las fases en las que la luminosidad está reducida, juega un papel importante en el desencadenamiento de la depresión estacional, especialmente en las mujeres? ¿Podemos afirmar que la melatonina es una sustancia depresora?

Por otra parte, le quería preguntar si la secreción de melatonina por la pineal, como consecuencia de los cambios de luminosidad, se realiza de una manera regular, pausada, o se realiza con pulsos de secreción importantes seguidos de simas, en las cuales la producción es menor o desaparece, tal como en cierta medida ocu-

rre con la hormona somatotropa o del crecimiento. Con muchísima frecuencia oímos a los enfermos y familiares, en ambientes sociales elevados, hablar de la melatonina y preguntar sobre la conveniencia de tomar melatonina que con facilidad adquieren en los EE.UU. ¿Qué piensa el Prof. Recio de esto, si la melatonina produce depresión?

Le felicito por esta interesantísima comunicación que nos abre nuestro conocimiento sobre un tema del que escasamente sabíamos.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Mi felicitación al Prof. Corporales por su magnífica exposición, que ha tenido un gran impacto en esta Real Academia. Precisión en el lenguaje, conocimiento perfecto de todo lo relacionado con el tema de la dependencia tabáquica, de gran interés.

También quiero felicitar al Prof. Recio por el gran tema de investigación de todo lo relacionado con la glándula pineal, que abre muchísimas perspectivas sobre la peroxidación lipídica y sobre los radicales libres.

A los dos conferenciantes de hoy nuestra felicitación y gratitud en nombre de esta Real Academia, y nuestro ruego de que expresen su afecto a la Real Academia de Valladolid, a la que también muchos de nosotros pertenecemos. Mi afecto a todos aquellos Académicos, y muy especialmente a ustedes dos.

Mil gracias por traer a esta Academia dos importantes e interesantes ponencias. Se levanta la sesión.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 1 DE ABRIL DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**ENVEJECIMIENTO «CANSANCIO DE LA VIDA»
CURAS BALNEARIAS**

***AGING «FATIGUE OF LIFE»
SPA CURES***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

**LA DISPEPSIA FUNCIONAL. EL MÉDICO
Y EL ENFERMO**

***FUNCTIONAL DYSPEPSIA: THE PATIENT
AND THE DOCTOR***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Académico de Número

ENVEJECIMIENTO «CANSANCIO DE LA VIDA» CURAS BALNEARIAS

AGING «*FATIGUE OF LIFE*» *SPA CURES*

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

Resumen

El envejecimiento es proceso involutivo, influido por las circunstancias imperantes durante la vida del sujeto. Estudios biológicos han fijado la esperanza de vida en 120 años, pero ese valor es difícilmente alcanzable, aun con atenciones sanitarias trascendentes. En los ancianos es característica la «polipatología», los trastornos de orden psíquico y sensorial, ofreciendo particular relevancia el denominado «cansancio de la vida» que puede llegar a ser incapacitante.

Las curas balnearias y las favorables influencias climáticas y ambientales, bajo el control del Médico-director del establecimiento balneario, pueden ser muy favorables.

Abstract

The process of getting old involves involution and is influenced by the personal circumstances which affected the person's life.

Biological studies have established the «hope of life» in 120 years, even if that age is hard to reach for people who lead an ordinate life.

To grow old does not mean being ill though it carries frequently «pluripathology», certain functional troubles such as the psychical and sensorial ones. The «fatigue of life» has special importance as it can get to be incapacitant. Balneotherapeutic cures can be very beneficial. The Crenotherapy and the climatological influence and the sociotherapy under the control of the Doctor, can be very favorable.

Como destacaba el Prof. Fernández-Cruz en 1974, es difícil resumir los distintos procesos que llevan a la etapa de la vida que se considera «vejez», siendo un hecho que el envejecimiento está en gran parte condicionado por un matiz personal.

Es también un hecho que el envejecimiento supone involución y determinar con cierta precisión cuando se inicia es difícil. El proceso del envejecimiento es siempre involutivo, iniciándose a edades variables en los distintos sujetos, estando influido por las condiciones en que se ha vivido, las actividades laborales, las enfermedades padecidas y tantas otras circunstancias, que se hace difícil establecer condiciones taxativas al respecto. No obstante, se han emitido múltiples teorías y así, atendiendo a la facultad de división de las células diploides del ser humano, que es limitada, se han fijado los márgenes máximos de vida entre 80 y 120 años. Otros estudios fijan la «esperanza de vida» en el séxtuplo del período de crecimiento y, dado que en los humanos la soldadura de los huesos largos de las extremidades se produce hacia los 20 años de edad, la «esperanza de vida» podría fijarse en 120 años; pero la práctica evidencia que los valores reales son mucho más bajos.

En ambos sexos se comprueba que las circunstancias de sus vidas influyen en la «esperanza de vida» y los últimos datos demográficos de la población española establecen una «esperanza de vida» al nacer de, aproximadamente, 75 años para el hombre y 82 años para la mujer.

Recientemente, un informe de Naciones Unidas hacía público que era admisible el que uno de cada diez españoles superase los 80 años de edad en el año 2050, siendo precisamente esa edad la admitida para los países de mayor índice de desarrollo. Actualmente la «esperanza de vida» en España es de 78,8 años, valor muy estimable y más si se consideran los admitidos en tiempos pasados en otros países, y así: Hipócrates (500 años a.JC.) lo fijaba en 56 años; Dante (siglo XIV) en 45 años; Paracelso (siglo XVI) en 50 años y, muy recientemente, el anatomopatólogo Aschoff en 45 años. El promedio de todos esos valores es 49 años, pudiéndose admitir esa edad como comienzo de la *presenescencia* o *envejecimiento*, si bien se haya establecido oficialmente el comienzo de la vejez en 65 años, admitiéndose como *baja vejez* hasta los 75 años y *alta vejez* a partir de esa edad. Es también de considerar el que se haya establecido un período denominado *prevejez*, fijado entre la edad de máxima capacidad y los 55 años, en que se inicia la *presenescencia* o *envejecimien-*

to, a partir de los 65 años la *vejez* y pasados los 90 años la *senilidad*. Todos esos valores son significativos pero pueden tener variaciones destacadas en los distintos individuos, según hayan sido sus condiciones vitales y circunstancias personales.

Un problema del mayor interés es el *mecanismo de la vejez*, considerándose causa principal del envejecimiento la *deshidratación* de los sectores celulares e intersticiales, siendo también destacable la sustitución o *reemplazo de las células nobles tisulares* por tejido conjuntivo, con la consiguiente deficiencia funcional a todos los niveles si bien sea más patente en sistema nervioso, función endocrina, piel y anexos.

El hecho es que el paso del tiempo implica la implantación de los procesos de tipo involutivo, caracterizados por la gradual desecación, hipotrofia celular, etc., siendo destacable que la degeneración progresiva del tejido nervioso disminuye las capacidades sensoriales y psíquicas. Estas acciones involutivas que afectan a todos los tejidos y a todos los niveles son, afortunadamente, asincrónicas y variables en los distintos sujetos y, como destacaba el Prof. Fernández-Cruz, son irregulares en su evolución, pudiéndose admitir que hasta que la falta de adaptación al medio vital no se haga efectiva, no se ha llegado a la vejez. Por otra parte, es preciso establecer diferencias entre vejez y enfermedad y que las personas no mueren por vejez sino por enfermedad, toda vez que el envejecimiento es una fase normal en todos los seres vivientes, de carácter involutivo e inexorable, pero no mortal; pudiéndose actuar favorablemente sobre sus más destacadas manifestaciones.

Ya en el *Corpus Hippocraticum* (400 años a.JC.), en sus más de cien libros y legajos, se destacaba la conveniencia de que las personas de avanzada edad, moderasen la alimentación, el ejercicio físico y cuanto les pudiera ser alterante y Galeno (160 años a.JC.) recomendaba que estas personas fueran prudentes en la comida, las bebidas, el ejercicio físico y en las «pasiones del alma».

Mucho más recientemente, ya en el siglo XVI, Luigi Cornaro en su obra «Della vita sobria» recomendaba «moderación» y «templanza» en las edades avanzadas y Hufeland, a principios del siglo XIX, concretaba tales normas en su principal obra titulada *Macrobiótica*, dedicada a dar consejos para conservar un aceptable estado de salud, en esas edades.

El atender convenientemente a las personas de ya avanzada edad, ha sido siempre preocupación de la clase médica y tanto más cuan-

do las estadísticas acreditan que el porcentaje de personas de más de 65 años en relación a la población total, que era de 9,78 % en 1970, alcanzó el 15,14 % en el año 2000; abrigándose la esperanza de que llegarán a los 80 años, un alto porcentaje de estas personas.

A este respecto podemos recordar que estudios estadísticos de los años ochenta evidenciaban que, por entonces, un tercio de las consultas de los ambulatorios de la S.S. correspondían a pacientes de más de 65 años y que, en su mayoría, no alcanzaban plena recuperación, a pesar de los tratamientos impuestos. Además, era comprobable en estas personas una vulnerabilidad acentuada a todo tipo de agresiones, menor defensa natural y menoscabo funcional.

Por otra parte, los Servicios de Geriátría atestiguan que en las personas de edad avanzada son predominantes los trastornos sensoriales, osteoarticulares, respiratorios, cardíacos, urinarios y digestivos; pero *en esta Comunicación nos vamos a referir exclusivamente a los trastornos de orden psíquico*, en particular a los de la capacidad sensorial y de la memoria, irritabilidad, angustia y depresión, así como a las penosas situaciones de abatimiento y hasta de pérdida de la considerada «*personalidad concordante*».

Son también numerosas las personas de avanzada edad que consideran que su situación actual evidencia que toda su vida pasada ha sido un fracaso, reaccionando con estados de tensión y excitación en los casos no muy acusados y de abatimiento y depresión en los más graves. La mayoría de estas personas conservan su capacidad de discurrir, pero dista de ser normal su interpretación de los hechos, pasados y actuales.

Afortunadamente, son numerosas las personas de edad avanzada que conservan la normalidad psíquica y social. A título de ejemplo, podemos recordar a personas con más de 80 años como: Platón, Calderón de la Barca, Benavente, Víctor Hugo, Goya, etc. y con más de 90 años como: Pitágoras, Adenauer, Russell, Menéndez Pelayo, etc. que, hasta su muerte, mostraron sus capacidades en las Artes, la Literatura, la Política, etc. y, concretamente, en Medicina, podemos citar como personalidades extraordinarias de avanzada edad a: Ramón y Cajal, Jiménez Díaz, Marañón, Salamanca, Velázquez, Laín Entralgo, Botella, etc. A este respecto podemos recordar que Azorín consideraba que, en muchas personas, la edad avanzada acrecienta la capacidad de síntesis, peculiaridad trascendente en las Ciencias y en las Artes.

