



Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN Y
CIENCIA

<http://ranm.insde.es>
e-mail: secretaria.ranm@insde.es
biblioteca.ranm@insde.es

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

INSTITUTO DE ESPAÑA



ANALES
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO TERCERO

Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Cuaderno 3.º

2007

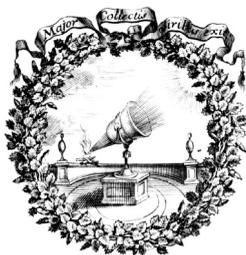
ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO TERCERO

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



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

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE MAYO DE 2007

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

**DATOS HISTÓRICOS Y ALGUNOS COMENTARIOS
SOBRE LAS TÉCNICAS CERRADAS EN CIRUGÍA
CARDÍACA**

***HISTORICAL DATA AND SOME COMMENTS ON
CLOSED TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY***

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR

Académico de Número

DATOS HISTÓRICOS Y ALGUNOS COMENTARIOS SOBRE LAS TÉCNICAS CERRADAS EN CIRUGÍA CARDÍACA

HISTORICAL DATA AND SOME COMMENTS ON CLOSED TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR

Académico de Número

Resumen

Se cumplen ahora cien años desde que el 29 de Mayo de 1907, Ortiz de la Torre realizara, en el Hospital General de Madrid, la primera intervención, en España, de una herida cardiaca. En ese mismo año Rehn publicaba una serie de 124 casos de heridas cardiacas suturadas, después de su intervención, primera en el mundo, del 9 de Septiembre de 1896, con la que abrió la posibilidad de la cirugía cardiaca. Esta comenzó con las llamadas técnicas cerradas de las que presentamos algunos datos, de acuerdo con nuestra experiencia, en homenaje a los autores de aquellas intervenciones pioneras.

Se revisan las aportaciones más interesantes en el desarrollo de aquellas, considerando:

1. La sutura de las heridas del corazón, con la aportación definitiva de Rehn, el 9 de Septiembre de 1896.

2. La cirugía extracardiaca referida a:

- a) Patología del pericardio, con las propuestas, de Weill en 1895 y Delorme en 1898, de extirpar el pericardio en la pericarditis constrictiva y la primera decorticación realizada en 1920 por Rehn. Se recoge el primer caso de extirpación de un quiste de pericardio realizado por Pichardt, en 1934.
- b) Patología de los grandes vasos, con la aportación de Trendelenburg (1908), en la embolia de pulmón, y el primer caso operado, con éxito, por Kirschner en 1924. La ligadura del ductus persistente, realizada por Gross y Hubbard en 1939 y las aportaciones previas de Munro y Strieder. La resección del segmento estrecho en la coartación de aorta, efectuada por Crafoord, por sugerencia de Nylin, en 1944.

- c) Cirugía extracardiaca para corregir patología intracardiaca, haciendo referencia a los diferentes tipos de anastomosis sistémico-pulmonar, comenzando con la operación sugerida por Taussig a Blalock (operación de Blalock-Taussig) en la tetralogía de Fallot, efectuada por primera vez el 29 de Noviembre de 1944 y a la que siguieron otras como la anastomosis aortopulmonar de Potts (1946), la anastomosis vena cava superior-arteria pulmonar derecha de Glenn (1954), la anastomosis aorta ascendente-arteria pulmonar derecha de Waterson (1962) y la modificación de Cooley a esta última (1965). Asimismo se considera el banding de la arteria pulmonar propuesto por Müller y Dammann (1952), las técnicas destinadas a corregir la hipertensión pulmonar en la estenosis mitral, terminando este apartado con las operaciones de transposición venosa compensadoras en la transposición de los grandes vasos (Lillehei, Greech, Baffes).

3. En cuanto a las técnicas cerradas para corregir la patología intracardiaca se recogen la operación de Blalock-Hanlon (1948) para crear una comunicación interauricular compensadora, en la transposición de los grandes vasos y la técnica de Rahskind. En la estenosis mitral se consideran la sugerencia de sir Lauden Brunton, en 1902, los intentos de Cutler, Levine y Beck y la aportación pionera de Souttar, en 1925. Posteriormente la aportación de Bailey (10 de Junio de 1948) y las de Harken, así como las de otros cirujanos. Se hace especial mención del dilatador de dos ramas de Figuera, introducido por vía auricular.

Se describen los intentos de corrección de las estenosis aórtica y pulmonar, desde las primeras aportaciones de Tuffier y Doyen, independientemente, en 1913 y las de Brock y Sellors, también independientemente, en 1948, para terminar con los ingeniosos intentos de cierre de las CIA, como son los botones de Swan, (1950) y de Hufnagel, la atrioseptopexia de Bailey (1952), la técnica de Sondergaard y la del brocal de Gross y de las CIV, con la aportación pionera de Bailey (6 de Febrero de 1951), empleando un tubo de pericardio, que pasa del ventrículo derecho al izquierdo a través del defecto interventricular.

Abstract

On the 29th of May, 1907 Ortiz de la Torre preformed, in the General Hospital of Madrid, the first surgery to treat a cardiac wound. In this same year Rehn reported the first 124 cases of sutured cardiac wounds, following the first one, performed by him, in the world on the 9th of September, 1896 which opened the cardiac surgery. This started with the so called closed techniques. We are presenting some data according to our own experience in honor to those pioneers surgeons.

The most important contributions are reviewed as follows:

1. The suture of the heart's wounds with the definitive aporation of Rehn on the 9th of September, 1896.
2. The extracardiac surgery related with:
 - a) Pathology of the pericardium with the proposals of Weill in 1895 and Delorme in 1898, about removing it in case of constrictive pericarditis

- and the first decortication executed by Rehn in 1920. The first case of removing a pericardium's cyst by Pickhardt in 1934, is mentioned.
- b) The great vessels' pathology with the contribution of Trendelenburg (1908) in case of lung embolie and the first patient operated with success by Kirschner in 1924. The ligature of the patent ductus arteriosus done by Gross and Hubbard in 1939, with the previous findings of Munro and Strieder. The resection of the narrow segment in coartaction of the aorta done by Crafoord, under sugerence of Nylin, in 1944.
 - c) Extracardiac surgery in order to correct intracardiac pathology with reference to the several types of sistemic-pulmonary anastomosis, starting with Blalock-Taussig operation in Fallo's tetralogy done the first time November 29th of 1944, and afterthat the Pott's aorto-pulmonary anastomosis (1946), the superior vena cava-right pulmonary artery anastomosis or Glenn's operation (1954), the Waterston's ascending aorta-right pulmonary artery anastomosis (1962) with the Cooley's modification (1965). It is also mentioned the banding of the pulmonary artery after Müller and Dammann (1952) as well as the techniques aiming to correct the pulmonary hypertension in mitral stenosis. Lastly he quotes venous transposition operations in the treatment of transposition of the great vessels (Lillehei, Greech, Baffes).

3. With regard to the group of closed techniques which aim is to correct intracardiac pathology, the following techniques are taken into account: Blalock-Hanlon's operation (1948) that create an interauricular communication in case of transposition of great arteries and Rahskind's technique. Within mitral stenosis, sugerence of sir Lauden Brunton (1902), efforts of Cutler, Levine and Beck and the pioneer Souttar's surgical procedure, in 1925, are described. Afterwards Bailey's intervention (10th. Juny 1948) and Harken and others surgeons are mentioned. Figuera's instrument, introduced trough left auricle is also described.

The first efforts to correct aortic and pulmonary stenosis are described from the initial contributions of Tuffier, Doyen (1913), Brock and Sellors (1948) ending with the ingenious attempts of closing interauricular communication with Swan's and Hufnagel's buttons (1950), Bailey's atrioseptopexy, Sondergaard's technique and Gross'well technique. Finally the pioneer Bailey's apotation (February 6th 1951) for closing interventricular septal defect using a tube of pericardium introduced through the interventricular defect, going out through the wall of the left ventricle.

Estaba tan arraigada la idea de que en el corazón no se podía operar, pues se pararía tan pronto se tocase, que hasta Billroth, el famoso cirujano de Viena, creador de la cirugía gástrica, había afirmado en 1883, que «el cirujano que intente tal operación, la sutura cardiaca, debe perder para siempre, el respeto de sus colegas».

Sin embargo, la operación se había intentado experimentalmente por Block, en conejos y por Del Vecchio, en perros, consiguiendo supervivencia (1). Y, en clínica, el noruego Cappelen (2), el 4 de Septiembre de 1895, había suturado una herida del ventrículo izquierdo,

con una supervivencia de dos días. Unos meses más tarde, en Marzo de 1896, el italiano Guido Farina también había intentado la operación, sobreviviendo, el herido, cinco días. Y es, finalmente, Louis Rehn (3) quien, el 9 de Septiembre de 1896, sutura con supervivencia definitiva, una herida, por arma blanca, que presentaba el paciente Wilhelm Justus en el ventrículo derecho, abriendo, de este modo, la posibilidad de operar en el corazón, demostrando que no eran ciertos los temores previos, sino que el corazón podía tocarse, como Larrey había afirmado en 1810, y, sobre todo, que podía suturarse y, tal vez, en el futuro, operar en su interior.

A pesar de todo pesaba mucho la antigua idea de que el corazón era intocable. La misma Emperatriz de Austria, apuñalada en Ginebra, el 10 de Septiembre de 1898, con una lima que penetraba en el ventrículo izquierdo, murió, horas más tarde, como consecuencia del taponamiento cardiaco, sin que nadie intentara una intervención quirúrgica salvadora.

Poco a poco Rehn (4) fue operando más pacientes, publicando en 1907 un total de 124 casos de heridas cardiacas suturadas, con una supervivencia del 40 %. El mismo Billroth acabó afirmando: «las generaciones futuras juzgarán de manera diferente. La medicina interna se está haciendo cada vez más y más quirúrgica y los médicos planearán las más audaces intervenciones».

En España el primer caso tratado con éxito se lo debemos, como recoge Vázquez Quevedo (5), a José Ortiz de la Torre quien, el 29 de mayo de 1907, extrajo con éxito un cristal enclavado en la aurícula izquierda de un muchacho, herido en una pelea.

Al cumplirse, ahora, el centenario de aquella publicación de Rehn y de la intervención realizada por Ortiz de la Torre, y como homenaje a la memoria de ambos, presentamos algunos datos de nuestra experiencia sobre lo que fue la consecuencia inmediata, en los primeros intentos de cirugía cardiaca: el nacimiento de las técnicas cerradas, las que actúan sobre el corazón mientras éste late, cumpliendo su función.

Consideraremos sucesivamente:

1. Cirugía extracardiaca:

- a) Referida a la patología del pericardio, como es el caso de la pericarditis constrictiva y los quistes de pericardio.
- b) Referida a la patología de los grandes vasos. Es el caso de la persistencia del conducto arterioso o la coartación de aorta, que

por extensión y por la repercusión que tienen sobre el corazón, se incluyen dentro de la cirugía cardíaca. En este grupo consideramos también la embolia de pulmón.

- c) Como método para tratar enfermedades intracardiacas, como es la anastomosis sistémico-pulmonar, operación de Blalock-Tausig, para el tratamiento de la tetralogía de Fallot o el banding de la arteria pulmonar en el caso de las CIV.

2. Técnicas que actúan sobre el mismo corazón latiendo, para corregir lesiones intracardiacas, como ocurre en la transposición de los grandes vasos, lesiones valvulares estenóticas o insuficientes y comunicaciones intercavitarias.

No recogeremos, en este momento, dos situaciones especiales, que podrían considerarse técnicas cerradas, como son el empleo de los marcapasos y la cirugía de la insuficiencia coronaria. Tampoco nos referiremos a las técnicas endovasculares actualmente empleadas, que han supuesto un gran avance y el nacimiento de la cardiología intervencionista.

1. CIRUGÍA EXTRACARDIACA

A) PATOLOGÍA DEL PERICARDIO

Pericarditis constrictiva

Weill (6) en 1895 y Delorme (7) en 1898 propusieron la extirpación del pericardio, fibroso o calcificado, en los casos de pericarditis constrictiva en los que la función cardíaca esté notablemente dificultada por la compresión que el pericardio origina sobre las cámaras cardíacas, ya que solamente su extirpación conseguirá, al liberar el corazón, la recuperación del paciente.

Fue Rehn, en 1920, quien realizó, con éxito, la primera decorticación. Después, cuando esta operación quedó establecida, se discutieron las vías de acceso, toracotomía derecha o izquierda o esternotomía, la extensión de la extirpación o incluso el orden que debía seguirse en la liberación del corazón. A este respecto me agrada poder recordar a Luis Estella, con quién estudié la cirugía, durante la Licenciatura, defensor acérrimo del acceso por esternotomía, para conseguir una extirpación suficiente del pericardio, incluida la correcta liberación de la constricción en la desembocadura de las cavas.

Estas intervenciones no necesitaban, en principio, el empleo de circulación extracorpórea, a la que, sin embargo, se recurrió más tarde en el caso de formas severas, ante el riesgo de hemorragias por lesión de la pared cardíaca, durante la decorticación.

Quistes de pericardio

Desde el primer caso publicado por Pickhardt en 1934, se acepta, como tratamiento de elección, la extirpación completa del quiste lo que obliga, en ocasiones, a la resección de una porción del saco pericárdico. Es una operación sencilla, sin mayores riesgos, de la que puede incluso prescindirse si hay seguridad de que el diagnóstico está correctamente hecho.

b) PATOLOGÍA DE LOS GRANDES VASOS

Embolia de pulmón

En 1908 Trendelenburg (8) publicó los primeros intentos de extracción del trombo, abriendo directamente la arteria pulmonar para sacarlo y cerrando, después, rápidamente la arteriotomía. Lo intentó en tres casos, de los que dos sobrevivieron a la intervención, muriendo uno de ellos 16 horas más tarde, por fallo cardíaco y el otro a las 37 horas, por hemorragia de la mamaria interna.

Fue necesario esperar hasta 1924, en que Kirschner (9) publicó el primer caso operado con éxito. En 1958, Steenburg y col (10) publicaron el primer caso, en Estados Unidos.

En la década de los 50 tuvimos ocasión de practicar esta cirugía. A las dificultades operatorias, derivadas de la crítica situación del enfermo, había que añadir las dificultades para establecer un diagnóstico correcto del cuadro (fig.1).

Persistencia del conducto arterioso (11)

Munro, el 6 de Mayo de 1907, propuso, en la Academia de Cirugía de Filadelfia, la ligadura del ductus, como tratamiento definitivo. El primer intento quirúrgico fue llevado a cabo por Strieder, en un paciente con endocarditis bacteriana subaguda. El paciente falleció a los cuatro días de la intervención, tras la aspiración de un vómito secundario a dilatación gástrica aguda.



FIG. 1: Operación de Trendelenburg. Extracción del émbolo por arteriotomía de la pulmonar, que se ve abierta en el ángulo inferior derecho de la imagen.

Gross y Hubbard (12), en 1939, llevaron a cabo, con éxito, la ligadura del ductus. Desde entonces la intervención se practica con frecuencia. El éxito que se conseguía quedaba empañado por un hecho que el mismo Gross (13) apuntaba, en 1952: El riesgo de que el flujo a través del ductus reapareciera, bien por el desarrollo de importante circulación colateral a expensas de los vasa vasorum, bien porque la ligadura del ductus produjese la necrosis y sección del mismo, con formación de un pseudoaneurisma, ocasionando nuevamente la comunicación aorto-pulmonar. En 1967 publicamos (14) un caso en que el ductus ligado había seguido esta evolución.

Como consecuencia se pensó que debería emplearse una cinta en vez de un hilo, o celofán, que provocara una reacción fibrosa que asegurara la obliteración del ductus.

Pero ya el mismo Gross (15), había propuesto en 1944, la sección del ductus entre dos clamps, haciendo después la sutura de los dos extremos, aórtico y pulmonar, del ductus seccionado. Para evitar el deslizamiento de los clamps Potts (16), diseñó en 1948 unas ramas finamente dentadas, que hacían presa en la pared del vaso.

Coartación de aorta

Fue Crafoord (17) quien, por sugerencia de su compatriota Nylin, practicó, por primera vez, en 1944, la resección del segmento aórtico estrecho, restableciendo la continuidad de la aorta, mediante sutura termino-terminal de ambos extremos. La intervención fue propuesta en Estados Unidos por Gross y Hufnagel (18), en 1945.

Aprendimos la técnica con Cleland, en el King's College Hosp.. de Londres, en 1954 y después con Crafoord en el viejo Sabbatsberg, en Estocolmo, en 1955 (fig. 2) Aprendimos la necesidad de una meticolosa hemostasia al practicar la toracotomía, debido a la importante circulación colateral representada por las arterias intercostales, la inexistencia de problemas especiales al disecar la aorta, que aparece al cirujano con una porción supraestenótica, sometida a un régimen de hipertensión y una porción postestenótica con la típica dilatación de esta localización, inmediatamente después de la coartación. Pronto nos dimos cuenta de la necesidad de valorar esta dilatación considerándola como lo que es, un hecho patológico y por tanto sin caer en el error de pensar que la zona de anastomosis, en la reconstrucción de la aorta, deba tener este diámetro. Siempre hemos evitado, en lo posible, la sección de arterias intercostales, necesaria para conseguir una mayor movilidad del extremo distal, limitándonos a disecar la aorta distal solamente en la extensión necesaria para poder colocar el clamp. Esta actitud vimos coincidía con la que tienen cirujanos de gran experiencia como Cooley (19), según confirmamos durante nuestra estancia en Houston en 1972.

Debido a la gran circulación colateral existente, tanto mayor cuanto más acentuado sea el grado de estenosis, la oclusión de la aorta, mientras se hace la extirpación de la zona coartada, se tolera bien sin que se origine isquemia medular. La reconstrucción arterial la hemos hecho siempre empleando sutura eversante de Crafoord, para la parte posterior y sutura continua, ó a puntos sueltos, en la mitad anterior, según se trate de un adulto o de un niño, para no dificultar, en este último caso, el correcto crecimiento de la aorta, en cuanto a su diámetro. Si el segmento estrecho es largo, será necesaria una resección más amplia, lo que impedirá la anastomosis término-terminal, siendo necesario recurrir a un injerto o a la arteria subclavia, como ya aconsejaron Waldhausen y Nahrwold (20). El riesgo de provocar isquemia en la extremidad superior cuando se emplea la subclavia, ha sido valorado en porcentajes que no superan el 1 % (21), pero ante



FIG. 2: Coartación de aorta. a) resección del segmento estrecho y anastomosis terminal de ambos extremos de la aorta seccionada. b) segmento aórtico reseado.

el riesgo existente (22) Tales de Mendoça y col (23) propusieron la sección de la subclavia en su origen, para implantarla sobre el segmento estrecho, corrigiendo así la estenosis al mismo tiempo que se mantiene el flujo por la subclavia.

c) CIRUGÍA EXTRACARDIACA PARA CORREGIR PATOLOGÍA INTRACARDIACA

Existen cardiopatías congénitas en que la circulación pulmonar es insuficiente y la sangre, sin oxigenar, pasa a la circulación sistémica originando cianosis. Es el caso de la tetralogía de Fallot en que la sangre del ventrículo derecho pasa a la aorta a través de una CIV, dada la existencia de una estenosis pulmonar que dificulta su paso a la arteria pulmonar.

Otras veces, por el contrario, aparece una sobrecarga del circuito pulmonar, como ocurre en el caso de las CIV, en que la sangre pasa por este defecto, desde el ventrículo izquierdo al derecho, sobrecargando el circuito o en el caso de la estenosis mitral en que existe una sobrecarga pulmonar dada la dificultad de drenaje del flujo pulmonar a la aurícula izquierda. Es la llamada hipertensión pulmonar pasiva, a la que, debido a las resistencias pulmonares que se van estableciendo, sigue la llamada hipertensión pulmonar reactiva (24), con hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de los anillos de las válvulas pulmonar y tricúspide, con insuficiencia de ambas.

Existen situaciones, como es el caso de la transposición de los grandes vasos, en que ambos circuitos, pulmonar y sistémico, deben tener, en algún nivel, una comunicación que permita la supervivencia, ya que si persisten ambos circuitos independientes la situación es, obviamente, incompatible con la vida.

En las situaciones apuntadas, antes de la llegada de las técnicas de circulación extracorpórea, se idearon operaciones paliativas que pasamos a comentar:

Anastomosis sistémico-pulmonar

La Dra. Helen B. Taussig (25), había observado el efecto favorable que la persistencia del conducto arterioso originaba en los casos de tetralogía de Fallot. La razón era sencilla: la sangre del ventrículo derecho, que no podía alcanzar, por la estenosis pulmonar existente, la arteria pulmonar, escapaba a la aorta por la CIV, ocasionando cia-

nosis. Si parte de esta sangre fuera impulsada al circuito pulmonar, por un ductus, podría llegar a los pulmones y oxigenarse, disminuyendo la cianosis. Sugirió al Dr. Alfred Blalock, la posibilidad de conseguir un flujo pulmonar adecuado uniendo una arteria del circuito sistémico con la arteria pulmonar, derecha o izquierda. La ausencia de válvulas, en el sistema arterial pulmonar, permitiría que la sangre, que entrara por la anastomosis, alcanzara ambos pulmones, mejorando la oxigenación. Blalock estuvo de acuerdo considerando que, por razones anatómicas, la arteria subclavia izquierda seccionada transversalmente, ligando el extremo distal, sería la más adecuada para anastomosarla, termino-lateralmente, a la arteria pulmonar izquierda. La extremidad superior izquierda no debería sufrir isquemia dada la gran circulación colateral existente. El 29 de Noviembre de 1944 Blalock (26) en el Johns Hopkins Hosp, llevó a cabo, con éxito, la intervención, estableciéndose la posibilidad de una cirugía paliativa, en estos enfermos.

La vía de acceso sería la toracotomía izquierda. Pero es sabido que en los casos de tetralogía de Fallot, el arco aórtico no siempre está en el lado izquierdo. En un 15-25 % de los casos el arco aórtico está a la derecha (enfermedad de Corvisart). Por lo tanto, habría que considerar, en cada caso, la conveniencia de una toracotomía izquierda o derecha, según el sitio en que aparezca la subclavia, ya que al acudir esta hacia la rama pulmonar correspondiente, podría crearse una angulación cerca de su origen, con repercusión hemodinámica. De aquí la conveniencia de conocer, preoperatoriamente, el lado en que se ubicaba el arco aórtico, para hacer la toracotomía en el lado opuesto, empleando la subclavia que se origina en el tronco innominado. Es decir toracotomía izquierda en la enfermedad de Corvisart y toracotomía derecha en el caso de tetralogía de Fallot, con arco aórtico izquierdo (27).

Hemos realizado esta intervención prácticamente en todos nuestros casos por toracotomía izquierda, sin problemas a pesar de que el cayado aórtico estuviera, como es lo más frecuente, en ese lado. En cuanto a la misma anastomosis hemos practicado sutura posterior eversante y continua, y anterior también eversante, pero a puntos sueltos, ante el riesgo, tal vez solo teórico, de que apareciera una estenosis en la anastomosis, con el crecimiento del enfermo.

Poco a poco fueron apareciendo publicaciones proponiendo modificaciones a la operación de Blalock-Taussig. Así Soloviev propuso la anastomosis subclaviopulmonar intrapericardicamente, en el tron-

co de la arteria pulmonar. Potts, Smith y Gibson (28), empleando un clamp que permitía la exclusión de una porción de la luz de la aorta descendente sin interrumpir el flujo arterial, llevaron a cabo el 13 de Septiembre de 1946, la anastomosis de la porción de aorta excluida, con la arteria pulmonar izquierda, posibilidad que ya había sido sugerida por Blalock y Taussig, en su publicación original (26). Esta intervención podría llevarse a cabo en niños muy pequeños, con arteria subclavia insuficiente, por su tamaño, para conseguir una anastomosis funcionalmente eficaz. Los inconvenientes de este tipo de anastomosis, se refieren sobre todo a la necesidad de establecer un tamaño adecuado de la comunicación, que no fuera tan amplio que ocasionara edema de pulmón o insuficiencia cardiaca. Cuando se empezó a emplear la circulación extracorpórea para conseguir la corrección total del defecto tras esta cirugía paliativa, se comprobó que con esta intervención existía una mayor dificultad en el abordaje quirúrgico (29). Mientras que en la operación de Blalock-Taussig se puede eliminar fácilmente la anastomosis con una simple ligadura de la subclavia, en la operación de Potts es necesario abrir la arteria pulmonar, para cerrar el orificio anastomótico desde su interior.

En 1954, Glenn (30), propuso la anastomosis de la vena cava superior a la arteria pulmonar derecha, con lo que la sangre venosa pasaría directamente al pulmón, en un porcentaje que se consideró sería de un 40%. Esta intervención debía quedar relegada para el tratamiento de aquellas cardiopatías en las que no fuera necesario, más tarde, deshacer la anastomosis practicada.

Mucho más tarde en 1962 Waterston (31) propuso la anastomosis entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar derecha, a la que se llegaba por detrás de la vena cava superior, que se desplaza hacia delante. El tamaño de la anastomosis tenía que ser minuciosamente valorado, sin superar los 4 mm, dado el riesgo de edema de pulmón, si la anastomosis era muy amplia. En 1965, Cooley propuso el abordaje de la arteria pulmonar por delante de la vena cava. Esta técnica, de Waterston-Cooley, representó, en su momento, para nosotros la técnica de elección, y así la practicamos con preferencia en la cirugía paliativa de la tetralogía de Fallot.

Todo este grupo de anastomosis sistémico-pulmonar es de gran utilidad cuando hay insuficiente circulación pulmonar, como es el caso no solo de la tetralogía de Fallot, sino la atresia tricúspide, la atresia valvular pulmonar y la transposición de los grandes vasos con estenosis pulmonar.

Banding de la arteria pulmonar (32)

Descrita en 1952 por Müller y Dammann (33), la intervención consiste en disminuir el diámetro de la arteria pulmonar, colocando una cinta alrededor, que se aprieta, limitando, de este modo, el flujo sanguíneo a los pulmones, que está aumentado en el caso de cardiopatía congénita con CIV que permita un shunt izquierda-derecha que sobrecargue el circuito pulmonar.

Es necesario controlar el grado de estrechez que queda en la arteria, al apretar la cinta constrictora. Inicialmente se consideró adecuado que quedara un gradiente de presión ventrículo derecho arteria pulmonar, que oscilara entre 30-40 mm de Hg. Hallmann y Cooley precisaron que la constricción debe reducir la presión distal a un tercio de su valor inicial, dejándose guiar, para no prolongar la intervención con las pertinentes medidas de presión, por la inspección y palpación de la arteria y la constancia de que el corazón tolera bien el obstáculo. La técnica se consideró sería útil en niños de menos de seis meses de edad o peso inferior a 5 Kg, para proceder más tarde, en un segundo tiempo, a la corrección completa con CEC

Como complicaciones de la técnica se han descrito estenosis permanentes de la arteria pulmonar así como desplazamientos distales de la cinta, hasta llegar a quedar anclada en la bifurcación de la arteria en sus dos ramas.

Técnicas destinadas a corregir la hipertensión pulmonar de la estenosis mitral

En la estenosis mitral (34) se propusieron diferentes operaciones paliativas que citamos a continuación: Jarotzky (35), en 1926, propuso la creación de una CIA para aliviar la hipertensión de la aurícula izquierda y del circuito pulmonar. En 1948 Cossio y Perianes propusieron la ligadura de la vena cava inferior, por debajo de la desembocadura de las venas renales, para disminuir el retorno de sangre al ventrículo derecho, reduciendo la sobrecarga del circuito pulmonar. En 1949 Sweet y Bland (36) propusieron la anastomosis de una vena pulmonar con la ácigos, para descargar el sobrecargado circuito pulmonar. En el mismo año D'Allaines (37) comunicaba un caso operado con éxito con una técnica semejante.

Transposiciones venosas compensadoras en la transposición de los grandes vasos

Cuando la aorta sale del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del izquierdo, el flujo de sangre por los circuitos sistémico y pulmonar sería incompatible con la vida si no hubiera una comunicación entre ambos, sea del tipo de una CIA, una CIV o una persistencia del ductus que estableciera la comunicación entre aorta y pulmonar.

Lillehei propuso, tras practicar la intervención en 23 pacientes, hacer una transposición venosa que compensara la transposición de aorta y pulmonar, llevando las venas pulmonares derechas a la aurícula derecha, asociando, en algunos casos, la transposición de la vena cava superior a la aurícula izquierda. Más tarde, en 1958, Greech propuso la derivación de la sangre, empleando un injerto, de las venas pulmonares al ventrículo derecho. Pero la intervención que se consideró más adecuada fue la propuesta por Baffes, consistente en anastomosar, término lateralmente, a la vena cava inferior, un injerto arterial, que, por el otro extremo, se anastomosaba a la aurícula izquierda, en la zona correspondiente al drenaje de las venas pulmonares derechas, previamente seccionadas transversalmente e implantadas, a su vez, en la aurícula derecha, con lo que se conseguía que la sangre procedente del pulmón derecho pasara a la aurícula derecha, mientras que la de la vena cava inferior, ligada entre la anastomosis con el injerto y la desembocadura en la aurícula derecha, pasara en su totalidad, por el injerto, a la aurícula izquierda.

2. CIRUGÍA INTRACARDIACA

Transposición de los grandes vasos

Hanlon y Blalock (38) en 1948, describieron una técnica para crear una CIA en estos pacientes: Por toracotomía derecha, se identifica el surco interauricular (surco de Sondergaard), que corresponde a la implantación del tabique. Identificadas las venas pulmonares derechas se rodean con sendos hilos para poder ocluir las temporalmente al mismo tiempo que se clampa la arteria pulmonar derecha, para evitar la congestión pulmonar derecha. Se coloca un clamp de Satinsky de tal modo que una rama se apoya en la aurícula derecha y la otra, en la izquierda. Al cerrar el clamp llevamos ambas paredes auriculares sobre el tabique interauricular. Se practican dos incisiones, una en la aurícula derecha y otra en la izquierda, paralelas entre sí y al

surco de Sondergaard. No hay hemorragia pues el clamp lo impide. Haciendo presa en el surco interauricular tiramos de él al mismo tiempo que abrimos el clamp y ocluimos las venas pulmonares y la arteria pulmonar derecha, para disminuir la hemorragia, exteriorizándose una porción del tabique. Conseguido esto, cerramos el clamp y liberamos los vasos pulmonares ocluidos. Se reseca la zona del tabique exteriorizada,. Se sutura la pared auricular derecha con la izquierda, quedando así establecida una CIA. En la práctica la operación resulta más sencilla que lo que esta descripción hace suponer.

Mucho más tarde, en 1966, Rahskind (39, 40) propuso ampliar el foramen oval traccionando de un catéter, que por vía venosa femoral, llega a la aurícula derecha y, a través del foramen, a la izquierda. El catéter tiene un balón en su extremo que rompe la válvula del foramen, cuando se tracciona de él. Supuso una técnica pionera de la cirugía endovascular.

Estenosis mitral (34, 41)

Sir Lauder Brunton (42) en 1902 consideró la posibilidad de abrir la válvula mitral estenótica con un dedo introducido por la aurícula. Aquella comunicación levantó una oleada de protestas y la misma revista *Lancet*, donde se había publicado la sugerencia, atacó en un editorial, aparecido en el número siguiente (43) la propuesta de Brunton. Pero también hubo apoyos, Lane (44) y Samway (45), en sendas cartas al director, informaron que ellos también habían pensado en esa posibilidad.

Cutler, Levine y Beck (46, 47), después de un intenso trabajo experimental, el 20 de Mayo de 1923, operaron una niña de 11 años, introduciendo un tenotomo por el ventrículo izquierdo para actuar sobre la válvula estenosada. La niña sobrevivió cuatro años y medio, muriendo por bronconeumonía con edema de pulmón. La autopsia demostró que la corrección de la estenosis se había acompañado de la producción de una importante insuficiencia valvular. Entre 1923 y 1928 operaron seis enfermos más, pero sin éxito.

También en 1923 Allen intentó, sin éxito, corregir una estenosis mitral viendo directamente la lesión empleando un aparato, diseñado por él y por Graham, que introducido por la orejuela izquierda llegaba hasta la válvula.

Fue el año 1925 el que marcó el punto de arranque cuando Souttar (48) dilató digitalmente una válvula mitral moderadamente es-

tenótica, consiguiendo la mejoría del paciente que llegó a sobrevivir cinco años en que murió por una embolia cerebral.

En 1945 Bailey (49, 50) del Hahneman Hospital de Filadelfia, intentó, sin éxito, la operación. El 12 de Junio de 1946 consiguió abrir, digitalmente, una válvula mitral calcificada en una enferma de 29 años, que murió a las 48 horas. Fue, por fin, el 10 de Junio de 1948 cuando consiguió una comisurotomía satisfactoria a expensas de la comisura anterior en una enferma de 24 años que sobrevivió definitivamente.

También en 1948 Harken y col. (51) publicaron dos intentos de corrección de la estenosis, creando «una insuficiencia selectiva» mediante escisión de segmentos de la valva posterior. En 1950, Murray intento la corrección extirpando zonas de la válvula estenótica, colocando después un segmento de vena cefálica, para impedir el reflujo. También en 1950 Brock consiguió la apertura valvular digitalmente, describiendo la operación como una «valvotomía». Llegaron entonces importantes aportaciones con Harken, Glover, Brock, Holmes Sellors, Price Thomas, Dogliotti, D'.Allaines, Santy, DeBakey, llevando el entusiasmo a los cirujanos. La operación se practicó extensamente, pese a la actitud recelosa de los cardiólogos, que valoraban las lesiones asociadas, la trombosis auricular y el riesgo de embolia operatoria, la actividad reumática, la situación de las resistencias pulmonares y la duda de si serian efectivamente reversibles y eso en caso de que la válvula se pudiera abrir ya que el enfermo enviado al cirujano volvía, en algunos casos, con la válvula en condiciones muy semejantes a las preoperatorias, pues la apertura con el dedo no siempre era posible, especialmente en el caso de válvulas muy fibróticas o calcificadas.

Dogliotti teniendo en cuenta los distintos diámetros que presenta el dedo a diferentes niveles consideró que se podía dilatar el orificio, tanto más cuanto más se introdujera el dedo, aunque no se produjera un verdadero desgarró y apertura de la válvula. Pero esta simple dilatación, sin desgarró de las comisuras unidas, no era suficiente y pronto la válvula volvía a la situación inicial. Cuando operé mi primer caso, al presionar con el índice sobre la comisura anterior de la válvula tuve la agradable sensación de notar el desgarró y la amplia apertura que estaba produciendo. Se trataba de una enferma embarazada que evolucionó muy favorablemente. Anecdóticamente comentaré que mucho más tarde la volví a ver en mi consulta donde me traía a su hijo de 30 años cumplidos, para que le operara una hernia.

Ante las dificultades que frecuentemente aparecían para abrir la válvula se idearon diversos procedimientos. Para algunos como Husfeldt la uña sería el mejor, pero pronto se vió la necesidad de recurrir a instrumentos diversos como uñas metálicas, cuchilletos adaptados al dedo, dispositivos en guillotina etc. Narbona, en Valencia, ideó un dispositivo metálico que se adaptaba al dorso del dedo de tal modo que al flexionar éste, quedando aquel fijo, el conjunto actuaba como un dilatador de dos ramas.

Posteriormente se construyeron dilatadores de dos ramas que se demostraron muy eficaces para, con una técnica sencilla, abrir la válvula. Así Dubost (52) empleó un dilatador que se introducía por vía auricular. Logan y Turner (53) y Tubbs y Gerbode (54) siguieron la vía ventricular guiando el instrumento con el dedo introducido por la aurícula izquierda. La vía transventricular se extendió rápidamente y se consideró, en la década de los sesenta, la técnica de elección.

Figuera, por entonces, ideó un dilatador de dos ramas que se introducía, guiado por el dedo, por la aurícula izquierda y por tanto con la ventaja de no traumatizar el ventrículo izquierdo. Pronto adquirimos una gran experiencia con él (24, 55), y describimos cómo debía emplearse y más tarde, los resultados obtenidos en los primeros 400 casos operados (fig. 3).

Habitualmente se accedía al corazón a través de una toracotomía izquierda y por la orejuela correspondiente se alcanzaba la válvula mitral. Si había trombosis auricular, ante el riesgo de embolia cerebral, comprimíamos las carótidas en el cuello o ocluíamos su origen con unos torniquetes. Pero también se propuso la toractomía derecha llegando a la válvula a través de la pared auricular, tras disecar el surco interauricular. De esta manera se evitaban los trombos de la orejuela y se tenía un mejor acceso a la comisura posterior. El acceso, en cambio, era peor para la comisura anterior además de no poder extirpar la orejuela siguiendo esta vía.

En el caso de insuficiencia mitral, Dávila propuso el cerclaje del anillo valvular, hecho con un grueso hilo de seda que lo rodea. Vimos realizar esta técnica a Senning, en el Sabbatsberg, en Estocolmo, con buen resultado, en 1955.

Estenosis aórtica. Estenosis pulmonar (56)

Tuffier, en 1913 intentó la primera corrección de una estenosis aórtica. Comenzó la intervención pensando usar un instrumento cor-

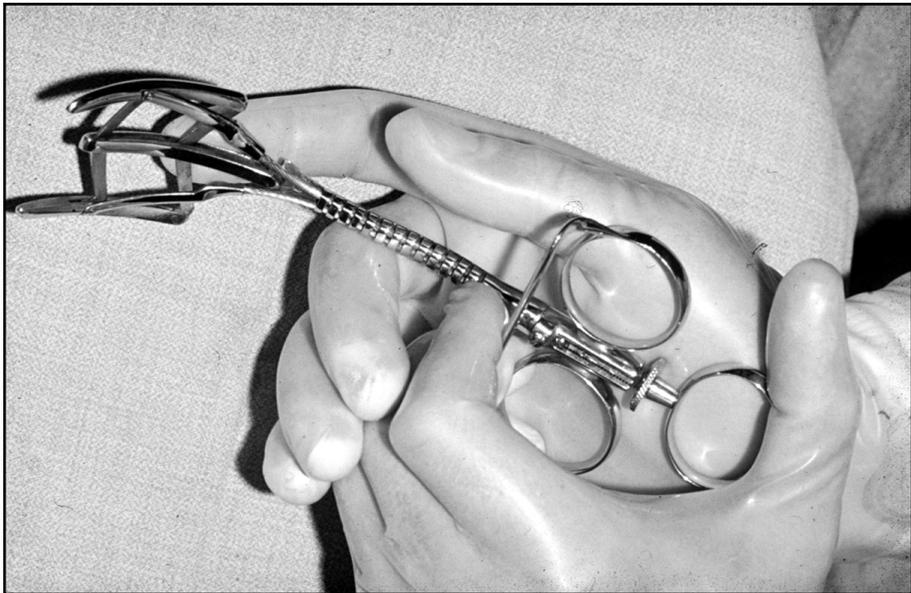


FIG. 3: Dilatador de dos ramas de Figuera. Se introduce por vía auricular izquierda, para abrir la válvula mitral estroñada.

tante introducido por la aorta para alcanzar la válvula, pero en el curso de la operación decidió practicar una dilatación digital invaginando la pared aórtica anterior dentro del orificio valvular. El paciente sobrevivió al menos diez años.