Aun teniendo en cuenta tales personalidades, es forzoso admitir

que la edad avanzada puede ser determinante de trastornos diversos en su sentir y en su comportamiento, teniendo además una peculiar patología que justifica el que en la práctica geriátrica se admita que cuando, en estos pacientes, el diagnóstico es de menos de tres padecimientos, es que algo se ha pasado por alto. Precisamente esta polipatología puede ser determinante de tratamientos complejos y el que, en los médicos, se puedan dar dos posiciones extremas: la de los escépticos, que no confían en los tratamientos por considerar que la vejez es una situación irreversible y, por el contrario, la de los optimistas, que intentan combatir todas las manifestaciones del envejecimiento mediante el uso de múltiples medicamentos y prácticas terapéuticas.

En esta Comunicación vamos a referirnos a las curas crenoterápicas y su posible indicación en el tratamiento de cuadros clínicos concernientes al psiquismo de las personas de avanzada edad, relegando la frecuente idea, imperante en años pasados, de que las personas de más de 60 años no son tributarias de curas en centros balnearios que no dispongan de unidades geriátricas especializadas. Tal interpretación se puede considerar correcta si existen contraindicaciones de este tipo de curas en determinantes pacientes; pero también son múltiples las afecciones de personas de edad avanzada que pueden beneficiarse de una acertada cura balnearia.

Por lo que respecta a la utilidad de las curas balnearias en determinadas alteraciones del psiquismo en el envejecimiento y en la senescencia, debemos insistir en que las formas graves que requieren tratamientos psicoterápicos importantes, constituyen contraindicación; pero las formas más ligeras, menos acusadas, pueden obtener considerables mejoría con las curas balnearias adecuadas y debidamente controladas. Concretamente nos vamos a referir a esa peculiar situación de determinadas personas de avanzada edad que, como destaca el Prof. Rojas, acusan lo que se considera «*cansancio de la vida*» y que, realmente, es algo inconcreto, abstracto, difuso, pero que sin una referencia clara y precisa puede llegar a ser incapacitante. A este respecto el Prof. Alonso-Fernández ha destacado que el hombre actual, muchas veces sometido a trabajos y responsabilidades excesivas para sus capacidades, es víctima de *cansancio físico y emocional*, que si es posible a todas las edades, es mayor el riesgo en las personas de edad avanzada y, tanto más, si se acompaña de marginación, segregación social y dificultades económicas, como ocurre con mayor frecuencia en las personas jubiladas que

llegan a padecer un verdadero «cuadro patológico» al que el argentino Juan Nasio ha denominado «*Jubilopatía*» y en el que, superada la tolerancia individual, se manifiestan alteraciones psíquicas de carácter cambiante puesto que no se somatotropizan, siendo esencialmente de soporte psicológico.

En estos pacientes con tal tipo de trastornos esencialmente psíquicos, son favorables: la *socioterapia*, la *estimuloterapia*, la *adecuada ambientación* y cuantos factores de esa naturaleza puedan encontrarse en los centros de orden geriátrico, tales como los denominados: centros intermedios, lugares de convivencia, centros residenciales, asilos con vigilancia geriátrica, etc., y podrían ser selectivos los establecimientos balnearios con personal especializado en el tratamiento de este tipo de pacientes. En España no disponemos de balnearios de esas características, como ocurre en Francia con los establecimientos de Nérís, Ussat, Divonne, etc.; pero, aun con marcadas diferencias, en España se dispone de balnearios que por su ambiente, prácticas crenoterápicas y dirección médica, pueden ser favorables en el tratamiento de este tipo de pacientes.

No necesitamos insistir en que, en España, los medios de que disponen nuestros establecimientos balnearios no suelen ser adecuados para tratar pacientes con grandes deficiencias psíquicas; pero sí es posible, en algunos de ellos, implantar tratamientos adecuados para mejorar cuadros geriátricos no muy acusados.

Afortunadamente, se ha podido comprobar la favorable acción de determinadas curas balnearias en el denominado «*Cansancio de la vida*», en particular con la *balneoterapia salina de baja concentración* y las *curas climáticas de mediana altitud*, que pueden ser un valioso complemento en el tratamiento de estos pacientes, como acreditan las publicaciones de Amelung, Schultz, Pratzel, etc., en Alemania; de Fontan, Besançon, Vidart, etc. en Francia y de los españoles Rojas, San Martín, Albasanz, etc.

En el tratamiento de estos cuadros depresivos en personas de avanzada edad, en los establecimientos balnearios, se recurre fundamentalmente: a la «pequeña psicoterapia», a la favorable acción del ambiente balneario y a la adecuada combinación de técnicas complementarias sencillas de acreditada eficacia en los cuadros psíquicos incipientes o poco acusados, tanto más cuanto es un hecho generalmente admitido que, en estas curas, las prácticas crenoterápicas, las nuevas relaciones, las convivencias sociales y el favorable medio psico-afectivo, pueden facilitar la mejoría psicológica de los

pacientes sometidos a tales curas; en estos casos, personas de avanzada edad con trastornos psicoafectivos.

Desgraciadamente, la brevedad de las curas balnearias habituales, supone una considerable dificultad para alcanzar un buen resultado en el «cansancio de la vida» y otros trastornos psicoafectivos de las personas de avanzada edad. Un tratamiento de dos a cuatro semanas, que son los más frecuentes, es difícil admitir que sea realmente eficaz y definitivo; pero puede ser favorable, toda vez que proporciona al sujeto en cura, un amable período de paz y serenidad, al tiempo que la acción estresante de las aplicaciones crenoterápicas, estimulan el organismo, mejoran las respuestas de tipo endocrino, las de orden nervioso y, en general, la capacidad reactiva orgánica. Finalmente, haremos referencia a que en las curas balnearias son habituales, como tratamientos complementarios: el ejercicio físico, la gimnasia, ciertas prácticas deportivas, etc. que, por realizarse en grupos, facilitan y favorecen las relaciones sociales, lo que puede contribuir en gran medida a superar la situación de «cansancio», alejar problemas personales a veces puramente imaginativos y facilitar la relación social del paciente en cura.

El Prof. Beckmann propuso, en el tratamiento de estos cuadros psíquicos, la denominada «*cura de Ohlstadt*» en la que se combina la gimnasia de grupo, la cura de terreno, la hidroterapia o la crenoterapia, el reposo adecuado y, en general, cuanto se considere adecuado para mejorar la anormal situación del paciente en cura.

Insistiendo sobre las normas terapéuticas a implantar en el padecimiento considerado «cansancio de la vida», es destacable que las formas ligeras suelen responder favorablemente a tratamientos sencillos, pero las muy acentuadas o graves, precisan tratamientos especiales, si bien puedan encuadrarse en curas balnearias bien seleccionadas y adecuadamente utilizadas y prescritas. Las curas balnearias con sus distintos procederes, pueden hacer más amables y llevaderos a las personas de avanzada edad sus padecimientos. Estas curas, en su conjunto y complejidad, pueden actuar como encuadre eficaz de distintos favorables medios afectivos, además de facilitar el mayor contacto y relación médico-enfermo y las convivencias sociales.

Todos estos distintos factores, fácilmente conjuntados en las curas balnearias, pueden ser muy favorables en el tratamiento del «cansancio de la vida», contribuyendo a proporcionar paz y serenidad a las personas que padecen este síndrome y facilitarles el que puedan superar sus problemas, a veces meramente imaginativos.

A las posibles acciones favorables de los distintos factores integrantes de las curas balnearias hay que añadir las dependientes de las *características climáticas del lugar de su emplazamiento*, siendo particularmente destacables: la temperatura ambiente, la humedad, los vientos, la altitud, el predominio de tierras o aguas marinas o fluviales, las masa de vegetación, etc. Todos estos factores pueden actuar como factores aislados o conjuntamente, pero siempre condicionando las características climáticas del lugar y los posibles efectos sobre los seres que en él habiten y, naturalmente, en el caso de las curas balnearias, sobre los curistas que en él asienten, aunque sólo sea temporalmente.

En todas las edades, pero de forma destacada en las ya avanzadas, la situación climática puede ser determinante de efectos favorables o perjudiciales, por lo que es siempre conveniente tratar de determinar previamente la respuesta que pueda producirse en las personas que se vayan a someter a la cura balnearia.

En general, el *clima marítimo y el costero* o de proximidad al mar, se consideran favorables para las personas con trastornos respiratorios o circulatorios, si bien sean destacables diferencias entre los distintos mares y el emplazamiento de las personas. En España, entre las producidas por el Cantábrico y el Atlántico en el Norte y por el Mediterráneo en el Este y en el Sur. Entre los múltiples establecimientos balnearios españoles influidos por estos mares, destacan en el *Norte*: La Toja, Caldas de Reyes y Mondariz, en Pontevedra; Arteijo y Carballo, en Coruña; Caldas de Oviedo, en Asturias; Caldas de Besayara, Liérganes y Puente Viesgo, en Cantabria, y Cestona en el País Vasco. En el Este y Sur de la Península, el mar Mediterráneo condiciona la climatología de los establecimientos balnearios de Santa Coloma de Farnérs, en Gerona; Caldas de Malavella y Caldas de Montbui, en Barcelona; Montanejos y Cofrentes, en la Comunidad Valenciana y Lanjarón, Tolox y Chiclana en Andalucía, siendo destacable por su clima marítimo el balneario de San Juan de la Font Santa en la isla de Palma de Mallorca.

El *clima de altitud*, con diferencias según la altura, es excitante y estimulante, si bien en España, con una altura media de 600 m., sólo se considera como tal si sobrepasa o se aproxima a los 1.000 m. Balnearios españoles destacables en este clima son: Caldas de Bohí (Lérida), 1.415 m.; Solán de Cabras (Cuenca), 940 m.; Graena (Granada), 930 m., etc.

El *clima de llanura*, de altura inferior a 600 m., se caracteriza por su temperatura oscilante, elevada humedad, lluvias y vientos variables. Es el más frecuente en los balnearios españoles, figurando entre ellos: Mondariz (Pontevedra), 70 m.; Carballino (Orense), 425 m.; Guitiriz (Lugo), 410 m.; Carratraca (Málaga), 541 m., etc.

En España, en un intento simplificante, se admiten dos grandes zonas: Norte y Sur. La *Zona Norte* integrada por los territorios de la Submeseta Norte y la parte septentrional de la Submeseta Sur. Esta zona se caracteriza por una temperatura media superior a 10° C, considerándose fresca y húmeda, de valores pluviométricos elevados y vientos de dirección variable según zonas. La *Zona Sur* la integran los territorios de la mitad sur de la península y parte sur de la submeseta norte. En esta zona los veranos son calurosos y los inviernos templados, siendo escasa la pluviosidad; pero aunque en esta zona prepondera la sequía, no se puede considerar zona árida.

En ambas zonas emergen numerosos manantiales de aguas de distintas características físicas y químicas, calculándose que en el territorio español pasan de 2.000 los existentes, con enormes diferencias de caudal, temperatura, mineralización, etc. Además, esas emergencias se producen en los más diversos lugares: valles, montañas, cercanía de ríos o mares, etc.