Doyen (57), también en 1913, introdujo un instrumento cortante a través del ventrículo derecho para conseguir la sección valvular en un caso de estenosis pulmonar. El paciente, que sobrevivió a la intervención, murió poco tiempo después comprobándose en la autopsia que no tenía una estenosis pulmonar valvular, como se había diagnosticado, sino infundibular.

En 1948, Brock y Sellors (58), independientemente, realizaron las primeras valvulotomías empleando un instrumento introducido por el ventrículo que seccionaba la válvula estenótica, transformándola en una válvula bivalva, que luego se dilataba con un dilatador de dos ramas introducido también por el ventrículo derecho. Entre 1950 y 1954 se idearon técnicas de valvulotomía retrogradas, desde la rama izquierda de la arteria pulmonar (Potts, Sondergaard, Dubost). Brock ideó un aparato para la extirpación ciega del infundíbulo (punch de Brock), para los casos de estenosis infundibular.

Smithy y col. (59) en 1947 y 1948 publicaron sus experiencias para la sección valvular, en casos de estenosis aórtica, empleando un instrumento en forma de anzuelo. Bailey (60), en 1949 propuso el empleo de un dilatador de tres ramas que llega a la válvula enferma a través del ventrículo izquierdo siguiendo la dirección que le marca un alambre guía pasado previamente hasta la aorta ascendente. Se trataba de un instrumento impresionante. Nosotros lo empleamos solamente en dos casos consiguiendo una apertura valvular suficiente en uno de ellos.

Comunicación interauricular (61)

Se pensó en utilizar la propia pared auricular para cerrar el defecto, aunque la técnica solo podría emplearse en las formas más sencillas, es decir en los casos de ostium secundum. Cohn en 1947 probó experimentalmente, en el perro, la sutura de la orejuela derecha, invertida, a los bordes de la CIA. Murray, al año siguiente, perfeccionó el procedimiento. En 1950 Swan describió la invaginación de ambas orejuelas sobre el defecto, sujetándolas en posición con unos botones, situados uno a cada lado. Hufnagel (62), propuso el empleo de botones automáticos para simplificar la operación. Por aquella épo-

ca Dodrill sugirió el uso de unos anillos metálicos, de diámetro suficiente, que montados sobre las ramas de una pinza, que abarcaba las dos aurículas, determinaban, al cerrarla, una zona excluida de la circulación auricular, que podía abrirse para poder suturar, borde a borde, la comunicación. Bailey (63), en 1952 consiguió el cierre completo del defecto, por primera vez en clínica, al invaginar la pared de la aurícula derecha, que está dilatada en estos pacientes, contra el defecto del tabique suturando a sus bordes la pared auricular (atrioseptopexia). En el mismo año Gross propuso suturar a la aurícula derecha un dispositivo en forma de embudo de ancha boca. Al abrir la aurícula, a través del embudo, la sangre alcanza, en el interior del mismo la altura que permita la presión auricular (10-12 cm de agua). Se sutura entonces el defecto borde a borde, identificando éstos a través de la sangre que llena el embudo, por palpación.

En 1954 Sondergaard propuso pasar un grueso hilo de seda rodeando el tabique, de tal modo que al apretarlo cerrara el defecto. Vimos practicar esta técnica, de la que no tenemos experiencia alguna, a Bjork y Senning, durante nuestra estancia en el Servicio de Crafoord en Estocolmo, en 1955, con buen resultado.

Comunicación interventricular

Las posibilidades de conseguir el cierre del defecto con técnicas cerradas son escasas, dada la localización del defecto, la presencia del fascículo de His que debe respetarse y la falta de elasticidad de los tejidos, en esa zona, que hace necesario el uso de un parche para conseguir el cierre. La idea de emplear botones de Hufnagel (62) con algunas modificaciones (50) fue tenida en cuenta. Por otra parte Bailey (63) el 6 de Febrero de 1951 empleó una técnica en la que la comunicación se ocluía con un tubo de pericardio pediculado, de longitud suficiente que se pasaba, atravesando la pared del ventrículo derecho, y a través de la CIV, al ventrículo izquierdo, para sacarlo por la pared de este último. El paso del tubo por el defecto acababa obliterando éste siempre que el diámetro no superara los 1-1,5 cm. Aparte de sus dificultades técnicas, un inconveniente era el obstáculo que el tubo creaba al flujo de salida ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. TAMAMES, S.: *Pasado, presente y futuro de la cirugía cardiaca. Vivencias de un cirujano*. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 5 de Diciembre de 1989. Ediciones CEA S.A. (Grupo Jarp-yo editores). Madrid 1991.
2. CAPPELEN, A.: «Vulnus cordis. Suttur a Hjertet». *Norsk. Mag. f. Laegevidensk.* 11:285.1896.
3. THORWALD, J.: *El triunfo de la Cirugía*. Ed. Destino. Barcelona. 1960.
4. REHN, L.: «Zur Chirurgie des Herzens und des Herzbeutels». *Zentralbl. f. Chir.* 34:42.1907.
5. VÁZQUEZ QUEVEDO, F.: *La Cirugía en España*. IATROS ediciones S.L. 1994. p. 114.
6. WEILL, E.: *Traité Clinique des maladies du coeur chez les enfants*. Paris. O. Doin 1985 p. 128.
7. CHURCHILL, E. D.: «Decortication of the heart (Delorme) for adhesive pericarditis. *Arch. Surg.* 19:1457.1929.
8. Trendelenburg, F. Operation der Embolie der Lungenarterie». *Deutsch. Med. Wochensh.* 34:1172.1908.
9. KIRSCHNER, M.: «Ein durch die Trendelenburgsche Operation gehenter Fall von Embolie der Art. Pulmonalis». *Arch. F. Klin. Chir.* 133:312.1924.
10. STEENBURG, R. W.; WARREN, R.; WILSON, R. E. y col.: «A new look at pulmonary embolectomy». *Surg. Gyn. Obst.* 107:214.1958.
11. TAMAMES, S.: *Persistencia del conducto arterioso*. Cap. en BALIBREA, J. L. (Dir.): *Tratado de Cirugía*. Ed. Toray. Barcelona, 1989, p. 2839.
12. GROSS, R. E.; HUBBARD, J. P.: «Surgical ligation of patent ductus arteriosus». *Report of first successful case. J.A.M.A.* 112:729.1939.
13. GROSS, R. E.: «The patent ductus arteriosus: observations on diagnosis and therapy in 525 surgicals treated cases». *Am. J. Med.* 12:472.1952.
14. TAMAMES, S. BALIBREA, J. L.: «Dilatación aneurismática del ductus postligadura». *Hosp. Gral.* 7:479.1967.
15. GROSS, R.E.: «Complete surgical division of the patent ductus arteriosus». *Surg. Gyn. Obst.* 74:36.1944.
16. POTTS, W. J.: «A new clamp for surgical division of the patent ductus arteriosus». *Quart. Bull. Northwestern U. Med. School.* 22:321.1948.
17. CRAFOORD, C.; NYLIN, G.: «Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment». *J. Thoracic Surg.* 14:347.1945.
18. GROSS, R. E.; HUFNAGEL, C. A.: «Coarctation of the aorta». *New England J. Med.* 233:287.1945.
19. COOLEY, D. A.: *Techniques in cardiac surgery*. 2ª ed. W.B. Saunders. Philadelphia 1984.
20. WALDHAUSEN, J. A.; NAHRWOLD, D. L.: «Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 51:352.1966.
21. BERGDAHL, L. A.; BLACKSTONE, E. H.; KIRKLIN, J. W. y col.: «Determinants of early success in repair of aortic coarctation in infants». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83:736.1982.
22. GEISS, D.; WILLIAMS, W. G.; LINDSAY, W. K. y col.: «Upper extremity gangrene. A complication of subclavia artery division». *Ann. Thorac. Surg.* 30:487.1980.

23. TALES DE MENDOÇA, J.; RAMOS CARVALHO, M.; KAKUDA COSTA, R. y col.: «Coarctation of the aorta: A new surgical technique». *J. Thorac. Cardio-vasc. Surg.* 90:445.1985.
24. TAMAMES, S.; MARTÍN JÚDEZ, V.; PÉREZ GÓMEZ, F.: «Cirugía de la estenosis mitral con técnica cerrada». Cap. en TAMAMES, S. *Cirugía cardiaca*. Lab. Pfizer. Madrid 1972, p. 183.
25. TAUSSIG, H.B.; CROCETTI, A.; ESHGPOURE, E. y col.: «Long time observations on the Blalock-Taussig operations». *Johns Hopkins Med. J.* 129:243.1971.
26. BLALOCK, A.; TAUSSIG, H. B.: «The surgical treatment of malformation of the heart which there is pulmonary stenosis of pulmonary atresia». *J.A.M.A.* 128:189.1945.
27. COOLEY, D. A.: *Techniques in cardiac surgery*. 2ª ed. W.B. Saunders. Philadelphia 1984.
28. POTTS, W. J.; SMITH, S.; GIBSON, S.: «Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery in certain types of congenital heart disease». *J.A.M.A.* 132:627. 1946.
29. BRITO, J. M.: *Síndrome de Fallot. Tratamiento quirúrgico*. Cap. en TAMAMES, S. (Dir.): *Cirugía cardiaca*. Lab. Pfizer. Madrid 1972, p. 11.
30. GLENN, W. W. L.; PATIÑO, J. F.: «Circulatory by-pass of the right heart. I Preliminary observations on the direct delivery of vena caval blood into the pulmonary arterial circulation. Azygos vein pulmonary artery shunt». *Yale J. Biol. Med.* 27:147.1954.
31. WATERSTON, D.: «Treatment of Fallot's tetralogy in infants under one year». *Rozhl. Chir.* 41:181.1962.
32. TAMAMES, S.: *Comunicaciones interventriculares*. Cap. en BALIBREA, J. L.: *Tratado de Cirugía* (Dir.). Ed. Toray. Barcelona. 1989, p. 2793.
33. Muller, W. H. Jr. DAMMANN, J. F. Jr.: «The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive blood flow». *Surg. Gyn. Obst.* 95:213.1952.
34. TAMAMES, S.: «Evolución de las ideas en la cirugía de la estenosis mitral». *Anal. Real Acad. Nac. Med.* 108:309.1991.
35. JAROTZKY, A.: «Zur Frage der Operation innern des Herzens bei stenosis mitralis». *Zentralbl. F. Chir.* 43:140.1926.
36. SWEET, R. H. BLAND, E. F.: «Surgical relief of congestion in the pulmonary circulation in cases of severe mitral stenosis». *Ann. Surg.* 130:384.1949.
37. D'ALLAINES, F.; LENÉGRE, J.; DUBOST, C. y col.: «L'anastomose veine pulmonaire-veine azygos dans le rétrécissement mitral. A propos d'un cas opéré avec succès». *Arch. d. mal. d. coeur.* 42:456.1949.
38. HANLON, C. R. BLALOCK, A.: «Complete transposition of the aorta and the pulmonary artery. Experimental observations on venous shunt as corrective procedures». *Ann. Surg.* 127:385.1948.
39. RAHSKIND, W. J.; MILLER, W. W.: «Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. Palliative approach to complete transposition of the great arteries». *J.A.M.A.* 196:991.1966.
40. RAHSKIND, W. J.; MILLER, W. W.: «Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptomy in 31 patients». *Circulation.* 38:453.1968.

41. TAMAMES, S.: *Cirugía de la válvula mitral: I Estenosis mitral*. Cap. en BALIBREA, J. L. (Dir.): *Tratado de Cirugía*. Ed. Toray. Barcelona 1989, p. 2890.
42. BRUNTON, L.: «Preliminary note on the possibility of treating mitral stenosis by surgical methods». *Lancet*. 1:352.1902.
43. Editorial. Surgical operation for mitral stenosis. *Lancet*. 1:461.1902.
44. LANE, W.: «Correspondence». *Lancet*. 1:547.1902.
45. SAMWAYS, D. W.: «Correspondence». *Lancet*. 1:548.1902.
46. CUTLER, E. C.; LEVINE, S. A.: «Cardiotomy and valvulotomy for mitral stenosis. Experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery». *Boston Med. and Surg. J.* 188:1023.1923.
47. CUTLER, E. C.; LEVINE, S. A.; BECK, C. C.: «Surgical treatment of mitral stenosis». *Arch. Surg.* 9:689.1924.
48. SOUTTAR, P. W.: «The surgical treatment of mitral stenosis». *Brit. Med. J.* 2:603.1925.
49. BAILEY, CH. P.: «The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy)». *Dis. Chest.* 15:377.1949.
50. BAILEY, CH. P.: *Surgery of the heart*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1955.
51. HARKEN, D. L.; ELLIS, L. B.; WARE, P. F. y col.: «The surgical treatment of mitral stenosis». *New Engl. J. Med.* 239:801.1948.
52. DUBOST, CH. DISC. en GLOVER, R. P.: «The technique of mitral commissurotomy». *Internat. Sympon. Cardiovasc. Surg. W.B. Saunders* 1955, p.205.
53. LOGAN, A.; TURNER, R.: «Surgical treatment of mitral stenosis with particular reference to the transventricular approach with a mechanical dilator». *Lancet* 2:874.1959.
54. GERBODE, F.: «Transventricular mitral valvotomy». *Circulation*, 21:563.1960.
55. TAMAMES, S.: *Cirugía de la estenosis mitral con el dilatador de Figuera. A propósito de 100 casos operados*. Comunicación al VII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid. 20-23 Nov.1967.
56. TAMAMES, S.: *Estenosis pulmonar*. Cap. en BALIBREA, J. L. (Dir.): *Tratado de Cirugía*. Ed. Toray. Barcelona, 1989, p. 2807.
57. DOYEN, E.: «Chirurgie des malformations congénitales ou acquises du coeur». 26th. *Congr. Asocc. Franc. Chir. Presse Med.* 21:860.1913.
58. SELLORS, T. H.: «Surgery of pulmonary stenosis. A case in which the pulmonary valve was successfully divided». *Lancet* 254:988.1948.
59. SMITHY, H. G. PARKER, E. F.: «Aortic valvulotomy». *Surg. Gyn. Obst.* 84: 625.1947.
60. BAILEY, CH. P.; REDONDO-RAMIREZ, H. P.; LARZELERE, H. B.: «Surgical treatment of aortic stenosis». *J.A.M.A.* 150:1647.1952.
61. TAMAMES, S.: *Comunicaciones interauriculares*. Cap. en BALIBREA, J. L. (Dir.): *Tratado de Cirugía*. Ed. Toray. Barcelona 1989, p. 2772.
62. HUFNAGEL, C. A.; GILLESPIE, J. F.: «Closure of interauricular septal defects». *Bull. Georgetown, Univ. Med. Cent.* 4:137.1951.
63. BAILEY, CH. P.; LACY, M. H.; NEPTUNE, W. B. y col.: «Correction of inter-ventricular septal defects». *Ann. Surg.* 136:919.1952.

INTERVENCIONES

Prof. Durán Sacristán

Me levanto para decirle a Santiago Tamames que ha hecho una exposición perfecta desde el punto de vista de la revisión histórica del corazón cerrado, desde el punto de vista de su intervención personal y desde el punto de vista iconográfico que ha sido ilustrado. Quiero levantarme para dar testimonio personal de que las cosas que él dice y que ha hecho son ciertas, muy difíciles y complicadas y que yo he tenido la ventura de observar personalmente.

Cuando vine de Catedrático a Madrid fui a la Cátedra de su maestro y tuve la suerte de estar con él durante una serie de meses en los cuales aprendí muchas cosas en todos los sentidos, y muy particularmente en la cirugía cardíaca cerrada. Estaban ensayando un aparato para hacer la circulación extracorpórea que no se había aplicado todavía de una manera formal. Esta cirugía de corazón fue muy cuestionada desde el principio.

En Salamanca hubo un Catedrático, Fernando Cuadrado, que fue uno de los que arregló quirúrgicamente una de las heridas del corazón más precozmente y nunca hablamos de él porque fue un hombre muy modesto y su gestión pasó un tanto desapercibida, pero fue un pionero de las heridas cardíacas en nuestro país, que por otra parte, la mayor parte de los cirujanos hemos tenido al respecto una experiencia amplia.

Toda la exposición que ha hecho sobre los pasos de la cirugía cerrada del corazón es absolutamente cierta. Le he visto operar corazones cerrados en mi cátedra y lo hacía divinamente y emplear el dilatador de Diego Figuera que me enseñó personalmente a utilizarlo. Le daba un resultado excelente porque lo manejaba muy bien. Yo no creo que se pueda tratar con superficialidad esta cirugía que se hacía entonces a corazón cerrado porque era difícil y planteaba problemas y riesgos. Estos problemas Santiago Tamames los supo eludir perfectamente. Esto es sencillamente para dar testimonio que la destreza de Santiago Tamames en la cirugía cerrada del corazón era absoluta, como lo sería en la cirugía abierta.

Quiero hacer saber qué cirujanos como el que hoy tenemos aquí en nuestra Academia no sé si nos lo merecemos; es evidente que yo siento por él una simpatía y un cariño totales. Es un cirujano especial y excepcional y eso se puede decir en voz alta para que la gente que esté en trance de hacer cirugía cardíaca sepa dónde se debe arrimar.

Prof. García-Sancho Martín

Quiero levantarme para felicitar al Prof. Tamames por esta extraordinaria intervención. Ha estado jalonada con unas imágenes magníficas de su experiencia personal. Tuve la fortuna de coincidir con el Prof. Tamames unos meses en el Hospital Clínico y al grupo que nos trasladamos desde Valladolid con el Prof. Durán a la Cátedra del Prof. Martín Lagos aprendimos muchísimo de él en cuanto a la cirugía cardíaca se refiere.

Quiero contar una anécdota de la cirugía cardíaca en Valladolid del Prof. Durán, donde utilizaban unos valvulotomos que se ponían en los dedos y como muchas veces el Prof. Durán operaba las estenosis mitrales dejándose crecer la uña del dedo índice durante unas semanas para utilizarla como valvulotomo y llegado el momento de rasgar la comisura mitral el Prof. Durán retiraba el guante, tiraba del dedo del guante y el instrumentista cortaba el dedo del guante para que el dedo quedase desnudo y con la uña bien crecida realizaba la comisurotomía mitral.

El Prof. Tamames es una imagen clara de lo que ha sido el cirujano general, muy distinto de lo que hoy se concibe como cirugía general. Es la expresión de lo que un cirujano general de hace unos cuantos años, no demasiados, era capaz de hacer, cosa que en estos momentos, por los derroteros que tomó la medicina, muchos de nosotros no hemos sido capaces de hacer, sino que nos hemos limitado a determinadas parcelas de la cirugía cuando los grandes maestros han hecho una cirugía extensa en el sentido más amplio de la palabra y con magníficos resultados. Quiero dejar constancia de mi admiración como profesor y como maestro.

Dr. Cruz Hermida

Tengo la osadía de intervenir cuando el tema me es muy ajeno profesionalmente, quizás personalmente no por mis molestas taquicardias-paroxísticas. Mi felicitación más calurosa y cariñosa porque nos ha dado una hermosa lección clínica; una lección de la que se pueden sacar conceptos extraordinarios. Un cirujano general en el sentido que todos conocemos se limita a una serie de parcelas, pero hay otros cirujanos generales, como el Prof. Tamames, y como lo era el Prof. Figuera, que abarcan todo, es decir, son personas excepcionales que lo mismo operan una mama, un estómago, un hígado con sus vías biliares o la compleja patología cardiovascular.

Esta es, desde luego, una deducción que podemos obtener, pero hay otra muy importante que quisiera expresársela. Nos ha dado una hermosa lección de historia de la medicina, pero no al ritmo de los que tenemos aficiones históricas de ver la historia desde la barrera. El Prof. Tamames nos ha dado una lección siendo protagonista de esa historia de la cirugía cardíaca, por lo cual yo le felicito muy efusivamente.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Excelente Prof. Tamames, es cuanto puedo y debo decir de su magnífica conferencia. Con tu exposición nos has hecho recordar aquellos años, y muy expresiva ha sido la interpretación recorriendo con precisión, con detalles perfectos, la evolución de la cirugía cardíaca. Ha sido el Prof. Tamames un enorme estudioso de esa cuestión y de siempre así lo hemos reconocido.

Se levanta la sesión.

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 5 DE JUNIO DE 2007

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

MICROBIOS: ¿PATÓGENOS O NO PATÓGENOS?
MICROBES: PATHOGEN OR NO PATHOGEN?

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

RESISTENCIAS GENOTÍPICAS DEL VIH
HIV-1 GENOTYPIC RESISTANCE

Por la Excma. Sra. D.^a M.^a DEL CARMEN MAROTO VELA

Académico de Número

MICROBIOS: ¿PATÓGENOS O NO PATÓGENOS?

MICROBES: PATHOGEN OR NO PATHOGEN?

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

Resumen

La actividad patógena de un microorganismo en un hospedador depende de su genoma, de los factores ambientales en que se encuentra, y de la inmunidad del hospedador. Se estudian los recientes avances en los dos primeros factores, tanto las denominadas «islas de patogenicidad» que condicionan la virulencia, como los factores externos (temperatura, pH, concentraciones de metales, etc.) que permiten o no el desarrollo de dicha capacidad patógena. Los nuevos conocimientos de genética y microbiología molecular permitirán importantes avances en la patogenia, diagnóstico, tratamiento, epidemiología y prevención de las enfermedades provocadas por los agentes biológicos.

Abstract

The pathogenic activity of a microorganism in a host depends on its genome, of the environmental factors that it is and of the immunity of the host. The recent advances are studied in the first two factors, so much the denominated «pathogenicity islands», that condition the virulence, as the external factors (temperature, ph, concentrations of metals, etc.) that they allow or not the development of this pathogenic capacity. The new genetics knowledge and molecular microbiology will allow important advances in the pathogenesis, diagnosis, treatment, epidemiology and prevention of the illness caused by biological agents.

Se denomina enfermedad infecciosa aquella situación en la que, de la interacción entre un microorganismo y el hospedador, se produce un daño en la anatomía o funcionamiento de éste último, que origina signos o síntomas que caracterizan un cuadro clínico. El que

se produzca dicha situación depende de ambos factores, el microorganismo y el hospedador. En el primero se ponen en juego el número de aquellos y su virulencia; en el segundo, las defensas del hospedador, que denominamos inmunidad, y que pueden ser innatas o adquiridas, y de tipo humoral o celular. En esta comunicación quisiéramos plantear las novedades en el campo de la virulencia, o sea, en el llamado numerador de la fracción, de quien depende que el resultado de la simbiosis de dos seres vivos, sea la infección o sólo colonización, o bien la enfermedad infecciosa.

Las condiciones que marcan la virulencia pueden ser muy patentes o no. Es bien sabido que los neumococos capsulados son virulentos y los no capsulados no lo son. Pero también sabemos que de los más de cien serotipos capsulados de *Streptococcus pneumoniae*, unos son virulentos para el hombre y otros no, y que existen algunos serotipos más virulentos que otros, como el 3, el 4 y, en España, el 23F. Por el contrario, el 37 no es patógeno. Luego la virulencia no depende de la cápsula, sino de algunos de sus componentes hidrocarbonados, que en definitiva están condicionados por los genes que los codifican.

Por otra parte, hay microorganismos patógenos primarios, que casi siempre provocan enfermedad, sea cual sea el estado inmunitario de las personas, como *Treponema pallidum* o el virus de la rabia; serían los patógenos estrictos. Otros por el contrario, constituyen parte de la microbiota normal de la piel o mucosas de los individuos, por lo que no serían patógenos, pero cuando existe una enfermedad crónica subyacente o un fallo de los mecanismos defensivos, se convierten en patógenos; son los denominados patógenos oportunistas, en aumento marcado en el momento actual por la gran cantidad de sujetos inmunocomprometidos existentes. La relación entre estos dos seres vivos (hospedador y hospedado) hizo pensar que la enfermedad era una inadaptación del parásito al hospedador. Hoy se concibe de otra manera: el patógeno es un microbio altamente adaptado que sigue una estrategia de supervivencia que requiere la multiplicación en otro organismo vivo, y que puede producir un daño patente en el hospedador (Relman y Falkow, 2005). Esto se ha observado preferentemente en las enfermedades en las que el ser humano está infectado por agentes biológicos que provienen de otros hospedadores animales (peces, aves o mamíferos), a los que estaban mejor adaptados; lo que sucede en casi todos los agentes productores de las llamadas enfermedades infecciosas emergentes.

Pero existen marcadas excepciones a estos conceptos de patógeno

y oportunista. Dos ejemplos: *Neisseria meningitidis* se encuentra en la orofaringe de un alto porcentaje de personas, sobre todo en las épocas de invierno y epidemia, y pocos son, en comparación, los niños o adultos que padecen un cuadro meníngeo o septicémico por este patógeno. *Pseudomonas aeruginosa* es una de las bacterias con más capacidad de producir toxinas y enzimas destructoras de tejidos, y sin embargo necesita de fallos defensivos del hospedador para dar lugar a graves procesos infecciosos.

Para causar una enfermedad, los microorganismos deben romper las barreras celulares o bioquímicas que impiden su entrada. Otros utilizan su capacidad de persistencia intracelular, donde tienen un mejor acceso a nutrientes y quedan al abrigo de anticuerpos, antibióticos o células inmunitarias que podrían destruirlos. Por ello, se puede concluir que la diferencia entre un patógeno y un oportunista es la capacidad en el primero de romper las barreras del hospedador, mientras que el oportunista necesita de un defecto en las defensas inmunitarias del sujeto (alteraciones genéticas, ambientales o enfermedades de base). En este segundo caso el estado del hospedador es fundamental, mientras que en el primero puede ser indiferente.

La capacidad de sobrevivir de los agentes patógenos es muy variada. Así, pueden usar la motilidad, la cápsula, las adhesinas, la producción de enzimas y toxinas que actúan sobre las células inmunitarias, como las proteasas antiinmunoglobulina A₁ (*Haemophilus influenzae*), mecanismos de secuestro del hierro (receptores de transferrina y lactoferrina usados por *Neisseria gonorrhoeae*), autorrevestimiento con proteínas del hospedador (*Treponema pallidum* se reviste de fibrinógeno), o el uso de variaciones antigénicas (*Borrelia recurrentis*, *N. gonorrhoeae*) y mecanismos de invasión intracelular, antes citados.

Si volvemos a la fracción de la inmunidad, no podemos entrar en detalle en cada uno de sus determinantes: es bien conocido el papel del número de microorganismos infectantes y la capacidad de adhesión, que ya estudiamos en otra comunicación a esta Real Corporación (Piédrola, 2003), la penetración, la multiplicación (objetivo de todo ser vivo en cuanto halla un nicho habitable, para asegurar su perpetuación, y en este caso su transmisión a un nuevo hospedador), la capacidad de invasión posterior y la capacidad lesional o producción de toxinas y enzimas que aseguren la supervivencia y la nutrición de los microorganismos en cualquier lugar del hospedador.

Con respecto al número de microorganismos infectantes, o tamaño del inóculo, es muy variable según la especie o la virulencia de la

cepa. Así, menos de doscientas shigelas son suficientes por vía oral para producir el cuadro clínico, pero en *Vibrio cholerae* o *Campylobacter*, y por la misma vía, pueden ser necesarios inóculos de 10^8 microorganismos (McIver, 2007). Por otra parte, el pH gástrico y sus alteraciones modifican estas cantidades de forma importante.

La patogenicidad adquirida por los microbios es, por lo hasta ahora citado, una característica específica de genes asociados a la virulencia. Por ello, la diferencia entre patógenos, oportunistas y no patógenos depende del genoma, de su organización genética. Desde que en 1955 se completó la primera secuencia genómica de *Haemophilus influenzae* hasta hoy, se han incorporado a bases de datos las secuencias completas de más de 150 microorganismos, y se han podido estudiar mejor cuales son los operones que codifican la patogenicidad. El ADN bacteriano varía en tamaño y complejidad desde los 0,58 millones de pares de bases de *Mycoplasma genitalium* a los 6.284.403 pares de bases de *Pseudomonas aeruginosa*. Al comparar los genomas de poblaciones bacterianas naturales de una determinada especie, se ha comprobado que poseen un discreto número de linajes clonales, y que las tasas de recombinación de genes cromosómicos entre diferentes cepas de la misma especie son muy bajas. En algunas bacterias, como *Shigella sonnei* o *Bordetella pertussis* el tipo clonal es casi único; sin embargo en *Neisseria meningitidis* o *Pseudomonas aeruginosa*, la variabilidad genética es muy marcada. A mayor número de pares de bases hay más posibilidades de adquisición de nuevas secuencias de ADN, más posibilidades de producir proteínas de acción patógena, más islas de patogenicidad y mayor posibilidad de adaptación al hospedador. Ejemplo de ello, serían los bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia*, que con tanta trascendencia se aíslan como causantes de infecciones hospitalarias en sujetos inmunocomprometidos, y en la fibrosis quística (Piédrola, 2002).

Las secuencias de la virulencia suelen estar frecuentemente unidas por segmentos repetitivos de ADN, elementos de inserción que indican que dichos genes estuvieron antes relacionados con elementos móviles genéticos (plásmidos, transposones, integrones) o a través de bacteriófagos, y que todos ellos podrían haber ocupado un lugar en el cromosoma de otra bacteria de la misma especie o diferente. Estos intercambios genéticos se observan en el curso de una infección en un sólo hospedador o en una población de microorganismos a lo largo de meses o años. Un ejemplo bien conocido de esta

transferencia de elementos móviles es el de la resistencia a los antimicrobianos. De la misma forma, genes que codifican nuevas proteínas PBP (concretamente la PBP 2x), lugar diana de determinados β -lactámicos, han sido trasferidos de *Streptococcus sanguis* a *Streptococcus pneumoniae*, dando lugar a neumococos mucho más resistentes a dicha familia de antibióticos. El proceso de intercambio de fragmentos aleatorios de ADN bacteriano con otros miembros de su especie se denomina transformación, y es especialmente frecuente en *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, las enterobacterias y muchas especies bacterianas.

Las secuencias genómicas específicas de la virulencia en una bacteria fueron descritas por primera vez como «islas de patogenicidad», por Groisman y Ochman en 1996. Son fragmentos de ADN cromosómico de 35 a 200 kilobases flanqueados por secuencias de inserción repetitivas, y con una composición en nucleótidos muy diferente al ADN cercano. Estas islas de patogenicidad, transferibles como una unidad a diferentes zonas del cromosoma o a otras bacterias, contienen «clusters» o racimos de genes asociados a la virulencia, que codifican sistemas especializados de secreción, moléculas ejecutoras secretadas, adhesinas, enzimas, porinas, toxinas y proteínas reguladoras. Así, el gen estructural de la toxina tetánica es un plásmido de 75 kilobases y el de la difteria está localizado en el fago atemperado β , cuya síntesis se inhibe por la presencia de un exceso de hierro que a su vez está mediada por una proteína metalorreguladora, *DtxR*, a su vez, codificada por el propio cromosoma bacteriano (Piédrola, 2001). Esto demuestra la complejidad del mecanismo de la virulencia, al que más adelante referiremos con detalle.

Para identificar las islas de patogenicidad se utilizan métodos variados, como:

- Método de la mutagénesis de firma rotulada, que utiliza vectores plasmídicos de amplio espectro con transposones, que permiten relacionar una lesión genética simple y que altera un fenotipo reconocible. Los genes de interés insertados en un fago o un plásmido vector, se introducen posteriormente en una bacteria transportadora, como *Escherichia coli* K-12, *Bacillus subtilis* o *Listeria innocua*. Con motivo de los estudios de bioterrorismo, se han manejado bacterias semejantes para transportar genes de virulencia con mayor seguridad. Así se utiliza *Bacillus cereus* para *B. anthracis*, *Yersinia pseudotuberculosis* para *Y. pestis* o *Francisella novicida* para *F. tularensis*.

- Uso de mutaciones que causan defectos en el crecimiento celular de bacterias patógenas, mediante el estudio de cepas autotróficas que mueren en determinadas condiciones. Así se aisló el gen *dotA* de *Legionella pneumophila*.
- Uso de vectores en los que se clona una biblioteca completa de genes de forma que, cuando se activan, se produce la expresión de factores que se seleccionan con gran facilidad. Es la denominada «tecnología de expresión *in vivo*» usada para *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhimurium*.
- Utilización de la «inducción diferencial por fluorescencia» en la que los genes promotores son inducidos dentro de la célula hospedadora por medio de la fusión de fragmentos aleatorios del genoma patógeno con el gen que codifica la proteína verde fluorescente; posteriormente se aplica una citometría de flujo activado por fluorescencia y se localizan los fragmentos. Así se ha podido demostrar la isla de patogenicidad SPI-2 de *Salmonella*.

* * *

Pero además de los factores de la propia bacteria, la patogenicidad y la virulencia de estos factores genéticos vienen muy condicionadas por el medio ambiente que las rodea. Una relación entre un hospedador y el parásito exige que el patógeno perciba su entorno local en aquél, y distinga entre unas condiciones favorables para el crecimiento rápido de otras inhóspitas, que requieren una respuesta adaptada o protectora. Por ello, la regulación de la expresión de los factores de virulencia es una complicación adicional, pero esencial, en la vida de un microbio patógeno (Guiney, 1997).

Ejemplos de esta relación entre hospedador, bacteria y medio ambiente son muy demostrativos. *Borrelia burgdorferi*, *Bordetella bronchiseptica* y *Yersinia pestis* necesitan cambios muy importantes en la expresión genética, para pasar de su respectivo artrópodo vector al cuerpo humano. *Vibrio cholerae* persiste en un «estado viable pero no cultivable» en los estuarios salados de las rías y en otros entornos acuáticos salinos, asociado al exoesqueleto córneo de determinados crustáceos marinos. Para adaptarse de este medio ambiente al interior del pequeño espacio de la luz intestinal debe realizar importantes cambios, regulados genéticamente. La expresión de los determinantes de la virulencia de *Vibrio cholerae* se debe a una proteína

reguladora global, que tiene una doble función; se trata de una proteína transmembrana de unión al ADN, codificada por el gen *toxR*, que regula la expresión de la toxina colérica, los pili y las proteínas de la membrana externa de la bacteria. Pues bien, esa proteína *toxR* percibe una variedad de señales reguladoras ambientales, como la temperatura, el pH, la osmolaridad o la concentración de aminoácidos. Por todo ello, los vibriones de las heces de un enfermo colérico pueden ser hiperinfectuosos, y estar disponibles para transmisión potenciada (Merrel, 2002).

Además, esta bacteria codifica la formación de una biopelícula sobre el plancton marino, así como su liberación de la misma tras su entrada en el cuerpo humano. Esta biopelícula no es más que un fenómeno de adaptación bacteriana, que facilita la colonización, por ejemplo, en los dispositivos quirúrgicos como los catéteres o las válvulas artificiales. En ellos, las bacterias se encuentran englobadas por una membrana viscosa de polisacáridos, que mantiene a los microorganismos unidos entre sí y a la superficie, a la vez que les protege frente a las defensas del hospedador y a los antimicrobianos (Donlan, 2002). Algunas bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa*, detectan la presencia de una concentración bacteriana suficiente para elaborar una biopelícula (fenómeno denominado como «detección de quorum») y crear una comunidad bacteriana. En palabras de Bassler (2002), en la revista *Cell*, el detector de quorum es un «mecanismo por el que las bacterias están al tanto de su densidad celular y regulan su conducta de forma consecuente». Las bacterias gramnegativas secretan y responden a las acil-homoserina-lactonas como un medio de comunicación célula-célula. La producción de luz por los vibriones marinos y de enzimas degradantes (proteasas, elastasas, colagenasas, lipasas, ureasa, etc.) por *Pseudomonas aeruginosa*, se activan mediante los citados componentes autoinducidos, cuando alcanzan suficiente concentración. Las bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus*, utilizan péptidos autoinducidos y represores, para percibir la densidad celular y regular la expresión de toxinas. La placa dental es otro ejemplo de biopelícula, esta vez en el interior del hospedador humano.

Los cambios de temperatura, condiciones iónicas, pH, concentración de oxígeno, concentraciones de calcio, hierro u otros metales ejercen gran influencia en la expresión de los determinantes de la virulencia (Cotter, 1988). Por ejemplo, el hierro es un componente crítico de muchos procesos metabólicos celulares eucarióticos; por ello

las células animales usan los enlaces de hierro de alta afinidad y almacenan proteínas, que privan a los microbios del acceso a este metal, sobre todo a nivel de las superficies mucosas. En consecuencia, la mayoría de los microbios patógenos valoran la disponibilidad de hierro, e inducen o reprimen sistemas para adquisición del mismo. Para *Helicobacter pylori*, el pH ambiental puede ser una señal muy importante. La respuesta a un pH bajo supone numerosos cambios en la transcripción del 7% de sus genes, que están asociados a un aumento de la motilidad, quizás para penetrar mejor o más rápidamente en la mucosa gástrica (Merrel, 2003). Los cambios de temperatura perturban, no vitalmente, la estructura del ADN o la conformación de ARN mensajero, lo que altera a su vez determinadas proteínas, de gran interés en la virulencia de los microorganismos. Así pueden alterarse las fimbrias de adherencia de *Escherichia coli* al intestino o al urotelio, o la producción de toxinas por *Shigella* spp. y otras bacterias (Hurme, 1998).