Es también un hecho comprobable que la mayoría de estas emergencias, sus aguas son utilizadas por las gentes del lugar en sus múltiples y diferentes empleos, pero rara vez son propuestas para su reconocimiento oficial como agentes terapéuticos. Podemos recordar a tal efecto que en las relaciones oficiales u oficiosas de balnearios y estaciones termales editadas a lo largo del tiempo por organismos oficiales u oficiosos, tales como: Asociación de la Propiedad Balnearia, Agrupación Nacional de Estaciones Termales, Sindicato Nacional de Estaciones Termales, Dirección General de Política Turística, MOPT, etc., figuran como estaciones balnearias unas 200 aproximadamente, valor muy alejado del ya citado de emergencias nacionales.

Seguidamente haremos referencia a unas cuantas estaciones balnearias que, emplazadas en las zonas Norte y Sur de España, son realmente destacables por sus características terapéuticas, crenoterápicas y climáticas. Destacaremos su emplazamiento geográfico, altitud, clasificación de sus aguas y la temperatura de emergencia.

ZONA NORTE

Galicia:

CARBALLINO (Orense), 425 m. *Sulfurado sódicas*, 28° C; Digestivo. Hígado.

LA TOJA (Pontevedra), nivel del mar. *Clorurado sódicas*. Ra. 37 y 60° C.

MONDARIZ (Pontevedra), 70 m. *Bicarb. CO₂*. 13° C. Ap. digestivo. Metabolismo.

Asturias:

LAS CALDAS (Asturias), 75 m. *Oligometálicas*. Ra. 43° C. Reumatismo. Respiratorio.

Cantabria:

ALCEDA (Santander), 160 m. *Cloruradas*, S. 26° C. Dermatitis. Respiratorio.

CALDAS DE BESAYA (Santander), 90 m. *Cloruradas*. Ra. 37° C. Reumatismo. Respiratorio.

LIÉRGANES (Santander), 90 m. *Sulfurado Ca*. 20° C. Respiratorio y O.R.L.

PUENTE VIESGO (Santander), 60 m. *Clorurado sódicas*. 35° C. Reumatismo y circulatorio.

Guipúzcoa:

CESTONA, 60 m. *Cloruradas, sulfatadas*. 27°-31° C. Hígado y vías biliares.

Cataluña:

CALDAS DE BOHI (Lérida), 1.500 m. *Sulfúreas. Bicarbonatadas, Ra*. Distintas temperaturas según manantiales y también distintas indicaciones terapéuticas.

CALDAS DE MONTBUY (Barcelona), 200 m. *Clorurado sódicas*. 70° C. Reumatismo.

LA GARRIGA (Barcelona), 270 m. *Oligomet. Ra*. 60° C. Reuma. Metabolismo.

VICHY CATALÁN (Gerona), 95 m. *Bicarbonatada sódica*. 60° C. Reuma. Metabolismo.

Aragón:

ALHAMA DE ARAGÓN (Zaragoza), 660 m. *Bicarbonatadas cálcicas*. 34° C. Reumatismos y neuralgias. Afecciones respiratorias.

PANTICOSA (Huesca), 1.636 m. *Oligometálicas Ra.* hasta 50° C. Digestivo. Piel.

JARABA (Zaragoza), 780 m. *Bicarbonatadas-cloruradas.* 34° C. Vías urinarias.

Navarra;

FITERO, BÉCQUER y PALAFOX (Navarra), 425 m. *Clorurado sódicas Ra.* 47° C. Reumatismos, Neuralgias y secuelas post-traumáticas.

Castilla:

CORCONTE (Burgos), 837 m. *Oligometálicas,* sulfuradas. 10° C. V. urinarias.

LEDESMA (Salamanca), 735 m. *Sulfuradas, Ra.* 48° C. Reuma. Respiratorio. Piel.

RETORTILLO (Salamanca), 625 m. *Sulfuradas, Ra.* 46° C. Reuma. Respiratorio. Piel.

SOLÁN DE CABRAS (Cuenca), 950 m. *Bicarb. cálcicas.* Reuma. Vías urinarias.

ZONA SUR

Andalucía:

ALHAMA DE GRANADA, 850 m. *Sulfatadas, bicarbonatadas Ra.* 48° C. Reumatismos. Afecciones respiratorias.

CARRATRACA (Málaga), 540 m. *Sulfuradas, bicarb. cálcicas,* 17,5° C. Piel, afecciones respiratorias y ginecológicas.

LANJARÓN (Granada), 700 m. *Distintos manantiales.*

MARMOLEJO (Jaén), 245 m. *Bicarbonatadas mixtas.* 11 y 22° C. Digestivo.

Murcia:

ARCHENA (Murcia), 122 m. *Cloruradas, sulfuradas.* 52° C. Reuma. Af. respiratorias.

FORTUNA (Murcia), 345 m. *Cloruradas, bicarb. Ra.* Reuma y af. respiratorias.

Extremadura:

ALANGE (Badajoz), 345 m. *Bicarbonatadas Ra.* 26° C. Neurosis. Psicosis. Piel.

MONTEMAYOR (Cáceres), 706 m. *Sulfuradas*, Ra. 43° C. Reuma. Respiratorio. Piel.

Baleares:

SAN JUAN DE LA FONT SANTA (Baleares), 5 m. *Clorurado sódicas*, Ra. 38° C. Reumatismos, afecciones de la piel, trastornos de aparato respiratorio, etc.

Todos estos balnearios citados, al igual que otros muchos, disponen de aguas mineromedicinales eficaces por sus acciones terapéuticas y de los servicios crenoterápicos adecuados y convenientes para el tratamiento de los pacientes en cura, pudiéndose destacar a este respecto que las consideradas *aguas radiactivas* se comportan como sedantes y reguladoras del equilibrio neurovegetativo; las *cálcicas* disminuyen la excitabilidad neuromuscular y favorecen la transmisión sináptica; las *clorurado sódicas* ejercen acción «alterante»; las *aguas sulfuradas* ejercen efectos tróficos y reguladores vegetativos; las *carbogaseosas* son ligeramente excitantes y los *baños carbogaseosos* se comportan como sedantes del sistema nervioso vegetativo, dando un cierto predominio vagal.

Las curas balnearias, en general, cuando son adecuadamente utilizadas, pueden ser favorables en determinadas distimias neurovegetativas y reportar beneficios en trastornos psíquicos geriátricos, contribuyendo eficazmente a la recuperación global de estos pacientes, haciéndoles su vivir más tolerable y sus padecimientos más llevaderos.

Las curas balnearias se consideran eficaces en el tratamiento del «cansancio de la vida», toda vez que siendo un proceso esencialmente psíquico, la «socioterapia» puede dar excelentes resultados, si se utiliza de forma adecuada y conveniente.

Tales efectos favorables son remarcables en las consideradas «formas menores» o «meras reacciones depresivas» y también en la consolidación de los efectos de curas psicoterápicas de mayor relieve. Tales ventajosos efectos son la resultante no sólo de la utilización de las aguas minero-medicinales sino también de los múltiples factores que intervienen en estas curas y entre los que figuran: las nuevas actividades diarias y el cambio de ambiente, las nuevas relaciones sociales, la ordenación dietética conveniente y, de forma destacada, la frecuente relación con el médico-director de la cura balnearia y con el personal sanitario del centro, que implantan, di-

rigen y controlan la cura establecida, de ordinario prudente y acertadamente. Esto es: con rigidez y mesura, siendo siempre deseable la laxitud suficiente para que el paciente no se considere oprimido y obligado por una rigidez excesiva que pueda considerar inaceptable.

En relación con las características generales de las curas balnearias se ha objetado que este tratamiento no pasa de ser una modalidad de «naturismo» y que este proceder ha sido considerado «medicina no científica»; pero a este respecto podemos recordar que Halfdan T. Mahler en 1974, siendo director general de la O.M.S., resaltó la conveniencia de utilizar en el tratamiento de los procesos patológicos cuantos medios se pudieran considerar útiles y eficaces, aunque no figurasen o destacaran en la considerada medicina científica o académica.

El hecho es que las curas balnearias debidamente utilizadas han acreditado su eficacia a lo largo de muchos años en el tratamiento de determinados procesos y, concretamente, en los casos a que hemos hecho referencia, en los que puede ser favorable y conveniente su adecuada utilización.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBASANZ, J. L.: «Las curas balnearias en Geriátría», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* vol. VIII, n.º 3, 157, 1993.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Psicología médica y social*. Ed. Paz-Montalvo, Madrid, 1977.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Cuestionario estructural tetradimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión*. Ed. Tea, Madrid, 1986.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: «El hombre actual es un hombre cansado», *Previsión*, 83, 31, 1993.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: «Psiquiatría en la clínica, en la sociedad y en la cultura», *Anthropos*, 195, 2002.
- AMELUNG, W. y HILDEBRANDT, G.: *Balneologie und medizinische Klimatologie*. Springer-Verlag, Berlín, 1985.
- ARMIJO, M.: «Cura balnearia e identidad biopsicológica». *An. R. Ac. Nac. Med.*, t. C, 333, 1983.
- ARMIJO, M.: «La cura balnearia en el tratamiento de procesos neuróticos e infraneuróticos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, v. III, n.º 1, p. 29, 1988.
- ARMIJO, M.: «Depresiones en la tercera edad y cura balnearia». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* IV, n.º 2, p. 81, 1989.
- ARMIJO, M.: «Cansancio de la vida en el envejecimiento y curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* IX, n.º 2, 69, 1994.

- ARMIJO, M. y SAN MARTÍN, J.: *La salud por las aguas termales*. Ed. Edaf, Madrid, 1984.
- ARMIJO, M. y SAN MARTÍN, J.: *Las curas balnearias y climáticas*. Ed. Complutense, Madrid, 1994.
- Boulange, M.: *Les vertus des cures thermales*. Ed. Espaces 34. Montpellier, 1997.
- BOURLIÈRE, F.: «Vieillesse, vieillesse et maladies associées», en *Gerontologie, Biologie et Clinique*. Flammarion 1982.
- CELA, C.J.: «Viejos y ancianos». *ABC*, 25 abril 1999.
- CELESTINO, A. de: «Saber envejecer para poder vivir». *Previsión* 81, 1981. *Congreso Internacional sobre «Cansancio de la Vida»*. Madrid, 1974.
- CRUZ CANTERO, J.: *Guía de Balnearios*. Dir. Gen. Política Turista, 1986.
- CRUZ JENTOFT, A. J.: «Presentación atípica de enfermedades»; en *Geriatría*. Ribera, J. M. y Cruz, A. J. Uriach, 1991.
- DUBOIS, J. Cl.: «Les cures thermales dans le vieillissement mental». *Presse Therm. Clim.* 103, 218, 1966.
- DUBOIS, J. Cl.: «Le reppport medecin-malade en station hydroclimatique psychiatrique». *Presse therm. clim.* 111, 56, 1971.
- FERNÁNDEZ, C.: «Esperanza de vida al nacer en España». *ABC*, 23 mayo 1999.
- FERNÁNDEZ CRUZ, A.: *El libro de la salud*. Ed. Danae, Barcelona, 1975.
- LAÍN ENTRALGO, P.: *La relación médico-enfermo*. Ed. Alianza, Madrid, 1983.
- LÓPEZ-IBOR, J. J. y cols.: *Lecciones de Psicología Médica*. Masson, 1999.
- MADDOZ, V.: «Factores ambientales y psicosociales de la depresión». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XII, n.º 1, 19, 1997.
- NICOLAU, J.: «Geriatría», cap. XXX en *El libro de la salud*, A. Fernández-Cruz. Ed. Danae, Barcelona, 1975.
- PARREÑO, J. R.: *Rehabilitación en Geriatría*. Ed. Médicos, S.A., Madrid, 1990.
- PRATZEL, H. G.: «Acción de las aguas mineromedicinales. Efectos generales de las aplicaciones tópicas». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* VIII, n.º 3, 13, 1993.
- RODRÍGUEZ-VILLAMIL, J. L. y cols.: «Características del paciente geriátrico». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* IX, n.º 1, 9, 1994.
- ROJAS, E.: *Aspectos clínicos de la depresión*. Ed. Paz Montalvo, 1992.
- ROJAS, E.: *La ansiedad*. Temas de Hoy, Madrid, 1994.
- ROJAS, E.: «Cuadros depresivos y depresiones encubiertas». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XII, n.º 1, 11, 1997.
- ROJAS, E. y ARMIJO, M.: «La cura balnearia en los síndromes asténicos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* VIII, n.º 2, 67, 1993.
- SALGADO, A.: «Características de las enfermedades en Geriatría». *Tribuna Méd.* 59, septiembre 1982.
- SAN MARTÍN, J.: «Influencia psicoterápica del médico en las curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XI, n.º 3, 111, 1996.
- SAN MARTÍN, J. y ARMIJO, M.: «Balneoterapia en el anciano», en *Rehabilitación en Geriatría* de R. Parreño. Ed. Médicos, S.A.
- SCHULTZ, J. H.: «Zusätzliche Therapie in Bädern und Kurorten Psychotherapie», en *Handbuch der Bäder und Klimaheilkunde*, W. Amelung u. Evers. Stuttgart, 1962.
- SEGOVIA DE ARANA, J.M.: *Biosociología del envejecimiento humano*. R. Academia de Ciencias Morales y Políticas, 1998.

- SIGNRET, J. L.: «Le vieillissement mental». *Presse therm. clim.* n.º 4, 266, 1992.
- SURRIBAS, C.: «Cura balnearia en los estados depresivos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XII, n.º 1, 26, 1997.
- SURRIBAS, C.: «¿Puede la hidroterapia realizada en los balnearios utilizarse como técnica de modificación de conducta?». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* VII, n.º 7, 137, 1992.
- VIDART, L.: «Thermalisme psychiatrique et mouvement institutionnel». *Presse Therm. Clim.* 110, 1, 37, 1973.
- VILALTELLS, J.: «Psiquiatría y Medicina psicosomática», cap. XVI en *El Libro de la Salud*, A. Fernández-Cruz.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso-Fernández

Después de felicitar con toda efusión al Prof. Manuel Armijo expone algunas consideraciones.

La edad avanzada de la vida, que no es la tercera edad, sino la quinta o sexta, y que queda bien calificada como «los mayores», es una edad de pérdidas y ganancias compensatorias, las pérdidas se compensan con ganancias: se pierde memoria mecánica y se eleva la memoria racional; decae la impulsividad y se potencia la reflexión, etc.

La situación social desempeña un papel tan importante que se podrían distinguir dos modos de envejecer, según se disponga de recursos económicos suficientes o no. El principal estrés para un gran contingente de personas mayores es el estrés económico.

A los clásicos habría que corregirles cuando piden moderación y templanza a partir de cierta edad; yo diría moderación y templanza para comer pero no para la actividad intelectual ni para la física e incluso para la sexual, que se halla cada vez más en la órbita de estas edades.

La utilidad terapéutica de los balnearios es indudable, como lo ha dejado muy bien reflejado el Prof. Armijo, pero no se trata de una acción psicoterapéutica regular, sino que más bien podría hablarse de «Comunidad terapéutica».

El estado de cansancio de la vida se adscribe con mucha frecuencia a una depresión parcial con pobreza de impulsos, que hemos identificado en mi grupo de investigación como *depresión anérgica*, facilitada sobre todo por el empobrecimiento cerebral en catecolaminas, dato progresivo a partir de cierta edad.

Prof.^a San Martín Bacaicoa

Felicito al Prof. Armijo por su brillante exposición sobre el tema «Envejecimiento, cansancio de la vida. Curas balnearias». Ha destacado aspectos de gran interés relacionados con el envejecimiento y la variable influencia de los distintos factores actuantes en la Cura Balnearia en las personas sometidas a tratamiento crenoterápico y especialmente en los mayores.

Los cambios físicos y psíquicos que se producen en las personas con el paso del tiempo se manifiestan en todos los aparatos y sistemas del organismo, aunque no de manera simultánea sino progresiva y de forma diferente en cada persona. Entre las manifestaciones del envejecimiento ha hecho especial referencia a la disminución de la capacidad de adaptación y a los cambios ocasionados por el envejecimiento psicológico, provocados en parte por la interpretación de su enfermedad o de su deterioro físico y psíquico, un cambio en el comportamiento social, afectivo, la sensación de no ser necesitado por nadie, que le lleva al aislamiento y esto, como señala en Prof. López Ibor, transforma la ansiedad en depresión.

Todas esas circunstancias se dan, con cierta frecuencia, en las personas mayores que acuden al balneario y en él podría la persona que así se siente, encontrar alivio a sus padecimientos y sobre todo encontrar una mayor capacidad de adaptación a esas circunstancias. ¿Podrá en el balneario aprender a adaptarse, a saber vivir mejor? ¿Cree el Prof. Armijo que el balneario podría ser considerado como una Escuela de Salud, lugar donde encontrar una mejor calidad de vida? ¿Cree que los mayores pueden mejorar efectivamente en el balneario?

Por otra parte, puesto que se atribuyen a determinadas aguas mineromedicinales acción antioxidante y también a otros factores actuantes que intervienen simultáneamente, tales como: factores ambientales, climáticos, lugares sin contaminación con aumento de aeriones negativos, la actividad física, la dieta adecuada, la relación con otras personas que se encuentran en parecidas circunstancias o situaciones, ¿Cree que la Cura Balnearia con sus múltiples factores actuantes se podría considerar como una forma de prevención del envejecimiento?

Felicito de nuevo al Prof. Armijo por sus enseñanzas y le agradezco haya traído este tema a la Real Academia.

Dr. Segovia de Arana

El profesor Armijo Valenzuela ha hecho una síntesis muy precisa de la transición demográfica actual en los países desarrollados que ha conducido al envejecimiento masivo de la población con gran repercusión en los individuos y en la sociedad. El aumento de los años de vida ha sido una sorpresa para los seres humanos y para la sociedad. Muchas personas no estaban preparadas para vivir tanto, por lo que no saben qué hacer con los años extra de su existencia. Por su parte la sociedad se ha encontrado con graves problemas en relación con las pensiones, las relaciones familiares, la asistencia médico-sanitaria, etc. En España hemos construido una excelente red de hospitales modernos orientados a procesos agudos, tanto médicos como quirúrgicos, prestándose menos atención a los centros socio-sanitarios para enfermos con procesos crónico-degenerativos que frecuentemente viven en soledad o poco atendidos por sus familiares. Los establecimientos balnearios, que están experimentando un notable resurgimiento, vienen a desempeñar un excelente papel en la atención sanitaria y médica de muchas personas en las que junto a sus manifestaciones somáticas existen componentes psicológicos y sociales importantes que se tratan en los balnearios con más eficacia y menor coste que en los grandes hospitales terciarios.

Prof. Espinós Pérez

Son tantas las bondades con las que el Prof. M. Armijo adorna la vida en los balnearios que uno siente el deseo de reservar ya plaza en alguno de éstos para los próximos días de la Semana Santa. Me ha parecido su comunicación muy atractiva e interesante. Le felicito.

Quiero comentar que, tal vez, haya proyectado el balneario para una población envejecida, geriátrica. Tal vez los jóvenes también se pueden beneficiar de la cura balneario; ¿qué piensa el Prof. Armijo de esto?

Por otro lado, quiero señalar que los médicos de balneario han sido, y son en su mayoría, médicos internistas y no obligatoriamente geriatras. Hago, como ve, una defensa de la Medicina Interna. No podemos olvidar, como muy bien ha señalado, que es frecuente la polipatología en el cliente del balneario, y que además es adicto a

la polifarmacia. ¿Qué papel juega en la actualidad el médico del balneario en este problema?

Me ha parecido muy interesante que en el título de su comunicación introduzca el concepto del «cansancio de la vida». Esto es un sentimiento del individuo o del enfermo, sin necesidad de ser viejo. Le quiero preguntar si en el término «cansancio de la vida» podemos incluir el complejo, y mal definido, síndrome del «cansancio-crónico»

CONTESTACIÓN DEL PROF. ARMIJO VALENZUELA

Excmo. Sr. Presidente: en contestación a los Sres. Académicos que han tenido la amabilidad de intervenir en el correspondiente turno, expresando sus pareceres en relación con mi comunicación, deseo hacer patente que a mi parecer todas sus consideraciones han sido ecuanímenes, acertadísimas y extremadamente amables, habiendo expuesto con ellas lo que se puede considerar de mayor interés en mi comunicación. Por todo ello deseo expresar mi agradecimiento y mi felicitación por sus respectivas intervenciones, y, siguiendo el mismo orden de las mismas, puedo decir:

Al **Prof. Alonso-Fernández**: Considero del máximo interés su intervención, dado su extraordinario prestigio en el campo de la Psiquiatría, y, ciertamente, es un hecho que las personas de edad avanzada, según sean sus circunstancias y condiciones, pueden, con el paso de los años, perder o ganar en sus relaciones y convivencias sociales. En estas personas las curas balnearias adecuadas y acertadamente dirigidas pueden, con su peculiar ambiente, actuar como comunidad terapéutica, ayudando a los curistas a vencer los que puedan ser sus trastornos psíquicos, en particular por el «cansancio de la vida» y peculiares estados depresivos que el Prof. Alonso-Fernández considera, muy acertadamente, como «depresiones anérgicas», muchas veces relacionadas con el empobrecimiento cerebral en catecolominas, relativamente frecuente en las personas de edad avanzada.

A la **Prof.^a San Martín Bacaicoa**: Única Catedrática de Hidrología Médica de la Universidad española y extraordinaria conocedora de la complejidad de las curas balnearias, ha destacado en su intervención el interés de estas curas como medio estimulante y normalizador de la capacidad de reacción psíquica de los curistas. Por

otra parte, ha insistido en la posibilidad de que estas curas se comporten, en cierto modo, como Escuelas de Salud, si bien será más problemática la posibilidad de que se comporten como medio de prevención del envejecimiento, aunque sea admisible y sobradamente comprobado, el que puedan hacer las manifestaciones del envejecimiento más tolerables.