Pero a medida que se van descubriendo los mecanismos de regulación de la virulencia, sería necesario conocer mejor las señales específicas ambientales a las que estos sistemas responden, y el papel que en la infección y en la enfermedad juegan. Un mecanismo común para la transducción bacteriana de las señales ambientales implica a sistemas reguladores constituidos por dos componentes proteicos del citoplasma bacteriano, que actúan sobre la expresión de los genes, a nivel de la transcripción (Parkinson, 1993). Una proteína de la membrana citoplasmática contiene un dominio transmisor y sería como un sensor de los estímulos ambientales. La otra proteína del citoplasma, controladora de la respuesta, con un dominio receptor, regularía los genes o proteínas sensibles. Las proteínas del sensor son cinasas que se autofosforilizan en un residuo protegido de histidina. Estos intermediarios de alta energía transfieren luego sus grupos fosfato a un residuo aspartato protegido dentro del dominio receptor de las proteínas reguladoras de la respuesta. Las desfosforilasas regularían, a su vez, todos los niveles de actividad. Los reguladores conocidos de estos sistemas son, por ejemplo, el sistema EnvZ/OmpR en *Escherichia coli* para las propiedades de permeabilidad de la capa externa en respuesta a estímulos osmóticos, el control de la quimiotaxis en esta misma bacteria por el sistema CheA/CheY, el paso de fase vegetativa a esporulada en *Bacillus subtilis* por el sistema KinA/SpoOF, o la producción de toxina y de los pili en *Vibrio cholerae* por el sistema ToxR/ToxT.

Estos sistemas reguladores de la virulencia necesitan un control coordinado, lo que ha llevado al concepto de regulón. Un regulón es un grupo de genes (operones) controlados por un regulador común, que suele ser una proteína activadora o represora. Estos regulones pueden responder de forma conjunta a uno o distintos estímulos, lo que representa un ahorro de mecanismos para las bacterias, igual al que expusimos en esta Academia para el mecanismo de eflujo activo en la resistencia a los antibióticos, y que no era más que la bomba de protones, también utilizada para la expulsión de metabolitos desechables (Piédrola, 2001). La complejidad del sistema regulador de la virulencia es aún mayor, al comprobar la coexistencia de múltiples sistemas interactivos y de regulones dentro de regulones. Así, *Pseudomonas aeruginosa* contiene genes para 55 sensores y 89 reguladores de respuestas, mientras que *Helicobacter pylori* sólo contiene 4 sensores y 7 reguladores. El factor ambiental de uno y otro es radicalmente distinto, y la variedad de cuadros clínicos en distintas localizaciones explicaría esta mayor o menor riqueza de sistemas reguladores.

La virulencia depende también de otros muchos factores. Así la capacidad de destruir los procesos defensivos del cuerpo humano en su propio beneficio, es característica de muchos microorganismos. La inhibición de la actividad antimicrobiana de las células del hospedador, las respuestas inflamatorias alteradas, las actuaciones intracelulares, o incluso la muerte de las mismas, son mecanismos que aumentan la virulencia. Esto se realiza por moléculas secretadas por las bacterias que son codificadas por las propias islas de patogenicidad. Los conocidos sistemas de secreción especializados, como el tipo III o vía de secreción dependiente del contacto, o el tipo IV de vía de secreción, y que no podemos describir aquí.

Aunque hasta ahora no nos hayamos referido a los virus, estos manipulan aún más claramente las células del hospedador, al utilizar la maquinaria sintética de las mismas en su propio beneficio. Así puede suprimirse la presentación de los antígenos víricos por las células hospedadoras, interferir las citocinas, el complemento o el interferón. Todos estos mecanismos se realizan porque el virus interfiere en los ciclos celulares, modulando toda actividad contraria a su replicación.

En resumen, hoy conocemos mejor los mecanismos de patogenicidad microbiana, y de qué depende la virulencia en un nicho ecológico y en un momento determinado. Estos conocimientos no son algo

teórico para el estudio, sino que tienen aplicaciones inmediatas, tales como las técnicas moleculares de detección rápida, muy sensible y específica de patógenos, la explicación de cómo aparecen los cuadros clínicos, conocer los puntos de diana para el tratamiento con futuros fármacos, y la realización de nuevas vacunas o estudios epidemiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- BASSLER, B. L.: «Small talk. Cell to cell communication in bacteria». *Cell* 2002; 109: 421-424.
- COTTER, P. A.; MILLER, J. F.: «In vivo and ex vivo regulation of bacterial virulence gene expression». *Curr Opin Microbiol*, 1998; 1: 17-26.
- DONLAN, R. M.; COSTERTON, J. W.: «Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms». *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15: 167-193.
- GROISMAN, E. A., OCHMAN, H.: «Pathogenicity islands. Bacterial evolution in quantum leaps». *Cell*, 1996; 87: 791-794.
- GUINEY, D. O.: «Regulation of bacterial virulence gene expression by the host environment». *J Clin Invest*, 1997; 99: 565-569.
- HURME, R., RHEN, M.: «Temperature sensing in bacterial gene regulation. What it all boils down to». *Mol Microbiol*, 1998, 30: 1-6.
- MCIVER, K.: «Bacterias patógenas: conceptos». En NATH, S. K.; REVANKARS, G.: *Microbiología*. Elsevier Saunders. Amsterdam. 2007: 402-419.
- MERREL, D. S.; BUTLER, S. M., QUADRI, D.: «Host induced epidemic spread of the cholera bacterium». *Nature*, 2002; 417: 642-645.
- MERREL, D. S., GOODRICH, M. L.; OTTO, G.: «pH regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*». *Infect Immun*, 2003; 71: 3529-3539.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S., PFALLER, M. A.: «Mecanismos de la patogenicidad bacteriana». En *Microbiología Médica*. Elsevier Mosby, 5ª edición. Madrid, 2006. 193-202.
- PARKINSON, J. S.: «Signal transduction schemes of bacteria». *Cell*, 1993, 73: 857-871.
- PIÉDROLA, G.: «Nuevos conceptos en la patogenia de las enfermedades infecciosas bacterianas». *Actualidad Médica*, 2001; 87: 247-257.
- PIÉDROLA, G.: «La bomba de expulsión activa en la resistencia a los antimicrobianos». *An Real Acad Nal Med*, 2001; 118: 343-361.
- PIÉDROLA, G.: «Microbiología en la fibrosis quística». *An Real Acad Nal Med*, 2002; 119: 343-361
- PIÉDROLA, G.: «La adherencia bacteriana en la patogenia de las ITU». *An Real Acad Nal Med*, 2003; 120: 343-389.
- RELMAN, D. A., FALKOW, S.: «A molecular perspective of microbial pathogenicity». En MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R.: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ª ed. Elsevier. Philadelphia. 2005; 3-14.

INTERVENCIONES

Prof. Suárez Fernández

Quiero felicitar al Prof. Piédrola por la magnífica conferencia que nos acaba de pronunciar. Es un tema de gran actualidad, muy importante, porque la infección es un conflicto que se establece cuando un microbio de virulencia suficiente logra penetrar en un organismo vivo y ejercer una acción patógena, ¿cómo termina ese conflicto? Puede terminar de tres formas, con la muerte del microbio, que en el caso del fenómeno inmunitario defensivo funcione bien es muy frecuente; con la muerte del hospedador o especie y en una situación intermedia de adaptación.

Decía Teobaldo Smith que la naturaleza no se equivoca nunca y la naturaleza no debe pretender nunca, no puede pretender que un microorganismo en virtud de una excesiva patogeneidad determine la muerte del hospedador; se le acaba el nutrimento, es un marasmo suicida. Tiene que morir en cuanto muera quien le cobija. El análisis a nivel molecular que se hace de esta situación es extraordinariamente complejo.

Cuando aparece en España la peste porcina africana en el cerdo, el contagio viene de Portugal en 1959 y habría de durar decenas y decenas de años. Esta infección tan exótica en aquel entonces partió de Angola y Mozambique y a través de Portugal entró en España. Ocurrió que se murió el 100 % de los animales, no había solución ninguna más que quemarlos o eterrarlos con cal viva para que la infección no se propagara. Al cabo de una lucha increíble contra la peste porcina africana se logra erradicar a finales del siglo pasado ¿cuál era la incidencia de mortalidad que tenía la enfermedad en aquel entonces? Sólo del 5 %; evidentemente ha habido una adaptación del virus y por eso varió de una forma tan drástica la mortalidad. Explicar esto a nivel molecular es extraordinariamente difícil porque las cuestiones de patogeneidad en los programas de microbiología se les daba relativamente poca importancia hace 50 años y se reservaba para la patología infecciosa. A mediados de la década de los 90 del siglo XX se estudian a nivel molecular y se descubren las islas de patogeneidad y los sistemas de secreción de tipo III que se estudiaron exhaustivamente en salmonela y en otras enterobacteráceas. La ficción, la devoción de los microbiólogos hacia el tema de patogeneidad crece de una manera increíble, y en España hoy en día hay grupos muy importantes investigando a nivel muy alto el tema

de la patogeneidad que con tanta fortuna y oportunidad nos ha traído aquí el Prof. Piédrola.

Dr. Rey Calero

Muchas gracias Sr. Presidente, por permitirme felicitar al Prof. Piédrola en su brillante disertación sobre microorganismos patógenos o no. Lo que nos hace recordar diferentes posturas al respecto. Hace varias décadas el Surgeon General de EE.UU., enardecido por los logros de los antibióticos y la eficacia de las vacunas, pretendía que se hubiesen superado en el mundo occidental el capítulo de las enfermedades infecciosas. Nada más lejos de la realidad, pues todavía en el mundo un tercio de la mortalidad son debidas a éstas.

Hace unas semanas la Directora General de la OMS, la Dra. Margaret Chan, recordaba que en unos 30 años se habían descrito unos 29 nuevos agentes infecciosos. Como el virus Nipal en 1999, en el 97 los brotes de gripe aviar H5N1, en el 95 el HHV8 implicado en el Kaposi, etc.

Cada microorganismo requiere una distinta estrategia para su erradicación. No es lo mismo la *Estrategia de Erradicación* de la viruela vacunando los contactos alrededor de los casos hasta su erradicación, que la desarrollada frente a la *Polio*, en que no todos los infectados desarrollan síntomas, por tanto hay que establecer la técnica del *catch-up*, o lo que sucede con los *Rotavirus* también presentes en el medio ambiente y por tanto hay que tener en cuenta estos aspectos como muy bien nos lo ha descrito.

Estamos, pues, preocupados por el alcance de los H5N1 desde el continente asiático, extendido a todo el mundo. Los brotes de H7N7 de Holanda en el 2003, de H7N3 en Canadá en el 2004, los de Indonesia en el 2005 con gran mortalidad. El salto reciente al R.U. en febrero de 2007 supone un nuevo motivo de preocupación, pues ya no se está en ese ambiente sobrecargado de personas en contacto con aves y sus excretas típicas de los mercados orientales, donde los casos humanos descritos eran personas jóvenes, posiblemente por motivos ocupacionales. Los casos de China implicados en el H9N2. Recuerdo que cuando se le preguntó a una de las autoridades sanitarias chinas, pues es difícil acceder a sus documentos, por cuales de los agentes podría implicarse en las epidemias en curso, si los H5, H7 o H9, contestó: «*I don't Know, sir!*».

Es, pues, muy importante como nos ha descrito el número de

microorganismos implicados en la infección, necesitando *Quórum*, distintos.

También hay que tener presente el problema de *los receptores*, pues volviendo a las gripes aviarias, los receptores de éstos son los *Neu α 2,3*, y los humanos el *Neu α 2,6*. Este anclaje en los receptores se establece a través de las hemaglutinas HA desdobladas por las *proteasas* en HA1 y HA2, así como de la difusión se encargan las NA (Neuroaminidasas). Así como su implicación a la resistencia ante antivirales clásicos y la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la NA.

Interviene de un modo evidente la presión inmunológica denominada presión selectiva negativa, menos desarrollada en los virus aviarios, y más estáticos éstos de tal modo que si se alteran no pueden adaptarse a los receptores por lo que se ha descrito como fenómeno que «*el que se mueve no sale en la foto*», recordando la expresión de un político. En cambio la presión selectiva positiva se ofrece a los virus gripales de procedencia humana, que tienen que mutar cada año con nuevas propiedades tanto en cambios mayores (*shift*) o menores o derivas antigénicas (*drift*).

Es evidente por tanto ese equilibrio hospedador-huésped, el estado inmunitario juega un especial papel, y como el aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados, ha dado lugar al concepto de *inmunosenescencia*, pues al perderse con la edad gran parte del potencial inmunitario, células T, etc., pueden aparecer infecciones ocultas como el Herpes zoster, potenciándose vacunas con más carga viral para evitarlas.

Como ha indicado muy bien se van conociendo mejor los *islotos de patogenicidad*. Es de destacar la implicación de las *OMP (outer membrane protein)* como los *OMP A* implicados en la virulencia en invasividad del *E. coli.*, los *OMP B* en ciertos genes R y en Z, los *OMP C* implicados en la *Sh flexnerii* y *S. enteritidis*, los *OMP D* en la *S. typhimurium*, o las *X MOMP* en las *Legionella pn*, etc.

Así, pues, nos ha destacado nuevos aspectos de la patología infecciosa con todas sus implicaciones epidemiológicas y clínicas que nos ofrecen un mejor conocimiento de las mismas.

Muchas gracias por tan importante disertación.

Prof. Domínguez Carmona

Mi enhorabuena al Prof. Piédrola por habernos traído un tema enormemente importante, las enfermedades transmisibles. Es en reali-

dad un reto el que los microorganismos nos están planteando; estamos logrando un pequeño éxito, pero por otro lado aumentan con mayor prevalencia e importancia las enfermedades transmisibles.

Las enfermedades transmisibles nos interesan porque las padecemos y porque las padecen los animales, pero debemos considerarlas en un aspecto mucho más general, mucho más ecológico.

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Me sumo a las felicitaciones por la magnífica exposición que nos ha traído a la Academia el Prof. Piédrola y porque nos trae algo que es tremendamente actual a pesar de llevar más de un siglo y medio de historia. Es un debate permanente sobre la transmisibilidad de las enfermedades. Con la exposición que nos hace nos pone de manifiesto como determinados factores del huésped y además factores ambientales juegan un papel mucho más importante de lo que conocemos. Hemos adelantado muchísimo en relación con lo que se refiere a la propia naturaleza de los microbios, con todos los receptores que tiene que pueden ser más o menos patógenos; pero los problemas siguen siendo los mismos, unos sujetos enferman y otros no enferman con una misma bacteria.

Este hecho histórico y curioso que luego fue olvidado por el temor a las enfermedades infecciosas que inicialmente no tenían nuestros antepasados, se revivió en 1981 cuando Marshall se tomó un caldo de cultivo con *Helicobacter pylori* y padeció una gastritis por helicobacter que luego se erradicó con el tratamiento que el creía más conveniente y el que se ha mantenido a lo largo de los años. Otro grupo de estudiantes que tomó lo mismo que Marshall no enfermaron ni se contaminaron ni se infectaron por *Helicobacter pylori*.

Creo que este es uno de los grandes retos que tiene la humanidad, es decir, de la misma forma que el hombre desde el punto de vista antropológico va evolucionando, las propias bacterias, virus y gérmenes van evolucionando y adaptando a la evolución que hay en el universo. Este mismo problema lo seguiremos teniendo a lo largo de los siglos.

¿Hasta qué punto los factores propios del huésped y los ambientales pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la infección? Yo creo que seguramente son la base, porque los microbios ahí están, patógenos o no patógenos. La reflexión y el pensamiento será hasta qué punto podemos controlar determinados elementos que nos

pongan en marcha en un paciente que tiene tal germen en su faringe, que desarrolla o no desarrolla una enfermedad. ¿Cómo la reacción del virus de la varicela zoster por una situación de estrés puede reactivarse y de nuevo aparecer la enfermedad? Hay factores profundos que son innatos con el propio individuo y con el ambiente que nos rodea que se separan mucho de las propias características del germen.

Me gustaría hacer esta reflexión que no es si no aplaudir las reflexiones que nos traes e incidir en este aspecto de los factores ambientales que has referido, que creo que seguramente van a tener un futuro, una incidencia, si es verdad que el cambio climático va a condicionar la subsistencia del universo o al menos del planeta Tierra y cómo va a influir este cambio climático en todo lo que se refiere a esta acción ambiental que has referido con relación a los microbios patógenos o no patógenos.

RESISTENCIAS GENOTÍPICAS DEL VIH

HIV-1 GENOTYPIC RESISTANCE

Por la Excm. Sra. D.^a M.^a DEL CARMEN MAROTO VELA

Académico de Número

Resumen

Se han estudiado tres apartados: las características del virus (haciendo hincapié en su genoma, capaz de producir proteínas estructurales y reguladoras) y, sobre todo, su ciclo biológico, que nos permite saber dónde van a actuar los distintos fármacos antirretrovíricos; los fenómenos de resistencia, producidos por su alta capacidad replicativa y mutante; y, en tercer lugar, se presentan algunos resultados de las investigaciones llevadas a cabo en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada sobre dos aspectos: realización y validación de algoritmos de interpretación de mutaciones basadas en respuesta virológica, y comparación de la influencia según el mayor o menor número de mutaciones aparecidas con las resistencias frente a los fármacos activos.

Abstract

Three sections have been studied: the characteristics of the virus (to insist on in their genome, able to produce structural and regulating proteins), and mainly, their biological cycle that allows us to know where the different antiretroviral will act; the resistance phenomena produced by their high answered and mutant capacity; and on third place, it show up some results of the investigations carried out in the Hospital Universitario San Cecilio, Granada, o two aspects: realization and validation of algorithms of interpretation of mutation based on virologic answer, and comparison of the influence according to the adult or smaller number of mutations appeared with the resistances in front of active medicines.

El tema que les presentamos hoy lo vamos dividir en tres partes consecutivas: generalidades sobre la estructura del VIH, generalidades

sobre los fenómenos de resistencia de los antirretrovíricos al mismo virus, y algunos de los estudios realizados en nuestro Departamento de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

ESTRUCTURA DEL VIRUS

El virus es una partícula esférica formada por una envoltura lípido proteica donde se insertan toda una serie de proteínas, y una nucleocápside icosaédrica en cuyo interior se encuentra el genoma y algunas enzimas necesarias para su ciclo. Este genoma es un RNA con tres genes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) y seis reguladores (*nef*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vif* y *vpu*) capaces de realizar distintas funciones.

El aspecto más importante es el desarrollo del ciclo vírico, porque es el que nos permite comprender los sitios en los cuales van actuar los antirretrovíricos. Tiene distintas fases: una primera de fusión a la célula, en la que además del receptor CD4 de la misma, actúan otros correceptores (CXCR4 y CCR5), que serán diferentes según las células infectadas. Ahí actuarán los fármacos inhibidores de la fusión. En una segunda, se produce el fenómeno de transcripción del RNA en DNA merced a la Transcriptasa Inversa (TI), donde actuarían uno de los grupos más utilizados, inhibidores de la misma enzima. En una tercera, denominada de latencia, el DNA puede integrarse en el genoma de la célula mediante la integrasa. Y, por último, se produciría una nueva transcripción, con formación de proteínas previamente escindidas por la proteasa, que constituirían el nuevo virus, capaz de salir al exterior. A este nivel actuarían los inhibidores de la proteasa (Fig. 1).

Se han identificado dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el más extendido, y el responsable de la mayor parte de los casos de infección en el mundo. El VIH-2, que tenía una distribución al principio limitada al África Oriental, actualmente se ha extendido, habiendo en Europa más de un millar de casos. Como resultado de los análisis filogenéticos, el VIH-1 se ha clasificado en tres grupos: M (main o principal), O (outlier o lejano) y N (no M, no O). La mayoría de las cepas encontradas en diferentes países pertenecen al M. En España, hasta Julio de 2005, se han encontrado 5 casos de infecciones por grupo O y ninguna del N.

El grupo M ha sido a su vez subdividido en varios subtipos (A-D, F-H, J, K) e incluso en varios subsubtipos. Por otra parte, se ha observado que, tras secuenciar genomas completos, alguno de ellos no

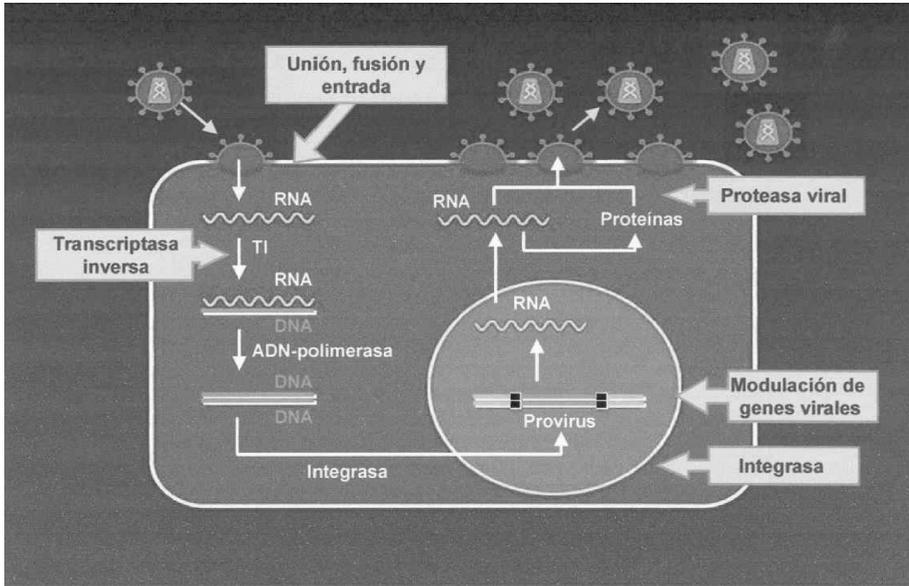


FIGURA 1: Ciclo vírico y lugares de actuación de los antirretrovíricos.

pueden ser considerados subtipos puros, sino recombinantes entre dos o más subtipos. Son los denominados virus recombinantes o mosaico o CRFs (Circulating Recombinants Forms) de los que, hasta este momento, se han descrito 34. Los genomas mosaico que no reúnen los requisitos necesarios para constituir un nuevo CRF se denominan URFs (formas recombinantes únicas o no clasificables) (Los Álamos, 2005).

Una de las características más importantes del virus es su elevadísima capacidad de multiplicación, por lo que produce diversas mutaciones en el genoma (sobre todo por la facilidad de «error» en la acción de la TI, así como la velocidad de replicación y de recombinación, dando todo ello lugar a una variabilidad genética importante) (Smith, 2005).

Para poder evaluar el proceso, tanto desde el punto de vista clínico como diagnóstico, existen dos tipos de marcadores: la carga vírica (CV) que nos indica la mayor o menor cantidad de virus circulante, y el número de linfocitos TCD4, que serán más o menos destruidos en función de la carga. A mayor carga vírica, menor número de TCD4 (Fig. 2).

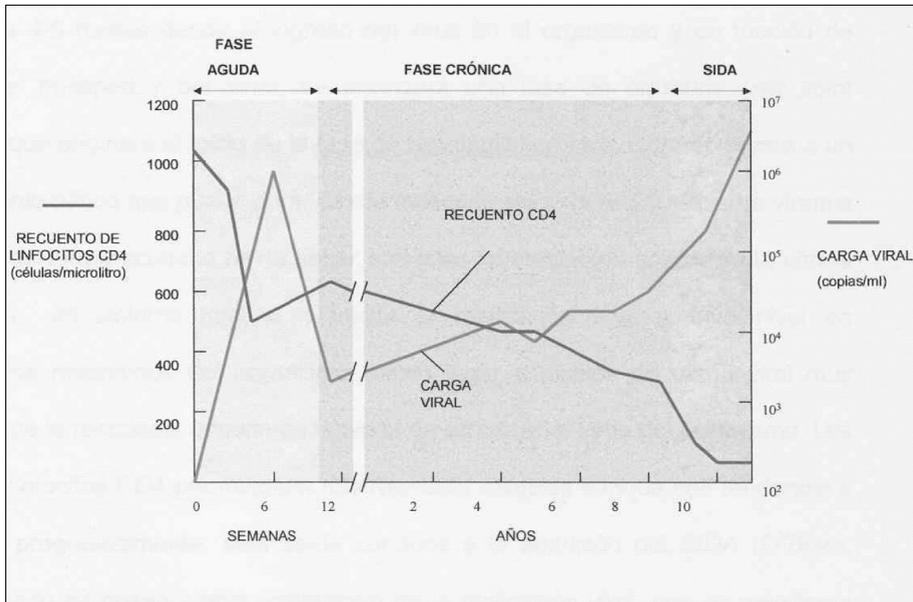


FIGURA 2: Evolución de los marcadores en la infección VIH.

GENERALIDADES SOBRE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVÍRICOS

En el esquema ya citado del ciclo vírico, hemos visto que los principales antirretrovíricos, según su actuación en el mismo, son: inhibidores de la fusión, inhibidores de la TI (análogos de nucleósidos o de nucleótidos), e inhibidores de la proteasa. Están en estudio otros: inhibidores de la integrasa, la capacidad de actuación sobre los receptores celulares donde se encuentra el virus, la terapia citorredutora, e incluso la adaptación a las condiciones climáticas en países pobres (Ravinetto, 2006).

El problema es que, a pesar de los tratamientos, incluso combinados de varios de ellos, surgen los fenómenos de resistencia (Gallant, 2005) y el fracaso virológico, entendiendo como tal el que la CV siga siendo detectable, el que tras 24 semanas de TARGA (terapia antirretrovírica de gran actividad) no se consiga una CV menor de 400 copias por mililitro o, tras 48, de menos de 50 copias por mililitro. Dicho fracaso virológico se puede deber a diversos factores relacionados con el paciente (inadecuado cumplimiento del tratamiento, a los fármacos), o al propio virus.

En el caso del virus todo eso se debe a la aparición de mutaciones en el genoma (cambios en sus aminoácidos), pudiendo ser primarias (individuales en sujetos no tratados) o secundarias (acumuladas, en el que ya hay una o varias primarias). El número de estas mutaciones capaces de desarrollar resistencia a un fármaco condicionan lo que denominamos barrera genética, siendo alta cuando es necesario que exista un elevado número de mutaciones, y baja cuando basta con la aparición de una mutación. La representación de las mutaciones se hace con un número y dos letras. Como ejemplo, ponemos la M41L: indicaría que en la posición 41 del genoma mutado, aparece una leucina en lugar de la metionina que tenía el virus primitivo.

Las formas de detección de las mismas (Álvarez, 2004), pueden ser por técnicas genotípicas (químicas, enzimáticas o por secuenciación automática), fenotípicas (evaluando la cantidad de fármaco que inhibe su replicación en cultivos celulares), e incluso por el denominado fenotipo virtual (comparación del genotipo con fenotipos almacenados en bases de datos).

ESTUDIOS REALIZADOS EN NUESTRO DEPARTAMENTO

Los estudios que presentamos aquí son solo una pequeña parte de una amplia línea de investigación, fruto de diversas becas, proyectos (incluido uno de excelencia de la Junta de Andalucía), etc.. Los hemos dividido en dos partes:

1. Estudio de 179 pacientes CORAO (Cohorte de resistencias frente al VIH en Andalucía) en los que no se conseguía, tras tratamiento, una CV indetectable, con un ARN superior a 500 copias por mililitro, evidencia de alguna mutación en el genotipo basal (interpretada por el algoritmo de la Stanford University HIV Drug Resistance), y seguimiento posterior de su CV.

Un 63 % presentaron un elevado número de mutaciones y una disminución igualmente importante en el número de fármacos activos (Fig. 3). En un 18 % se mantenía el número de mutaciones que tenía al principio, y en un 20 %, bajaba el número de mutaciones en el estudio realizado a los ocho meses. Es decir, que más de las dos terceras partes de los pacientes en los que no habíamos conseguido una CV indetectable a pesar de mantener el tratamiento, habían adquirido alguna nueva mutación, así como había disminuido el número de fármacos activos (Peña, 2007).

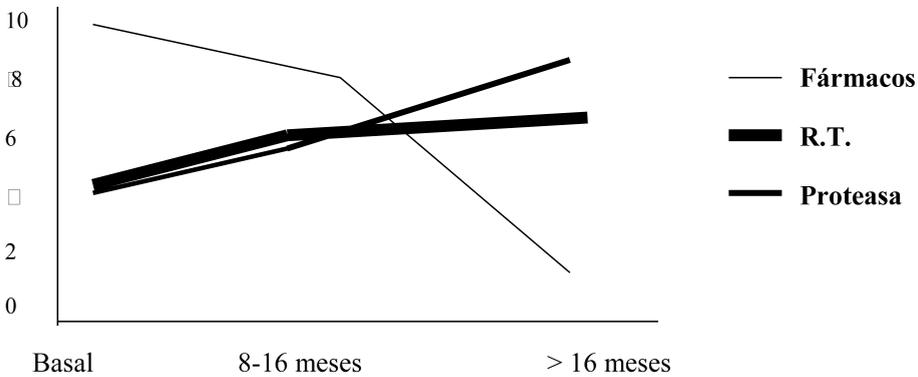


FIGURA 3: Evolución de mutaciones y de fármacos según tiempo y carga vírica.

2. En un segundo estudio tratamos de desarrollar y validar algoritmos de interpretación en mutaciones de resistencia a antirretrovíricos basados en términos de respuesta virológica (CV).

Partimos de 243 infectados con CV superior 400 c/ ml, procedentes de RAERA (Red Andaluza de Resistencias a antirretrovíricos de Andalucía), de la cual nuestro Servicio es Centro de Referencia, con su seguimiento virológico en el tiempo, así como con el estudio de la edad, sexo, clínica, tratamientos recibidos, existencia de otras resistencias, etc. Los antívíricos estudiados fueron: inhibidores de la Transcriptasa Inversa (didanosina, estavudina y tenofovir), e inhibidores de la Proteasa (Lopinavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir). En el día de hoy los datos que vamos a presentar se refieren únicamente a Tenofovir.

Para la detección de la CV utilizamos el método de RT PCR antes de comenzar el estudio (prueba basal), y en etapas sucesivas, y para demostrar las mutaciones una técnica de secuenciación bidireccional. Este complejo método conlleva cinco etapas: extracción del ácido nucleico (proveniente de plasma, células mononucleares de sangre periférica, líquido cefalorraquídeo, tejidos, etc), una posterior amplificación por RT-PCR, y un proceso de secuenciación bidireccional, electroforesis de los trozos secuenciados, alineamiento de secuencias, e interpretación de los resultados por técnicas informáticas. Para el desarrollo del algoritmo de interpretación de cada fármaco, se estudiaron las mutaciones recogidas por el IAS 2005 (Gallant, 2005), así como del ANR S 2006.

Los resultados obtenidos aparecen en la tabla número 1, en la que observamos el porcentaje de mutaciones encontradas en todos los enfermos tratados con Tenofovir, siendo las más frecuentes la M41L, T215Y, M184VI, D 67N, V118I, L21DW, K70R, K219Q y encontrándose en un porcentaje más bajo (menor del 10 %), todo el resto de las estudiadas. También encontramos en un análisis univariante de mutaciones, un efecto negativo en determinados casos (M41L, E44D, D67N, E67N, etc) o positivo en otros, con significación estadística. Y,

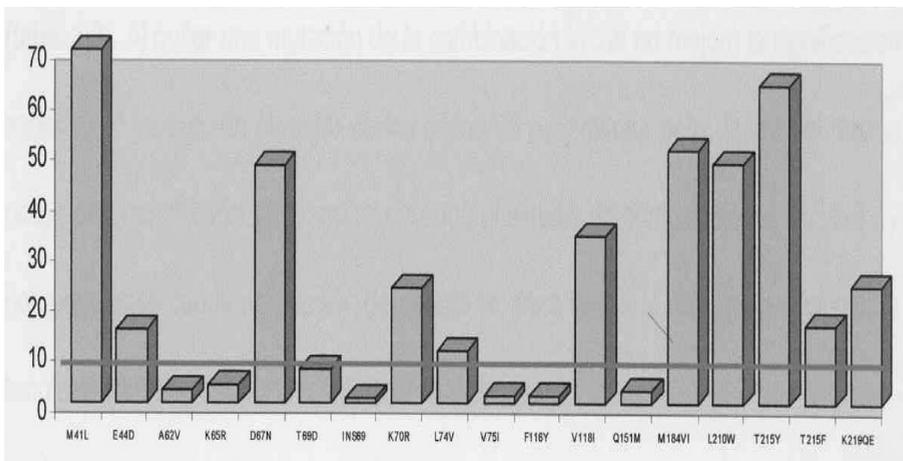


TABLA 1: Porcentaje de mutaciones aparecidas frente a Tenofovir en los 343 infectados.

lo que consideramos más importante (Fig. 4), la relación con el mayor o menor número de mutaciones. Efectivamente, se observa cómo, a medida que aumenta el número de mutaciones aparecidas en el score, se obtendría una peor respuesta al tratamiento, que vendría definida por la escasa diferencia existente entre la media de las dos cargas víricas, la basal y la estudiada a lo largo del tiempo.

Como breve conclusión de este estudio, podemos establecer que hemos encontrado cómo las reglas de resistencia genotípica basadas en algoritmos nos permiten **predecir** la respuesta virológica medida como diferencia de CV en la muestra basal y a los tres meses, todo ello de forma independiente del efecto de otras variables (Maroto, 2003).

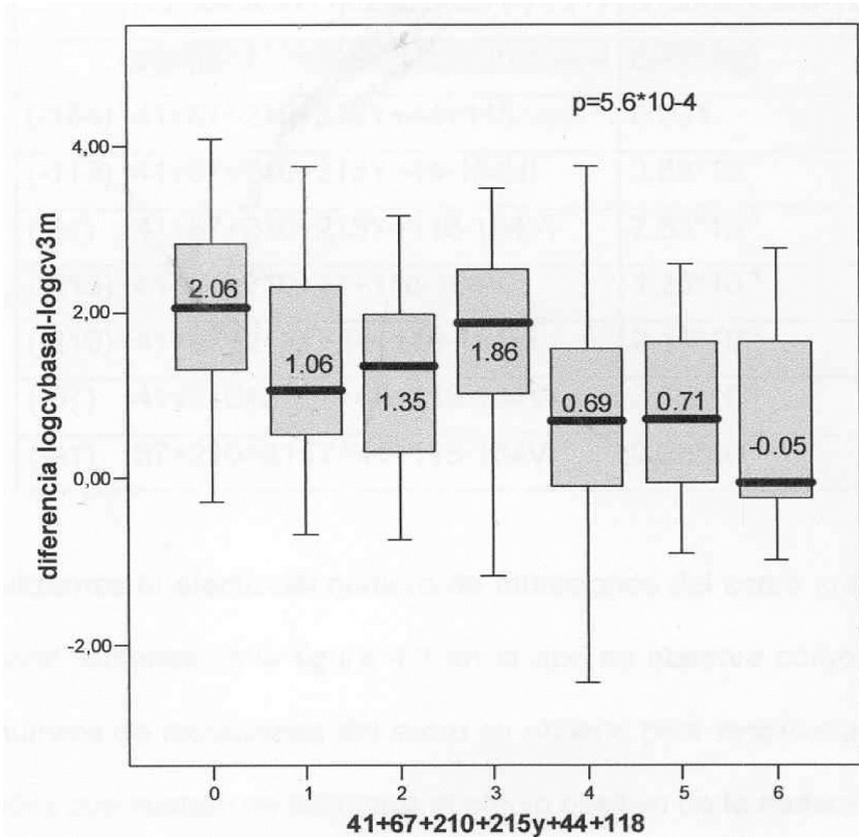


FIGURA 4: Respuesta virológica a Tenofovir a los tres meses según el número de mutaciones.

La realización de todos estos estudios han sido posibles gracias a nuestros compañeros del Departamento de Microbiología, así como a los Hospitales dependientes de RAERA, sin cuyo trabajo hubiera sido imposible de llevar a cabo todas las investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

ÁLVAREZ, M.; GARCÍA, F.; MARTÍNEZ, N.; HERNÁNDEZ-QUERO, J.; LOUWAGIE, J.; DE BRAUWER, A.; MAROTO, M. C.: «Retrospective analysis of antiretroviral HIV treatment success based on medical history or guide by the reverse hybridisation LIPA HIV genotyping system». *J Med Virol*, 2004, 73(2): 151-157.

- ANRS: «HIV genotypic drug resistance interpretation's algorithm's. French ANRS (National Agency for AIDS Research). 2006. <http://www.hivfrenchresistance.org>.
- GALLANT, J. E.: «Antiretroviral drug resistance and resistance testing». *Top HIV Med*, 2005, 13(5): 138-142.
- GARCÍA, F.; PALOMARES, J. C.; MARTÍNEZ, N.; ÁLVAREZ, M.; SUÁREZ, S.; GARCÍA, F.; RODRÍGUEZ, J. M.; HERNÁNDEZ QUERO, J.; MAROTO, M. C.: «Study of different systems for interpreting results of genotypic antiretroviral drug resistance tests». *Antiviral Ther*, 2003; 8 (3): 251-252.
- LÓPEZ ALDEGUER, J.; AGUIRREBENGOA, K.; ARRIBAS, J.; ESTE J.; KINDELAN, J.: «Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH». *Enfer Infecc Microbiol Clin*, 2005; 23 (supl 2): 25-32.
- LOS ÁLAMOS, N. L.: The circulating recombinant forms (CRFs), U.S. Department of Energy's National Nuclear Security Administration. 2007. www.hiv.lanl.gov
- MAROTO, M. C.; ÁLVAREZ, M.; GARCÍA, F.; MARTÍNEZ, N.; HERNÁNDEZ QUERO, J.; PASQUAU, J.; GÁLVEZ, M.: «Interpreting Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) resistance: rule based algorithms or virtual phenotype». *43rd. ICAAC Abstract*. Chicago, 2003, H-905.
- PENA, A.; CHUECA, N.; CASANAS, C., MARTÍN, L.; FERNÁNDEZ, J.; LÓPEZ RUIZ, M.; COLLADO, A., GUTIÉRREZ-RUE, V.; PARRA, J.; MAROTO, M. C.; GARCÍA, F.: «Desarrollo de nuevas mutaciones en pacientes VIH en tratamiento en los que no se consigue carga vírica indetectable» *XII Reunión SEIMC*. La Coruña 2007.
- RAVINETTO, R.; VILLA, L.: «Desigualdades en la accesibilidad a los medicamentos esenciales». *FMC*, 2006, 15 (1): 33-34.
- SMITH, D. H.; WONG, J. K.; HIGHTOWER, G. K.; IGNACIO, C. C.; KOELSCH, K. K.; PETROPOULOS, C. J.; RICHMAN, D. D.; LITTLE, S. J.: «HIV drug resistance acquired through superinfection». *AIDS*, 2005, 19 (12): 1251-1256.