Al **Prof. Segovia de Arana:** Excelente conocedor de la biosociología del envejecimiento, nos ha dado ideas muy precisas sobre la conveniencia de preparar a las personas para hacerle más llevadero el envejecimiento y, en este sentido, pueden ser trascendentes la Acción Social y los Sistemas Asistenciales y, quizá también, los establecimientos balnearios debidamente dirigidos y controlados, que pueden ser medio favorable para poder alcanzar un efecto favorable sobre las personas de avanzada edad, en sus posibles manifestaciones somáticas, psíquicas y sociales.

Al **Prof. Espinós Pérez:** Además de agradecerle vivamente su felicitación, deseo manifestarle que considero muy acertado su comentario acerca de la posible acción beneficiosa de las curas balnearias en las personas jóvenes que pueden, por este medio, además de mejorar determinados procesos patológicos, estimular y fortalecer sus organismos, mejorando sus condiciones vitales.

En segundo lugar, considero muy acertada su idea de que, en general, los médicos de los establecimientos balnearios no suelen ser geriatras, si bien sea un hecho que en su clientela balnearia suelen predominar las personas de ya cierta edad, lo que puede forzarles a dedicar especial estudio a los padecimientos de estas personas.

Finalmente, y en relación a su consideración de que el «cansancio de la vida» se puede padecer sin ser necesariamente «viejo» y, concretamente, en tales casos pueden ser útiles las curas balnearias. En este sentido, podemos recordar la posible eficacia de estas curas en los cuadros clínicos considerados «depresiones anérgicas», a los que el Prof. Alonso-Fernández ha hecho referencia hace escasos minutos.

LA DISPEPSIA FUNCIONAL. EL MÉDICO Y EL ENFERMO

FUNCTIONAL DYSPEPSIA: THE PATIENT AND THE DOCTOR

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Académico de Número

Resumen

La dispepsia funcional es un trastorno funcional caracterizado por dolor o malestar abdominal localizado en abdomen superior, sin evidencia de enfermedad orgánica que explique la sintomatología, que no se alivia con la defecación ni está asociado a cambios en la frecuencia o consistencia de las heces. Para su diagnóstico se exige que esta sintomatología esté presente en el paciente al menos durante 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en el último año. Clasificada en tres tipos (ulceroso, dismotilidad e inespecífico), plantea importantes problemas no solo diagnósticos sino terapéuticos al no existir tratamientos específicos. En su abordaje debe considerarse la personalidad del paciente, el proceso diagnóstico, las posibilidades terapéuticas y la relación médico-paciente. Muchos de estos pacientes *viven* su enfermedad de forma profunda y crean importantes problemas al médico. Éste debe cuidar especialmente el tiempo que les dedica, demostrar interés por su problema, ser riguroso en la exploración y no prescindir de las exploraciones complementarias oportunas.

En la *fase terapéutica*, debe trasmitirse al paciente la inexistencia de enfermedad orgánica, no decir nunca que no tiene enfermedad alguna, realzar el carácter funcional de ella, explicar en que consiste, demostrar que sus síntomas son reales, tranquilizarle, asegurarle que su enfermedad no altera la esperanza de vida aunque puede disminuir su calidad, que tiene tendencia natural a mejorar, que las situaciones emocionales influyen sobremanera y establecer con él un pacto terapéutico.

Abstract

Functional dyspepsia is defined by the presence of pain/discomfort in the upper abdomen without evidence of organic disease which explain it; it must

not be relief by defecation and its onset must not be related to changes in frequency or consistency feces. Diagnosis also requires pain or discomfort to be present for 12 weeks, not necessarily consecutives, in the last year. It is classified in three subgroups: ulcer-like, dysmotility-like and unspecified). Functional dyspepsia represents not only a diagnostic challenge but also a therapeutic problem, since no specific drug is available. An appropriate management of functional dyspepsia should consider patient's personality, diagnostic work-up, therapeutic alternatives and patient-doctor relationship. Many patients «live» their disease as the center of their life, sometimes creating great problems to physicians. Doctors should dedicate enough time to the patient, show interest in patient's problems, make a rigorous physical examination, and perform an appropriate work-up individualized for each patient.

Regarding therapeutic decisions, it is important to reassure patients about the absence of organic disease. However it should be avoid to tell them that no disease exist at all; instead, the functional nature of the disease must be emphasized, explaining what and how upper GI tract is malfunctioning; Patients should know that doctor understand their symptoms are true symptoms; also, they must be informed about the excellent outcome, without changes in life expectancy and a natural trend to improve with time; doctor should help patients to recognize that emotional situation have a great impact in disease course; and a therapeutic plan should be discussed and agreed with patients.

Uno de los grandes problemas clínicos de la medicina moderna es sin duda el relativo a los trastornos funcionales del aparato digestivo. Son numerosas las entidades que bajo este epígrafe pueden situarse, y esto a hecho, que diversas conferencias de consensos hayan sido dedicados a profundizar en su conocimiento, en su sistematización y en el establecimiento en definitiva de determinados criterios que puedan ser utilizados por todos los médicos para entendernos bien en este siempre difícil terreno de las enfermedades funcionales.

El diagnóstico de una determinada entidad de carácter funcional implica siempre el haber descartado de forma contundente una enfermedad orgánica e introducirse en profundidad en la relación médico-paciente, la cual si bien siempre es necesaria, en el caso de las enfermedades funcionales es imprescindible. Por lo común, este tipo de pacientes no aceptan, en principio, bien el carácter funcional de su enfermedad y piensan que el médico ha dejado sin estudiar alguna parte de su organismo. En general, son pacientes que acuden a un sin fin de médicos, con abultados historiales, tomando medicamentos muy diversos y sin encontrar solución a su problema.

En la actualidad, y con las limitaciones lógicas de cualquier sistematización, los trastornos funcionales gastrointestinales son clasificados según los denominados *criterios de Roma II* (1) los cuales no pretenden otra cosa, sino que nos expresemos médicamente en el mismo lenguaje (Tabla I). Dentro de ellos se encuentra la *dispepsia funcional*, la cual no es sino la denominación actual del cuadro clínico que durante muchas décadas había sido reconocida con un sin fin de nombres y entre ellos el de «gastritis», «principio de úlcera», «estómago caído», neurosis gástrica, dispepsia estomacal, gastropatía funcional o gastropatía disfuncional. Estos cuadros, a veces muy abigarrados, estaban compuestos por un conjunto de síntomas muy diversos con predominio de unos sobre otros según cada paciente, destacando entre ellos el dolor o malestar en epigastrio o en abdomen superior, pirosis, regurgitación, saciedad precoz, plenitud postprandial, distensión abdominal, meteorismo, flatulencia, eructos, náuseas, vómitos, aerofagia y anorexia. En 1988 N.J. Talley (2) y Colin Jones (3) preconizan el empleo sistemático del término de dispepsia para referirse al dolor o malestar en abdomen superior, o náuseas, crónicas o recurrentes, que pueden estar o no relacionadas con la ingesta. Esta dispepsia puede ser de carácter orgánico o funcional.

Los actuales criterios de Roma II definen a la dispepsia funcional por la existencia de dolor o malestar abdominal localizado en abdomen superior, sin evidencia de enfermedad orgánica (incluyendo la endoscopia alta) que explique la sintomatología, junto con la no evidencia que la sintomatología se alivie exclusivamente con la defecación o esté asociada a la aparición de cambios en la frecuencia o consistencia de las heces. Además se exige para su diagnóstico que toda esta sintomatología esté presente en el paciente al menos durante un periodo de 12 semanas, no necesariamente consecutivas, durante los últimos 12 meses.

La dispepsia funcional, que había sido clasificada en 1988 (2) en cinco tipos (tipo ulceroso, tipo reflujo, tipo dismotilidad, tipo aerofagia y esencial), quedó reducida a tres bajo los criterios de Roma I (4) muy similares a los actuales de Roma II en donde se clasifica en: 1) **Tipo ulceroso** en el que existe dolor centrado en el abdomen superior, siendo el síntoma predominante. 2) **Tipo dismotilidad** en el que el síntoma predominante es una sensación no dolorosa, molesta o desagradable situada en abdomen superior, que puede caracterizarse o asociarse a saciedad precoz, plenitud o hinchazón abdo-

TABLA I

TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES

Alteraciones esofágicas

Globus
 Síndrome de rumiación
 Dolor torácico funcional o de presunto origen esofágico
 Pirosis funcional
 Disfagia funcional
 Alteraciones esofágicas funcionales inespecíficas

Alteraciones gastroduodenales

Dispepsia funcional
 Dispepsia tipo ulceroso
 Dispepsia tipo dismotilidad
 Dispepsia inespecífica

Aerofagia
 Vómitos funcionales

Alteraciones intestinales

Síndrome de intestino irritable
 Hinchazón intestinal funcional
 Estreñimiento funcional
 Diarrea funcional
 Alteraciones intestinales funcionales inespecíficas

Dolor abdominal funcional

Síndrome doloroso abdominal funcional
 Dolor abdominal funcional inespecífico

Alteraciones anorrectales

Incontinencia fecal funcional
 Dolor anorrectal funcional
 Síndrome del elevador del ano
 Proctalgia fugaz
 Disinergia del suelo pélvico

Alteraciones biliares

Disfunción de la vesícula biliar

Alteraciones funcionales pediátricas

Vómitos
 Regurgitación infantil
 Síndrome de rumiación infantil
 Síndrome de vómitos cíclicos

Dolor abdominal
 Dispepsia funcional
 Síndrome de intestino irritable
 Dolor abdominal funcional
 Migraña abdominal
 Aerofagia

Diarrea funcional
 Alteraciones de la defecación
 Disquecia infantil
 Estreñimiento funcional
 Retención fecal funcional
 Fecal no retentiva

minal, o náuseas. 3) **Tipo inespecífico** en el que existen criterios que no se corresponden con las categorías anteriores.

La etiopatogenia de la dispepsia funcional es compleja y no puede ser sistematizada casi en ningún caso concreto. En general son varios los mecanismos implicados en su producción y destacando entre ellos las alteraciones de la motilidad, las alteraciones de la percepción, las alteraciones de la secreción y los factores psicológicos. La interacción de todos ellos bajo la supremacía del sistema nervioso central se acepta hoy día como responsable de la producción de las alteraciones fisiopatológicas de carácter funcional que daría lugar a la sintomatología.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La dispepsia funcional, muy estudiada en los últimos años, plantea una gran cantidad de problemas, todos ellos derivados de su gran prevalencia, de las incógnitas patogénicas y de los problemas diagnósticos y terapéuticos que suscita. Como consecuencia de ello se trata de una situación que genera un coste económico muy importante que ha sido cifrado e un billón de libras al año en el Reino Unido (5), 424 millones de dólares al año en Suecia (6) y 31,5 millones de las antiguas pesetas por 100.000 habitantes y año en España (7).

La dispepsia funcional es una enfermedad muy estudiada en los últimos años hasta el punto que en marzo de 2003 una búsqueda en *PubMed* de la *National Library of Medicine* del término *dispepsia* aporta 5.823 artículos, a la vez que se observa un importante crecimiento de estas publicaciones en los últimos diez años (Figura 1). Ante esta marabunta de artículos y la imposibilidad por parte del médico de acceder a todos ellos se imponen las revisiones de calidad y los estudios meta-analíticos (Figura 2 y 3) los cuales aumentan la potencia de los test estadísticos, favorece una conclusión unívoca en presencia de resultados diversos, mejora la estimación cuantitativa del efecto estudiado y sugiere nuevas líneas de investigación. En cualquier caso se hace necesario en el médico elaborar una nueva habilidad para aplicar correctamente el conocimiento obtenido en base a la experiencia y la evidencia científica. Por si fuera poco ya este problema, el desarrollo de internet en la sociedad da lugar a una respuesta de gran calado en el paciente y su

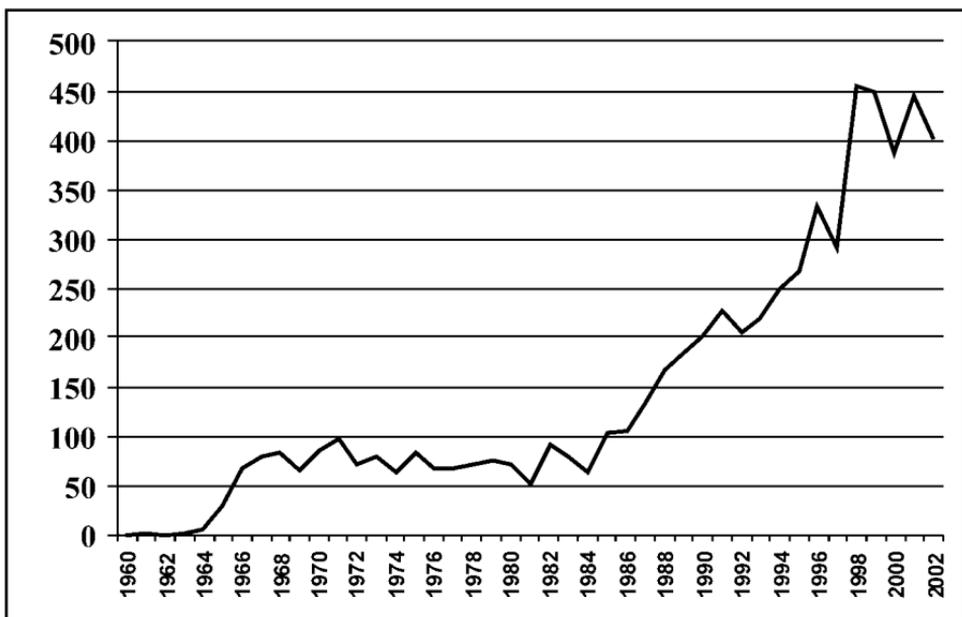


FIGURA 1.—Publicaciones sobre Dispepsia según PubMed (National Library of Medicine, Marzo 2003).

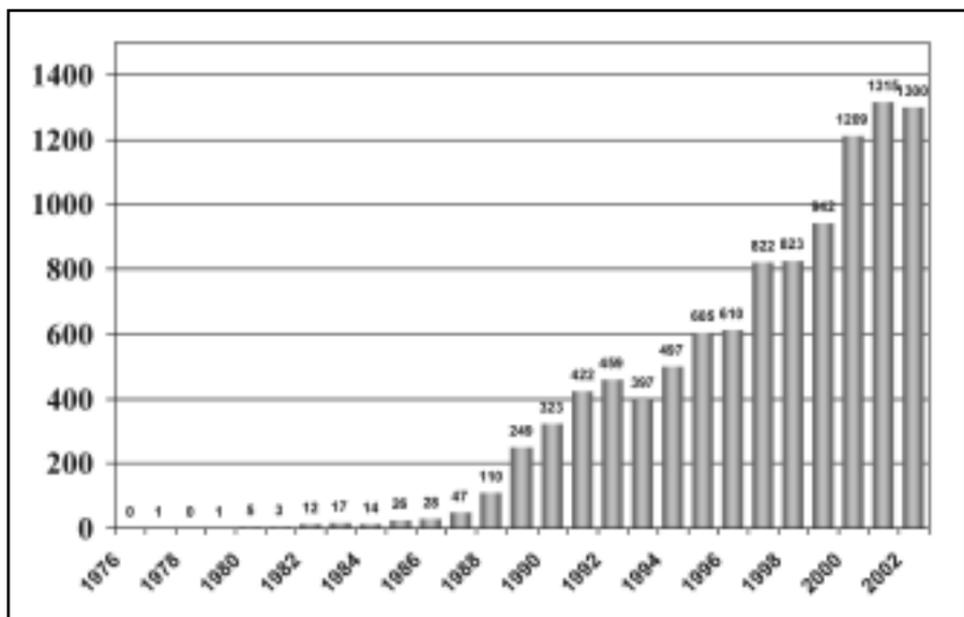


FIGURA 2.—Meta-análisis en Medicina (1976-2002) según PubMed (National Library of Medicine, Marzo 2003).

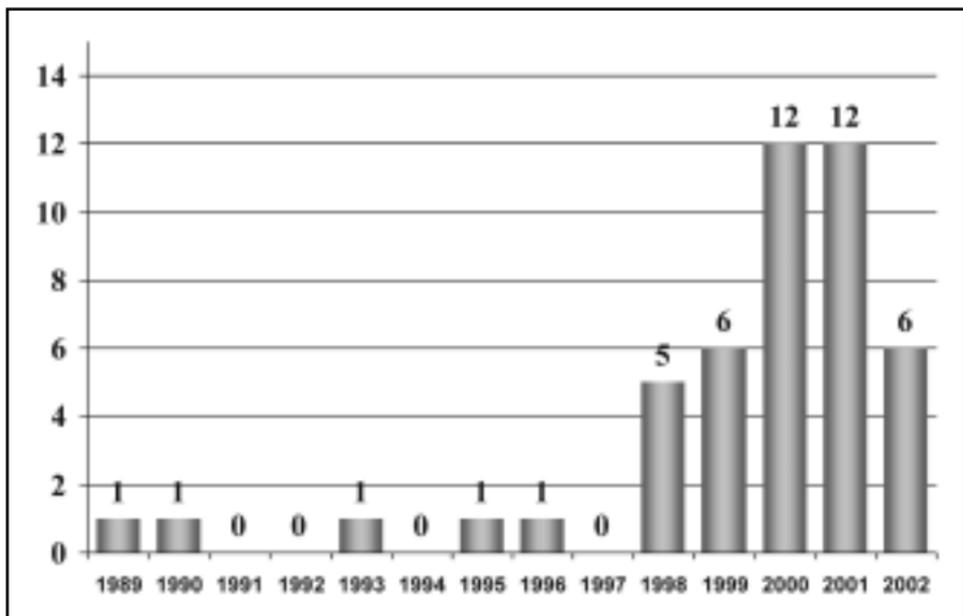


FIGURA 3.—Meta-análisis en Dispepsia (1989-2002) según PubMed (National Library of Medicine, Marzo 2003).

entorno, ya que éstos adquieren la capacidad de comparar, elegir y exigir. Ejemplo de ello es como en este mismo mes de marzo de 2003, el número de páginas web en internet sobre dispepsia que aparecen en el buscador *Yahoo!* es de 88.700, en *Altavista* de 21.460 y en *Google* de 62.500. El conocimiento por ello de su enfermedad funcional por parte del paciente puede resultar increíble pudiendo incidir negativamente en su relación con el médico.

El impacto, pues, de la dispepsia funcional sobre el paciente es sin duda enorme, ya que éste a través de sus síntomas por una parte y la casi constante presencia de factores psicológicos acompañantes, hace que tomen un protagonismo importante tres hechos de suma importancia como son el absentismo laboral, el gasto médico y la mala calidad de vida de estos pacientes.

LA «GESTIÓN DE LA DISPEPSIA»

Denominamos «gestión de la dispepsia» a la metodología práctica que el médico debe poner en práctica para alcanzar el resultado terapéutico óptimo en un caso de dispepsia. Para conseguir estos re-

sultados debemos conocer en profundidad los factores que pueden incidir en ello (10). Estos son, la personalidad del paciente, el proceso diagnóstico, el tratamiento, y la relación médico-paciente.

Personalidad del paciente. Juega un papel fundamental y debe conocerse bien por parte del médico. El primer principio es que no todos los pacientes son iguales y no todos acuden al médico con los mismos problemas e inquietudes. Cuando nos detenemos a observar porqué consultan estos pacientes vemos que de ellos un 25 % acude habitualmente al médico por pensar que tiene una enfermedad grave, un tercio presenta una enfermedad psiquiátrica subsidiaria de tratamiento específico antes de presentar dispepsia, en el 65 % la ansiedad y el miedo son las principales molestias por encima de los síntomas somáticos, es frecuente la somatización y desarrollan su actividad diaria en una situación sociolaboral estresante, destacando asimismo los problemas conyugales.

La somatización es sin duda uno de los problemas mas frecuentes e importantes en los pacientes con dispepsia funcional. Éstos se expresan de forma muy diversa, con una frecuencia e intensidad muy variable. Destaca además la presencia, junto a los síntomas dispépticos, de un sin fin de otros síntomas tales como, palpitaciones, sudoración, temblor, rubor, miedo a la enfermedad, dolor torácico, ansiedad, depresión, dificultad a la respiración, síntomas musculoesqueléticos, y síntomas referidos a otros órganos. En la mayoría de los casos se detecta además una situación socio-laboral estresante que se observa incide negativamente en su sintomatología. Todo ello está matizado sin duda por la personalidad de cada paciente. A nuestro juicio existen dos tipos muy bien diferenciados de pacientes con dispepsia funcional. Uno, aquellos que «*olvidan*» su enfermedad, aceptan su síntomas tras comprender el carácter funcional de ella y aceptan la incertidumbre que les pueda crear. Un segundo grupo lo componen aquellos otros que «*viven*» su enfermedad con una gran intensidad y no aceptan vivir con dicha incertidumbre. Estos últimos son un problema médico de gran magnitud ya que demandan una enorme atención, así como un número desproporcionado de exploraciones con una en general mala respuesta terapéutica. En estos casos la relación médico-paciente puede jugar un papel fundamental.

El proceso diagnóstico. Es un momento muy importante ya que en el se sientan las base de una buena relación médico-paciente. En general el médico que se enfrenta a un paciente con una patología

funcional tiende a minusvalorar la importancia de la enfermedad lo cual es percibido inmediatamente por él. Un principio fundamental es escuchar, creer y no enfrentarse al paciente. En un estudio sobre la dispepsia realizado en España en 1995 (9), el 20 % de los médicos opinaba que los síntomas que presentaban sus pacientes con dispepsia funcional eran intensos o muy intensos, mientras que por el contrario el 50 % de los pacientes consideraba que sus síntomas eran intensos o muy intensos. Por tanto no parece muy correcto preguntar o discutir con el paciente sobre «cuánto» y «cómo» le duele, sino que lo correcto sería hacerlo sobre como influye sobre su calidad de vida, si la empeora y si tiene repercusión en su situación laboral y si le obliga a faltar al trabajo.