INTERVENCIONES

Prof. Suárez Fernández

Me levanto para felicitar a la Prof.^a Maroto que ha hecho una exposición muy bonita y muy eficaz, y sobre todo muy amena. Ha puesto al día un tema siempre interesante. Quiero recordar que cuando ingresé en esta Academia hace ya catorce años mi discurso de ingreso versó precisamente sobre los retrovirus animales y la salud humana, a cuyo discurso contestó el hoy Presidente de nuestra Academia, Amador Schüller.

En sesión académica nunca había escuchado ninguna referencia al virus del sida, que sigue siendo tan importante. En los cursos de doctorado sí se han dado conferencias, pero en sesión académica es la primera que lo oigo en catorce años y me ha gustado mucho, y la felicito muy sinceramente.

Prof. Domínguez Carmona

La felicitación salta a la vista, no se puede esconder por la magnífica conferencia de la Prof.^a Maroto, como todas las que nos ha dedicado en esta Academia.

La mutabilidad de los microorganismos, y en este caso del VIH, es importantísimo. Esa mutabilidad ha servido para corregir un error histórico; el descubrimiento de este virus se debe fundamentalmente a Montagnier, quien envió su escrito para que fuera publicado en una determinada revista, enviando además un cultivo de aquel virus, y luego se quiso decir que era un virus distinto porque tenía características diferentes. En realidad lo que había ocurrido era que el virus enviado a Norteamérica había mutado como es lógico y como es la obligación del VIH, y se quiso utilizar esa mutabilidad como un argumento para afirmar el predominio de Estados Unidos.

Una enfermedad que aparentemente no tiene nada que ver con el VIH, con la infección del sida, es la tuberculosis. Un agente etiológico secundario de la infección tuberculosa es el sida; no cabe duda que el sida tiene una importancia enorme pero la tuberculosis multirresistente también. Cuando las autoridades digan que el tratamiento es muy caro, no solamente es evitar el sida, sino también la tuberculosis.

Prof. García-Sancho Martín

Quiero agradecerle mucho a la Prof.^a Maroto el tema que nos ha traído aquí, sobre todo para los que no somos expertos en virología en general y en sida en particular. El único contacto que los cirujanos tenemos con el sida es la operación en determinados pacientes con enfermedades propias de tratamiento quirúrgico, no sin riesgo evidentemente, a pesar de las groseras medias que tomamos para no pincharnos y no contaminarnos.

Quiero agradecerle esta actualización y esta puesta al día que nos viene muy bien a los cirujanos. El fracaso virológico que ha utilizado quiere decir que no disminuye la carga viral, que el virus se hace resistente a los antivirales. Creo que el fracaso virológico es una expresión inadecuada, debería decirse fracaso de la terapéutica virológica, el que fracasa no es el virus sino la terapéutica.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Es evidente la evolución que tienen las ciencias médicas al cabo de los años al oír las dos magníficas conferencias pronunciadas por el Prof. Piédrola y la Prof.^a Maroto. Uno de los puntos básicos en la investigación médica-científica mundial son las cuestiones microbiológicas, inmunológicas y bacteriológicas.

Sirvan estas palabras para agradecerles las comunicaciones que hoy han presentado. Mi enhorabuena y mi felicitación más sincera a los dos conferenciantes.

Se levanta la sesión.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 12 DE JUNIO DE 2007

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

**TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS
Y FIBROMIALGIA**

***FUNCTIONAL DIGESTIVE DISORDERS
AND FIBROMYALGIA***

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

Académico de Número

**PERSPECTIVAS DE LAS CATARATAS
DE BENITO PÉREZ GALDÓS**

***PERSPECTIVES ON BENITO PÉREZ GALDÓS'
CATARACTS***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL HERRERA HERNÁNDEZ

Académico de Número
de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife

TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS Y FIBROMIALGIA

FUNCTIONAL DIGESTIVE DISORDERS AND FIBROMYALGIA

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

Académico de Número

Resumen

La fibromialgia es un síndrome que se manifiesta por dolor crónico generalizado, con afectación fundamentalmente muscular, presentando una exagerada sensibilidad en múltiples puntos predefinidos, sin alteraciones orgánicas demostrables. Se asocia frecuentemente a diversos trastornos de otras esferas convergiendo siempre su carácter funcional. Aunque está demostrada una alta asociación con el síndrome de intestino irritable, no ha sido estudiada la incidencia de otros síndromes digestivos de distintos tramos del tubo digestivo.

Aportamos los resultados preliminares de un estudio referido a la totalidad de los trastornos funcionales según Roma II, concluyendo que la existencia de estos trastornos es muy prevalente en la fibromialgia, y no solamente el síndrome de intestino irritable, sino todos a aquellos referidos a otras áreas de tracto digestivo. Además hemos comprobado estos trastornos están relacionados con algunas alteraciones psicológicas, y que la conjunción de algunos de ellos hace que estos pacientes tengan una mala calidad de vida.

Abstract

Fibromyalgia is a syndrome characterized by generalized chronic pain, with mainly musculoskeletal and excess tenderness in certain areas of the body of unknown origin. Patients with fibromyalgia are often affected by additional pain symptoms, mostly functional disorders. People with fibromyalgia experience migraines as well as symptoms of irritable bowel syndrome (IBS). Others digestive functional disorders have not been yet associated with fibromyalgia.

We enclosed preliminary results of a study including all functional disorders according to Rome II criteria. We conclude that these disorders are more prevalent in patients with fibromyalgia and not only the IBS. These functional disorders are also associated with some emotional factors. All these factors make that quality of life in those patients were not good.

La prevalencia del dolor crónico en el ser humano es extremadamente alta afectando profundamente su calidad de vida. Esta prevalencia ha sido estudiada en multitud de países, conviniendo que es algo que se muestra con una gran similitud en todos ellos. Un estudio epidemiológico publicado en el año 2006 y realizado en 15 Estados europeos, sobre un total de 46.394 sujetos, ha demostrado como hasta el 19,5 % de ellos ha sufrido dolor en los seis últimos meses referidos al momento de la encuesta. Pero con independencia de ello se concluye que el 10,43 % presenta dolor crónico, del cual un 66 % de los pacientes lo refiere como moderado y un 34 % como severo.

Las causas de dolor crónico son muy variadas, destacando entre otras la fibromialgia, la cual según los diferentes estudios en España y en otros países se presentan en un alto sector de la población, oscilando entre el 2,8 % y el 4,9 % según los diferentes estudios epidemiológicos.

La fibromialgia es una vieja enfermedad que es conocida con este nombre desde no hace más de 20 años. En la figura 1 se muestra los diferentes nombres o aportaciones puntuales que a lo largo del último siglo se han realizado sobre esta enfermedad.

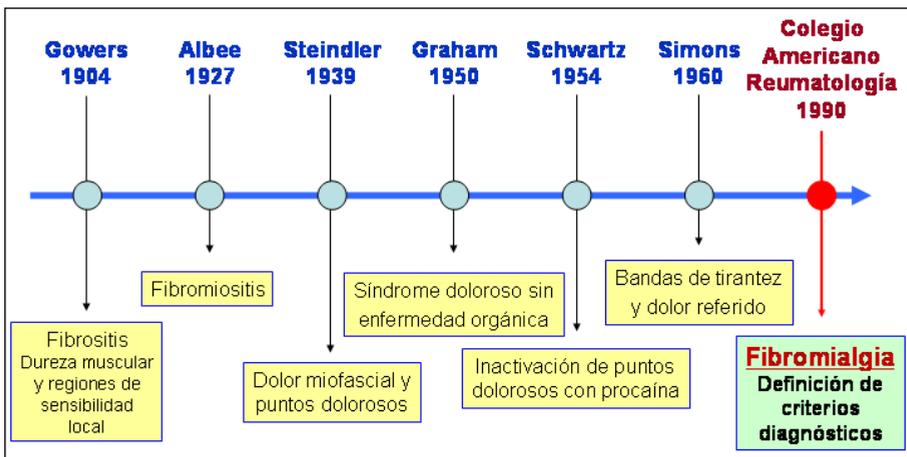


FIGURA 1: Evolución histórica del concepto de fibromialgia.

La fibromialgia es definida como un síndrome que se manifiesta por un estado doloroso crónico generalizado no articular, con afectación ante todo de los músculos, y que presenta una exagerada sensibilidad en múltiples puntos predefinidos, sin alteraciones orgánicas demostrables. Los criterios para establecer el diagnóstico de fibromialgia fueron establecidos en 1990 por un comité creado por el *American College of Rheumatology* (fig. 2), criterios que siguen estando vigentes en la actualidad. Estos criterios establecen que los pacientes deben presentar una historia clínica en la que se recoja la existencia de dolor difuso crónico de más de tres meses de duración, que no exista ninguna enfermedad orgánica localizada o sistémica ni alteraciones analíticas ni radiológicas, que la exploración física sea normal, y por último que existan al menos once de 18 puntos característicos que se dan en esta enfermedad.

La fibromialgia es una enfermedad que origina una enorme cantidad de problemas algunos de ellos de gran magnitud. Se trata de una enfermedad de gran prevalencia, que afecta fundamentalmente a personas mayores de 50 años, aumentando su frecuencia con la edad. Afecta de forma casi exclusiva a mujeres en una proporción de 9:1 (figura 3), dándose por igual en la mayoría de los países y grupos étnicos. La fibromialgia origina por otra parte una mala calidad de

- **Historia de dolor difuso crónico de más de 3 meses de duración.**
- **Dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos característicos.**
- **Resto de la exploración física normal**
- **Ausencia de cualquier otra enfermedad sistémica**
- **Ausencia de alteraciones radiológicas y analíticas.**

FIGURA 2: Criterios diagnósticos de fibromialgia.
(*American College of Rheumatology, 1990*).

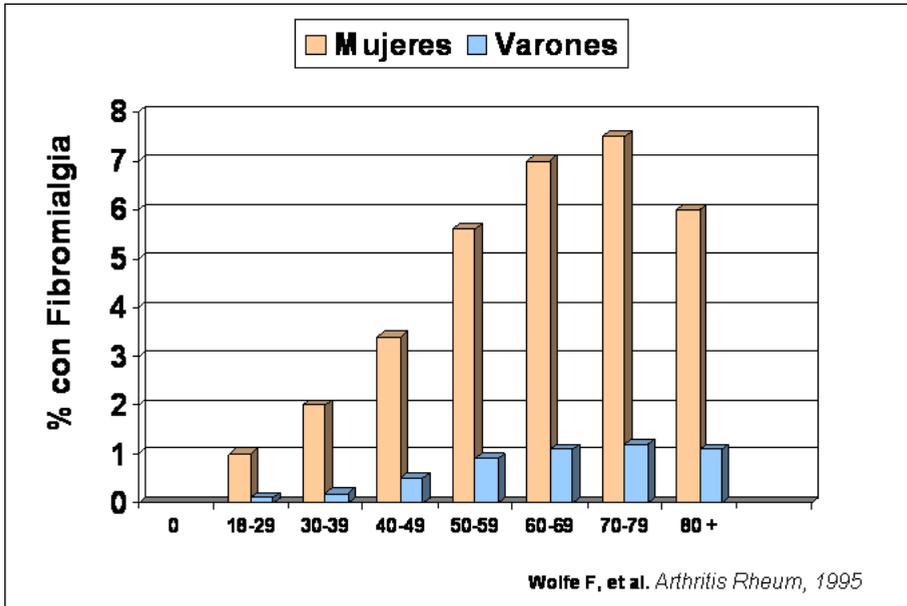


FIGURA 3: Prevalencia de la fibromialgia por edad y sexo.

vida que los pacientes refieren de forma muy detallada y prioritaria entre sus manifestaciones. Uno de los mayores problemas que presentan estos pacientes, es la sensación que ellos perciben de un rechazo tanto social, como laboral y familiar. En ello, sin duda, tienen una parte importante de responsabilidad los médicos y el entorno del paciente, al detectar que se trata de una enfermedad en la que no existe una base orgánica. En cuanto a las enfermedades funcionales está muy arraigado todavía en muchos profesionales el criterio de que se trata de algo banal en la que el propio enfermo magnifica sus síntomas y puede sacar alguna rentabilidad por ello. Esto no es así, como insistimos constantemente cuando nos referimos a las enfermedades funcionales. El conocimiento profundo de la fibromialgia por los médicos ha hecho que ello no sea así en la actualidad, siendo la relación médico-paciente más intensa, de lo que se desprende un mayor beneficio para el paciente. En cualquier caso hay que evitar banalizar la enfermedad para obtener una mayor confianza del paciente.

No se conoce la causa que provoca esta enfermedad aunque existen multitud de agentes a los que se ha inculcado su producción. Sin embargo, si están bastante bien sistematizados los diferentes poten-

ciales mecanismos fisiopatológicos. Entre ellos cabe destacar: 1) Alteraciones de la sensibilización central, 2) Disfunción de centros cerebrales, 3) Anormalidades de los neurotransmisores, 4) Disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y 5) Alteraciones psiquiátricas. Todos ellos han sido estudiados y en todos los casos de fibromialgia pueden encontrarse alteraciones relacionadas con cada uno de ellos. Parece que existe un elemento común muy importante y es que una hiperalgesia primaria ocasionaría una disfunción central que a su vez produciría una hiperalgesia secundaria. En todo ello intervendría determinados factores estresante, tanto de carácter agudo como crónico, que a través de la disfunción central originaría una alteración de la percepción de la sensaciones.

Una alteración de la sensibilización central existiría en otros procesos además de la fibromialgia lo que daría a entender que se trataría de un síndrome mucho mas amplio con manifestaciones clínicas muy diversas. Cuadros de sensibilización central reconocidos son, además de la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable, la disfunción témporo-maxilar, la jaqueca por estrés, la dismenorrea primaria, los trastornos del movimiento periódico de las extremidades, el síndrome de las piernas inquietas o el síndrome del dolor miofascial. En muchos pacientes estos cuadros se imbrican entre sí, dando lugar a enfermos complejos que deben recibir una evaluación y en su caso un tratamiento multidisciplinario.

Para tratar de entender la fibromialgia se han estudiado un conjunto de variables que según diversos estudios pueden tener una relación con la enfermedad. Entre otras destacan: 1) *Variables biológicas*. Entre ellas se observa un trastorno del sueño reparador, comprobándose que la fase 4 del sueño normal está interrumpida por numerosos intervalos de ondas alfas. Además de lo anterior se han observado casos en los que se ponía de manifiesto una disminución de los niveles de serotonina en líquido cefalorraquídeo, bajos niveles de hormona de crecimiento, elevación de la sustancia P en líquido cefalorraquídeo y cifras bajas de cortisol en la orina. 2) *Variables cognitivas*.

Se ha constatado en pacientes con fibromialgia estados de hipervigilancia, creación de una cultura relacionada con el dolor, autoeficiencia percibida del control del dolor, estrategias de afrontamiento, depresión, ansiedad, estrés postraumático, alteraciones del comportamiento frente al dolor, así como rasgos alterados de la personalidad. 3) *Variables ambientales y socioculturales*. Demostración en muchos

casos de situaciones de abuso en la infancia y además de carácter continuado.

La clínica de la fibromialgia está caracterizada por una serie de manifestaciones que se repiten en todos los pacientes con gran monotonía. Tales son: dolor y rigidez articular generalizada, dolor y debilidad igualmente generalizada, astenia, falta de sueño reparador, carácter crónico de la sintomatología y mejoría en las estaciones cálidas. Junto a ello la exploración nos pone de manifiesto la existencia de puntos dolorosos (figura 4), 18 en total, de los cuales al menos 11 deben ser positivos para establecer el diagnóstico de fibromialgia. Además de lo anterior es frecuente encontrar en estos pacientes otras muchas manifestaciones clínicas. *Neurológicas* (parestesias, cefalea tensional, migraña, dificultad de concentración y fallos de memoria

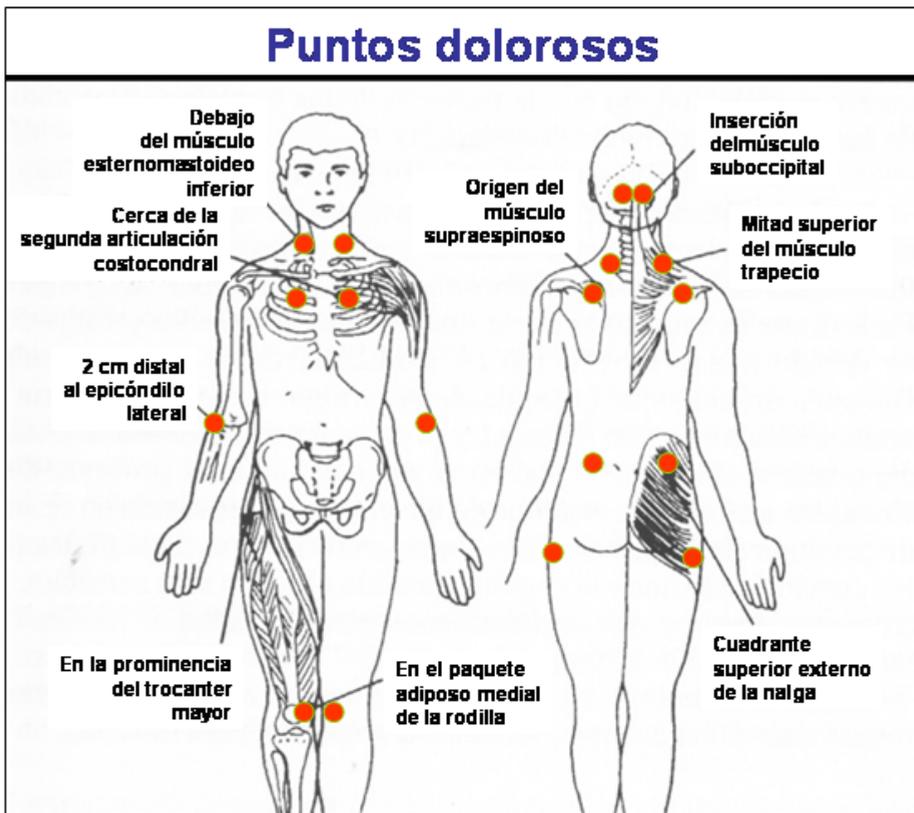


FIGURA 4: Puntos dolorosos en la fibromialgia.

reciente, mareo, intolerancia al ruido), *Torácicas* (palpitaciones, dolor torácico atípico), *Digestivas* (pirosis, síndrome de intestino irritable. *Genitourinarias* (menstruaciones dolorosas, polaquiuria, urgencia miccional) y *Osteomusculares* (dolor plantar, talalgia, dolor témporo-mandibular, fenómeno de Raynaud, sensación subjetiva de tumefacción).

Como en todas las enfermedades es preciso establecer el diagnóstico diferencial, descartando diversas enfermedades que pueden ser motivo de confusión. Entre ellas cabe destacar el *Síndrome de fatiga crónica*, las *Enfermedades dolorosas locales* (Síndrome de dolor miofascial, coexistencia de varias formas de reumatismo de partes blandas, síndrome de la articulación temporomandibular), *Enfermedades reumáticas*

(Conectivopatías y artropatías inflamatorias, poliomiositis-dermatomiositis, polimialgia reumática, osteoporosis, osteomalacia), *Enfermedades endocrinológicas* (Hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, miopatías metabólicas), *Neuropatías*, *Enfermedades infecciosas* (Epstein-Barr, VIH, y enfermedad de Lyme), *Enfermedades psiquiátricas* (Depresión, trastornos primarios del sueño, neurosis, y reumatismo psicógeno), *Enfermedad tumoral metastásica y síndromes paraneoplásicos*. Finalmente en cuanto al tratamiento de la fibromialgia no existe un tratamiento efectivo, y es un problema no resuelto habiéndose empleado multitud de fármacos sin resultado uniforme y en general malos resultados. Entre las alternativas terapéuticas cabe destacar los *fármacos psicótropos*, tales como amitriptilina, ciclobenzaprina, alprazolán, tetrazepán, inhibidores de la recaptación de la serotonina, ondansetrón, capsaicina tópica, etc, la *terapia analgésica* mediante paracetamol, AINES, tramadol, etc., u *otras alternativas* que contemplan el ejercicio físico, la valoración psiquiátrica, EMG *biofeedback*, terapia cognitivo-conductual, acupuntura, o la infiltración en los puntos dolorosos.

FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS DIGESTIVOS

Como ha quedado comentado ha sido comunicada la existencia de algunos trastornos digestivos en la fibromialgia, concretamente el síndrome de intestino irritable. Diversos estudios han puesto de manifiesto como entre el 32 % y el 81 % de los pacientes con fibromialgia padecen síndrome de intestino irritable, y como a su vez entre el 28 % y el 65 % de los pacientes con síndrome de intestino irritable padecen fibromialgia. Sin embargo esto llama la atención como no

existen estudios dirigidos a conocer la incidencia de otros trastornos funcionales en los pacientes con fibromialgia.

En base a ello, hemos desarrollado un estudio dirigido a estudiar estos aspectos, basándonos en la hipótesis de que si es muy frecuente el síndrome de intestino irritable, la frecuencia de otros trastornos funcionales del tubo digestivo debería ser igualmente alta. La importancia de su conocimiento es grande pues la calidad de vida de los pacientes con fibromialgia es mala y esta puede empeorar si existen otras causas que originen mala calidad de vida, y hoy sabemos que los trastornos funcionales digestivos origina mala calidad de vida en quien los padece. Por otra parte nos hemos propuesto conocer los grupos sintomáticos y concretamente ver si la clasificación de Roma II para los trastornos funcionales pudiera ser aplicable a aquello que pudiéramos observar en los pacientes con fibromialgia.

Por tanto el objetivo primario era estudiar la prevalencia de los diferentes trastornos funcionales digestivos en pacientes con fibromialgia respecto a la población general, y los objetivos secundarios, 1) estudiar la prevalencia de los diferentes síntomas digestivos en pacientes con fibromialgia respecto a la población general, 2) evaluar si existen agrupaciones de síntomas en pacientes con fibromialgia, diferentes a las establecidas por los criterios diagnósticos de Roma II, y 3) valorar el impacto de los factores psicológicos en la presentación de trastornos funcionales digestivos en los pacientes con fibromialgia.

El diseño del estudio se ha basado en estudios de casos y controles. Se estudiaron 100 pacientes diagnosticados de fibromialgia según criterios de la *American College of Rheumatology* pertenecientes a la Asociación de Fibromialgia de Madrid, y elegidos aleatoriamente entre sus miembros, y los controles fueron 100 personas de la sin enfermedades crónicas, apareadas por sexo y edad, extraídas al azar de la población general de la Comunidad Autónoma de Madrid. Para el estudio de nuestros objetivos hemos recurrido a determinados cuestionarios tales como: 1) Cuestionario de síntomas gastrointestinales (*Cuestionario de Roma II*), 2) Cuestionario para valorar trastornos psicológicos asociados (*SCL-90R*), 3) Cuestionario de *screening* de dolor crónico generalizado (*Wolffe*), 4) Cuestionario de calidad de vida genérico (*SF-36*), 5) Cuestionario de calidad de vida específico (*FIQ*).

Los resultados, que serán expuestos con mayor detalle en una publicación aparte, nos pusieron de manifiesto, 1) que prevalencia de síntomas digestivos en el grupo control se es similar a los datos disponibles en población general española, 2) que todos los síntomas

digestivos (excepto los vómitos) son más prevalentes en el grupo de pacientes con fibromialgia, 3) que los pacientes con fibromialgia presentan un mayor número de síntomas digestivos que los controles, y 4) que los pacientes con fibromialgia muestran una agrupación de síntomas referidos a múltiples tramos digestivos con mayor frecuencia.

Sin embargo dos preguntas quedan en el aire tras observar estos resultados. Una ¿por qué tienen más síntomas los pacientes con FM y referidos a más tramos?, pregunta que nuestros datos no nos permiten responder a ella y otra si podemos aplicar los mismos criterios de Roma II a los pacientes con fibromialgia. Esta última se puede intentar responder mediante análisis factorial evaluando la agrupación de síntomas. En este sentido podemos decir que la agrupación de síntomas en los pacientes con fibromialgia mediante análisis factorial muestra una solución de 9 factores compatible con los síndromes clínicos definidos y que por lo tanto podemos aplicar los criterios de Roma II en los pacientes con fibromialgia. Por otra parte al estudiar su relación con los factores psicológicos hemos observado que determinados factores vinculados como, alteración del tránsito, dispepsia y estreñimiento, acumulan las principales relaciones con los factores psicológicos. Por último y en lo relativo a la calidad de vida, hemos visto que el factor vinculado a la diarrea (expresado por urgencia, deposiciones sueltas, más de tres deposiciones al día, más deposiciones con dolor, deposiciones más blandas con dolor e incontinencia anal), se correlacionan con un deterioro de calidad de vida, fundamentalmente por su efecto deletéreo sobre la función social y rol emocional.

Las conclusiones finales que sacamos de un primer análisis de nuestro estudio es que 1) prácticamente la totalidad de los pacientes con fibromialgia presentan trastornos motores digestivos, 2) que todos los tipos de trastornos motores digestivos, según los criterios de Roma II, y no solo el síndrome de intestino irritable, pueden darse en los pacientes con fibromialgia, 3) que llama especialmente la atención la frecuencia de diarrea e incontinencia rectal en estos pacientes, 4) que parte de la mala calidad de vida referida por estos pacientes es debida a la existencia de trastornos motores digestivos, y 5) que el correcto reconocimiento de estos trastorno y el tratamiento consiguiente, cuando proceda, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados de fibromialgia.

BIBLIOGRAFÍA

- ABELES, A. M.; PILLINGER M. H.; SOLITAR, B. M.; ABELES, M.: «Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia». *Ann Intern Med.* 2007;146:726-34.
- ARNOLD, L. M.; HUDSON, J. I.; KECK, P. E.; AUCHENBACH, M. B.; JAVARAS, K. N.; HESS, E. V.: «Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders». *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1219-25.
- BREIVIK, H.; COLLETT, B.; VENTAFRIIDA, V.; COHEN, R.; GALLACHER, D.: «Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment». *Eur J Pain.* 2006;10:287-333.
- BUSKILA, D.; SARZI-PUTTINI, P.; ABLIN, J. N.: «The genetics of fibromyalgia syndrome». *Pharmacogenomics.* 2007;8:67-74.
- BUSKILA, D.; NEUMANN, L.; VAISBERG, G.; ALKALAY, D.; WOLFE, F.: «Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury». *Arthritis Rheum.* 1997;40:446-52.
- CARBONELL ABELLÓ, J.: «Fibromialgia». *Med Clin (Barc).* 2005;125:778-9.
- CARMONA, L.; BALLINA, J.; GABRIEL, R.; LAFFON, A.: «EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey». *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- DESMEULES, J. A.; CEDRASCHI, C.; RAPITI, E.; BAUMGARTNER, E.; FINCKH, A.; COHEN, P.; DAYER, P.; VISCHER, T. L.: «Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia». *Arthritis Rheum.* 2003;48:1420-9.
- DIAZ-RUBIO, M.; MORENO-ELOLA-OLASO, C.; REY, E.; LOCKE, G. R.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.: «Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population». *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:95-105.
- EPSTEIN, S. A.; KAY, G.; CLAUW, D.; HEATON, R.; KLEIN, D.; KRUPP, L.; KUCK, J.; LESLIE, V.; MASUR, D.; WAGNER, M.; WAID, R.; ZISOOK, S.: «Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation». *Psychosomatics.* 1999;40:57-63.
- GAMERO RUIZ, F.; GABRIEL SÁNCHEZ, R.; CARBONELL ABELLO, J.; TORNERO MOLINA, J.; SÁNCHEZ-MAGRO, I.: «Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study». *Rev Clin Esp.* 2005;205:157-63. Errata en: *Rev Clin Esp.* 2005;205:600.
- GRAHAM, W.: «The fibrositis syndrome». *Treat Serv Bull.* 1953;8:400-4.
- KOZANOGLU, E.; CANATAROGLU, A.; ABAYLI, B.; COLAKOGLU, S.; GONCU, K.: «Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection». *Rheumatol Int.* 2003;23:248-51.
- KWIATEK, R.; BARNDEN, L.; TEDMAN, R.; JARRETT, R.; CHEW, J.; ROWE, C.; PILE, K.: «Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami». *Arthritis Rheum.* 2000;43:2823-33.
- KURLAND, J. E.; COYLE, W. J.; WINKLER, A.; ZABLE, E.: «Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia». *Dig Dis Sci.* 2006;51:454-60.
- MEARIN, F.; BADÍA, X.; BALBOA, A.; BARÓ, E.; CALDWELL, E.; CUCALA, M.; DÍAZ-RUBIO, M.; FUEYO, A.; PONCE, J.; ROSET, M.; TALLEY, N. J.: «Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population». *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1155-61.

- MEASE, P.; ARNOLD, L. M.; BENNETT, R.; BOONEN, A.; BUSKILA, D.; CARVILLE, S.; CHAPPELL, A.; CHOY, E.; CLAUW, D.; DADABHOY, D.; GENDREAU, M.; GOLDENBERG, D.; LITTLEJOHN, G.; MARTIN, S.; PERERA, P.; RUSSELL, I. J.; SIMON, L.; SPAETH, M.; WILLIAMS, D.; CROFFORD, L.: «Fibromyalgia syndrome». *J Rheumatol.* 2007;34:1415-25.
- REY, E.; ELOLA-OLASO, C. M.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.; LOCKE, G. R.; DÍAZ-RUBIO, M.: «Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain». *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18:969-75.
- SIMMS, R. W.; ZERBINI, C. A.; FERRANTE, N.; ANTHONY, J.; FELSON, D. T.; CRAVEN, D. E.: «Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team». *Am J Med.* 1992; 92:368-74.
- SPERBER, A. D.; ATZMON, Y.; NEUMANN, L.; WEISBERG, I.; SHALIT, Y.; ABU-SHAKRAH, M.; FICH, A.; BUSKILA, D.: «Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications». *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:3541-6.
- SPERBER, A. D.; CARMEL, S.; ATZMON, Y.; WEISBERG, I.; SHALIT, Y.; NEUMANN, L.; FICH, A.; FRIGER, M.; BUSKILA, D.: «Use of the Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) in a study of patients with the irritable bowel syndrome and fibromyalgia». *Am J Gastroenterol.* 2000;95:995-8.
- TISHLER, M.; LEVY, O.; MASLAKOV, I.; BAR-CHAIM, S.; AMIT-VAZINA, M.: «Neck injury and fibromyalgia— are they really associated?» *J Rheumatol.* 2006; 33:1183-5.
- VALVERDE, M.; JUAN, A.; RIBAS, M.; CARMONA, L.: *Fibromialgia*. En: Sociedad Española de Reumatología: EPISER. Grupo Epidor. Madrid, MSD-SER, 2001. pp. 77-91.
- VEALE, D.; KAVANAGH, G.; FIELDING, J. F.; FITZGERALD, O.: «Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process». *Br J Rheumatol.* 1991;30:220-2.
- WEIR, P. T.; HARLAN, G. A.; NKOY, F. L.; JONES, S. S.; HEGMANN, K. T.; GREN, L. H.; LYON, J. L.: «The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes». *J Clin Rheumatol.* 2006; 12:124-8.
- WEIR, P. T.; HARLAN, G. A.; NKOY, F. L.; JONES, S. S.; HEGMANN, K. T.; GREN, L. H.; LYON, J. L.: «The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes». *J Clin Rheumatol.* 2006; 12:124-8.
- WHITE, K. P.; SPEECHLEY, M.; HARTH, M.; OSTBYE, T.: «The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario». *J Rheumatol.* 1999;26:1570-6.
- WHITE, K. P.; HARTH, M.: «Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia». *Curr Pain Headache Rep.* 2001;5:320-9.
- WHITE, K. P.: «Fibromyalgia: the answer is blowin' in the wind». *J Rheumatol.* 2004;31:636-9.
- WOLFE, F.; ROSS, K.; ANDERSON, J.; RUSSELL, I. J.; HEBERT, L.: «The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population». *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; BENNETT, R. M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D. L.; TUGWELL, P.; CAMPBELL, S. M.; ABELES, M.; CLARK, P. et al.: «The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee». *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Me complace muchísimo levantarme para felicitar en primer lugar al Prof. Díaz-Rubio por su convincente exposición sobre un tema muy resbaladizo, del que nos ha traído ideas nuevas e interesantes que van a facilitar en el futuro integrar estos conocimientos. Estos conocimientos están tan difuminados que tradicionalmente ha habido un profundo debate y un profundo disenso entre los reumatólogos y los psiquiatras. Parece como si hubiéramos visto dos variantes distintas de lo que es la fibromialgia.

La fibromialgia, descrita por los reumatólogos clásicamente, era una especie de reumatismo idiopático, es decir, un reumatismo sin una causa previsible. La fibromialgia descrita por los psiquiatras estaba muy integrada en cuadros de ansiedad, en cuadros depresivos e incluso en trastornos de la personalidad.

El Prof. Díaz-Rubio nos ha traído hoy una tercera variante asociada a trastornos digestivos y que nos permite contemplar este cuadro tan difuso, tan ambiguo y tan complicado de la fibromialgia con nuevo enfoque. Tenemos tres enfoques distintos y la contribución del Prof. Díaz-Rubio es muy integradora para los tres puntos de vista.

Limitándome a hablar desde el punto de vista clínico-psiquiátrico, el Prof. Díaz-Rubio nos ha presentado la asociación de dos trastornos básicos, el síndrome del intestino irritable y un cuadro poli-miálgico crónico que llamamos fibromialgia y que tiene distintas características para los reumatólogos que para los psiquiatras, como si estuviéramos viendo dos clases distintas de enfermos y es muy posible que sea así, que veamos dos variantes completamente distintas fibromialgias.

Desde el punto de vista de la clínica psiquiátrica la fibromialgia que se presenta en los enfermos que nos visitan en la consulta, que son frecuentísimos, tiene una relación muy profunda con los cuadros depresivos, y esto puede marcarse con un rigor diagnóstico; hay cri-

terios diagnósticos convergentes para apuntar que pertenecen a la depresión.

En esta Academia presenté una comunicación sobre la depresión larvada somatotropa, en donde ocupaban un lugar preminente la fibromialgia y el síndrome de intestino irritable. ¿Qué criterios diagnósticos son? En primer lugar, las características de los síndromes somáticos; en la fibromialgia los dolores originan una sobredependencia del enfermo, le llevan a una calidad de vida desastrosa, experimentan una discapacidad tremenda.

En la psiquiatría se obtienen unos resultados magníficos en el tratamiento de la fibromialgia con comprensión psicoterapéutica y con medicamentos antidepresivos muy bien seleccionados y a pequeñas dosis. Realmente la fibromialgia está emparentada con las enfermedades depresivas, depresiones por la situación socio-laboral del enfermo, y depresiones que arraigan en personalidades neuróticas y que aparecen como complicaciones de la ansiedad neurótica.

Desde el punto de vista de la tipología depresiva que yo manejo, los cuadros depresivos en los cuales se enmarca la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de la fatiga crónica son cuadros depresivos incipientes, en los cuales se detecta la sintomatología depresiva correspondiente al estado de ánimo, humor depresivo, a la falta de impulso, energía, y a los trastornos de los ritmos del sueño, insomnio. Lo que no tienen alterada es la capacidad de comunicación, se expresan muy bien, y esto representa una contradicción que muchas veces desorienta a los clínicos que no están muy familiarizados con los cuadros depresivos. La discomunicación que tiene el cuadro depresivo completo no aparece en los fibromiálgicos y esto puede ocasionar una desorientación en lo que se refiere al diagnóstico y a la comprensión terapéutica del enfermo.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La claridad iconográfica ha sido tan elegante como la claridad expositiva que nos ha hecho el Prof. Ríaz-Rubio. En rehabilitación vemos muchos pacientes que nos dicen que tienen fibromialgia y tras discurrir muchas etapas, empezamos a distinguir lo que es un síntoma de fatiga de un síndrome miofacial.

Fácilmente los médicos etiquetan a los pacientes de fibromialgia, muchos pacientes que llegan a nuestro servicio y que no tienen una fibromialgia, porque son mujeres de más de 50 años, o tienen artro-

sis, mujeres que han tenido un latigazo cervical; llevan un proceso muy malo porque tienen una desviación de columna vertebral, un desequilibrio escapulomerale, un desequilibrio de pelvis, y tienen unas contracturas anómalas que aparecen como una fibromialgia, pero que es una historia natural de una desviación de columna.

El gran problema de etiquetar mal a una paciente con una fibromialgia es que queda estigmatizada durante muchos años, que no encuentra solución y que tiene dolores. La punción de la aguja seca es un tratamiento que ha ido muy bien en el síndrome miofacial. En la fibromialgia la acupuntura parece que va bien en casos sin evidencia científica. Los únicos resultados que tenemos con evidencia científica con el ejercicio físico en la fibromialgia es que no hay una evidencia científica marcada porque no hay metanálisis. Ha aparecido recientemente un estudio en el que hay la misma correlación con el ejercicio en el agua o fuera del agua; no son ejercicios analíticos específicos, sino ejercicios aeróbicos que mejoran su proceso.

Prof. Lucas Tomás

Al Prof. Díaz-Rubio le tengo que comentar, cuando hablamos de tubo digestivo, que en la parte proximal está la boca y nosotros tenemos descrito desde hace muchos años el síndrome de Costem, un dolor irradiado, difuso y especial que aparece en las articulaciones temporomandibulares, es bilateral e irregular.

Hoy nos ha hablado del síndrome del dolor miofacial, del síndrome temporomandibular, del dolor osteomuscular y el dolor disfunción temporomandibular. Nosotros también tenemos este síndrome, que se da fundamentalmente en mujeres, más de un 70 %; tienen una personalidad muy particular, son capaces de producir un dolor somatotropo o somatotrofo, pero son enfermos con ciertos problemas. Este síndrome se da en nuestra especialidad en mujeres de 17 a 21 años, después hay un silencio y vuelve a aparecer a los 30-35 años para desaparecer finalmente.

La situación social emocional, problemas personal, situación laboral, encontrar un puesto de trabajo. No estamos hablando de artritis, ni de periartrosis, estamos hablando de problemas funcionales que duelen y que sin embargo no tienen lesión.

Prof. Yuste Grijalba

No voy a comentar el contenido porque es obvio que ha sido deslumbrante y exacto. Quiero subrayar la oportunidad de traer a la Academia algo que para muchos no existe. Incluso después de tener sus siglas en el Colegio de Reumatología, hay gente que no se cree que existe la fibromialgia.

A partir de ahora es posible que muchos evaluadores del sistema de protección social tengan que tener en cuenta que además de eso que es el dolor tan subjetivo, podemos presentar para defensa de las incapacidades elementos clínicos suficientes para que estas personas tengan una defensa que ahora no tienen, y en ese sentido, la oportunidad de la comunicación ha sido extraordinaria.

Prof. Blázquez Fernández

Me ha gustado mucho la exposición porque es un tema actual que en el siglo XXI se está afianzando. En la descripción que ha hecho el Prof. Díaz-Rubio he visto que la fibromialgia es muy difusa y afecta a muchos órganos y he observado que hay un paralelismo con aquellos lugares del sistema nervioso central y del sistema neurovegetativo, especialmente en el digestivo donde existen una serie de neurotransmisores, pero también neuropéptidos que están en el sistema nervioso central. De hecho, alguno de ellos se llamaron en su día hormonas intestinales, ahora son péptidos reguladores que están en el cerebro y en el tubo digesto.

Estos péptidos tienen todas esas alteraciones que pueden explicar por deficiencias en la liberación o en la actividad que realicen. Estos péptidos alteran la motilidad intestinal, alteran la conducta alimentaria, pueden disminuir la concentración en el cerebro de serotonina.

Mi pregunta es si realmente hay alguna relación de los síntomas y signos clínicos de esta enfermedad y una contribución del sistema neurovegetativo. Dentro de estos neuropéptidos están las alteraciones del estómago, la pesadez por una alteración en el vaciamiento gástrico.

Dr. Martínez Fornés

Felicitar al Prof. Díaz-Rubio por haber traído un tema tan académico como la fibromialgia que no se había tratado en extensión, y la

forma tan lúcida con la que ha expuesto este tema tan controvertido. Creo que debe la fibromialgia llamarse síndrome y no enfermedad. Es un proceso de etiología desconocida, con una etiopatogenia muy distinta donde avocan varias avenidas. Son personas que se han educado en lo que yo llamo la cultura de la quejumbre, desde jóvenes siempre se han estado quejado y tienen la neurosis de pensión, y cuando logran que la seguridad social les jubile prematuramente, con un poco de psicoterapia el cuadro casi desaparece. Tienen aspecto de victimismo, no tienen anatomía patológica, no tienen un tratamiento determinado. Mejor llamarle síndrome porque permite incluir las tres variantes, la indicada por el Prof. Díaz-Rubio y las dos del Prof. Alonso Fernández.

Creo que sería muy interesante que un servicio del prestigio del Prof. Díaz-Rubio de aparato circulatorio hiciese un trabajo similar para ver las alteraciones funcionales que tiene. Soy uno de los pocos médicos que ha estudiado la fibromialgia en un tratado de patología médica que firman los Prof. Díaz-Rubio y Espínos.

Dr. Castillo Ojugas

El Prof. Díaz-Rubio ha presentado una magnífica conferencia y ha puesto muy claramente lo que es una fibromialgia. Decían los clásicos franceses que cuando los enfermos reumáticos te daban la mano te entregaban la tarjeta de diagnóstico. Los reumatólogos cuando vemos a una señora con una bolsa llena de radiografías y análisis le damos el diagnóstico de fibromialgia. Para diagnosticar la fibromialgia está demasiado frivolidado, hay que eliminar cualquier enfermedad orgánica. Detrás de muchas fibromialgias hemos encontrado hepatitis C activas, síndrome de Segren inicial, etc.

En reumatología siempre hemos considerado la fibromialgia como reumatismo psicógeno; actualmente, en muchos servicios de reumatología hay unidades de fibromialgia, en los cuales está el reumatólogo, el rehabilitador, el psicólogo, el psiquiatra y el asistente laboral.

**PERSPECTIVAS DE LAS CATARATAS
DE BENITO PÉREZ GALDÓS**
*PERSPECTIVES ON BENITO PÉREZ GALDÓS'
CATARACTS*

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL HERRERA HERNÁNDEZ

Académico de Número
de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife

Resumen

Galdós comenzó con problemas de visión antes de los 40 años. Más tarde padeció una iritis y cataratas bilaterales más acentuada en el ojo izquierdo. A los 62 años sufrió una hemiplejía transitoria. En 1911 y en 1912 fue operado de cataratas por el Dr. M. Márquez. Al mismo tiempo presentó dolores intensos sobre todo en extremidades inferiores, marcha atáxica, signo de Romberg, ceguera completa e imposibilidad de tenerse en pie por lo que tuvo que permanecer en la cama hasta su fallecimiento. Pienso que Galdós sufrió **sífilis terciaria** (tardía) manifestada por neurosífilis, sífilis ocular que fue la causa de su ceguera y, además, arterioloesclerosis e hipertensión.

Abstract

Galdós started with sight troubles before he was 40 years old. Later, he suffered an iritis and he had more marked cataract in his left eye. When he was 62 years old he suffered a transitory hemiplegia. In 1911 and in 1912 he was operated on for cataracts by the Dr. M. Márquez. At the same time, he presented joint pain, lightning pain especially in their lower extremities, ataxic gait, Romberg's sign, complete blindness and the impossibility of standing up, as a result he had to stay in the bed until his death. I think that Galdós suffered from **tertiary syphilis** (late) manifested by tabetic neuroles and ocular syphilis, which was the cause of his blindness, and besides arterioloesclerosis and hypertension.

— I —

En las novelas de Galdós aparece con frecuencia la figura del ciego. El ciego actúa siempre en la obra de Galdós con un papel simbólico. Recordemos los personajes galdosianos Pablo Penáguilas, el joven ciego de nacimiento, de «*Marianela*» (1878); a Don Francisco Bringas de la novela «*La de Bringas*» (1884); don Evaristo Feijoo de «*Fortunata y Jacinta*» (1887); a Almudena, el gran personaje de «*Misericordia*» (1897); a don Beltrán de Urdaneta, personaje de «*Luchana*» (1899), que dice a Carpena: «*Oh, no, amigo mío, ya estoy muy acabado,[...] la vista se me va. Hay días que no veo tres en un burro...*»; y a Tito Liviano, el historiador del Episodio «*Canovas*» (1912), en el que adivinamos muchos datos autobiográficos (1).

En su juventud Galdós tenía unos ojos grandes como se percibe en el retrato al pastel que se conserva en la Biblioteca Nacional, atribuido a Nicolás Massieu y Falcón, condiscípulo suyo en el Colegio de San Agustín de Las Palmas de Gran Canaria, su ciudad natal. Cuando llega a Madrid con 19 años también se aprecian unos ojos grandes. Pero a los 42 años el retrato que le hizo Joaquín Sorolla muestra los ojos pequeños y cansados. Como ocurre a muchas personas al entrar en la edad madura tuvo necesidad de usar lentes para la visión próxima, pero con el paso del tiempo la visión lejana también disminuía. No obstante, ocultaba la pérdida de visión; con nadie hablaba de ella ni lo consultó, al parecer, con el médico de la familia el Dr. Federico Rubio y Galí. Para mantener más su secreto iba a las tiendas de ópticas de la calle del Príncipe en demanda de lentes — decía — «más fuertes» (1). Cuando Galdós tiene 41 años lee menos porque no quiere forzar la vista. Tarda en leer la novela «*Pedro Sánchez*» que le ha enviado su amigo santanderino José María Pereda y le escribe «*porque el cansancio físico de mis ojos y de mi cabeza no me permiten entregarme con pasión a esa lectura*».

En el año 1887 termina su gran «*Fortunata y Jacinta*» y entonces con José Alcalá Galiano viajó por muchos países de Europa, desde Portugal hasta los países del Báltico, por casi toda España y también Marruecos. Al mismo tiempo su pérdida de visión es cada día mayor. Por otro lado, Don Benito siempre procuró ocultar su vida íntima. Tuvo muchas amantes y muchos amores. Las más conocidas fueron Lorenza Cobián, Emilia Pardo Bazán, Concha Morell y Teodosia Gandarias. Galdós nunca se casó y, según Gregorio Marañón, era «*un gran mujeriego*» y un tímido superviril (7). Su secretario Victoriano

Moreno dijo al periodista Francisco Lucientes «*Don Benito [...] no vivía más que para la obsesión sensual, que le quemaba. ¡No he conocido hombre más faldero! Aquí un lío, allí otro. Si no trajo al mundo diez o doce hijos naturales, no trajo ninguno*» (8).

El 30 de enero de 1901 se estrena «*Electra*» en el Teatro Español. El éxito fue apoteósico y provocador. Galdós a lo largo de este año no reanudó los estrenos ni tampoco escribió otras novelas. Se apartó de los salones teatrales y de las tertulias del Café Suizo porque comenzó a presentar otros problemas graves de salud. Este año alcanzó más popularidad en el Madrid de los barrios bajos, donde existían malas condiciones higiénicas y gran morbilidad. Recorría esas calles reviejas, ya arrastrando un poco los pies —sólo tenía 58 años— y golpeando fuertemente con el bastón.

Don Benito tuvo una gran amistad con el prestigioso abogado Don Manuel Marañón. Su hijo Gregorio, en una visita habitual a la casa de Galdós, siendo aún estudiante de Medicina (Don Benito apodaba a Marañón «*la Facultad*»), como se quejase de su vista se la examinó y le dijo que sólo tenía la vista cansada. Pero, al salir, Marañón explicó a Don José Hurtado de Mendoza que su tío tenía cataratas que precisaban inmediata intervención (2). El profesor Alejandro San Martín Satrústegui era en aquel tiempo el médico de la familia Galdós (el Dr. Federico Rubio y Galí había fallecido en 1902) y aconsejó también que le viera el profesor de Oftalmología Dr. Manuel Márquez. Este diagnosticó que Galdós padecía una iritis y cataratas más acentuadas en el ojo izquierdo. El Dr. Manuel Márquez, desde su primera consulta, le aconsejó que tuviera paciencia y que le operaría a su tiempo.

Galdós escribe (1905) a Lorenza Cobián y a su hija María, nacida en 1891:

«Santander, 27 de julio. Queridas Lorenza y María: [...] Como les dije me arreglé del estómago. Lo del ojo sigue su curso. Para otra carta, les diré la fecha en que me harán la operación [...]. Esto no importa nada, con tal que después quede bien como dicen [...]. No escribo más hoy, porque se me cansa la vista [...], B».

Ese mismo año Galdós, que ha cumplido 62 años, sufre después del verano una hemiplejía transitoria y, a partir de aquí, Don Benito tendrá que escribir con lápiz. ¿La pérdida de visión y la hemiplejía tenían una etiología común? ¿Cuál era la causa?

Enterado Galdós del suicidio de su amante Lorenza Cobián, ocurrida el 25 de julio de 1905, escribe a Dolores, hermana de Lorenza:

«31 de julio. Estimada Dolores: La desgracia de su pobre hermana, [...], me obliga a suplicar a Vd. que se encargue de acompañar constantemente a (mi hija) María [...]. Ya sabrá Vd. que tengo una afeción a la vista, para la cual han de hacerme una operación, de la cual dicen que quedaré bien; pero que es muy molesta porque antes y después de ella he de estar muchos días con los ojos vendados. Ya pronto me pondré en cura [...]. Todo esto ha venido en circunstancias muy tristes para mí, pues no puedo valerme, ni salir de casa, y aun me cuesta mucho trabajo escribir esta carta por lo mal que tengo la vista [...]. Suyo afmo., Don Benito».

Más tarde, al ser nombrado el profesor San Martín en 1906 ministro de Instrucción Pública por Segismundo Moret por indicación de Cajal, que declinó la cartera, el médico de cabecera de Don Benito fue su íntimo amigo el Dr. Manuel Tolosa Latour que, al mismo tiempo, frenaba la vida erótica de Galdós. El 24 de agosto de 1907, Don Benito escribe a su hija María, que tiene 16 años, y le dice que sigue con su «flemón», y le corrige con humor su ortografía (3):

*[...] «no se escribe **hojo**, que es un gran disparate. Se escribe ojo. Esa **h** es una catarata que le has puesto al ojo, y para cataratas bastante tengo con las mías».*

En esta carta, como vemos, Don Benito ya confiesa que padece cataratas. Al llegar el verano Galdós marchó, como tenía por costumbre, a restablecerse en su casa de Santander «San Quintín». El buen resultado se lo comunica (carta de 16 julio 1907) a su amada Teodosia:

«Me siento muy reparado de mi quebranto físico y cerebral [...] El mar con su brisa constante, con su cantar grave que todo lo dice sin decir nada, ayuda a nuestra reparación orgánica. Grande amigo de los melancólicos es el mar».

Pasaban los meses y, lógicamente, Galdós estaba cada vez más impaciente e insistía a Márquez para que le operara de las cataratas, pero la iritis no lo aconsejaba (4).

A principios de 1907 aparece un personaje trascendental en la vida de Don Benito. Galdós tiene 64 años cuando conoce a Teodosia Gandarias, de 44 años. Teodosia despertó en Galdós un amor juvenil y se convierte, además, en consejera a la que da a leer sus guiones,

manuscritos y pruebas. Más tarde, en la última semana de 1907, Galdós tomó a Pabló Nougués como secretario privado, debido a que la pérdida de la visión le hacía difícil proseguir sus trabajos literarios. Nougués, a quien Galdós llamaba cariñosamente «*don Pablífero*», empezó a preguntarse cuál era la causa del decaimiento físico de Don Benito. Y se enteró que en 1905 Galdós había sufrido un accidente cerebrovascular con hemiplejía. Asimismo, Nougués, que había padecido una grave enfermedad ocular, se dio cuenta que Don Benito no veía bien y que los ojos, así como sus pupilas, eran pequeños. También advirtió que al caminar tropezaba con frecuencia y que al escribir no siempre guardaba una línea recta ni mantenía una altura uniforme en las letras de una palabra. Y Nougués llegó así a la conclusión de que la vejez no era la única causa (2). Al mismo tiempo Galdós se quejaba de un dolor lancinante en las regiones temporales y de irritación en el ángulo del ojo izquierdo, pero hizo que Nougués le prometiera no revelar nada y le insinuó que podría ser sólo a causa de las cefaleas intensísimas que sufría desde unos pocos años antes.

Cuando Galdós tiene 65 años sus padecimientos son permanentes y cuando no son los catarros bronquiales, que él califica casi siempre como gripe, son afecciones neurálgicas diversas o el reuma; otras veces es un flemón dentario y la progresiva falta de visión, así como la dificultad al andar y los dolores en las piernas. Pero nada reprime su vida íntima ni la pasión por su trabajo de escritor. Al pasar los años aumentan los achaques y son unos años terribles. Cuando Galdós tiene 67 años el gran escritor está enfermo y triste, las piernas le hacen sufrir al sentarse o levantarse, la marcha es dificultosa, sufre cólicos, trastornos gástricos y su problema visual es cada día mayor (5). En sus cartas a Teodosia le comunica repetidamente su pérdida de visión y los tratamientos. Sin embargo, Galdós está alegre a veces, aunque deprimido en otros momentos y, animado por su gran amigo el doctor Enrique Diego Madrazo y Azcona, aguarda operarse tal como lo relata en una carta a Teodosia (Santander, 22 julio 1909):

«Me apena mucho el estado de mis ojos, porque me pongo a coger guisantes y tengo que dejarlo porque no veo el fruto entre las verdes hojas. Hoy me ha dicho Madrazo que debo hacer la operación. Me quitaré, pues, estas telarañas en el próximo invierno» (6).

Tres semanas más tarde, el 15 de agosto de 1909, le escribe a la «adoradísima y soberana Teo» —como llama Galdós a Teodosia— de

la «*irritación a los ojos*» y del tratamiento con yoduro y colirio de pilocarpina que el Dr. Márquez le había recetado. A los 67 años Galdós confiesa en una entrevista a Enrique González Fiol sus frecuentes lapsus de memoria y dice: «[...] *esta memoria [...]*», «*no recuerdo el año en que llegué a Madrid si fue en 1865, o el 64 [...]*». Ahora surgen los años más sombríos de Galdós. Rehúsa los homenajes en su honor y no sale durante semanas del hotelito que en la calle Hilarión Eslava acababa de construirse su sobrino José Hurtado de Mendoza, donde se le había reservado la mejor habitación sobre cuyo dintel se escribieron estas palabras: «*Despacho de tío Benito*» (7).

En carta a su querida Teodosia, 16 septiembre de 1910, asegura:

«Y en cuanto acabe la corrección del libro, me operaré del ojo izquierdo, porque tengo mi vista en un estado tal, que de esto a la ceguera hay muy poca distancia».

En efecto, Galdós estaba escribiendo su Episodio «*Amadeo I*» y, para demostrar que era capaz de hacerlo sin ayuda, logró escribir las primeras 330 páginas del manuscrito con su propia mano a lápiz (16). Con pertinaz decisión Don Benito se afanó para no abandonar su trabajo, pero sólo pudo terminar dos páginas más, y fue necesario que dictara la novela hasta finalizarla.

— II —

Por fin, el día 25 de mayo de 1911, en la biblioteca de su casa de la calle de Alberto Aguilera, 47, se realizó la operación de extraerle la catarata del ojo izquierdo. Seguramente Manuel Márquez, catedrático de Oftalmología, siguió la siguiente técnica (8): un cuchillete de Graefe, cuya punta se hunde en el limbo esclerocorneal, se introduce en la cámara anterior hasta llegar al punto opuesto al de entrada, de modo que la sección separe un colgajo corneal. El segundo tiempo de la operación es la apertura de la cápsula, que se efectúa con el quistitomo. Una vez abierta la cápsula, queda todo preparado para la extracción propiamente dicha. Apretando con cuidado la esclerótica contigua con una espátula de hoja estrecha, mediante la cucharilla de Daviel se rechaza el cristalino con la mitad inferior de su ecuador hacia atrás, de modo que la mitad superior del mismo aparezca entre los labios de la herida; frotando con la cucharilla se extrae por la abertura el cristalino. Pero el cristalino de Don Benito era muy

grande y no pudo salir por la abertura habitual. Márquez intentó la extracción a trozos... se escapó el núcleo y se luxó en el espacio del cuerpo vítreo donde desapareció y no pudo extraerlo. Además, el cristalino luxado produjo probablemente un glaucoma.

Después de la operación el Dr. Márquez dio el siguiente parte:

«El Sr. D. Benito Pérez Galdós ha sido operado de catarata. Hasta ahora se encuentra perfectamente. No debe recibir ni hablar con nadie para su completa tranquilidad, pues ésta debe ser absoluta. Dr. Márquez».

Pero tres días después de la laboriosa operación el Dr. Márquez encontró una infección en el ojo operado y emite el siguiente parte:

«Parte del día 28. En el ojo operado de D. Benito Pérez Galdós pudo apreciarse, al levantar la cura en la noche de ayer, que existía una ligera reacción inflamatoria que, afortunadamente, en la mañana de hoy es algo menor, pero que tiene alerta al que suscribe para emplear los recursos adecuados. El reposo debe continuar. Dr. Márquez».

La infección fue tratada con inyecciones intravenosas de cianuro de mercurio, usado en aquella época no sólo como antisifilítico sino también como el más poderoso antiflogístico que se conocía. En esta época se decía que se estaba un día con Venus y toda la vida con Mercurio. No obstante, la inflamación fue disminuyendo lentamente por lo que hasta siete partes, escritos por el Dr. M. Márquez sobre la evolución del paciente, continuaron informando de la mejoría de la inflamación ocular. El último parte comunicando que la inflamación había remitido es de mediados de junio.

Por otro lado, el Dr. Márquez dijo que la catarata en el ojo derecho se operaría una vez ya recuperado de la anterior operación en el ojo izquierdo. Con todo esto Galdós, en presencia de visitantes, fingía optimismo y hablaba de su completa recuperación pero, cuando quedaba solo, estaba triste y deprimido. A principios de aquel verano de 1911 Galdós dice, en una carta a su entrañable Teodosia Gandarias, que el Dr. Enrique Diego Madrazo y él están confiados en que el núcleo del ojo izquierdo se reabsorbe. Pero el Dr. Márquez sabe que es imposible. Pocos días más tarde, sorprendentemente, el 12 de agosto de 1911, Galdós escribe a Teodosia:

«Voy muy bien en este achaque del ojo izquierdo, que ahora sufre un poco nuevamente de la aplicación de la atropina. El nuevo libro va adelantando que es un gusto».

Sin embargo, antes del verano, apareció una obstrucción de la pupila a causa del exudado que no pudo reabsorberse. Cuando Galdós regresa a Madrid el 22 de agosto de 1911 se programó una iridectomía en el ojo izquierdo para el mes de octubre. En la iritis fibrinosa los exudados de la parte del iris correspondiente a la pupila se adhieren a la cápsula anterior del cristalino originando sinequias posteriores. Sobre la cápsula del cristalino quedan pequeños depósitos de pigmento y un punteado grisáceo. Cuando la fibrina exudada por la zona de los bordes en el área pupilar no se reabsorbe, sino que se espesa y forma costra, la pupila queda, además, cubierta y cerrada por una membrana gris adherida a la cápsula del cristalino con «oclusión pupilar». La iridectomía, cuando existe oclusión pupilar, sirve para abrir una nueva pupila al lado de la normal obstruida por la membrana fibrinosa, mejorando así mucho la agudeza visual (8).

Con todo, la operación no resultó satisfactoria, como dije antes, y perdió la vista en ese ojo. En este verano de 1911 se acentuaron, además de la euforia de Galdós, otros síntomas como un caminar inseguro, apoyándose en el bastón más que antes y no andando derecho sino haciendo eses. Es importante subrayar que Joseph J. Dejerine (9) dice que la marcha atáxica de la tabes a veces es diferente de los trastornos típicos de la marcha («*le malade talonne*») y que, en lugar de caminar siguiendo una línea recta, los tabéticos caminan haciendo eses.

El profesor Márquez escribe a Don Benito desde Viena (23 de agosto, 1911) y dice casi al final de esta carta:

«[...] Estoy precisamente visitando la clínica más numerosa del mundo (todos los años van de 12.000 enfermos sólo de los ojos) y preguntando por el accidente ocurrido en V. me han dicho que jamás les ha ocurrido, y sí una vez lo que también a mí una vez al principio de mi práctica, dislocándose el núcleo hacia abajo y dejarle allí reabsorbiéndose sin consecuencias. Cuanto a la dislocación hacia arriba, como antes he dicho, no la han observado aquí» [...]

El Dr. Madrazo informaba al Dr. Márquez cuando Don Benito veraneaba en Santander. Así, desde Leipzig, el día 9 septiembre de 1911, Márquez escribe a Galdós:

«[...] y volviendo al asunto de su ojo le diré a V. respecto a la pregunta que me hace de si llegará a ver que es probable, pero no seguro, y que todo depende del estado en que deje el ojo la inflamación que le invadió y de que se reabsorban o no los

exudados y los restos del cristalino.[...]. Es regla general en todos estos casos la de no emprender ninguna nueva intervención hasta que todo resto inflamatorio haya desaparecido por completo».

En una carta también del profesor Márquez, de 25 de febrero de 1912, dirigida a Don Benito le revela:

«...mañana, lunes, día en que celebrará sesión la Academia Médico Quirúrgica Española, el presidente Dr. Goyanes iniciará la idea de que firmemos todos la petición para Ud. del Premio Nobel [...]».

Pero Benito Pérez Galdós no recibió el premio Nobel para Literatura en 1912, concedido al dramaturgo alemán Gerhart Hauptmann. Tampoco se lo concederán en los años siguientes tachado de republicano y anticlerical.

Por otro lado, es mayor cada vez la falta de vista en el ojo derecho. Las letras de sus cartas son de mayor tamaño y casi ilegible. Como observamos también en su calamitosa firma comparándola con la elegante firma anterior a esta época. Charcot (11) en su *«Traité de Médecine»* dice *«estos enfermos con tabes escriben con dificultad, y si se les cierra los ojos son incapaces de trazar una palabra reconocible».*

El Dr. Manuel Márquez el día 1 de mayo de 1912 escribe a Don Benito (3):

«Quiero verle a V. por ultima vez en casa antes de operarle y quedar ya definitivamente en la fecha que bien puede ser si a V. le parece bien la del 4 (Sábado) o bien la del 6 (Lunes). Mañana Jueves, 2 de mayo, de 5 y cuarto a 5 y media ruego a V. pues que venga a casa».

Si comparamos también este escrito advertimos que es muy diferente al que escribía Galdós a «Teo» —como la llamaba él— el 29 de mayo de 1912:

«Adoradísima: Estoy recluso, pero con los ojos como soles resplandecientes. Aseguran que muy pronto veré mosquitos en el horizonte».

Como se observa son dos opiniones muy diferentes. La de Galdós eufórica y literaria. La de Márquez ajustándose a la realidad. Y, por fin, en la casa de Hilarión Eslava fue operado de la catarata del ojo derecho el 30 de mayo de 1912. La catarata era también de gran ta-

maño, comparable al tamaño de un altramuz excepcionalmente voluminoso y adherente, con puntos negros pigmentarios en su superficie. La operación fue realizada por el profesor Márquez y actuando como ayudante su esposa, la doctora Trinidad Arroyo. El Dr. Márquez escribió el siguiente parte médico:

«Jueves 30 de mayo de 1912. D. Benito Pérez Galdós ha sido operado de una catarata en el ojo derecho, habiéndose realizado el acto con perfecta normalidad. El enfermo se encuentra bien. Dr. Manuel Márquez».

El resultado operatorio fue bueno y don Benito recuperó la visión por su ojo derecho. Pero Don Benito tuvo menos paciencia en el postoperatorio que la vez anterior y, al tercer día, se quitó la venda y no dejaba de fumar sus cigarros habanos. Después de esta segunda operación Galdós quedó menos hablador que nunca y su voz sonaba monótona y opaca (5).

Desde Bohoyo, provincia de Ávila, Márquez le escribe a Galdós el 28 de agosto de 1912 y alentaba a Don Benito, que estaba preocupado con el deterioro de su vista, y le expresa:

«Me decía Ud. que le parecía que al mirar con los lentes su vista había disminuido algo y no me extraña; acaso haya disminuido más. Es que la forma de la córnea al cambiar hace que los cristales no sean ya los adecuados. Espero que al reconocerle de nuevo pueda darle ya los cristales definitivos o al menos que varíen muy poco, y pueda V. sacar todo el partido a ese ojo».

Y para tranquilizar a Galdós el Dr. Márquez, efectivamente, le prescribe veintidós días después (19 de septiembre de 1912) unas gafas nuevas. La enfermedad seguía su curso y era evidente que el pronóstico no era satisfactorio. Pocos meses después de haberse operado del ojo derecho Don Benito comenzó a notar amargamente que también la visión por este ojo disminuía. Desanimado acudía con frecuencia a la consulta de los doctores Manuel Márquez y Trinidad Arroyo, su esposa, por lo que éstos le hicieron un examen del fondo del ojo derecho y encontraron la papila de color ceniciento afirmando que era un síntoma manifiesto de reblandecimiento (1).

Las consultas a oftalmólogos fueron numerosas. En 1912 Mariano Rodrigo Soriano, escritor y político que estuvo desterrado con Unamuno en Fuerteventura en 1924, y amigo próximo a Galdós, le sugiere que le vea también el profesor Rafael García-Duarte. Recordemos también su amistad con los especialistas doctores Delgado Jugo

y De los Albitos. En el verano siguiente, como hecho curioso, le visita también en Santander un oculista mejicano.

Galdós marcha, como de costumbre, ese verano de 1913 para descansar en «San Quintín», residencia de Pérez Galdós en Santander, y allí cumple el tratamiento con los yoduros y colirios y lava sus ojos con agua boricada. En su correspondencia (11 de agosto de 1913) con Teodosia encontramos que le dice:

«Para tu completa tranquilidad te diré que la irritación de los ojuelos se ha quitado ya, gracias al ácido bórico. De la vista voy bien; se aclaran visiblemente la visión de los objetos lejanos y próximos» (26).

Por desgracia a final de 1913 Galdós estaba totalmente ciego y ya siempre se le veía acompañado de su lazarillo que, en ocasiones, era Pablo Nogués y, con más frecuencia, Victoriano Moreno o Paco Menéndez. Desde entonces Don Benito definitivamente también tenía ya que escribir todas sus obras con la ayuda de Nogués. La reacción espiritual de Galdós a su *cataclismo* ocular fue de resignación. Nunca se quejó de lo ocurrido, ni consintió que nadie censurase al Dr. Márquez. Porque tanto en los círculos literarios como en los médicos se discutió la actuación del profesor Manuel Márquez.

Entre 1913 y 1919 Galdós parece la figura de «*El abuelo*», es un anciano alto, huesudo, pálido, un poco encorvado. Camina torpe, haciendo eses y arrastrando los pies. El bigote amarillo de nicotina le cae sobre la boca. Le queda una pelambre canosa y lacia. Unas gafas negras protegen sus ojos sin luz. Viste con descuido un abrigo largo, una bufanda puesta alrededor del cuello, un flexible dejado de cualquier modo sobre la cabeza. Su mano derecha se apoya en un viejo bastón, su «*garrote*». La izquierda se coge al brazo del lazarillo. Así se le veía asomarse a los escenarios entre los actores; y en el Retiro con los amigos leales, sentado en los peldaños de piedra sobre los que el escultor Victorio Macho asentaría su estatua; y en el hotelito de la calle de Hilarión Eslava con su ceguera ya total, en un sillón antiguo, abrigado con una manta sobre las extremidades por su sensibilidad al frío, inanimado como una esfinge. Únicamente ciertos temas, recuerdos y cantos de su infancia canaria lograban atraerle (10).

El 14 de mayo de 1916 el Dr. Manuel Márquez Rodríguez leyó, ante el Rey D. Alfonso XIII, para su recepción pública como académico electo en esta Real Academia de Medicina, el discurso «*Pequeños detalles prácticos y algunos principios generales referentes a las medicaciones locales en oculística*».

Galdós, ciego y ya cerca de los 74 años, luchó para no dejar su trabajo ni sus paseos. Y realizó misteriosas salidas con su guía Victoriano Moreno a través del distrito de Pozas o hacia la Puerta del Sol y sudeste de los Barrios Bajos. El no podía ocultar ya totalmente la clase de búsqueda en ciertas calles, pero los buenos madrileños delicadamente respetaron sus secretos. También a veces tenía caprichos y su carácter se volvía irascible e intratable. Paco, su criado Francisco Menéndez, dudaba en cumplir sus órdenes. Pero cierto día ayudó a levantarlo de su sillón y Don Benito permaneció de pie durante algún tiempo. Intentó avanzar unos pasos pero sus zapatos parecían pegados al suelo. Estaba ciego y titubeaba, perdía la estabilidad, y comprendió que era incapaz de guardar el equilibrio. Además tenían que sostenerle porque no podía bajar o subir por sí mismo al piso superior donde estaba su dormitorio (3).

Recordemos que Dejerine afirmaba que el atáxico no puede permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados; el enfermo no puede, a pesar de sus esfuerzos, conservar la inmovilidad, y que esto es la primera manifestación del signo de Romberg. Sin embargo, agarrado a un bastón o a un brazo, el atáxico conserva aún una cierta marcha acompasada; pero, abandonado a sí mismo, es incapaz de avanzar, los pies parecen pegados al suelo. En fin, en un grado extremo, la posición vertical y la marcha llegan a hacerse completamente imposible y el enfermo es confinado en la cama (9). Es decir, que Dejerine describe en su «*Tratado*» exactamente lo que le ocurrió a Don Benito. Este, tres semanas más tarde, estaba recluso definitivamente en su dormitorio. Y, poco después, el 13 de octubre de 1919, sufrió una crisis grave de uremia y ya le fue difícil levantarse de la cama.

— III —

Al llegar a este momento nos preguntamos. ¿Por qué esta mala evolución de la operación de sus cataratas? ¿La causa fue un proceso de arteriosclerosis general con afectación vascular del ojo? ¿Cuál fue realmente la causa de su ceguera?

Gregorio Marañón fue su médico de cabecera y quien mejor conocía a Galdós. Marañón no escribió la biografía de Galdós y que él conocía con datos seguros. Por supuesto escribió unas 30 páginas sobre la vida de Galdós en su obra «*Elogio y nostalgia de Toledo*», pero

no es una patografía. También el archivo con las historias clínicas del profesor M. Márquez se perdió durante la guerra civil española de 1936-39.

Pienso que Galdós padecía **sífilis terciaria** (o tardía) manifestada por neurosífilis tabética y sífilis ocular, que fue la causa de su ceguera, y además arterioloesclerosis con nefrosclerosis e hipertensión.

Los datos epidemiológicos del siglo XIX indican la gran prevalencia de la sífilis. A comienzos del siglo XX la prevalencia era alrededor del 15 % en la población europea. La *tabes dorsal* en el siglo XIX y principios del XX fue una de las enfermedades más importantes y frecuentes del sistema nervioso. Recordemos que contrajeron la sífilis Lord Byron, Charles Baudelaire, Feodor Dostoyevsky, Lev Tolstoy, Gustave Flaubert, Oscar Wilde, Marie-Henri Beyle Stendhal, James Joyce, Friedrich Nietzsche, Heinrich Heine, Edgard Allan Poe, entre otros muchos. Pero también muchos creían que ser sifilítico era un sello de genio y creatividad. Esto explica que Guy de Maupassant gritara eufórico al conocer que tenía sífilis: *¡Ahora ya sé que soy un genio!*

Señalé antes que pensaba que Pérez Galdós padeció neurosífilis y sífilis ocular terciaria (9, 12, 13, 15). Me apoyo en la sintomatología que hemos recordado a lo largo de mi exposición y también en la revisión biográfica, que afirma que Galdós padeció una enfermedad conocida como reblandecimiento medular o mielomalacia. Asimismo, en el momento de su muerte, estaban su hija María y su esposo Juan Verde, así como otros familiares, y publicó «*El Fígaro*» del mismo día (4 de enero de 1920) que, un familiar al preguntarle por la causa de la muerte, manifestó que no era sólo la arteriosclerosis sino un reblandecimiento medular. Lógicamente el Dr. Marañón daría el diagnóstico a la familia. Llama la atención que esta enfermedad Galdós la había descrito en su novela «*Lo prohibido*» donde cuenta la vida licenciosa de un solterón.

Como hemos dicho, don Benito nunca consintió que nadie censurase al Dr. Márquez. El Dr. Márquez asistía a la clínica *Allgemeinen Krankenhaus*, en Viena, centro de peregrinación de los oculistas del mundo que acudían atraídos por las valiosas enseñanzas del profesor Ernst Fuchs. El juicio que se hizo del resultado de las operaciones de cataratas y los comentarios adversos impulsaron al profesor Márquez a gestionar que se invitara al profesor Fuchs a disertar en esta Real Academia Nacional de Medicina sobre «*Relaciones entre el ojo y la tabes*» el 24 de febrero de 1920 (1 mes y 20 días después de morir

Galdós). Es lógico pensar que el Dr. Márquez, discípulo del profesor Fuchs, siguió meticulosamente los protocolos diagnóstico y terapéutico. No disponemos de los exámenes complementarios realizados a don Benito porque, como he verificado, las historias clínicas de la consulta del Dr. Marañón, desaparecieron o se destruyeron para guardar la confidencialidad.

Finalmente, recordemos que Galdós falleció el 4 de enero de 1920 en su domicilio de la calle de Hilarión Eslava, 7. Victorio Macho hizo un dibujo de Don Benito del que Marañón, al verlo terminado, dijo que hasta la oreja que había dibujado ya estaba fría. El cadáver fue envuelto con la mortaja y la capilla ardiente se colocó en la habitación de Don Benito cubierto con la bandera nacional. Posteriormente su cuerpo fue conducido al Patio de Cristales del Ayuntamiento de Madrid y fue inhumado en el cementerio de la Almudena.

Como dijo Tomás Morales, el máximo poeta del modernismo español, en su libro *Las Rosas de Hércules* «[...] abuelo glorioso [...] vais marchando con la sombra a cuestras como una pesada cruz...». Con este estudio he querido descorrer la cortina que ocultaba la causa de la ceguera de Benito Pérez Galdós y aportar claridad. Así, he querido honrar también al mayor novelista español junto con Miguel de Cervantes.

— IV —

BIBLIOGRAFÍA

1. ZAPATERO BALLESTEROS, E.: Primera comunicación. «*La ceguera de Galdós*». II Reunión Nacional de Médicos Escritores. Mérida, 2-4 de mayo. 1975.
2. BERKOWITZ, H. CHONON: *Pérez Galdós. Spanish Liberal Crusader*. Madison. The University of Wisconsin Press. 1948.
3. ORTIZ ARMENGOL, P.: *Vida de Galdós*. Crítica (Grijalbo Mondatori, S.A.). Barcelona 1995.
4. CORTEZO-COLLANTES, F. J.: *Benito Pérez Galdós y la Medicina. La ceguera de Don Benito*. En: *El Siglo Médico*. 1946.
5. ARMAS AYALA, A.: *Galdós: Lectura de una vida*. Servicio de Publicaciones de la Caja General de Ahorros de Canarias. Santa Cruz de Tenerife, 1989.
6. MADARIAGA DE LA CAMPA, B.: *Pérez Galdós. Biografía santanderina*. Institución Cultural de Cantabria. Santander, 1979.
7. GONZÁLEZ FIOL, E. (El Bachiller Corchuelo): *Nuestros grandes prestigios. Benito Pérez Galdós*. En: *Por esos mundos*. Madrid, julio 1910.
8. SCHIECK, F.: *Curso de Oftalmología*. 1ª edición. Editorial Labor, S.A. Madrid, 1938.

9. DEJERINE, J. J.: *Nouveau Traité de Medicine et Therapeutique* (Brouardel et Gilbert, fascículo XXXIV «Maladies de la Moelle Épinière», Paris, 1909.
10. SAINZ DE ROBLES, F.: «Benito Pérez Galdós». *Su vida. Su época*. Aguilar, S.A. ediciones 1971. 1ª edición, 1ª reimpresión, 1973.
11. CHARCOT, J. M.: En: Charcot, Bouchard, Brissau: «Traité de Medicine, VI-Tome. Masson, Paris. 1894».
12. MARAÑÓN, G.: *Neurosífilis: Semiología del Reblandecimiento cerebral, Semiología del iris*. En: Manual de Diagnóstico Etiológico. Espasa-Calpe, S.A. 1974.
13. MARAÑÓN, G. y BALCELLS, A.: *Diccionario Espasa. Síntomas y Síndromes. Manual de diagnóstico etiológico*. 15ª edición, Espasa-Calpe, S. A. Madrid, 2002.
14. HERRERA HERNÁNDEZ, M.: «Consideraciones sobre la ceguera de Benito Pérez Galdós». Ed. Real Sociedad Económica de Amigos del País. Colección Temas de Gran Canaria, N° 15. Las Palmas, 2006.
15. BARRIO GÓMEZ, E.: *Neurosífilis*. En: Tratado de Medicina Interna, Tomo 2, M. Díaz-Rubio, D. Espinós. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 1994.