El proceso diagnóstico debe realizarse en base a una cuidada anamnesis y exploración clínica y a partir de ahí y en función de otros datos como la edad y personalidad del paciente, realizar el diagnóstico empírico de dispepsia funcional o pasar a descartar una enfermedad orgánica. Sin duda esto último siempre es imprescindible aunque no siempre se deben indicar exploraciones especiales, incluida la endoscopia, ante todo en pacientes con clínica de reiteración y exploraciones recientes. Debe pues asumirse una cierta incertidumbre diagnóstica y por ejemplo tener presente que ante la posibilidad de realizar una endoscopia debe pensarse por una parte que espera el paciente, que espera el médico, que influencia tendrá sobre el tratamiento, incluso el coste de dicha exploración. Por el contrario la realización de una endoscopia tranquiliza al paciente, le da una mayor satisfacción, disminuye el número de consultas así como el absentismo laboral. Ante todo ello preconizamos que el proceso diagnóstico incluya una correcta historia clínica y exploración y en base a estas realizar un diagnóstico clínico según criterios objetivos y diferenciar bien por subgrupos de síntomas. A continuación se deben realizar estudios diagnósticos limitados y tras un tratamiento inicial hacer una reevaluación pasadas unas pocas semanas.

En cualquier caso, sea cual sea la decisión del médico, éste debe dedicar tiempo suficiente al paciente para explicarle la naturaleza de su enfermedad y la estrategia diagnóstico-terapéutica, empleando un lenguaje adecuado para cada paciente y haciéndole ver que lo fácil es la indicación de una endoscopia y lo dificultoso el tratamiento empírico. Todo ello tiene como objetivo implicar al paciente, lo cual es condición necesaria para plantearse el éxito terapéutico. Ello supone conseguir la confianza del paciente no sólo como

un objetivo sino también un camino para obtener un buen resultado terapéutico. Además la confianza es bidireccional y se completará cuando el paciente conozca suficientemente su enfermedad y comprenda nuestras limitaciones diagnósticas y terapéuticas. El cómo conseguir la confianza del paciente no siempre es fácil. En este sentido, la explicación detallada de su enfermedad y la eliminación de los miedos son dos buenas posibilidades. El tiempo invertido en ello no será un tiempo perdido ya que disminuirá el número de visitas sucesivas, lo cual puede interpretarse como una mejoría manifiesta del paciente.

El tratamiento. Al no disponer de fármacos específicos es siempre un problema y además hay que partir del principio de que no existe lesión que curar ni parámetro bioquímico alterado. Sin embargo el paciente tiene una gran cantidad de síntomas que originan una mala calidad de vida. En estas condiciones ¿cómo puede ayudar el médico al paciente?

Podemos actuar sobre un conjunto de factores biopsicosociales que se ha demostrado influyen en la génesis de la dispepsia funcional (Figura 4). El tratamiento puede incluir diversas opciones farmacológicas, el uso de placebo, la buena relación médico-paciente y el apoyo psicológico. En general los resultados son muy desiguales respondiendo hoy a una alternativa determinada y dentro de unos meses a otras. En el tratamiento de la dispepsia funcional y dependiendo de su clasificación dentro de los criterios de Roma II y de los síntomas predominantes, se ha utilizado con éxito diverso fármacos de todo tipo (8,12). El uso de placebo ha sido preconizado por diversos autores en las enfermedades digestivas (10) y en la dispepsia funcional en base a que en tratamientos cortos de 4 semanas pueden obtenerse beneficios de hasta en un 60 % de los pacientes. En general los fármacos de primera línea son los procinéticos y los antagonistas H_2 y los inhibidores de la bomba de protones. Tratamiento de eficacia desconocida o incierta son aquellos dirigidos a la erradicación del *Helicobacter pylori*, los antidepressivos, los antagonistas de los receptores 5-HT-3 y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Un grupo de nuevos fármacos prometedores son los antagonistas de los receptores de la colecistoquinina A, los agonistas opiáceos, los agonistas 5-HT-4 y los motilnomiméticos. Fármacos de dudosa eficacia son los análogos de las prostaglandinas, los anticolinérgicos, análogos de la somatostatina, los nitratos y la eritromicina.

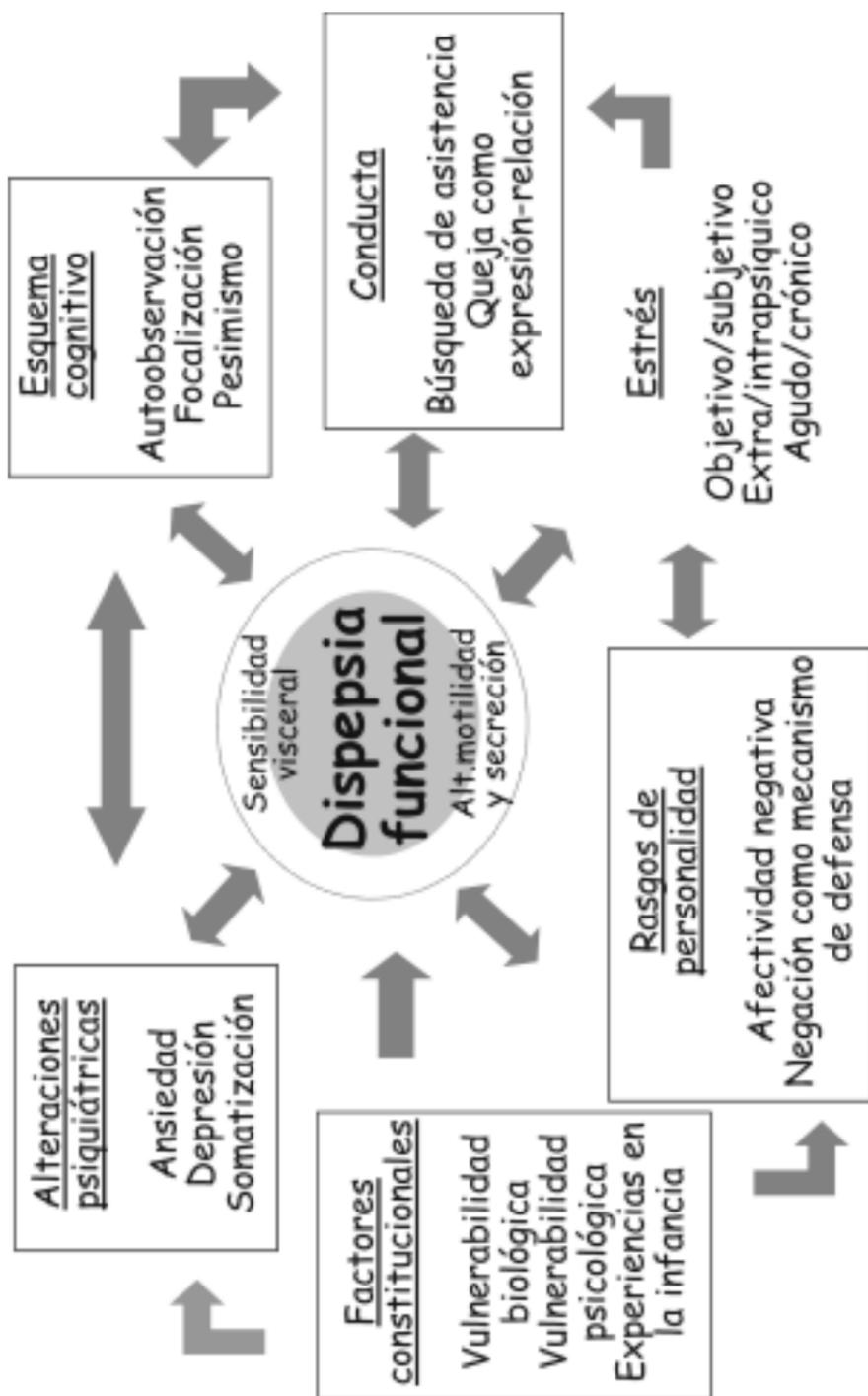


FIGURA 4.—Factores biopsicosociales con posible influencia en la génesis de la dispepsia funcional, según Ignacio Mearin. En *Dispepsia funcional*. Barcelona, Doyma, 1997, pág. 180.

Aspectos de sumo interés en el tratamiento de la dispepsia funcional son aquellos factores relacionados con el paciente, con el médico y los que atañen conjuntamente al paciente y al médico.

Factores relacionados con el paciente. El médico cuando aborda el estudio de este tipo de situaciones debe tener muy presente y nunca olvidar la posibilidad de que un determinado paciente pueda tener una enfermedad grave. Como hemos visto los síntomas de la dispepsia funcional son inespecíficos y la exploración física en general anodina, lo que no pocas veces lleva al médico a una trivialización de ellos. En este sentido existe consenso en que los pacientes con mas de 45 años o con síntomas alarmantes deben ser sometidos a una endoscopia, aunque en los pacientes mas jóvenes no existe tal acuerdo. Un hecho real y que debe llevarnos a la reflexión es, que cuando a estos pacientes se le realiza una endoscopia se observa una rápida mejoría, y que cuando ésta no se realiza los pacientes permanecen preocupados, repiten las consultas y acaban siendo sometidos a una endoscopia.

Factores relacionados con el médico. Aunque se buscan consensos para que el médico maneje a estos pacientes es difícil encontrarlos. En general el médico de atención primaria actúa con pocas o ninguna exploración complementaria imponiendo en la mayoría de los casos un tratamiento empírico durante una pocas semanas para someter al paciente por entonces a un nuevo interrogatorio y exploración. Otros pacientes son enviados al especialista que a su vez puede tener dos comportamientos bien diferentes. Uno, realiza el tratamiento empírico tras considerar que no existen síntomas de alarma, y otro en el que somete al paciente a exploraciones mas sofisticadas. En este segundo caso, el médico actúa no solo en base a su conocimiento científico sino también por la presión de los pacientes para someterse a nuevas pruebas, sin olvidarse que esta presión no infrecuentemente lleva al médico a realizar una medicina defensiva.

Factores que atañen al médico y al paciente. Estos están muy relacionados con el nivel de incertidumbre que ambos estén dispuestos a aceptar. Tanto el médico como el paciente deben tener clara las dos opciones básicas que existen y que son: el tratamiento empírico y la investigación mas profunda de su proceso. A la hora de decidir que hacer, cuenta de forma importante tres aspectos en cuanto al paciente como son su propia personalidad, su nivel cultural y la presión familiar, laboral o social. En virtud de ellos y tras

disponer de una explicación rigurosa por parte del médico obrará. En cuanto al médico, se comportará en base a su confianza en su valoración clínica, el tiempo de consulta disponible, la presión del paciente y su entorno y el miedo a un problema legal.

En cualquier caso deberíamos hacernos una pregunta muy simple. ¿Quién es el paciente? La realidad es que *el paciente no es el médico*, el cual en no pocas ocasiones banaliza las enfermedades funcionales pensando e incluso transmitiendo que «no tiene nada», que es «de los nervios», etc. Por otra parte *el paciente no es la familia*, la cual utiliza expresiones como «¿lo ves?, no tienes nada», «te quejas sin razón», etc. *El paciente pues es el paciente*, el cual sistemáticamente se manifiesta con expresiones como «sí tengo algo», «no me diagnostican», «nadie me comprende», etc. Por todo ello en la *fase diagnóstica* el médico deber ser conciente que debe dedicar un tiempo suficiente a este tipo de pacientes, demostrar un claro interés por lo que le pasa, ser riguroso en la exploración y realizar las pruebas complementarias oportunas.