Dirección del autor: mherrerahe@comlp.es

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Magníficas las dos intervenciones que hemos escuchado hoy. En aras del tiempo, no haré comentarios a las mismas, aun siendo ese mi deseo.

Ambos conferenciantes tienen mi felicitación sincera.

Se levanta la sesión.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2007

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

**PATOCRONIA Y PRONÓSTICO
DE LA OBESIDAD**

PATOCRONIA AND PRESAGE OF THE OBESITY

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Presidente y Académico de Número

**EL CAMBIO CLIMÁTICO VISTO POR UN MÉDICO
*THE CLIMATE CHANGE VIEW FOR A PHYSICIAN***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

**PATOCRONIA Y PRONÓSTICO
DE LA OBESIDAD**
PATOCRONIA AND PRESAGE OF THE OBESITY

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Presidente y Académico de Número

Resumen

La Obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente; afecta, al menos, al 12% de la población de adultos y produce aumento de la morbimortalidad.

Analizamos su mecanismo diverso, endógeno, constitucional, hiperbulímico, por vida sedentaria, familiar o hereditaria, infantil, del adulto, senil, hipotalámica, neuropsíquica, endocrino-metabólica, propia de ciertas razas o etnias, por alteraciones del centro trófico del apetito, síndrome de Morgagni-Stewart-Morel, tumores de los islotes de Langerhans, etc... Asimismo, referenciamos pautas terapéuticas.

Abstract

The obesity is the metabolic most frequent illness; it affects at least to the population's of adults 12% and it produces increase of the morbimortality. We analyze their diverse mechanism: endogenous, constitutional, hyperbulimic, for sedentary, family or hereditary, senile, hypothalamic, neuro-psychic, endocrine-metabolic, characteristic of certain races or ethnos, for alterations of the trofic appetite center, syndrome of Morgagni-Stewart-Morel, tumors of the islets of Langerhans, etc. Also, we index therapeutic rules.

La obesidad, la más frecuente enfermedad metabólica, más de 75 millones en Europa, superior al 10% de sus habitantes, produce aumento de morbilidad y mortalidad y elevados costes, directos e indirectos. Es el aumento del depósito graso, con aumento del peso cor-

poral, que compromete la salud y el bienestar psicofísico, con manifestaciones clínicas, frecuentes complicaciones y cierta resistencia al tratamiento.

Conocemos el sobrepeso simple: aumento del 4 al 6% sobre el peso teórico o ideal, con saludable estado de salud, reversible al aumento de actividad física. Obesidad deseable, exceso de peso corporal del 12 al 15%. Peso teórico o ideal: fórmula de Broca (restar 100 de la talla).

Índice de peso, relación entre el peso obtenido y el peso teórico. Sujeto normal, índice de peso de 1. Obesidad moderada o de grado medio, índice de peso entre 1,2 y 1,35. Sobrepeso entre el 25 y el 40% o índice de peso entre 1,40 y 1,65. Obesidad grave con peso superior al 40% o con índice de peso superior a 1,70, situación también conocida como obesidad catastrófica o risoria.

La relación peso, edad, talla, trabajo físico, horas de descanso o de reposo, tipo de ejercicio o de deporte, son esenciales para la valoración clínica. La obesidad es frecuente en todas las razas, países y regiones, zonas rurales o urbanas. Difiere en grupos de trabajos físicos o sedentarios. Muy importante valoración de la obesidad en el tiempo y la estimación del pliegue cutáneo, variable por el sexo: hombre de 5 a 8 mm., mujer normal 10, 12 ó 15 mm. (a estimar en área posterior del brazo).

Muy variable el pliegue cutáneo en los obesos. En la obesidad, de 23 mm. en el hombre y de 30 mm. en la mujer (región posterior del brazo). En la obesidad, grasa del adipocito, 0,6 hasta 0,9 gammas, con aumento de las células adiposas (Rabinowitz, 1970). Obesidad diversa más que uniforme, unas veces idiopática o endógena o constitucional y otras, secundaria o sintomática, calificable como exógena por aumento del apetito, hiperbulímica, de mecanismo por conocer.

Un importante grupo etiopatogénico es la obesidad vinculada a la vida sedentaria o por procesos donde esté alterado o impedido el ejercicio cuando no se restringe la ingesta calórica. Una de sus variedades es la obesidad de la cincuentena, Albeaux Fernet (1964). Queda mucho camino por recorrer, quedan muchas incógnitas y serán necesarios numerosos trabajos clínicos y experimentales, tanto en las formas genuinas como en las formas secundarias, formas endocrino-metabólicas, por procesos hipofisarios, síndrome de Cushing, hipotiroidismos severos, procesos hipogonadales, hiperinsulinismos, así como en alteraciones neuropsíquicas, síndromes hipotalámicos y hasta en síndromes psicogénicos.

Mención especial merece la obesidad familiar y aquellas otras ti-

tuladas «obesidad hereditaria», propia de algunas familias en las que concurren apropiados factores etiológicos. Dentro de ella, cabe la obesidad ginoide, propia de la mujer, y la androide del varón, subdivisión que se superpone o complementa de la que hablaba Marañón, obesidad pálida con frecuencia hipotiroidea y la pletórica o roja con frecuencia androide.

Durante años persistió la nosotaxia de la obesidad con varios tipos: la llamada tipo I, con distribución universal del depósito graso; la obesidad tipo II o de distribución central superior, con acúmulo graso en hombros, parte alta del tórax, brazos y abdomen; el tipo III o central inferior en la parte superior de los muslos y caderas (obesidad tipo Rubens); la obesidad tipo IV o inferior, en pantalón de suave, en nalgas y extremidades inferiores. Algún caso del tipo IV se presta a confusión con el síndrome de lipodistrofia cefalotorácica de Barraquer-Simons.

Por su intensidad, la obesidad se clasifica en leve, moderada y grave, y por la edad de aparición, en infantil, juvenil y del adulto; por su fisiopatología y repercusión en compensada y descompensada o complicada. La etiología de la obesidad es muy variable: formas genotípicas, familiares, del niño, juvenil, del adulto, del senior, formas primarias y secundarias, y en casi todos los casos, ingesta calórica superior a la necesaria, a la que se añade disminución del ejercicio o aumento del reposo y siempre con aumento del peso, sobrepeso, por encima de lo considerado como límite superior de los normales, es decir, a lo considerado según raza, sexo, edad, tipo de población (urbana o rural), tipo de trabajo e intensidad de éste.

Se conoce la obesidad del recién nacido, infantil, juvenil, del adulto, del hombre y de la mujer, del senecto. Es la enfermedad más frecuente en la edad media de la vida (entre 30 y 60 años), coincidiendo con una disminución de la actividad física. La normalidad del peso ha sido y sigue siendo motivo de discusión en todos los países y tiempo, influida por factores médicos y extramédicos, entre otros la moda, factor aleatorio y cambiante. Muy similar en diversos países y clínicas, pero consideramos que aquí y allá afortunadamente predomina el criterio de los expertos médicos (endocrinólogos, Medicina Interna, dietistas, etc..).

En nuestra experiencia, la obesidad es algo más frecuente en la mujer, en cualquier fase de la vida, pero es la mujer en su edad juvenil y adulta la que pone mayor interés y cuidado en vigilar y cuidar el peso. Según Azerard la obesidad es cuatro veces más frecuen-

te en la mujer y doble que en el varón, si bien según Dublin, la mujer más preocupada por el peso (y en relación con la estética que el hombre) especialmente en ambientes urbanos que en rurales. Insistimos en lo que afirmábamos en 1972, la obesidad es más frecuente en ciertas poblaciones: turcos, egipcios, judíos, diferencias en relación con su cultura, costumbres, género de vida y dieta, más que de una característica de tipo metabólico y tisular.

Influyen ciertas costumbres, tales las relacionadas con cantidad y calidad de los alimentos, actividad física, con diferencias muy notorias de unos a otros países, y no hay general acuerdo en relación con la herencia. Existe una raza de ratones con una alteración genética transmisible, ratones obesos hiperglucémicos. En el hombre, inclina a pensar en un factor hereditario, la precoz presencia de obesidad en ciertas familias, si bien ello puede deberse a una viciada dieta, costumbre de comer en exceso o por exagerado reposo.

Sin aclarar todavía la patogenia de la obesidad, al final se trata de un desequilibrio entre calorías necesarias para mantener la vida, ingesta de calorías y consumo energético. Cabe una obesidad exógena, la que se sustenta en una persistente dieta excesiva en calorías, y una obesidad endógena, con una especial disposición para acumular grasa. La exógena por exceso de nutrientes y la endógena con una especial disposición para el acúmulo de grasa. La exógena, enfermedad por exceso de nutrientes y la endógena por evidente alteración metabólica.

La obesidad exógena con una fase prolongada y dinámica e incluso reversible para abocar a otra irreversible «de inercia» del tejido adiposo para modificar sus cambios y de distinta sensibilidad a la regulación neuroendocrina. En la obesidad exógena hay un balance energético positivo bien sea por ingesta excesiva en calorías o consumo energético disminuido, por vida sedentaria, reposo prolongado. En la obesidad endógena hay una alteración metabólica determinante y aún por aclarar. Una alteración que se sale de lo calificado como normal es tener más apetito del preciso para conseguir una nutrición normal, en reposo o/y en ejercicio.

Para la regulación correcta del apetito, es decir, cantidad, calidad y ritmo de la ingesta, el organismo cuenta con un centro trófico regulador, el *centro del apetito*, ubicado en el hipotálamo ventrolateral o región hipotalámica externa. Su estímulo genera apetito e hiperfagia, su destrucción, anorexia. Estimulan el centro del apetito, la hipoglucemia y otros factores desde el encéfalo cortical, inhibido por

estímulos desde el centro de la saciedad (núcleo anterointerno del hipotálamo ventromedial). Su estímulo deprime la ingesta, su destrucción, hiperfagia. El desequilibrio regulador surge por inducción enzimática (hábitos y costumbres familiares, alteraciones funcionales por disturbios funcionales, tóxicas u orgánicas hipotalámicas o por mecanismos psicógenos).

La obesidad se induce cuando desde niño se crea el hábito de una ingesta excesiva: de padres normales, sólo el 10% de hijos obesos; de un padre obeso 40% de hijos obesos; si los dos padres son obesos el 80% de hijos lo serán. La reserpina, que libera serotonina y la iproniazida, que impide su destrucción, aumentan el apetito. La clorpromazina, frenadota del centro simpático, da lugar a hiporexia y somnolencia. Encefalitis o tumores hipotalámicos de vecindad (craneofaringiomas), hiperfagia y obesidad (aspecto clínico de gran interés).

La destrucción necrótica por aurotioglucosa de centros anterointernos hipotalámicos genera obesidad e igual los estímulos psicógenos (vida emocional y afectiva con ansiedad), ocasionan ingesta excesiva (frecuente forma en escolares con problemas familiares, escolares y/o ambientales). La plenitud gástrica y los metabolitos energéticos (glucosa, aminoácidos, AGL) estimulan el centro de la saciedad e inhiben el del apetito. La hiperfagia del obeso le conduce a una exagerada ingesta de calorías que cuando son a expensas, en su mayoría, de grasas o AG saturadas son difícilmente oxidados por el sujeto obeso (Gordon, 1963).

Es importante «*el ritmo de la ingesta*» (trabajos de Gordon en 1964, ratas con dietas suministradas de una sola vez) por aumento de las enzimas lipogenéticas hepáticas y adiposas, situación parecida a la de los denominados «comedores nocturnos» (algunos padecen hiperfagia compulsiva nocturna). Otra gran causa de obesidad es la disminución del consumo energético (disminuida actividad física) que se traduce por disminución de la lipólisis. El ejercicio aumenta, a nivel muscular, el consumo de «fuels» metabólicos. El sedentarismo, al contrario, cuando es prolongado establece inercia de los sistemas enzimáticos lipolíticos.

Insistimos que, en la obesidad endógena, el sobrepeso se debe a una alteración metabólica primaria cuyo mecanismo último queda por aclarar. Para Hirsh, son sujetos con mayor número de adipocitos, más predispuestos a la obesidad, con una mayor respuesta hística lipofílica, mayor número y tamaño de adipocitos y mayor cantidad de grasa

por adipocito del obeso y de las ratas obesas, y en las que se ha observado respuesta lipofílica disminuida a las catecolaminas y disminuida actividad de la lipasa. En el obeso está alterado el equilibrio lipogénesis-lipólisis (por exceso de la primera o defecto de la segunda) mientras en otros cabe observar resistencia a la insulina. En la obesidad hay disminuida sensibilidad adiposa a la acción de los agentes lipolíticos (como también sucede con la edad) con progresiva disminución de la lipólisis, lo que favorece el acúmulo de grasa (Bjostrop, 1966) (9), menor lipomovilización al ayuno y a las catecolaminas, y a la par, aumento de lipogénesis (Gordon, 1964), en consecuencia de la disminuida disponibilidad de glucosa, hipertrofia de la ruta de las pentosas, fuente de alfa-glicerofosfato, lo que favorece la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo. Es habitual observar disminuida oxidación de la glucosa, frecuente hiperglucemia del obeso con aumento de la insulinemia (Beck, 1964, Rabinovich, 1970), resistencia a la insulina, disminuida secreción de somatotropa y de respuesta lipolítica a la adrenalina, evidente hipometabolismo, hipoxidación de glucosa, palmitato y de cuerpos cetónicos e hipocaptación tiroidea de I-131 (10, 11).

La hiperlipidemia aterógena requiere especial tratamiento: es esencial reducir el colesterol -LDL que puede encontrarse muy alto, moderado o bajo, así como los triglicéridos, tanto más cuanto más elevados se encuentren, para evitar el riesgo de pancreatitis. También es importante incrementar el colesterol -HDL. Son esenciales la disminución o normalización de la TA, si estuviera alterada, corregir la intolerancia a la glucosa, controlar el peso, aumentar el ejercicio físico, reducir el consumo de sodio y moderar el del alcohol y consumir frutas y verduras. En la frecuente asociación obesidad, diabetes mellitus con hipertensión arterial, gota y dislipidemia (tri o tetrasíndrome metabólico), se requiere severo tratamiento, es esencial prevenir los accidentes cardiovasculares, supresión del tabaco, vida sana, procurar suficiente descanso al enfermo, corregir el sobrepeso, programar el necesario ejercicio del gusto del paciente.

En la obesidad hay alteración del metabolismo hidromineral con defectuosa eliminación renal de sodio y agua y su acúmulo en el intersticio precisándose aclarar, si ello es primario o secundario, al acúmulo de grasa. En el obeso hay defecto termogénico, asunto controvertido; James, en 1976, lo relacionó con el ATP necesario para la actividad de la fosfofructoquinasa (12). Consideramos muy instructivos los trabajos de Newsholme relativos a los «sustratos cíclicos», con-

junto de sistemas enzimáticos existentes en el hígado y en el músculo, para consumir energía y generar calor y comprometidos en la movilización o en el depósito de las reservas de energía. El ayuno, el estrés y el ejercicio ponen en marcha los sustratos cíclicos para consumir energía y liberar calor, mientras la alimentación los revierte, circuitos sometidos a exquisita regulación neurohormonal. Cada sujeto posee su sistema «personal» de regulación. Los citados sustratos metabólicos pueden funcionar en ambas direcciones, ahorrando energía y aumentando el gasto energético, y están incluidos por el s.n. vegetativo, el hipotálamo, catecolaminas y parte del sistema endocrino.

La obesidad del mixedema se debe en parte a la disminución del consumo energético. La tesis de la insuficiencia gonadal en la mujer se fundamentó en la frecuente hipomenorrea o/y amonorreya y su aparición coincidiendo con la menopausia. Hoy día sólo cabe hablar de hipogonadismo por datos humorales analíticos. La hipótesis hipofisohipotalámica de la obesidad apoyada en los casos de síndrome de Frölich, el síndrome de Lawrence, Moon, Bield, Rozabal, obesidad en niños con lesiones hipotalámicas o en la desarrollada después de un embarazo. El síndrome de Frölich, obesidad, hipogonadismo, somnolencia y diabetes insípida, coincide con lesiones hipotalámicas o bien con un craneofaringioma y existe alteración del centro de la saciedad con hiperfagia.

Seguimos sin una explicación satisfactoria del síndrome completo de Lawrence-Moon-Bield-Rozabal, con polidactilia, retinitis pigmentaria, hipoplasia genital y obesidad. Las lesiones hipotalámicas por aurotioglucosa con obesidad reverdecen la tesis hipofisodiencefálica de la obesidad. Se admite una obesidad hipotalámica con base experimental, lesión del núcleo ventromedial del hipotálamo. La obesidad humana observada después de traumatismos craneales y en procesos que afectan al hipotálamo (meningitis basales, encefalitis con frecuentes alteraciones psíquicas) (Bray, 1976) (14).

Consideramos de causa diencefalohipofisaria el síndrome de Morgagni-Stewart-Morel, obesidad de predominio abdominopélvico, hirsutismo, hiperostosis frontal interna, alteraciones mentales, con o sin hipertensión arterial, hiperglucemia e hiperdislipidemia. Los tumores de los islotes de Langerhans evolucionan con hiperinsulinismo que conlleva hambre excesiva y reiterada, y que de persistir ocasionan sobrepeso. La obesidad ginoide propia de la mujer, la androide, habitual en el hombre, acúmulo graso en la mitad superior del cuerpo, nuca, espalda y superior abdominal. No nos parece rara la obesidad

mixta o androginoide (término apenas utilizado). La obesidad androide puede coincidir con la obesidad denominada pletórica y con tendencia a la poliglobulia, hipertensión arterial y diabetes, hiperlipidemia, gota e hiperuricemia. No son infrecuentes la disnea de esfuerzo, taquicardia, plétora abdominal, hipertensión arterial y desviación izquierda en el ECG (Weisier, 1976) (15). La aterosclerosis es más frecuente, intensa y complicada en el sujeto obeso, lo que contribuye a la disminuida supervivencia. Frecuente insuficiencia cardiaca izquierda del obeso, si coexiste hipertensión arterial o bien derecha, si existe alteración de la circulación pulmonar.

El sobrepeso es una «sobrecarga» continua para el sistema cardiovascular, especialmente si hay hipertensión arterial. Las varices, tromboflebitis y sus complicaciones embólicas son, en nuestra experiencia, frecuentes en el sujeto obeso, en el que además existe hipervolemia que aumenta con el ejercicio e influye en el síndrome de hiperventilación alveolar. La mayoría de las antedichas alteraciones vasculares revierten al reducir el peso (Kalman Goldring, 1976) (15). En la década de 1970 dedicamos especial atención a la insuficiencia cardiaca del obeso, que en gran medida depende de la previa situación broncopulmonar del paciente, del grado de obesidad y de la categoría de la bronquitis sobreañadida. Los hallazgos difieren según el grado de obesidad ligera sin alteraciones volumétricas ni gasométricas en reposo o durante el ejercicio, con disminución de la reserva respiratoria y de la ventilación máxima. En la obesidad de grado medio, especialmente si hay antecedentes broncopulmonares, disnea de esfuerzo, cianosis, alteraciones volumétricas y gasométricas, con aumento de la $p\text{CO}_2$ e hipoxemia. En el obeso grave intensa restricción ventilatoria y gasométrica, aumento de la $p\text{CO}_2$, hipoxemia y acidosis respiratoria.

El paciente somnoliento, síndrome de Pickwick, comatoso y grave, hematocrito elevado (55 % o más), con aumento de la viscosidad sanguínea y alteraciones de la microcirculación. Hay disminución del pH sanguíneo y del l.c.r. y neuronal, disminuido aprovechamiento cerebral de la glucosa y del oxígeno y coma, contribuyendo en la génesis de esta situación la hiperviscosidad sanguínea, la hiperlipidemia y el aumento de la presión interna del hematíe. La ventilación defectuosa, la hipervolemia con hiperviscosidad, la elevación de las cúpulas diafragmáticas, la bronquitis y las alteraciones de la caja torácica dificultan la circulación pulmonar restringiéndose la ventilación con hipertensión pulmonar de reposo, incrementándose con el esfuerzo. Se crea un cor pulmonale crónico, con o sin insuficiencia cardia-

ca congestiva. Se añade en el obeso «disminución de la compliance pulmonar», aumento del trabajo respiratorio entrando en juego centros inferiores con manifestaciones vegetativas y sudores fríos.

Insistimos en señalar el aspecto peculiar que tiene el paciente: somnolientos, cianosis central y periférica, «oeil de grenouille» (ojo de rana), cianosis de lengua, ingurgitación, venas reninas, cefaleas, sopor progresivo, disminución de la memoria de fijación, temblor de finas oscilaciones similar al «flapping», ingurgitación pulmonar, hipertensión venosa en el sistema cava superior, hipertensión del l.c.r., papila de estasis, síndrome de pseudotumor cerebral.

Manifestaciones digestivas de la obesidad (dispepsia, pesadez postprandium, acidismo frecuente, litiasis biliar y no infrecuentes hepatopatías crónicas, como indicó Adler en 1979 (19). Propensión a las dermatosis, eczemas, micosis, intertrigo, forúnculos, y no rara vez síndrome nefrótico (Wisenger, 1974) (20), artrosis de las articulaciones periféricas y de la columna y alteraciones psicológicas. En niños obesos, inmadurez afectiva, falta de adecuada adaptación al ambiente familiar y escolar y en el adulto obeso, variabilidad afectiva, depresión, irritabilidad e insociabilidad. No son infrecuentes las alteraciones endocrinas del obeso, tales como diabetes sacarina, hiperglucemia con baja sensibilidad a la insulina y dócil a los hipoglucemiantes orales, a la restricción calórica, al ejercicio y al adelgazamiento.

Hemos observado frecuente alteración en el diabético, como en el obeso, del metabolismo lipídico (Schüller y col., 1970), siendo el patrón más común la hiperlipemia total, el aumento de quilomicrones, de beta-LP, de prebeta-LP, de triglicéridos y de fosfolípidos con apreciables diferencias, según el sexo. En el varón obeso a destacar el aumento de las beta-LP (patrón lipídico aterógeno), mientras en la mujer obesa, aumento paralelo de las alfa-LP (la hiperdislipemia en la mujer es menos aterógena que en el hombre obeso). En la hiperdislipemia de la obesidad existen consecuencias esenciales, tanto más si coexisten diabetes mellitus, gota, etc., con no raras trombosis e infartos de miocardio. Las alteraciones que se puedan observar en el obeso obedecen a diversos motivos concausales.

La obesidad conlleva siempre un *pronóstico* grave, especialmente si concurren diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperdislipidemia e hiperuricemia, situaciones donde es frecuente la aterosclerosis y las complicaciones trombóticas e infárticas. La insuficiencia cardiaca, si existe en el obeso, supone siempre un mal pronóstico, en especial si

ha existido un traumatismo, una infección o una intervención quirúrgica. ¿A qué se debe esa disminuida resistencia ante estas y otras situaciones? Para Palmblad, la gravedad de las infecciones del obeso obedecerían a una disminuida capacidad bactericida en el sujeto obeso, cuya vida media suele estar acortada, si coexiste en especial hiperdislipidemia, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria (Weinsier, 1976). El tratamiento de la obesidad exige individualizar cada caso y valorar los factores patogénicos, el grado de obesidad y factores personales del caso, y es importante aconsejar al paciente sobre evolución de la enfermedad y posibilidades terapéuticas, indicándole la importancia de cuantas medidas componen el tratamiento, tales como las medidas restrictivas terapéuticas, actividad física, etc., tratamientos de eventuales alteraciones cardiovasculares respiratorias, metabólicas y digestivas. Consideramos esenciales ciertas pautas terapéuticas y unas indicaciones fisiopatológicas.

Pautas terapéuticas, restricción alimentaria. Dependerá del grado de la obesidad y de la existencia o no de complicaciones. En la obesidad leve o moderada es suficiente la dieta hipocalórica, de 800 a 1200 cal/día, hasta conseguir la normalización del peso. En la obesidad exagerada puede comenzarse con un ayuno que puede ser total, de 48 horas, con el fin de interrumpir la hipertrofia enzimática lipogénica; agua, te o café, solos o edulcorados con sacarina; después una dieta de 400 a 600 cal/día. Cabe, en este sentido, una dieta mixta isocalórica (por ejemplo, 60% de hidratos de carbono y 40% de proteínas o bien sólo con proteínas) que origina una mayor pérdida de sodio que puede inducir cierta cetosis (De Haven, 1980), o bien una dieta líquida hipocalórica con leche descremada y un total de 320 cal. (1 litro/día) que proporciona 30 grs. de proteínas, 45 grs. de hidrocbonatos y 1,5 grs. de lípidos. Posteriormente se establece una dieta de 800 a 1.300 cal/día.

La dieta debe administrarse con un ritmo especial horario, aconsejamos cinco o seis comidas, o al menos tres, ya que las comidas múltiples reducen la lipogénesis y la utilización de los alimentos. La grasa de la dieta debe contener ácidos grasos polinsaturados omega 3 y será pobre en sales, es decir, en sodio. La ingesta de agua según la sed y la diuresis. Es esencial la restricción de las bebidas alcohólicas. Para combatir la hiperfagia se pueden utilizar los anorexígenos durante corto espacio de tiempo y bajo control médico y siempre que sean bien tolerados (inducen insomnio, excitabilidad y pueden ser alucinógenos), especial en cardiopatías y si existe insuficiencia cardia-

ca. Tenemos experiencia de la anfetamina y derivados (dextroanfetamina, la metanfetamina y la clorfentamina no productora de insomnio ni nerviosidad).

Si hay necesidad se emplearán sedantes, especialmente en los sujetos «comedores nocturnos» y obesos compulsivos, donde es útil la clorpromacina y en ciertos casos hemos utilizado barbitúricos y tranquilizantes (meprobamato, diazepóxido, o los anfetamínicos). Otra variedad de terapéutica va encaminada a aumentar el contenido gástrico (vegetales, etc..). Una indicación de gran interés es aumentar el gasto energético mediante *ejercicio físico* o mediante medicamentos que aumenten el metabolismo basal. El ejercicio a establecer debe ser gradual y del gusto del enfermo y adecuándolo a la situación cardiovascular y metabólica. Una hora de marcha supone pérdida de 270 cal., de golf, 300 cal., de gimnasia, 350 cal., de tenis, 400 cal. Con el fin de activar el metabolismo se ha abandonado el dinitrofenol que originaba catarata, y hemos utilizado con gran prudencia y control y siempre que no existan contraindicaciones, hormonas tiroideas (control clínico y electrocardiográfico). En las formas muy graves, (Moore, 1980) aconsejó 60 gammas/día de triyodotironina para evitar la alteración de la monodesiodización periférica de la T-4.

Aumentar la eliminación de agua y sodio, especialmente si hay edemas, con insuficiencia cardiaca, durante la fase de inducción del tratamiento, indicados los diuréticos como los clorotiazídicos, la furosemida, el ácido etacrínico y siempre de forma discontinua. Es importante observar si existen indicaciones fisiopatológicas que pueden ser graves y que se presentan por dos vías o mecanismos, el sobrepeso y las alteraciones metabólicas, solos o asociados entre sí. Las alteraciones cardiovasculares, la hipertensión arterial y la miocardiopatía coronarioesclerosa requiere dieta sódica, hipertensores no reserpínicos, coronariodilatadores, cardiotónicos, diuréticos y çcidos grasos polinsaturados. Las varices, frecuentes en el obeso, se tratarán con las técnicas médicas y quirúrgicas adecuadas. La complicación flebítica será tratada con rigor para evitar el embolismo pulmonar.

La insuficiencia respiratoria leve del obeso no requiere más tratamiento que el propio de la obesidad en sí. Sus formas graves, con disnea de reposo, cianosis y modificaciones gasométricas, ventiloterapia y en caso de acidosis respiratoria con encefalopatía, cuidados respiratorios permanentes y huir en lo posible de los sedantes, ya que disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio. En caso de eritrocitosis, aumento del hematocrito y de la viscosidad, sangrías repeti-

das mediante flebotomías, repetidas hasta la normalización del hematocrito y de la viscosidad de la sangre. En la situación de cor pulmonale crónico con insuficiencia cardiaca congénita, diuréticos y tónicos cardíacos, con ciertas dificultades cuando el hematocrito es muy elevado; entonces utilizar sangrías y sueros diluyentes. En las frecuentes complicaciones cardio-respiratorias son necesarios los antibióticos de amplio espectro, broncodilatadores y mucolíticos.

Las alteraciones metabólicas del obeso remiten al mejorar la enfermedad y al corregirse el exceso de peso si lo hubiere. El ejercicio físico hasta donde sea tolerado aumenta la sensibilidad a la insulina (diabético obeso con insulín-resistencia) aumentando el número de receptores para la insulina y su sensibilidad (Soeman, 1979). La diabetes del adulto obeso obedece a los hipoglucemiantes orales y salvo complicaciones no hay que tratarla con insulina. La diabetes del obeso juvenil (de peor pronóstico que la del adulto) con frecuencia requiere tratamiento insulínico. La hiperdislipemia de la obesidad obliga a sustituir los ácidos grasos polinsaturados de la dieta por insaturados y reducción de la grasa de la dieta. La hiperuricemia de la gota, con o sin clínica, debe ser tratada. Si hay hipersíntesis de ácido úrico, alopurinol asociado a sulfipirazona si hubiere hipouricuria. Sin duda, en la crisis de gota, administración de colchicina. Los casos con hiperuricuria, orinas ácidas y litiasis urática, suficiente administración de líquidos y alcalinización de la orina.

Las alteraciones digestivas del obeso merecen especial atención, la dispepsia flatulenta (se incrementa con la administración de verduras), administración de carminativos, carbón animal y vegetal, dimetilpolisiloxano. El estreñimiento exigirá laxantes y colagogos. Deben ser tratados sin demora y de forma adecuada la colelitiasis y la pancreatitis. El tratamiento de la diabetes e igualmente el de la obesidad, requieren del médico paciencia e insistencia. El adelgazamiento del obeso si estuviera indicado será correctamente dirigido y bien controlado. Los adelgazamientos rápidos o/y rigurosos pueden acarrear cetosis e hiposodemia, exagerada lipólisis, liberación de AGL, que en exceso pueden ser trombógenos, al activar el factor Hageman, activar adhesividad plaquetaria, desestabilizar el sistema del fibrinógeno, formándose complejos lípido-fibrinógenos que engloban beta-lipoproteínas y plaquetas favoreciendo la hipercoagulabilidad.

El ejercicio del diabético es parte esencial, ya que aumenta el consumo energético; la dieta hipocalórica asociada al ejercicio físico conduce a mejores resultados que la dieta sola (King, 1991, Blair,

1993, Manson, 1991) y con escasa mortalidad (Hubert, 1983). El ejercicio físico contribuye a normalizar la hiperlipidemia del obeso (Krottkowski, 1976, León, 1976, Word, 1991, Helrich, 1991) Aumenta la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa y su utilización, conduciendo a un aumento de la autoestima y del estado de ánimo (Santidrián, 1995). Juzgamos importante mejorar el entrenamiento físico del obeso. El tratamiento farmacológico del obeso comprende tres líneas básicas: disminuir el peso y la grasa corporal, no afectar el sistema proteico y no conllevar riesgos. Los anorexígenos están en cierto modo abandonados y nos referimos a la anfetamina, d-anfetamina, la fermatrazina. Se utiliza la anfepamina, la fenilpropanolamina, el mazindol, la fentarmina, el fenproporex y el clobuzorex. Fármacos que pueden ocasionar insomnio, irritabilidad, cefalea, sequedad de boca, mareos, sudoración, estreñimiento, angor pectoris. No parece grave el abusar de ellos.

Entre los serotoninérgicos, la fenfloramina, la desfenfloramina, la flutexina y la sertralina están indicados en la bulimia nerviosa (Gargallo y col., 1997). La sibutarmina inhibe la captación de serotonina y noradrenalina, disminuye la ingesta, estimula la termogénesis (Conolly, 1995) y aumenta el consumo de oxígeno. Sus metabolitos, el 1 y el 2, disminuyen la ingesta aumentando la saciedad (Halford, 1995). Su efecto termógeno obedece a una activación aferente simpática (Stock, 1986). De los dopaminérgicos, la bromocriptina, que disminuye el apetito por inhibición hipotalámica lateral, mejora también la tolerancia a la glucosa. Los inhibidores del péptido Y, que actúa en el hipotálamo activando la ingesta y disminuyendo el gasto energético. Se han empleado en la obesidad antagonista del NPY en fase 1 como son los anticuerpos monoclonales del NPY. La colecistoquinina, CCK, es anorexizante, produce saciedad, probable a través de receptores del CCK en el estómago disminuyendo la ingesta. La leptina disminuye los niveles de NPY, de dopamina y noradrenalina en el hipotálamo.

Como otras drogas que inhiben la absorción de nutrientes, la acarbose y el miglitol que inhiben las alfa-glucosidasas intestinales. El derivado orlistat, derivado oxigenado de la lipostatina, producto natural del «*Streptomyces toxytricum*», inhibidor selectivo de la lipasa pancreática y gastrointestinal (Sjostrom, 1997) que hidroliza triglicéridos. Hay agentes saciantes como la fibra dietética, los derivados de las pepsinas naturales, Goma guar, los inhibidores del vaciamiento gástrico, ácido clorocítrico. Otra ruta serían los fármacos termogénicos, como la efedrina de efectos alfa y beta, que suma el efecto termogénico anoréxico al ter-

mogénico a la dosis de 0,25 a 0,50 mg/kg; los fármacos betadrenérgicos selectivos agonistas beta 3 adrenérgicos, los agonistas betadrenérgicos pueden causar temblor. Hay que advertir no utilizar hormonas tiroideas sin indicación precisa. Debe ser informado el médico de los inconvenientes de utilizar hormonas tiroideas sin una indicación adecuada o bien la HCG, gonadotropina coriónica humana u hormona de crecimiento o con andrógenos. Deben confirmarse los resultados de la obesidad con antagonistas opiáceos. En cuanto al tratamiento medicamentoso, anorexígenos adrenérgicos si hay tendencia a la depresión o con un serotoninérgico si lo es a la ansiedad (Gargallo, 1997).

BIBLIOGRAFÍA

1. RABINOWITZ, D.: «Aspectos endocrinos y metabólicos de la obesidad». *Anual Review of Medicine*, 241, 1970.
2. ALBEAUX FERNET, M.; ROMANI, J. D.: *L'obesité et ses problemas*. Masson, París, 1964.
3. MARAÑÓN, G.: *Diagnóstico etiológico*. Espasa Calpe, Madrid, 1945.
4. BARRAQUER SIMÓN. Véase SCHÜLLER, A.: *Medicina Interna*. Paz Montalvo Ed. 3, 1980.
5. AZERARD, E.: *Obesité*. En. *Med. Quir. Fr.* 10506 B.
6. DUBLÍN. Citado por AZERARD, E.: *Obesité*. En *Med. Quirur. Fr.* 10506 B.
7. GORDON, E. S.: «New concept of the Biochemistry and Physiology». *M.C.N.A.* 48, 1285, 1964.
8. HIRSCH, J.; BATCHELER, B.: «Adipose tissue cellularity in human obesity». *Clin. End. Metal.* 17756, 5, 209
9. BJÖSTROP, 1966: «Adipose tissue in obesity». *Acta Med. Scand.* 180, 1
10. BECK, 1964: KOUMANS, J. H.; WINTERLING, C. A.: «Studies of insulin and growth hormone». *J. Lab. Clin. Med.* 64, 196.
11. RABINOVICH, 1970: «Obesity». *Ann. Rev. Med.* 24 i, 1970.
12. JAMES, W. P. T.; THAYHURU, P.: «An integrated view of the metabolic and genetic basis of obesity». *The Lancet* 7889, 770, 1976.
13. NEWSHOLME, E. H.: «A possible basis metabolic for the control of body weight». *N. Eng. J. Med.* 302, 7, 400, 1980.
14. BRAY, G.: «The overweight patient». *Adv. Int. Med.* 21, 267, 1976.
15. WEINSIER, R. L.; FUCHS, R. J.; KAY, T.H.; LANCASTER, M. C.: «Body Fat». *Amer. J. Med.* 61, 815, 1, 1976.
16. KALTMAN, A.J.; GOLDING, R.M.: «Role of the circulatory congestion in the respiratory failure of obesity». *Amer. J. Med.* 80, 645, 1976.
17. SCHÜLLER, A. y col.: *Lípidos plasmáticos en la obesidad*. Congreso SEMI. Santiago de Compostela, 1970.
18. SCHÜLLER, A.: *Bases patogénicas y fisiopatológicas del tratamiento de la obesidad. Avances en Terapéutica*. Salvat, 1972.
19. ADLER, M.; SCHAFFNER, F.: «Fatty liver hepatitis and cirrosis in obese patients». *Amer. J. Med.* 67, 811, 1979.

20. WEISENGER, J.; KEMPSON, R.: «The nephrotic syndrom. A complication of the massive obesity». *Ann. Int. Med.* 81, 440, 1974.
21. PALMIBLAD, J.: «Lymphomas and dietary fat». *The Lancet*, 8003, 142, 1977.
22. DE HAVEN, J.: «Nitrogen and sodium balance and SNSA in obese subjects with a low calorie protein or mixed diet». *NEJM*, 30, 9 feb. 1980.
23. MOORE, R.; HOWARD, A.; GRANT, A.: «Treatment of obesity with T-3 and very low calorie diet». *Lancet* 223, 2, feb. 1980.
24. SOMAN, V. R.; VEIKO, A.; KOIVISTO DEIBERT, D.; FELIG, P. H.; DE PROZO, R.: «Increased insulin sensitivity and insulin binding to monocytes after physical trainings». *NEJM*, 301, 22, 1200, 29, nov. 1979
25. KING, A. C.; TRIBBLE, D. L.: *The role of exercise in weighth regulation in the nonath.*
26. BLAIR, S. N.: «Evidence for success of exercices in weighth loss». *Ann. Int. Med.* 11, 9, 702, 1993.
27. MANSON, J. E.; RIMM, E. B.; STAMFER, M. J. and col.: «Physical activity». *Lancet* 1991, 338.
28. HUBERT, H. B.; FEINLEIB, M.; MCNAMARA, P. M. y col.: «Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 20 years follow-up of participants in the Fremingham study». *Circulation* 1983, 67, 968-977.
29. KROTTKIEWSKY, M.; MANDROWKAS, K.; SJÖROM, L. and col.: «Effects of long term physical training on body fat metabolism and blood pressure in obesity». *Metab. Clin. Esp.* 1979, 28, 650-658.
30. LEON, A. S.; CONRAD, J.; HUNNINGHAKE, D. B. and col.: «Effects of a vigorous walking program on body composition and carbohydrate and lipid metabolism of obese young». *Amer J.C. lin. Nutr.* 1979, 33, 1776-1778.
31. WOOD, P. D.; HASHELL, W. KLEIN: «The distribution of plasma lipoproteins of a prudente weightreducing diet, with or without exercise in overweight men and women». *N. Engl. J. Med.*, 1991, 326, 461-6.
32. WOOD, P. D.; STEFANICK, M. L.; WILLIAMS, P. L.; HASKELL, W. L.: «The distribution of plasma lipoproteins in middle aged male runners». *Metabolism*, 1976, 25, 358-366.
33. HELRICH, S. P.; RAGLAND, D. R.; LEUNG, R. W.; Pafmfenbarger, R. S.: «Physical activity and reduced occurrence on noninsulin dependent diabetes mellitus». *NEJM*, 1991, 325, 147-52.
34. SANTIDRIAN, S.; CASTILLA CORTÁZAR: *Ejercicio físico y obesidad. Selección de avances en obesidad.* 1995, 2:3, 13.
35. GARGALLO, M.; DE LA CUERDA, C.; GARRIDO, M.; MORENO, B.: «Tratamiento Farmacológico de la obesidad. Presente y futuro». *Aula Médica* 233-246, 1997.
36. HALDFORD, J. C. G.; REAL, D. G.; BLUNDELL, J. E.: «Effect in the rat or sibutramine on food intake and behavioural satiety sequences». *Brit. J. Pharmacol.* 1995, 114, 2871.
37. CONNELLY, I. P.; HEAL, D. J.; STOCK, M. J.: «A study in rats of the effect sibutramine on food intake and thermogenesis». *Brit. J. Pharmacol.* 1995, 114, 3881.
38. STOCK, M. J.: «Sibutramine a novel antiobesity agent developing new standard for medical intervention». *International symposium.* Barcelona, 1986. Book of abstracts 55-56.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Mi felicitación más efusiva y cordial al Prof. Amador Schüller, que nos ha deleitado con una revisión panorámica haciendo énfasis en algunos puntos, pero sin poder abarcarlo todo por ser un tema tan amplio. Quisiera hacer alguna precisión en relación con el compromiso psiquiátrico en los problemas de la obesidad. Es un compromiso profundo, un compromiso central, no es un compromiso marginal; tanto es así, que yo creo que en toda terapia de obesidad se debe considerar siempre la personalidad del obeso, importantísimo. Esto con independencia de los factores etiológicos, porque la personalidad del obeso hoy es un mundo lleno de sufrimientos, lleno de fantasmas, lleno de temores sociales, lleno de sufrimiento corporal. El obeso sufre, sobre todo, en relación con su imagen corporal en tres sectores del cuerpo: con relación a la cara, por la imagen que puede dar a los demás, con relación a las manos, por sentir las profundamente torpes y además desagradables para él y para los demás, y en los pies, por el peso que deben soportar.

Hay ciertos tipos de obesidad de una determinación psiquiátrica, de una determinación psicopatológica; por ejemplo, la obesidad infantil, la obesidad de los niños sobreprotegidos donde la familia concede una gran importancia a la alimentación, y a estos niños no sólo los atiborran de cariño, sino también de alimentos. El niño lo recibe todo, lo traga todo, traga el cariño de la madre sobreprotectora y traga el alimento como si formara parte de ese cariño. Generalmente hay muchos más niños que niñas, curiosamente.

En los adolescentes hay una forma especial de depresión, que se llama depresión de Kleine-Levin, también más frecuente en jóvenes que en púberas, adolescentes femeninas. La obesidad se asocia generalmente con comportamientos impulsivos, se le llama enfermedad de Kleine-Levin. También tenemos la obesidad estacional de las mujeres, casi exclusivamente de las mujeres, y que aparece preferentemente en el tránsito del otoño al invierno, que cursa con obesidad y tiene una etiología esta depresión radicalmente endógena y tiene una patogenia, siguiendo la línea del Prof. Schüller, de déficit de consumo energético, porque muchas veces son mujeres que se dedican a dormir y apenas comen, pero engordan terriblemente. Los síntomas cardinales de este tipo de depresión son la hipersonia y la obesidad

no hiperfágica, sino obesidad por déficit de consumo energético, es decir, una patogenia compartida con el hipotiroidismo.

La obesidad de las personas con ansiedad, que pueden ser masculinas o femeninas, que responden a la ansiedad con una ingestión excesiva de alimentos, con una entrega al consumo de alimentos, precisamente los alimentos que van a extraer, preferentemente endorfinas, y que los van a tranquilizar, de manera que buscan en los alimentos un agente ansiolítico.

Muchas veces los factores psíquicos intervienen como factores codeterminantes de la obesidad; por ejemplo, en el hipotiroidismo. Hasta hace pocos años, todo enfermo psíquico recuperado tenía una lacra, que era haberse vuelto obeso, porque la mayor parte de los medicamentos que se utilizaban entonces determinaban obesidad. Afortunadamente, esto se ha corregido en los últimos años tremendamente y, así, la mayor parte de los medicamentos y fármacos antidepresivos no determinan obesidad. Si las personas hoy, al recuperarse de la enfermedad psíquica, se vuelven obesas es simplemente porque se entregan a la vida de comer y no moverse y muchas veces no siguen la senda que les está marcando el terapeuta, y la responsabilidad ya no es farmacológica, sino que es una responsabilidad del propio estilo de vida, del estilo de vida personal.

Reitero mi felicitación y muchas gracias.

Prof. Domínguez Carmona

Mi enhorabuena por esta conferencia, por esta puesta al día de este tema tan complejo como es la obesidad. Quiero, como sanitario y epidemiólogo, detenerme un momento en algo que nos ha dicho sobre el peso ideal. Las tablas que analizan el peso ideal están realizadas por una serie de autores de acuerdo con una serie de parámetros. El peso ideal podría ser el que guste a la mayoría de la población, el que tienen los modelos, o el que tienen las personas con menos enfermedades; pero, ¿cuántas enfermedades, qué enfermedades, qué frecuencia de enfermedades? La mortalidad es el resumen final de una serie de circunstancias de toda nuestra vida. Cuando hablamos de peso ideal estamos hablando de algo enormemente subjetivo y que estamos funcionando en una cuerda floja. El peso ideal no es el que produce o desemboca en una menor mortalidad. En los ratones que están sometidos a una dieta que le producía un peso menor del que se consideraba ideal para los ratones, viven más.

¿Cuál sería el peso ideal para vivir unos pocos años más? Con el índice de masa corporal relacionamos la estructura interior, es decir, el peso y la talla. Estamos haciendo un peso ideal que no tiene una consistencia objetiva. En epidemiología lo que nos interesa son datos objetivos que puedan ser válidos continuamente.

Enhorabuena de nuevo.

Prof. Pérezagua Clamagirand

Quizás juego con ventaja porque he tenido la inmensa suerte de formarme con mi maestro, Prof. Schüller, y he sabido siempre del interés que ha tenido por la obesidad, y creo que nos ha hecho una visión panorámica, una lección magistral sobre este tema. Existen las obesidades desconocidas y las secundarias y todas ellas se deben, desde el punto de vista intrínseco e histológico, al aumento del número de adipocitos. Nos queda siempre la etiología y creo que como Catedrático de Patología Médica siempre estamos explicando la obesidad dentro de la Patología Médica, y, sin embargo, pienso que la obesidad es un síndrome y se llega a él por muchos caminos. Igual que explicamos en la Patología General la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia respiratoria, debemos explicar la obesidad.

Al final, siempre desde el punto de vista de la terapia nos queda aquel aforismo marañoniano, comer la mitad y hacer el doble de ejercicio; estamos en el año 2007 y esto Marañón lo decía en 1920 ó 1930.

Dr. Martínez Fornés

Escuché a Eugenio d'Ors decir que una síntesis pasa por diez análisis y un alma o un espíritu tan contemplativo como el de Eugenio d'Ors hubiera sido muy feliz oyendo la capacidad de síntesis, la lucidez del análisis del discurso del Presidente de la Academia.

Quiero glosar dos observaciones clínicas que contribuyen a entender la etiopatogenia de la obesidad familiar. Antes se decía que era un factor genético o un gen que en la especie humana nadie ha encontrado; después se dijo que era un factor poligénico y después un factor constitucional. Hay unos hechos clínicos que muchos de ustedes habrán comprobado mil veces y es que cuando una mujer obesa, comilona, da de mamar a su hijo o le da el biberón, cuando el

niño mama con voracidad, cuando después regurgita los gases y cuando rezuma algún reguero de leche por la boca, la madre se ilumina con una sonrisa. La sonrisa es el primer código ético para el bebé, todo lo que desencona la sonrisa materna es bueno, todo lo que no la desencadena hay que evitarlo; este niño tiene muchas posibilidades con el tiempo de hacerse un gourman y en el mejor de los casos un gourmet. Por el contrario, si la mamá es muy delgada y no le gusta comer, cuando el niño come con voracidad, cuando eructa y cuando regurgita la leche, la madre pone unos mohínes de asquito que el niño sabe que ésa no es buena conducta. Esto se ha comprobado también en los gemelos univitelinos; anteriormente, en las familias pobres y hoy por las adopciones, cuando la madre tiene dos o tres hijos univitelinos, los familiares se llevan uno de los niños para criarlo y le dejan a ella otro. Si el familiar que se lleva a uno de estos gemelos univitelino es una mujer delgada, el niño tiene muchas posibilidades de ser delgado, y, por el contrario, si la madre adoptiva es gruesa, el niño tiene muchas probabilidades de ser una persona obesa o por lo menos un gourman.

Esto demuestra que en la etiopatogenia de la obesidad familiar, y esto los tratados no lo subrayan, existe este factor psicológico importantísimo, y pienso que la madre también ha sufrido un proceso parecido y luego aparecerán esas alteraciones metabólicas que nos ha insinuado tan breve pero tan didácticamente el Prof. Schüller.

Prof. Manuel Díaz-Rubio

Me levanto en primer lugar para felicitar al Prof. Schüller, que nos ha dado una lección clínica realmente magistral, basada en su vida y en su experiencia, y sobre todo la enorme capacidad de trabajo que él ha desarrollado en el área de la obesidad, en el área del estudio del metabolismo lipídico y como clínico nos ha dejado entrever y puesto encima de la mesa una serie de problemas que nunca debemos de abandonar como clínicos.

Ha dicho dos cosas al final que a mi modo de ver tienen mucha importancia, y es que pensemos siempre muy bien cuáles son las indicaciones que tenemos que hacer a nuestros pacientes, en este caso sobre la obesidad. ¿Cuál es la indicación más apropiada y más adecuada en cada caso? En segundo lugar, hay que tener cuidado con lo que mandamos a nuestros pacientes; de esta medicina que se basó

toda la vida en síntomas hemos pasado a una medicina de los signos, en lo que nos aporta la nueva tecnología, y nos olvidamos que somos médicos y que estamos ante un paciente.

Nos ha hablado de una enfermedad que auténticamente es una enfermedad misteriosa, una enfermedad que es una epidemia en este momento en la humanidad. El Prof. Schüller se ha dedicado fundamentalmente a las obesidades de origen endocrino-metabólicas y no a otro tipo de obesidades, pero evidentemente hay un hecho, y es que es una realidad, cada vez hay más número de obesos, como se ha dicho desde niño sobesos hasta adultos obesos. En el repaso que ha hecho el Prof. Schüller de la patogenia de la enfermedad ha incluido algo que él ha estudiado muy profundamente, los estudios que ha hecho sobre la obesidad en la pintura son un ejemplo del interés que ha tenido siempre por esta enfermedad.

Quiero llamar la atención y señalar que obesidad es una auténtica epidemia que estamos viviendo a finales del siglo XX y principios del siglo XXI, y es algo que tiene una gran trascendencia, que es la nueva consideración que nuestro tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino y que este comportamiento es el que posiblemente está produciendo disturbios con independencia de otros trastornos endocrino-metabólicos que son capaces de producir obesidad. Esta capacidad del adipocito de comportarse como una célula inteligente, como una célula endocrina, tiene una enorme importancia desde el punto de vista teórico y desde el punto de vista práctico.

Hay que tomar en consideración sobre algo que está aconteciendo en los últimos años. De alguna forma, estamos reviviendo una nueva época bacteriológica en nuestra mentalidad como clínicos; después de cien años, todo lo que era la época bacteriológica casi se abandonó, cuando se vio que una enorme cantidad de situaciones no cumplían los principios de Koch, prácticamente la era bacteriológica desapareció. Hace veinte años, con el descubrimiento del *helicobacter pylori* nos ha puesto de manifiesto como los principios de Koch no son necesarios para vincular determinadas enfermedades a infecciones, y curiosamente ahora los estudios más recientes nos están demostrando que la obesidad pudiera ser una enfermedad infecciosa, que pudiera ser una enfermedad con un sobrecrecimiento bacteriano con determinados tipos de bacterias que pudieran darse. Es una obesidad idiopática que no sabemos muy bien por qué se está produciendo.

Después de esta consideración quiero hacer una pregunta al Prof. Schüller sobre el tratamiento: ¿cuál es su parecer, desde su gran expe-

riencia, en relación con las nuevas tendencias que hay ahora en cuanto a la cirugía variática y también en cuanto a la implantación de balones en el estómago por vía endoscópica para reducir el apetito?

Muchas gracias y enhorabuena de nuevo.

CONTESTACIÓN DEL PROF. SCHÜLLER

Muchas gracias a todas las personas que han intervenido en este coloquio; se lo agradezco mucho. Lo digo para todos, no hay duda que la obesidad es uno de los problemas actuales más importantes. Numéricamente, millones de obesos en el mundo. Es un problema importante porque subyace en la obesidad unos estudios metabólicos desde hace muchos años que son trascendentes. Cómo no, la Medicina interna se tuvo que ocupar de ello, lo fundamental de la patogenia de esta enfermedad.

El segundo aspecto que quiero señalar sobre la obesidad es la personalidad del obeso. Al obeso debe verle siempre un experto del sistema nervioso; ésta es una conclusión que tuve hace mucho tiempo, porque siempre subyacen en él fenómenos fisiopatológicos indiscutibles, muchas veces primarios y otras secundarios. Los aspectos de la obesidad y los síndromes de la ansiedad, tan frecuentes hoy día en sus distintos aspectos, confieren a la obesidad unas características genuinas que debe ser siempre visto por los expertos neurólogos, neuropsiquiatras. Es muy raro encontrar un obeso que no tenga algunos aspectos de esta faceta que acabo de decir, no hay duda.

La obesidad no puede ser tratada sólo por expertos en cuestiones de metabolismo; la obesidad en su patogenia está mucho más arriba. Me ha preocupado mucho la obesidad infantil, ya que muchos aspectos de la obesidad infantil deben ser tratados con mucho cuidado y profundidad. En cuanto a la idea de peso ideal hay mucho que discutir y se sale un poco del concepto fisiopatogénico de lo que es la enfermedad. La obesidad, indudablemente, es un síndrome multietiológico, es una enfermedad sindrómica y lo es desde el punto de vista etiológico, patogénico, fisiopatológico y clínico. Es una enfermedad muy difícil, de tal manera que la primer forma de tratar al obeso es contar con el propio enfermo.

Hay muchas clases de obesidad, desde todos los ángulos de la enfermedad, desde el ángulo etiológico, desde el ángulo anatomo-patológico, etc...

EL CAMBIO CLIMÁTICO VISTO POR UN MÉDICO

THE CLIMATE CHANGE VIEW FOR A PHYSICIAN

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

Resumen

Nadie duda que se está produciendo un cambio climático, un aumento de la temperatura media del planeta, y un cortejo de fenómenos geológicos y climáticos extremos acompañantes. Las causas no son bien conocidas, aunque parece debido a la generación de gases de efecto invernadero procedentes de combustibles fósiles. Como médicos nos interesa adelantar posibles soluciones a las desconocidas repercusiones de este cambio sobre la biosfera y sobre la vida humana. La mayoría de los gobiernos del mundo están dedicando recursos al estudio de este problema. La reducción del uso de esos combustibles y la reforestación parecen las soluciones mas efectivas.

Abstract

There is no doubt that a climate change is happening with an increase of the mean temperature of the planet and an ensemble of extreme geologic and climatic phenomena. The causes are not well known and they seem produced by gases generated by fossil combustibles. As physicians we are interested in foreseeing solutions to the unknown repercussions of this change in the biosphere and the human life. Most of the world governments are dedicating resources to study this problem. The reduction of the use of this combustibles and the increase of the forest mass seem the most adequate solutions.

El cambio climático es un fenómeno de cuya existencia dudan menos personas cada vez. Consiste en un aumento de la temperatura media del planeta, y un cortejo de fenómenos geológicos y climáticos acompañantes. Las causas no son bien conocidas, aunque parece evidente la implicación de la actividad humana. Como médicos nos

interesan las repercusiones de este cambio sobre la biosfera y sobre la vida humana, para intentar adelantar posibles soluciones.

Nos hemos planteado este trabajo en un formato de preguntas y respuestas, que intenta conectar con una realidad social que va adquiriendo un peso creciente.

¿ES CIERTO EL CAMBIO CLIMÁTICO?

Ya casi nadie duda de que se está produciendo un calentamiento de la Tierra y un cambio climático en los últimos decenios, y de que se pueden acentuar. La mayoría de los gobiernos del mundo están encargando informes, creando agencias y dedicando recursos al estudio de este problema. Lo mismo sucede en el ámbito empresarial en cuyas agendas de responsabilidad social corporativa el cambio climático está ya en el cuarto lugar. Incluso el Papa Benedicto XVI ha expresado el 1 de Septiembre de 2007, en Loreto y ante medio millón de jóvenes, su preocupación sobre el cambio climático y la creciente destrucción del medio ambiente. En palabras de Su Santidad: «A las nuevas generaciones se les ha confiado el futuro del planeta, sobre el que existen indicios claros de una evolución que no siempre supo proteger el delicado equilibrio de la naturaleza. Ahora son necesarias decisiones valientes antes de que se llegue a una situación irreversible».

En los primeros días de Agosto de 2007 la Asamblea General de la ONU ha celebrado su primer debate plenario sobre el cambio climático, en el que todos los casi 100 países participantes estuvieron de acuerdo en el diagnóstico, aunque no en el tratamiento. Nuevas reuniones de la ONU están previstas para lo que resta de este año.

¿A QUÉ SE DEBE?

El Panel Internacional para el Cambio Climático (IPCC), creado por la ONU en 1988 y constituido por 2.500 científicos, ha acordado declarar que «un cambio discernible de influencia humana sobre el clima global ya se puede detectar entre las muchas variables naturales del clima». Según estos expertos la temperatura de la superficie terrestre ha aumentado 0.6°C desde la revolución industrial del siglo pasado, y una duplicación durante el siglo actual de la emisión de

gases de efecto invernadero (ahora de cerca de 10.000 millones de toneladas por año) supondría una elevación de la temperatura de 1 a 4.5°C, el cambio más rápido de los últimos 100.000 años y difícil de asimilar por los diversos ecosistemas. Además el nivel del mar aumentaría entre 9 y 88 cm por el deshielo polar y la dilatación del agua marina.

Estos gases de efecto invernadero, que son transparentes a la radiación solar entrante de onda corta, evitan la salida de parte de los rayos infrarrojos emitidos por la superficie terrestre caliente. Son fundamentalmente el CO₂, más abundante y con mayor potencia de absorción de infrarrojos, y en menor proporción el metano, el óxido nitroso, el monóxido de carbono, los clorofluorocarbonos y el vapor de agua. Son naturales en su mayoría y han permitido la vida en el planeta pues sin ellos la temperatura de la tierra sería 30°C más baja. Pero con ellos en exceso la temperatura puede subir por encima de los valores naturales. El CO₂ ha pasado de 280 ppm a 380 ppm desde la revolución industrial y procede fundamentalmente del consumo de combustibles fósiles con fines energéticos o de transporte. El metano procede de la putrefacción de la materia orgánica, ha pasado de 0.8 ppm a 1.7 ppm en los últimos 200 años y actualmente el 60% del mismo procede de actividades agrícolas.

¿EN QUÉ CONSISTE?

Básicamente en un calentamiento del planeta, con un incremento de la temperatura media del mismo, y al mismo tiempo en alteraciones en los ritmos y patrones habituales del clima local y general. Olas de calor asfixiante e inusuales olas de frío extremo, periodos de sequía alternando con fuertes precipitaciones e inundaciones. Cambios en la distribución territorial de las lluvias con sus consecuencias agrícolas y forestales. La desaparición de los hielos polares y glaciares de montaña con elevación del nivel del mar, parece clara y evidente y es sólo cuestión de tiempo. La dilatación del agua también influirá en esta elevación del nivel marino. Esta desaparición generará además cambios en la corrientes marinas y mayor absorción de calor. Hay que tener en cuenta que las corrientes marinas transportan el calor y el frío y tienen una gran trascendencia en el clima terrestre. Cuando la temperatura del aire aumenta, los océanos liberan mas CO₂ y los ecosistemas húmedos emiten más metano. El Ártico y regiones

montañosas se están calentando al doble de velocidad que el resto del mundo. La superficie de hielo en el Ártico en verano disminuye un 8.9% por década y a este ritmo en el año 2.100 estará completamente deshelado en la temporada estival. Aunque ya nadie niega el calentamiento global, algunos dudan de su relación con los episodios de cambios extremos del clima local que según ellos serían naturales.

Un reciente informe de la Organización Mundial Meteorológica de la ONU acredita un incremento en estos acontecimientos climáticos extremos en los últimos 50 años. Según esta organización 11 de los 12 últimos años están entre los más cálidos desde que hay registros. La Comisión Intergubernamental para el Cambio Climático de la ONU ha afirmado recientemente que el calentamiento es inequívoco y que las temperaturas alcanzadas entre Enero y Abril de 2007 nunca se habían alcanzado desde que comenzaron los registros en 1880. El Centro Nacional para la Investigación Atmosférica de EEUU ha constatado que el número de huracanes atlánticos se ha duplicado en el último siglo.

A lo largo del año 2007 en curso y con mas intensidad en los meses de Mayo y Junio se han hecho patentes estos fenómenos. Sudáfrica y zonas norteñas de Chile y Argentina han contemplado nevadas inusuales. En Uruguay se han producido las peores lluvias del último medio siglo. El Sur de Asia (India, Nepal y Bangladesh) se ha visto azotado por las peores inundaciones monzónicas de las últimas décadas, con más de 2000 muertos. En China las inundaciones han producido más de 120 muertos y 13.5 millones de afectados. El desbordamiento del Nilo en Sudán destruyó más de 16.000 viviendas. La península arábiga e Irán han padecido el ciclón Gonu, primer ciclón tropical del que se tiene conocimiento histórico en la zona, con más de 50 muertos. En Europa, mientras en el Sudeste, Rumania, Bulgaria y otros países alcanzaban temperaturas superiores a 45°C, nunca antes vistas, en Reino Unido se producían desde Mayo a Julio las lluvias mas intensas desde 1766.

En amplias zonas de Siberia, Groenlandia, Canadá y Alaska el suelo no llega a descongelarse por completo ni siquiera en verano. Este suelo se conoce como *permafrost* o permagel. Al derretirse este suelo cede bajo el peso de los edificios, carreteras, etc, y según un informe del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) más del 70% de los edificios de apartamentos construidos entre 1950 y 1990 en la cuenca del río Lena estarán dañados para el año 2010 y el 100% para el año 2030. Este deshielo del suelo puede

generar la aparición de nuevos lagos o el vaciamiento de lagos pre-existentes y la descomposición de la materia orgánica que contiene generará grandes cantidades de CO₂ y metano.

El calentamiento global, con el consiguiente incremento de vapor de agua en el aire, podría aumentar las precipitaciones en las zonas frías como Siberia y Alaska. Este incremento de las precipitaciones junto con el deshielo de agua dulce podrían reducir la salinidad de las aguas frías que es la responsable de la generación de las corrientes marinas, al fluir estas densas aguas frías por el fondo marino hacia el sur y las menos densas aguas calientes por la superficie hacia el norte. Paradójicamente el norte de Europa en vez de calentarse podría enfriarse, e incluso surgir una nueva glaciación.

El 80% de la población mundial vive a menos de 50 Km de la costa. Muchas de las ciudades costeras son altamente vulnerables a una potencial subida del nivel del mar.

¿ES NATURAL O DEBIDO A LA ACTIVIDAD HUMANA?

Conocemos muy bien la variabilidad intrínseca del clima natural. Hace unos 21.000 años que se produjo el Último Máximo Glacial y al cesar la glaciación dio paso al clima actual. En aquella época la actividad humana era inexistente. La concentración atmosférica de gases de efecto invernadero ha sufrido oscilaciones periódicas simultáneas y paralelas a las de la temperatura terrestre. Así que durante los periodos glaciares esta concentración era más baja y durante los periodos interglaciares más alta.

Algunos defienden que el innegable calentamiento del planeta no es fruto de la acción humana, sino natural ya que nos encontraríamos en un periodo interglaciar. Los periodos interglaciares se podrían deber al cambio periódico en la inclinación del eje de rotación terrestre, que haría mas acusadas las diferencias entre estaciones. Actualmente, según esa periodicidad, deberíamos estar iniciando un nuevo periodo glacial y por tanto la temperatura tendría que estar descendiendo. Sin embargo está sucediendo lo contrario. En los estudios sobre las temperaturas medias y las concentraciones de CO₂ durante los últimos 600.000 años se observa un encaje perfecto entre las gráficas de ambos fenómenos y se deduce que actualmente ya se ha superado la temperatura máxima que se alcanzaba en otros periodos interglaciares y que además el incremento de temperatura está sien-

do mucho más brusco que en dichos periodos. Todo ello aboga a favor de un origen humano del proceso.

Bien es cierto que hay varios procesos naturales que pueden actuar de un modo compensatorio. Así la mayor temperatura del agua marina permitiría una mayor cantidad de CO₂ en disolución y la mayor concentración atmosférica de este gas podría estimular un mayor desarrollo vegetal.

¿QUÉ CONSECUENCIAS PUEDE TENER PARA LA VIDA EN LA TIERRA Y PARA LA SALUD HUMANA?

Es natural que como médicos nos preocupen todos aquellos factores que puedan afectar a la vida en general y a la vida humana en particular. Aunque el cambio climático es innegable, sus consecuencias para la biosfera y para la vida humana no se pueden predecir con exactitud. Hay opiniones desde las totalmente catastrofistas hasta las totalmente optimistas.

Según la OMS un pequeño aumento de temperatura puede causar un aumento dramático de muertes debido a: eventos de temperaturas extremas, esparcimiento de enfermedades conocidas (dengue, cólera, malaria, etc), aparición de enfermedades nuevas, sequía, inundaciones, huracanes, invasión por el mar de zonas pobladas, erosión, plagas, desaparición de especies, deforestación, falta de agua y alimentos. A ello habría que añadir la posibilidad de movimientos migratorios humanos masivos, guerras, etc.

Según la IPCC «el cambio climático con certeza conllevará una significativa pérdida de vidas».

Los potenciales efectos beneficiosos del cambio que algunos citan (mejora de climas fríos, aumento de cultivos en zonas frías, etc.), además de inciertos, no provocan sino risa e hilaridad. Ante lo desconocido lo mejor es ser prudentes e intentar evitar el cambio climático en la medida de lo posible.

¿CÓMO SE PODRÍA EVITAR O MITIGAR?

Es evidente que para revertir los efectos lo mejor es hacer desaparecer las causas que los generaron. Puesto que los principales responsables son los gases de efecto invernadero, y especialmente el CO₂ habrá que reducir su emisión e incrementar su eliminación.

Para reducir la emisión de CO₂ lo más importante es sustituir los actuales sistemas de generación de energía productores de CO₂ (el 80% de la energía consumida en la actualidad en el mundo proviene de combustibles fósiles) por tecnologías «limpias», bajas en carbono. Entre estas tecnologías limpias habría que citar el hidrógeno como combustible, las energías solar y eólica y la controvertida energía nuclear, que sin embargo origina otros problemas de seguridad y residuos. También sería necesario desacelerar y reducir nuestras necesidades de energía, lo que puede suponer incluso serios cambios en nuestros hábitos y modos de vida.

La Unión Europea tiene previsto para el año 2050 reducir en un 50% las emisiones de gases de efecto invernadero, con pasos intermedios de una reducción del 8% para el periodo 2008-2012 y un 20-30% en 2020.

La mayoría de los gobiernos están tomando conciencia de este problema y fruto de ello son acuerdos como el «Protocolo de Kyoto», firmado por 175 países y que entró en vigor en febrero del 2005. Por él 35 países industrializados se comprometen a limitar sus emisiones de gases de efecto invernadero pero sólo hasta el año 2012, en el se alcanzarían elevaciones de sólo un 15% respecto a los niveles de 1990. Este Protocolo no ha sido suscrito por EEUU, responsable del 24.4% de la emisión mundial de CO₂ que sin embargo sí se ha adherido al Convenio Marco de las Naciones Unidas sobre el cambio climático.

En la Conferencia de la ONU sobre el cambio climático, celebrada en Viena el 31 de agosto de 2007, gran número de países industrializados, a propuesta de la Unión Europea y siguiendo las indicaciones del IPCC, consensuaron reconocer oficialmente la necesidad de reducir las emisiones de gases de efecto invernadero para el año 2020 entre un 25% y un 40% respecto a los niveles de 1990. Con esta medida se espera que el calentamiento no sobrepase los 2°C. Rusia, Canadá, Japón, Suiza y Nueva Zelanda expusieron sus reticencias en base a un posible freno a su desarrollo económico. Está propuesta se pretende ratificar en la próxima Conferencia que se celebrará en Bali en Diciembre para sustituir al menos ambicioso Protocolo de Kyoto.

Para incrementar la eliminación de CO₂ de la atmósfera y al mismo tiempo del agua marina, lo único que podemos hacer es incrementar la fotosíntesis que fija el Carbono y libera Oxígeno, manteniendo y conservando los bosques actuales, el fitoplancton y las praderas de algas marinas y con políticas de reforestación masiva, que pueden verse dificultadas por el propio cambio climático. El protocolo de

Kyoto y el comercio de compra-venta de los derechos de emisión de CO₂ en la Unión Europea deberían revisarse y matizarse en relación con la intensidad de esta reforestación en cada país. Se está cometiendo un grave error al sustituir los bosques tropicales por cultivos de maíz y otros cereales para producir combustibles biológicos como etanol, que produce CO₂ y elimina el efecto de secuestro del mismo por los bosques talados para crear tierras de cultivo.

A este tema, como a casi todos, se le pueden aplicar análisis económicos. Según el Informe Stern, encargado por el gobierno del Reino Unido y publicado en Diciembre de 2006, el cambio climático es el mayor y más generalizado fracaso del mercado jamás visto en el mundo. En opinión de este economista se necesitan inversiones del orden del 1% del PIB mundial para mitigar los efectos del cambio climático y de no realizarse estas inversiones habría un riesgo de recesión que podría alcanzar el 20% de este PIB.

Estas medidas son urgentes si queremos que el proceso se detenga y que incluso sea reversible. En caso contrario nos enfrentaremos a nuevas realidades de consecuencias impredecibles para la biosfera y para el ser humano.

DOCUMENTACIÓN

- http://es.wikipedia.org/wiki/Hurac%C3%A1n_Katrina
- http://es.wikipedia.org/wiki/Cambio_clim%C3%A1tico
- http://es.wikipedia.org/wiki/Efecto_invernadero_%28clima%29
- <http://www.cambioclimaticoglobal.com/gasesinv.html>
- <http://www.greenfacts.org/es/cambio-climatico/toolboxes/glossary.htm>
- <http://www.cambio-climatico.com/2006/07/>
- <http://homepage.mac.com/uriarte/ultimomilenio.html>
- <http://www.meteored.com/RAM/numero46/hielo-marino-artico.asp>
- [http://web.usal.es/~guillermo/publications/Popularscience/FonsMellaria2006\(Groenlandia\).pdf](http://web.usal.es/~guillermo/publications/Popularscience/FonsMellaria2006(Groenlandia).pdf)
- <http://www.ecoport.net/content/view/full/71371>
- <http://www.ecoport.net/layout/set/print/content/view/full/71579>
- <http://www.eldiarioexterior.com/noticia.asp?idarticulo=15480>
- <http://homepage.mac.com/uriarte/lista.html>
- <http://www.humbertotobon.blogspot.com/>
- Cine: «Una Verdad Incómoda», dirigida por Davis Guggenmeim.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la imprescindible colaboración, el asesoramiento y el suministro de material a los Ingenieros Geólogos:

- Pedro Flores Montero
- Rubén Hernández Chaichio
- José Luis Carreras Vega

INTERVENCIONES

Me levanto principalmente para agradecer al Prof. Carreras y felicitarle por su extraordinaria conferencia de un tema actual. Precisamente, el año pasado estuve en Argentina como turista y me he encontrado con que los argentinos están tremendamente preocupados porque el glaciar Perito Moreno está cayéndose a trozos y en el Estrecho de Magallanes siguen estando preocupados porque está deshelándose a marchas forzadas y esto no hace sino constatar lo que el Prof. Carreras ha presentado.

Me gustaría saber ese pico en la primera gráfica que ha presentado del año 1876 tan aislado e insolente. ¿Cuál es su causa?

Prof. Domínguez Carmona

Mi enhorabuena, Prof. Carreras. La Real Academia Nacional de Farmacia estableció hace unos meses una serie de conferencias sobre el cambio climático, y es una pena que dos Academias que son tan afines en muchos conceptos no trabajen juntas en este campo y en otros muchos.

Simplificando muchísimo el problema, todo resulta de la combustión de los fósiles que hay enterrados desde épocas milenarias en el desarrollo de la tierra. Pero hay una limitación, ¿cuánto sería el riesgo potencial máximo al cual tendríamos que enfrentarnos de golpe o a largo plazo?

Tenemos que pensar en este tema porque nos estamos cargando la democracia. No hay un gobierno democrático que se atreva a imponer limitaciones. Tenemos que acostumbrarnos a otro modo de vida. Es un asunto que nos interesa como médicos, como ciudadanos en un mundo que tiene que cambiar profundamente.

Prof. Sanz Esponera

Quiero sumarme a las felicitaciones al Prof. Carreras y simplemente decir que, al hablar de las consecuencias médicas, hay que hablar de la importancia de las radiaciones. Me imagino que la presencia del agujero en el ozono, la presencia del cambio del tipo de radiaciones que llegan a la Tierra, el aumento de las radiaciones ultravioleta está epidemiológicamente aumentando distintos tumores de la piel, fundamentalmente los melanomas.

¿Por qué no ha tocado un poco el tema de la significación que puede tener la presencia de estas posibles complicaciones del cambio climático?

Prof. Rodríguez Rodríguez

Me levanto para dar la enhorabuena a nuestro gran compañero, Prof. Carreras. El cambio migratorio de las aves ¿tiene algo que ver con el cambio climático?

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE OCTUBRE DE 2007

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

**GLUCOLIPOTOXICIDAD, RESISTENCIA
A LA ACCIÓN DE LA INSULINA Y DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

***GLUCOLIPOTOXICITY, RESISTANCE TO THE ACTION
OF INSULIN AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA
UNIÓN EUROPEA: EL CONSEJO EUROPEO DE IN-
VESTIGACIÓN (ERC) Y LA INICIATIVA EUROPEA
POR LA CIENCIA (ISE)**

***PROMOTION OF BASIC RESEARCH IN THE
EUROPEAN UNION: THE EUROPEAN RESEARCH
COUNCIL (ERC) AND THE INITIATIVE POR SCIENCE
IN EUROPE (ISE)***

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

**GLUCOLIPOTOXICIDAD, RESISTENCIA
A LA ACCIÓN DE LA INSULINA Y DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

***GLUCOLIPOTOXICITY, RESISTANCE
TO THE ACTION OF INSULIN AND TYPE 2
DIABETES MELLITUS***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Actualmente la diabetes mellitus (DM) constituye un enorme problema sanitario con valores de morbilidad, prevalencia y costes económicos extraordinariamente elevados, especialmente debidos a la DM tipo 2. Estos hechos han estimulado la investigación científica sobre los procesos de glucolipototoxicidad y resistencia a la acción de la insulina y su importancia en el desarrollo de la DM tipo 2. Tanto la hiperglucemia como la hiperlipidemia son alteraciones bioquímicas destacadas de la DM que ejercen efectos tóxicos. La hiperglucemia crónica contribuye a las complicaciones micro y macrovasculares de la DM a través de las etapas de glucoadaptación, glucotoxicidad y glucoapoptosis, en las que las alteraciones de la vía de las hexosaminas, glicación de proteínas clave en las acciones de la insulina y estrés oxidativo de la célula β produce disminución de la síntesis y secreción de insulina junto con resistencia a esta hormona. También el proceso lipotóxico viene precedido por un período de adaptación caracterizado por la inducción de programas génicos encaminados a eliminar el exceso de metabolitos lipídicos mediante la activación de las rutas lipolíticas e inhibición de la lipogénesis. No obstante la persistencia de la hiperlipidemia conduce a la lipotoxicidad con elevación de radicales libres y menor expresión del gen de la insulina; un período de tiempo más prolongado de lipotoxicidad nos llevará a la lipoapoptosis, en la que las ceramidas y el óxido nítrico juegan un papel importante. El concepto de glucolipototoxicidad fue propuesto por Prentki y Corkey, en un afán de explicar las alteraciones metabólicas presentes en la DM tipo 2 asociada a obesidad tales como aumento de la grasa abdominal, resistencia a la insulina y secreción anormal

de esta hormona. Se sabe que la resistencia a la insulina es un factor predisponente en el desarrollo de la DM tipo 2, hasta el punto que ella se manifiesta de 10 a 20 años antes del inicio de la DM y es un buen predictor para el desarrollo de esta entidad nosológica. De acuerdo con ello un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la resistencia a la acción de la insulina será de gran utilidad para el tratamiento futuro de los pacientes con DM tipo 2, la cual es considerada como una de las grandes epidemias del siglo XXI.