Por último en la *fase terapéutica*, el médico debe transmitir que no existe enfermedad orgánica, no decir nunca que no tiene ninguna enfermedad, realzar el carácter funcional de ella, explicar en que consiste, demostrar que sus síntomas son reales, tranquilizar al paciente, asegurarle que su enfermedad no altera la esperanza de vida aunque puede disminuir su calidad, que tiene una tendencia natural a mejorar, que las situaciones emocionales influyen sobremanera y establecer con él un pacto terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGREUS, L.; BORGQUIST, L.: «The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden». *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 347-355.
2. COLIN JONES, D.G.; BLOOM, B.; BODERMAN, G.; CREAN, G.P.; FRESTON, J.; GUGLER, R.; MALAGELADA, J.R.; NYRÉN, O.; PETERSEN, H.; PIPER, D.: «Management of dyspepsia. Report of a working party». *Lancet* 1988; 1: 576-579.
3. DÍAZ-RUBIO, M.: «El placebo en gastroenterología». En: Díaz-Rubio M, editor. *Avances en Gastroenterología*. Vol. 4. Madrid. Aran Ediciones, 1987: 11-20.
4. LANAS, A.: «Cost stratification on nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects». *Med Clin (Barc.)* 2000; 114 (suppl. 3): 46-53.

5. Libro Blanco. *La dispepsia en España y su control*. Barcelona. Almirall. 1995.
6. MOAYYEDI, P.; MASON, J.: «Clinical and economic consequences of dispepsia in the community». *Gut* 2002; 50 (suppl. 4): 10-12.
7. REY, E.; DÍAZ-RUBIO, M.: «La dispepsia funcional: la importancia de la relación médico-paciente». En: Mearín F, editor. *Dispepsia Funcional*. Barcelona. Ediciones Doyma, 1997: 209-213.
8. SPIEGEL, B.M.; VAKIL, N.B.; OFMAN, J.J.: «Dispepsia managed in primary care: a decision analysis of competing strategies». *Gastroenterology* 2002; 122: 1270-1285.
9. TALLEY, N.J.; PHILLIPS, S.F.: «Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology». *Ann Intern Med* 1988; 108: 865-879.
10. TALLEY, N.J.; COLIN JONES, D.G.; KOCH, K.L.; KOCH, M.; NYRÉN, O.; STANGHELLINI, V. «Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management». *Gastroenterology Int* 1991; 4: 145-160.
11. TALLEY, N.J.; STANGHELLINI, V.; HEADING, R.C.; KOCH, K.L.; MALAGELADA, J.R.; TYGAT, G.N.J.: «Functional gastrointestinal disorders». *Gut* 1999; 45 (suppl. II): 37-42.
12. VAKIL, N.: «Nonulcer dyspepsia». *Current Gastroenterology Reports* 2002; 4: 455-458.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso-Fernández

Felicita al profesor Manuel Díaz-Rubio por su exposición tan completa y lúcida y además por haber adoptado una postura de comprensión personal o psíquica ante este tipo de enfermos.

El médico que escucha y trata de comprender es un médico placebo, en tanto en cuanto produce por sí mismo efectos beneficiosos e irradia esperanzas e ilusión, contrariamente al médico irritable calificado como nocebo. Esto no significa que, por mi parte, en actitud que veo que también ha sugerido el profesor Díaz-Rubio, apruebe la utilización en ningún caso de medicamentos placebo, ya que constituye un recurso engañoso para el enfermo. Son dos cuestiones diferentes.

La hiperestesia en forma de una autopercepción corporal demasiado agudizada es un radical común a los enfermos hipocondríacos, dentro de cuya agrupación, eminentemente heterogénea, se encuentran trastornos distintos, desde el desarrollo de la personalidad en este sentido o la reacción vivencial esporádica hasta fenómenos de ansiedad y cuadros depresivos (en este caso anérgicos porque cursan con un predominio trofotropo o vagotónico), sin ol-

vidar las actitudes hipocondríacas secundarias a un trastorno funcional de etiología no definida, punto en el que me parece la lección magistral del profesor Díaz-Rubio pone especial énfasis, insistiendo en que se trata de enfermos no orgánicos sino funcionales, muchos de ellos abiertos a nuevas apoprtaciones etiológicas futuras.

En cuanto a la etiopatogenia del *ulcus gastroduodenal*, si bien es cierto que hubo en su día muchas exageraciones en la descripción del perfil de personalidad, el enfoque psicossomático holista dio por confirmado el papel desempeñado por la hiperemotividad personal en complicidad con la sobrecarga de secreciones digestivas y otros factores enzimáticos de condicionamiento genético.

Prof. Espinós Pérez

El Prof. M. Díaz-Rubio nos ha dado una clase magistral, de auténtica Patología General y Patología Médica. Este hecho no es nada extraño ya que, realmente, el Prof. Díaz-Rubio es un patólogo general aunque sea el Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos. Le felicito por esta actuación.

El tema que nos ha expuesto es de actualidad permanente. Se trata de una patología de las más frecuentes en el campo de la Medicina interna y también, como él ha señalado, en las consultas de aparato digestivo.

Me ha parecido excelente el título que le ha dado a su conferencia, en especial le referencia que hace del «médico y del enfermo». No podemos olvidar que en esta patología es muy importante «el sentimiento que el enfermo tiene de su propia enfermedad», sentimiento que el médico está obligado a comprender en su verdadero alcance. Es decir, que en el «acto médico», ante un enfermo con dispepsia, juega un papel primordial la «relación médico-enfermo». Realmente el enfermo con dispepsia si entra en el grupo de enfermos que, hace años, se encuadraban bajo la denominación del «enfermo problema», campo especialmente cultivado por el Prof. J. Rof Carballo, Académico que fue de esta Real Academia.

Estos enfermos forman parte del grueso de enfermos que buscando su curación, o alivio, caen en el campo de la «medicina no convencional», posiblemente porque los que practican la medicina no convencional dedican mas tiempo a estar con el enfermo, a ha-

blar con él... No podemos olvidar que la «palabra» es un factor curativo.

Quiero preguntarle al Prof. M. Díaz-Rubio sobre las investigaciones que tratan de valorar la real percepción que el enfermo tiene de la «distensión» de su tracto digestivo. Muchos enfermos se quejan de tener mucho aire y esto, cuando se les explora, se demuestra que es falso. Se trata de una percepción alterada. ¿Hay fármacos eficaces que reducen la percepción?. ¿Cómo está la investigación de estos fármacos?

También quiero preguntarle: ¿qué papel juega el *helicobacter pylori* en la dispepsia? ¿Podemos hablar de una real dispepsia tipo reflujo?, ¿hay reflujo en estos casos?

Parece evidente que los enfermos con dispepsia consumen un exceso de bloqueantes de la producción de hidrogeniones de la bomba de protones. ¿Qué piensa el Prof. M. Díaz-Rubio sobre esto?

Le felicito nuevamente por su exposición.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Hoy hemos oído dos comunicaciones excelentes. En la primera el Prof. Armijo, como siempre, nos ha expuesto y enseñado muchas cosas en cuanto a lo que es la aplicación de los balnearios, de las aguas mineromedicinales, etc. Lo ha hecho sobre la parte inicial del envejecimiento. El problema del envejecimiento, como Ud. ha señalado muy bien, es en el momento actual uno de los cinco asuntos médicos de mayor importancia en la investigación mundial, de la biología molecular, etc., y es razonable que así sea. Ha expuesto perfectamente lo que el envejecimiento supone, se investiga poderosamente sobre aquellos mecanismos moleculares enzimáticos que generan envejecimiento intenso o envejecimiento precoz, consecuencias del envejecimiento, sobre todo los órganos; pero queda por conocerse la puesta en marcha y secuencia de la alteración celular que lleva al envejecimiento de la misma célula, que es donde está la esencia del envejecimiento. El explicar la proliferación fibrótica, la degeneración vacuolar, las alteraciones del cuerpo cerúleo, por ejemplo de la sustancia negra, de las sustancias de Mainert, en donde está la esencia del envejecimiento, en el porqué se producen esas alteraciones en esos centros vitales tan importantes. Pero aún no conociendo bien el motivo del envejeci-

miento, es motivo de gran investigación clínica, y qué duda cabe que en ambientes de fuera de España, desde hace muchos años, había una gran tendencia a indicación de la vida balnearia, con todo lo que ello supone. En España hubo, no importa decirlo, un parón al respecto, porque no se creía mucho, recuerden Uds., y escritos importantes, que no hay que nombrar, son conocidos por todos como grandes profesores de la medicina, no creían mucho en la cura balnearia, en las aguas mineromedicinales; en lo que creían era en el reposo, en la tranquilidad. Creo que los médicos españoles se han convencido de lo contrario, y hoy por hoy se da la credibilidad que requiere esta técnica terapéutica tan importante, que tan bien ha usado el Prof. Armijo.

Al Prof. Díaz Rubio hay que felicitarle porque ha hecho de un tema difuso como es todo síndrome producido por múltiples etiologías, con mecanismos muy diversos, un conjunto clínico magnífico, y además claramente expuesto, y hay que agradecerle el esfuerzo que supone el resumir en diapositivas las cosas más esenciales de la parte que el tema comporta. Aspectos etiológicos e incluso aspectos esbozados patológicos, y sobre todo insistiendo en que el síndrome dispéptico producido por múltiples causas o existente en muchas enfermedades o en muchos síndromes a su vez, tiene una parte de alteración de la personalidad, con alteraciones a su vez muy importantes psicológicas grandes.

Efectivamente, cuando se ve a un paciente con síndrome dispéptico, por lo menos a mí siempre me ha saltado la duda, que ya han planteado los Profs. Díaz Rubio y Alonso Fernández. ¿Qué precede a qué? ¿Qué influencia tiene en la evolución del síndrome dispéptico la personalidad, las alteraciones del comportamiento, las alteraciones psicobiológicas? ¿Qué importancia tiene las alteraciones de la dieta?. Es un asunto muy complejo. Creo que una de las cosas más difíciles es la explicación, por cierto, como ha hecho muy bien el Prof. Díaz-Rubio, de los mecanismos que lleva a esa situación de dispepsia y, sobre todo, a cómo se cronifica la situación que hace de esa enfermedad, una cosa consustancial con el mismo individuo. Hay individuos que son dispépticos y que terminan siendo dispépticos, y que son así como aquel que tiene un tipo especial de orejas, de manos, o de lo que sea.

Asunto que conmueve o que altera, o que en él está alterada la personalidad del individuo, es siempre un motivo esencial de dedicación médica peculiar, como ha hecho el Dr. Díaz-Rubio y todo su

equipo. Le felicito personalmente por esa magnífica conferencia, que es fruto de todo vuestro trabajo.

Felicito a los dos ponentes. Enhorabuena por estas dos magníficas ponencias.

Se levanta la sesión.