Abstract

At present the diabetes mellitus (DM) constitutes a tremendous sanitary problem with values of morbidity, prevalence and economical costs highly elevated, mainly because type 2 DM. These facts have stimulated the scientific research on the processes of glucolipototoxicity and of insulin resistance and their contribution to the development of type 2 DM. Both hyperglycemia and hyperlipidemia are important biochemical alterations in the DM that produce toxic effects. Chronic hyperglycemia predisposes to the micro and macrovascular complications of DM through the glucoadaptation, glucotoxicity and glucoapoptosis steps, in which the alterations of the hexosamine pathway, glycation of key proteins on the insulin action cascade and oxidative stress of β -cells produce a decrease in the synthesis and secretion of insulin together with resistance to this hormone. Also, the lipotoxic process is preceded by a lipoadaptation period characterized by the induction of genic programs directed to eliminate the excess of lipid metabolites through the activation of lipolytic routes and inhibition of lipogenesis. Nevertheless the persistence of hyperlipidemia produced a lipotoxicity facilitates the apparition of lipoapoptosis in which ceramides and nitric oxide play a role. Glucolipototoxicity concept was proposed by Prentki and Corkey in order to explain the metabolic alterations present in type 2 DM associated to obesity, such as increased abdominal fat, insulin resistance and abnormal insulin secretion. It is known that insulin resistance play an important role in the development of type 2 DM, until the point that it is already present 10 to 20 years before type 2 DM starts and it is a good predictor of this nosologic entity. Accordingly, a better knowledge of the mechanisms implied on insulin resistance may be very useful for the future treatment of patients with type 2 DM, which is considered as one of the great epidemics of the XXI century.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la diabetes mellitus (DM) constituye una enorme carga sanitaria, económica y social, con índices de morbilidad, prevalencia, incidencia y costes económicos extraordinariamente elevados, especialmente a expensas de la DM tipo 2 (DM2). En España, la prevalencia de la DM1 varía entre el 0,08 y el 0,2%, mientras que en la DM2 oscila entre el 4,87 y 18,7% de la población, con una tendencia alcista muy significativa que incluye a niños y adolescentes.

En cuanto a la incidencia anual de la DM1 se estima entre 10 y 17 nuevos casos por cada 100.000 personas, y de 146 a 820 nuevos casos por 100.000 personas para DM2. Los costes económicos de la DM1 van de 1.262 a 3.311 •/paciente/año, y los de la DM2 oscilan entre 381 y 2.560 •/paciente/año (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2002 existían en el mundo por cada 100.000 habitantes, unas 3.000 personas con DM y se producían 190 nuevos casos al año. Las previsiones de la OMS para el año 2030 son 366 millones de diabéticos en todo el mundo. La mayoría de ellos serán DM2; esta afección alcanzará dimensiones de auténtica epidemia en los países desarrollados. Este aumento significativo se atribuye al crecimiento y envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de la obesidad, la falta de ejercicio y la urbanización. La DM es la primera causa de enfermedad cardiovascular, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones en los miembros inferiores.

Todo lo anteriormente descrito ha estimulado considerablemente la investigación, pero la magnitud del problema se escapa de los temas meramente científicos para alcanzar aspectos sanitarios y sociales de gran calado dentro de procesos conocidos como de modernización o «coca-colonización». No obstante en los últimos años el esfuerzo de cientos de científicos ha hecho posible la descripción de los fenómenos de glucolipototoxicidad y resistencia a la acción de insulina y de su importancia en el desarrollo de la diabetes tipo 2, lo cual ha permitido adquirir un mejor conocimiento de estas entidades nosológicas que abre nuevos caminos para su tratamiento futuro.

FUENTES Y DISPONIBILIDAD DE NUTRIENTES EN SITUACIONES DE NORMALIDAD Y FISIOPATOLÓGICAS

Las necesidades energéticas de las células de nuestros tejidos son constantes, aunque la adquisición de los nutrientes exógenos presentes en los alimentos se adquieren de forma discontinua. Por ello nuestro organismo resuelve esta situación mediante la utilización de nutrientes endógenos almacenados en forma de glucógeno, triacilglicéridos y proteínas, a través de los procesos de glicogenolisis, gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis en procesos regulados por los efectos antagónicos de las hormonas pancreáticas, insulina y glucagón. Durante el período post-prandial y como consecuencia de la

ingesta de alimentos se elevan las concentraciones circulantes de glucosa y aminoácidos, que son estimulantes fisiológicos de la secreción de insulina mientras que la hiperglucemia reduce al liberación de glucagón. En otras palabras el aumento del cociente insulina/glucagón favorece los procesos anabólicos que potencian el almacenamiento de energía en forma de glucógeno, triacilglicéridos y proteínas, que podrán ser utilizados en períodos de carencia o ayuno. Durante esta situación desciende la glucemia que es un estimulante de la secreción de glucagón, a la vez que disminuye la insulina, con lo que el descenso del cociente insulina/glucagón facilita los procesos catabólicos con la génesis de nutrientes endógenos mediante la activación de la glicogenolisis, gluconeogénesis, lipólisis y proteolisis. Por estos mecanismos nuestro organismo mantiene la disponibilidad de nutrientes de forma continuada, bien de origen exógeno con los presentes en los alimentos o bien de fuente endógena liberándolos desde nuestros órganos de reserva (2).

Con estos procedimientos el cerebro mantiene de forma ininterrumpida la llegada de 6 g. de glucosa por hora a lo largo de toda la vida y los demás tejidos reciben nutrientes en una cantidad que oscila según las diferentes situaciones fisiopatológicas. En condiciones normales el hígado produce 10 g de glucosa por hora, de los cuales 6 g son para el metabolismo cerebral y los cuatro restantes para tejidos como el muscular, hepático, adiposo y otros. En situaciones de ayuno fisiológico la producción de glucosa y de cuerpos cetónicos es superior, aunque las necesidades cerebrales de glucosa permanecen constantes. También en el ejercicio físico intenso las necesidades de glucosa en cerebro son las mismas que en las otras situaciones, pero la liberación de catecolaminas potencia la secreción de glucagón, y disminuye la de insulina, que potencia la producción hepática de glucosa hasta 46 g por el hígado. De ellos 40 g son consumidos por el músculo y el resto por el cerebro.

En la diabetes mellitus la falta de secreción o acción biológica de insulina hace que el cociente insulina/glucagón sea bajo y estén potenciadas la glicogenolisis, gluconeogénesis, lipólisis, proteolisis y formación de cuerpos cetónicos (3). Como consecuencia de ello se produce una hiperglucemia característica de este síndrome, y que mantenida crónicamente produce alteraciones metabólicas que se encuentran dentro de lo que conocemos como glucotoxicidad.

GLUCOTOXICIDAD

La hiperglucemia y la hiperlipidemia son las alteraciones bioquímicas más destacadas en la diabetes mellitus, y ambas pueden ejercer efectos tóxicos a nivel celular y orgánico. Se ha demostrado que la hiperglucemia crónica es la causa más importante de las complicaciones microvasculares de la diabetes manifestadas con la retinopatía, neuropatía y nefropatía (4), así como de forma menos directa de las complicaciones macrovasculares. También la hiperglucemia crónica modifica el normal funcionamiento de la célula β pancreática que produce una paulatina disminución de la síntesis y secreción de insulina, a la vez que produce una resistencia a la acción de esta hormona en los tejidos periféricos. Estas alteraciones metabólicas producidas por la hiperglucemia ha dado fuerza al concepto de glucotoxicidad, fenómeno que contribuye significativamente en el desarrollo de las complicaciones tisulares de la diabetes.

Los efectos crónicos de la hiperglucemia que producen resistencia a la acción de la insulina, incluyen tanto estudios *in vitro* con cultivos celulares como aquellos realizados *in vivo* en animales y humanos. Los resultados obtenidos permiten afirmar que la resistencia a la insulina ocurre por disminución de la utilización de la glucosa en el músculo esquelético, mediante la afectación del transporte de glucosa por transportadores del tipo GLUT-4 o por la fosforilación de la glucosa realizada por la hexoquinasa II. En cuanto a los mecanismos moleculares implicados en estos procesos parecen estar relacionados con la síntesis de hexosaminas (5) y la formación aumentada de diacilglicerol y la activación de ciertas proteínas quinasas (6) tipo C (PKC). Se cree que la vía de las hexosaminas actuaría como un sensor que detecta el aumento del aporte basal de glucosa provocado por la hiperglucemia, respondiendo con un mecanismo de retroalimentación negativo que disminuiría la captación de glucosa y con ello la aparición de la resistencia a la insulina. La importancia de esta vía reside en que está presente en los tejidos sensibles a la insulina, tales como tejido adiposo, músculo esquelético, corazón e hígado, en los que se activaría por la hiperglucemia crónica. Como consecuencia de ello la producción intratisular de UDPN-N-acetilglucosamina facilitaría la O-glicosilación de proteínas involucradas en la señalización de la insulina, con lo que disminuiría la actividad de esta hormona. Entre las proteínas que pueden sufrir esta glucosilación se encuentran los IRS-1 e IRS-2, el GLUT-4 y la PI-3-quinasa.

Por otra parte, la síntesis de diacilglicerol en respuesta a la hiperglucemia requiere la formación de glicerol-3-fosfato y de acil-graso CoA de cadena larga. En los trabajos realizados en ratas tratadas crónicamente con glucosa se ha encontrado la acumulación de triacilglicéridos, malonil CoA y acil CoA de cadena larga en hígado y músculo esquelético, lo cual se correlaciona con una disminución de la actividad proteín-quinasa activada por AMP (AMPK) y con una activación crónica de PKC. En este punto conviene recordar la relación existente entre el contenido muscular de triacilglicérols y la activación de la PKC con la resistencia a la acción de la insulina.

Asimismo la hiperglucemia crónica reduce la secreción de insulina dependiente de glucosa, así como la expresión del gen que codifica para esta hormona. El mecanismo molecular por el que esto ocurre parece que está relacionado con la generación de estrés oxidativo crónico (7). Ello es particularmente crítico porque las células β tienen una cantidad reducida de enzimas antioxidantes, y ante una hiperglucemia crónica pueden llegar a una situación de muerte celular por apoptosis.

El proceso inducido por la hiperglucemia crónica tiene distintas etapas desde la glucoadaptación, a la glucotoxicidad y finalmente la glucoapoptosis. Durante la glucoadaptación se produce la activación de programas genéticos que conducen al aumento de la secreción de insulina y de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. Si la hiperglucemia persiste, el proceso evoluciona hacia la glucotoxicidad donde la célula no es capaz de recuperar las funciones perdidas. La última fase se caracteriza por la activación de los programas de suicidio celular o glucoapoptosis, a los que también contribuye procesos de desequilibrio oxidativo y de lipotoxicidad.

LIPOTOXICIDAD

Al igual que ocurre con la hiperglucemia, el proceso lipotóxico viene precedido por un período de lipoadaptación, fundamentado por la inducción de programas genéticos encaminados a eliminar el exceso de metabolitos lipídicos. De esta forma se induce la expresión del gen de la enzima carnitina palmitoil I transferasa (CPT-I), clave en la β -oxidación mitocondrial (8), y la acil-CoA oxidasa (ACO), enzima limitante en la β -oxidación peroxisomal, a la vez que se induce el gen que codifica la UCP-2 para desacoplar la producción mitocondrial de ATP,

y disminuye la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y con ella la síntesis de malonil-CoA (9). Todas estas acciones van encaminadas a detoxificar el exceso de lípidos mediante la activación de las rutas lipolíticas y la inhibición de la lipogénesis. No obstante la cronicidad de la hiperlipidemia resulta nociva para la célula, por la producción de radicales libres por la mitocondria, que en las células β por su baja concentración de enzimas antioxidantes, favorece la aparición de un desequilibrio oxidativo. Todas estas alteraciones nos llevan a la lipotoxicidad caracterizada por una apertura permanente del canal de potasio dependiente de ATP, escasa producción de ATP debido a la inducción de la UCP-2, y una menor expresión del gen de la insulina. En este punto conviene resaltar que los ácidos grasos saturados son los que realmente tienen un efecto lipotóxico, mientras que los monoinsaturados poseen un efecto protector.

Si la hiperlipidemia persiste se entra en un proceso de disfunción mitocondrial, en la que cualquier ácido graso es igualmente tóxico (10). En esta etapa final de lipoapoptosis se ha propuesto que las ceramidas y el óxido nítrico participan activamente para generar el suicidio celular. Bajo esta situación, proteínas de la mitocondria como el citocromo C y el factor inductor de la apoptosis son liberadas (10), y la superficie de la mitocondria se enriquece con proteínas proapoptóticas como Bax. Con ello se activan las caspasas, fragmentación del ADN y desencadenamiento de la apoptosis.

GLUCOLIPOTOXICIDAD

Este concepto procede de la hipótesis presentada por Prentki y Corkey en 1996 (11), en un afán por explicar las alteraciones metabólicas presentes en la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad, tales como aumento de la grasa abdominal, resistencia a la acción de la insulina y secreción anormal de insulina. La glucolipotoxicidad es responsable de las alteraciones metabólicas que se presentan en los tejidos periféricos y las células β pancreáticas de los diabéticos tipo 2. Se cree que la enzima acetil-CoA carboxilasa que puede ser fosforilada e inactivada por la AMPK y que es responsable de la síntesis de malonil-CoA, y otra enzima la carnitina palmitil transferasa 1, que es inhibida alostéricamente por malonil-CoA y facilita el transporte de acil-graso CoA de cadena larga al interior de la mitocondria para su β -oxidación, actúa como sensores titulares con capacidad para inte-

grar los flujos de energía procedentes del catabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos libres. De esta forma se bloquea la β -oxidación de estos últimos y se promueve su conversión en lípidos complejos (12, 13). Ante la hiperglucemia y la hiperlipidemia presentes en los diabéticos tipo 2, se produce la conversión de los ácidos grasos en acil-graso CoA, diacil y triacil-gliceroles y otros lípidos complejos como la ceramida. Estos compuestos a su vez promoverán la resistencia a la acción de la insulina en músculo esquelético e hígado y la reducción de la síntesis y secreción de esta hormona en las células β pancreáticas.

Actualmente se trata de determinar los programas de expresión de genes que son activados o reprimidos bajo condiciones de glucotoxicidad. A partir de esa información se podrían diseñar estrategias moleculares con utilidad terapéutica para la diabetes tipo 2.

RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

La insulina tiene efectos biológicos en muchas células y tejidos de nuestro organismo, pero el control de la homeostasis de los sustratos oxidativos, lo lleva a cabo fundamentalmente en hígado, músculo y tejido adiposo. La resistencia a la acción de la insulina se asocia a una serie de entidades que incluyen a la diabetes tipo 2, obesidad (14), hipertensión y síndrome metabólico. Otros factores ambientales juegan un papel crítico en la resistencia a la insulina de los tejidos periféricos, tales como la inactividad, ingesta de dietas hipercalóricas, envejecimiento y la expresión de diabetógenos.

Parece claro que la resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2, lo cual está basado en que la resistencia a la insulina aparece de diez a veinte años antes del desarrollo de la diabetes tipo 2, que está presente en estos pacientes diabéticos y es un buen predictor de que una persona desarrollará en el futuro ese tipo de diabetes.

El término resistencia a la insulina en humanos se utiliza para identificar la alteración de la utilización de la glucosa estimulada por la insulina, que se puede evaluar mediante la técnica del anclaje euglicémico – hiperinsulinémico. Un incremento de los ácidos grasos es característico de los estados de resistencia a la insulina (15), como la obesidad y la diabetes tipo 2. También se ha observado una relación inversa entre la sensibilidad a la insulina y la concentración de áci-

dos grasos en el plasma sanguíneo, lo cual apoya la hipótesis de que las alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos contribuye a la resistencia a la insulina de los diabéticos tipo 2. Asimismo en estudios realizados con biopsias de músculo y por espectroscopia de resonancia magnética nuclear, se ha demostrado que existe una gran acumulación intracelular de triglicéridos en personas con resistencia a la insulina (16). Ello se debe a defectos en las rutas implicadas en la oxidación de los ácidos grasos, que hemos analizado con anterioridad. La pérdida de peso por restricción calórica mejora la sensibilidad a la insulina que se acompaña con una reducción en el contenido muscular de triglicéridos.

Por otra parte, se acepta que los adipocitos localizados en el tejido adiposo visceral son relativamente resistentes a la acción antilipolítica de la insulina y por ello liberan grandes cantidades de ácidos grasos libres, especialmente en los diabéticos pobremente controlados. Ante estas alteraciones metabólicas el organismo pone en marcha un mecanismo compensatorio aumentando la secreción de insulina, con objeto de realizar una adaptación a la nueva situación. Si al cabo del tiempo esto no es suficiente se manifiesta una disminución de la secreción de insulina e intolerancia a la glucosa, con aumentos de la neoglucogénesis hepática. Todo ello lleva finalmente a la instauración de la diabetes tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. RUIZ-RAMOS, M.; ESCOLAR-PUJOLAR, A.; MAYORAL-SÁNCHEZ, E.; CORRAL-SAN LAUREANO, F.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, I. (2006): «La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades». *Gaceta Sanitaria* 20(1): 15-24.
2. UNGER, R.H. (1981): «The milieu interieur and the islets of Langerhans». *Diabetologia* 20: 1-11.
3. UNGER, R.H.; ORCI, L. (1981): «Glucagon and the β -cell. Physiology and Pathophysiology (First of two parts)». *New Engl J Med* 304(25): 1518-1524.
4. THE UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP (1998): «Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complication to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)». *Lancet* 352: 837-852.
5. MARSHALL, S.; BACOTE, V.; TRASINGER, R.R. (1991): «Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance». *J Biol Chem* 266: 4706-4712.

6. FARESE, R.V.; SAJAN, M.P.; STANDAERT, M.L. (2005): «Atypical protein kinase C in insulin action and insulin resistance». *Biochem Soc Trans* 33: 350-353.
7. ROBERTSON, R.P. (2004): «Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes». *J Biol Chem* 279: 42351-42354.
8. ASSIMACOPOULOS-JEANNET, F.; THUMELIN, S.; ROCHE, E.; ESSER, V.; MCGARRY, J.D.; PRENTKI, M. (1997): «Fatty acids rapidly induce the carnitine palmitoyltransferase I gene in the pancreatic beta-cell line INS-1». *J Biol Chem* 272: 1659-1664.
9. LAMELISE, N.; MUZZIN, P.; PRENTKI, M.; ASSIMACOPOULOS-JEANNET, F. (2001): «Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion?». *Diabetes* 50: 803-809.
10. MAESTRE, I.; JORDAN, J.; CALVO, S.; REIG, J.A.; CEÑA, V.; SORIA, B.; PRENTKI, M.; ROCHE, E. (2003): «Mitochondrial dysfunction is involved in apoptosis induced by serum withdrawal and fatty acids in the beta-cell INS-1». *Endocrinology* 144: 335-345.
11. PRENTKI, M.; CORKEY, B.E. (1996): «Are the beta-cell signalling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM?». *Diabetes* 45: 273-283.
12. POITOUT, V.; ROBERTSON, R.P. (2002): «Secondary β -cell Failure in type 2 diabetes: A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity». *Endocrinology* 143: 339-342.
13. PRENTKI, M.; JOLY, E.; EL-ASSAD, W.; RODUIT, R. (2002): «Malonyl-CoA signalling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: Role β -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes». *Diabetes* 51(3): S405-S413.
14. KOPELMAN, O.G. (2000): «Obesity as a medical problem». *Nature* 404: 635-643.
15. BERGMAN, R.N.; ADER, M. (2000): «Free fatty acids and the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus». *Trends Endocrinol Metab* 9: 351-356.
16. KELLY, D.E.; GOODPASTER, B.H. (2001): «Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance». *Diabetes Care* 24: 933-941.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SÁNCHEZ GARCÍA

Quiero felicitarle, Prof. Blázquez, por su clara, magnífica, extensa y bien documentada comunicación. Me ha llamado la atención que en el mundo en que estamos viviendo hay un rápido progreso tecnológico impresionante en los últimos treinta años y en los próximos veinticinco mucho más. En la primera diapositiva ha presentado una situación cataclísmica para el porvenir de la humanidad, porque va a tener una gran cantidad de individuos diabéticos, ciegos, con alteraciones renales, con alteraciones cardiovasculares, nerviosas...

Me pregunto si la farmacogenética o la farmacogenómica o las disciplinas que en el futuro se puedan desarrollar no van a poder evitar todo este tipo de problemas que se están planteando muy elegantemente cara al futuro. Un cambio genético, si es que se puede, probablemente lo podría resolver. ¿Cabría la posibilidad como predicción de que las células madre pueden resolver el tema de la diabetes en un futuro muy próximo?

**FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA EN
LA UNIÓN EUROPEA: EL CONSEJO EUROPEO DE
INVESTIGACIÓN (ERC) Y LA INICIATIVA EUROPEA
POR LA CIENCIA (ISE)**

***PROMOTION OF BASIC RESEARCH IN THE
EUROPEAN UNION: THE EUROPEAN RESEARCH
COUNCIL (ERC) AND THE INITIATIVE POR SCIENCE
IN EUROPE (ISE)***

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

Resumen

Europa tiene hoy una función de faro y de vigía que no podrá cumplir si sigue rezagada en investigación científica y en la aplicación del conocimiento. La «deslocalización de talentos» hacia el oeste es mucho más preocupante que la de la producción hacia el este. Desde el 1º de enero de 2007, el ERC, con una asignación anual de 1.500 millones de Euros, constituye una etapa de gran importancia para mejorar la situación. El ISE, que representa a la comunidad científica europea, la consolidará.

Abstract

Europe has today a function of intellectual guidance and watch tower that will be unable to accomplish if remains far of the forefront in scientific research and application of knowledge. The «delocalization of talents» towards the west is much worst than that of production towards the east. From January 1st 2007, the ERC, with an annual budget of 1.5 billion Euros, represents an important step to improve the situation. The ISE, representing the European scientific community, will further enhance it.

En la reunión del 2 de noviembre de 2004 me cupo el honor de exponer ante esta Real Corporación amplia información sobre «Ciencia y desarrollo económico». Presenté los puntos más sobresalientes de las actividades para el fomento de la investigación básica en la UE, en cumplimiento de las decisiones adoptadas en la Cumbre de Lisboa del año 2000 para procurar que «en el año 2010 Europa sea líder mundial de la economía basada en el conocimiento».

Para ello era necesario enmendar muchas tendencias y actitudes de quienes desoían las reiteradas recomendaciones que formulaba la comunidad científica basada en análisis económicos rigurosos. Expliqué la constitución del grupo de expertos para estudiar y proponer en su caso la creación de un Consejo Europeo de Investigación (ERC) y las líneas fundamentales del Informe que entregué, como Presidente de dicho grupo, al Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación de Dinamarca el día 15 de diciembre de 2003, un año después, como se había convenido al recibir el encargo de su elaboración.

En mi exposición me refería a la importancia que podía tener la puesta en práctica de las conclusiones del Informe, tanto por el incremento de la contribución europea al acervo global del conocimiento como para la definición de prioridades y de las responsabilidades que deberían asumir en la UE desde un punto de vista institucional, financiero y de aplicación de los saberes. Y es que para alcanzar el objetivo de notoriedad mundial que se pretendía en Lisboa, no sólo debían incrementarse los medios sino, sobre todo, modificarse muchos procedimientos (especialmente el prematuro acceso a funciones vitales en las universidades y corporaciones científicas).

También indicaba que era indispensable que la interacción ciencia-sociedad fuera muy activa y que la ciencia se dirigiera fundamentalmente, como manifestara el profesor Hans Krebs, premio Nobel de Fisiología y Medicina, a «evitar o mitigar el sufrimiento humano». Y al bienestar del conjunto de la humanidad, haciendo frente a los grandes desafíos nutritivos, energéticos y medioambientales que caracterizan estos inicios de siglo y de milenio, con tantas asimetrías, brechas, confusiones y turbulencias de toda índole. Se trata, en síntesis, de transitar desde una cultura de imposición, de fuerza, de violencia, a una cultura de la palabra, del diálogo, de la compasión, de la comprensión, de la igual dignidad.

Voy a presentarles hoy cuál está siendo el desarrollo de aquel objetivo y de las medidas aconsejadas en el informe para la creación del Consejo Europeo de Investigación. Considero que las etapas ya cum-

plidas y las que se avecinan así como los esfuerzos que se están llevando a cabo para que la Comunidad Científica Europea se convierta en un interlocutor influyente en la definición de políticas, estrategias y actividades previstas en el Informe, son cuestiones de considerable interés científico y académico.

Se trata, en síntesis, de lo siguiente: si se obtuvo un éxito tan importante como infrecuente en el caso de la creación del Consejo Europeo de Investigación y en su dotación presupuestaria por parte de la Unión Europea, se debió sin duda a que, en un momento dado, logramos representar a toda la Comunidad Científica de la Unión. ¿Porqué no conservar esta capacidad de acción conjunta cara al futuro? En esto consiste la ISE (Iniciativa para la Ciencia en Europa) de la que hoy deseo hablarles especialmente.

Desde hace muchos años, Europa es consciente de la necesidad de incrementar su esfuerzo en I+D+i. En 1985, los países de la CEE manifestaban unánimemente que el desarrollo científico y tecnológico era decisivo para el progreso económico de los países que en aquel momento integraban la Comunidad, y se van poniendo en marcha varios programas para el progreso de la investigación, especialmente relativos a becas pre y post-doctorales. En efecto, desde 1987, el programa de becas Erasmus es uno de los más importantes para favorecer las actividades europeas de las instituciones de enseñanza superior y promover la movilidad de profesores y estudiantes universitarios. En 20 años, el programa se ha consolidado y ha alcanzado, en el curso 2006-2007, 23 mil estudiantes, más de la mitad mujeres, cuando en 1987 se empezó con 240 beneficiarios. España es el segundo país en enviar estudiantes, después de Alemania, pero el primero en recibirlos: 26.625 en el curso pasado. Las inversiones en I+D (en miles de millones de \$) durante el período de 1981 a 2006, ponen de manifiesto el liderazgo de los Estados Unidos, seguidos por la UE, Japón... y, más recientemente, de China.

Coincidiendo con la presentación del Informe sobre el Consejo de Investigación Europeo, el Instituto Europeo de Medicina eleva un Informe al Parlamento Europeo el 4 de diciembre de 2003, con las medidas que considera deben adoptarse para asegurar la atención sanitaria en la Europa de principios del siglo XXI.

Ya en octubre de 2002, son los daneses –los mismos que en 1995, con ocasión del quincuagésimo aniversario de las Naciones Unidas habían promovido la primera Cumbre Mundial sobre Desarrollo Social–, quienes organizan en Copenhague, los días 7-8 de octubre de ese



FIGURA 1.



FIGURA 2.

año, la conferencia «Hacia un área de investigación europea –¿Necesitamos un Consejo de Investigación Europeo?» (Fig. 1). La pregunta recibe una respuesta afirmativa mayoritaria, casi unánime, ya que se cierne sobre todos los reunidos la amenaza de un éxodo de talentos todavía incrementado.

Era necesario, por parte de la Comunidad Científica Europea hacerse oír ¿Cómo se lograría este propósito en el inmenso espacio de la Unión? Yendo juntos. Siendo muchos.

En la portada del Informe sobre el Consejo de Investigación Europeo publicado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Dinamarca se lee: «Una piedra angular en el área de investigación europea» (Fig. 2). Este Informe –y esta es seguramente una de las claves del éxito alcanzado- tiene solamente 3 páginas. Vienen después algunos anexos, pero lo esencial se contiene en este resumen inicial en el que, después de indicar que la Unión Europea ha identificado la necesidad de reforzar su competitividad y llegar a ser líder de la economía basada en el conocimiento, debe establecer un fondo europeo para la investigación de excelencia en todas las disciplinas. Se creará un Consejo Europeo de Investigación para administrar el fondo. La financiación de la investigación básica debe extenderse a to-

das las disciplinas, a todos los campos de la ciencia sin excepción. Para alcanzar los objetivos de la Cumbre de Lisboa, el Consejo Europeo de Investigación deberá disponer durante los 3-5 primeros años de una cantidad de 2.000 millones de euros.

Se refieren a continuación las perspectivas operacionales, procedimientos contables, infraestructuras, y aspectos institucionales...

En mayo de 2004, la Royal Society de Inglaterra expresa, con comentarios en general muy favorables, su adhesión a las propuestas del Informe. También el EIROForum, integrado por las 7 organizaciones intergubernamentales europeas en ciencia que son responsables de los laboratorios e infraestructuras de mayor volumen [CERN (1), EFDA (2), EMBL (3)...] se unen a las recomendaciones del ERCEG.

En Bruselas, en el documento de la Comisión de 10 de febrero de 2004 dirigido al Consejo y al Parlamento Europeo («Building our common future») se incluyen dos capítulos muy importantes sobre «competitividad para el crecimiento y el empleo: necesidad de poner en práctica los acuerdos de Lisboa» y «la UE como interlocutor global».

También el EURAB –European Research Advisory Board– de universidades, publica en abril de 2004 «La Europa del conocimiento 2020», en la que se establecen perspectivas y escenarios de futuro, según los apoyos que se presten desde ahora para fomentar aportaciones al conocimiento, sus aplicaciones y, en particular, evitar la deslocalización de personas muy capacitadas hacia los Estados Unidos.

El 5 de enero del año 2005, el Parlamento europeo hace público el Informe de su Comité de Industria, Investigación y Energía, adoptado en la sesión de 26 de noviembre de 2004, por el que se somete al pleno del Parlamento una Moción sobre ciencia y tecnología –«Normas para el apoyo a la investigación científica»–, que recomienda la aprobación del Consejo Europeo de Investigación y las previsiones presupuestarias correspondientes.

La primera reunión de la Asamblea de ISE tuvo lugar en Lisboa el 4 de junio de 2005. 30 organizaciones europeas estuvieron representadas: se trató del papel que podría jugar el Consejo Europeo de Investigación en todas las disciplinas, basado en un solo criterio: la calidad. Se estableció una estrategia mediática destinada a favorecer la aprobación del ERC por la Comisión y el Parlamento Europeo y de su presupuesto para el séptimo programa marco (2007-2013).

(1) Centre Européen de Recherche Nucléaire.

(2) European Fusion Development Agreement.

(3) European Molecular Biology Laboratory.

En junio del mismo año se publica el Informe Final del «Comité de Identificación del ERC», presidido por el Chanceller de las Universidades de Oxford y Newcastle, Lord Patten of Barnes, para la designación de los candidatos al Consejo Científico del ERC. El 18 de julio la Comisión Europea anuncia los nombres de los 22 «eminentes» mujeres y hombres que serán los miembros fundadores del Consejo Científico. Se encuentran entre ellos los españoles Prof. Manuel Castells y Dr. Oscar Marín Parra.

El Prof. Fotis Kafatos, de Grecia, con toda la experiencia adquirida en la EMBO, será el primer presidente de dicho Consejo por un período de 4 años.

Se designa secretario general, que debe asegurar una buena cooperación entre Consejo Científico y el Comisariado de la UE, al Prof. Ernst-Ludwig Winnacker, por dos años y medio que será sustituido al término de su mandato por el profesor español Andreu Mas-Colell.

El día 2 de febrero del año 2007 una vez las previsiones presupuestarias figuran ya en el séptimo programa marco, se establece formalmente el Consejo Europeo de Investigación por un período de 4 años y, en un amplio comunicado, se refieren los pasos ya realizados y el plan de acción.

En Berlín, el 27 de febrero de 2007, tuvo lugar bajo la presidencia de la Canciller Ángela Merkel el «lanzamiento» del Consejo Europeo de Investigación.

Las conclusiones del ERCEG y del Consejo Científico en su reunión de octubre de 2006, se van convirtiendo en realidad. Las previsiones del Consejo Científico para el año 2007 se ponen en práctica...

Es de destacar la publicación realizada en *Nature* (24/05/07) sobre las infraestructuras de investigación que están dotando progresivamente a Europa de un equipamiento adecuado para situarse en posiciones de vanguardia. Se pone de manifiesto la importancia que puede alcanzar el Consejo Eu-

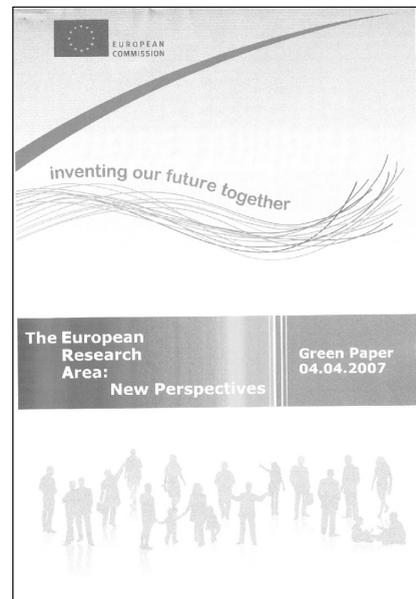


FIGURA 3

ropeo de Investigación para proporcionar la aceleración que cada vez es más urgente en la I+D+i en Europa.

Es la misma Comisión Europea la que, en el mes de abril de este año, de 2007, publica para su discusión el *libro verde* de la ERA: «nuevas perspectivas», que lleva por título: «Inventando el futuro juntos» (Fig. 3). Este es el documento que se está discutiendo hoy mismo en la Conferencia de Lisboa sobre Ciencia y Tecnología, de la que yo me he ausentado unas horas.

Mejor aplicación del conocimiento; mayor número de patentes, trabajado con las empresas para ser capaces de incrementar el magro porcentaje de aplicaciones de la ciencia que hoy caracterizan a Europa, con la excepción de Alemania y del Reino Unido. «Quienes hayan obstaculizado la creación de una política de patentes eficaz no sólo están perjudicando a Europa, sino también a sí mismos», declara el Comisario Europeo de Investigación Janez Potocnik. Es necesario impulsar, como reclama el Foro sobre el futuro de la propiedad intelectual, la patente comunitaria.

La Liga de las Universidades Investigadoras de Europa (LERU) acaba de publicar un informe titulado «El futuro del área europea de investigación», como contribución al debate de la Comisión europea sobre este tema (*Libro Verde*). Aborda los aspectos financieros (fondos de la Unión Europea en relación a los fondos nacionales); la naturaleza de la colaboración y el papel de las instituciones; y los proyectos que podrían ser prioritarios en la estrategia de la UE.

Deseo hacer hincapié en esta reciente e importante contribución de las universidades, porque de ellas depende en buena medida que todos los esfuerzos que estamos relatando lleguen a ser realmente efectivos.

En España, la COSCE (Confederación de Sociedades Científicas de España) publicó un informe (CRECE) en 2005, uno de cuyos capítulos era, precisamente, «Ciencia y Sociedad». Quiero destacar el capítulo dedicado a «Ciencia para la Sociedad: la responsabilidad social del científico». En efecto, Ciencia *para* la Sociedad es el lema de la Iniciativa Europea por la Ciencia (ISE). En mayo de 2004, el doctor Joan Guinovart promovió la creación de la COSCE con el fin de aunar a los científicos españoles y poder así influir en las decisiones políticas, económicas y sociales. 43 asociaciones de adhirieron en aquél momento, representando como mínimo a 20 mil investigadores españoles.

Otro capítulo de la publicación de «Acción CRECE» se refiere a «España en Europa», que tuve la satisfacción de coordinar, y que

destaca los aspectos más relevantes de la agenda que permitirá reforzar las contribuciones a la I+D+i y situarla al nivel que corresponde al crecimiento económico español en el contexto de la UE. En este informe figura la distribución de contratos por áreas de investigación y la necesidad, para evitar el éxodo de talentos, de potenciar las actividades consorciadas entre empresas y grupos de investigación, al tiempo que se simplifica la gestión de programas y proyectos.

Como antes indicaba, la ISE corre paralela a la creación del Consejo Europeo de Investigación, sabiamente impulsada por el Foro Europeo de Ciencias de la Vida (ELSF). La Comunidad Científica debe hallarse en contacto directo con los ciudadanos y con sus representantes parlamentarios y gobernantes. En temas como el cambio climático, la energía, el agua, la salud,... es progresivamente necesario contar con una voz que tenga el impacto imprescindible. «¿Quién, sino todos?», como en el verso de Miquel Martí i Pol que tanto me gusta repetir.

A este respecto, la portada de la revista *Newsweek* del 4 de julio de 2004 se halla ocupada por Craig Venter (Fig. 4). «Jugando a Dios»... «Nuevas formas de vida... que podrían cambiar el mundo». Se refiere sobre todo a la «bacteria sintética» con la que Venter considera que podrán producirse grandes cantidades de hidrógeno en un próximo futuro.

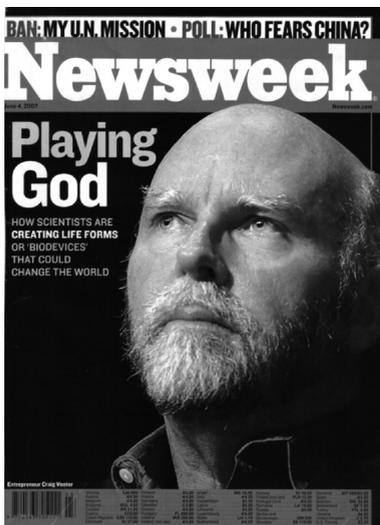


FIGURA 4

El pasado domingo día 7 de octubre ha tenido lugar en Lisboa la Asamblea General de la ISE que trató, además de su composición actual y funciones, los aspectos relacionados con esta cercanía progresiva de la ciencia con la sociedad, con las aspiraciones y expectativas de la gente, que tan importantes resultados pueden alcanzar. Y, desde ayer, como ya he indicado, se está celebrando en Lisboa la Conferencia de alto nivel sobre «El futuro de la ciencia y la tecnología en Europa» (Fig. 5), organizada por la presidencia de la Unión Europea. En Lisboa se celebró la Cumbre del año 2000 donde se decidió, con cierto optimis-

mo, que en 10 años Europa debería ser el líder mundial de la economía del conocimiento. Es, en consecuencia, importante y oportuno, que ahora, 7 años después, se dé un fuerte impulso a aquellos objetivos. Mañana, en la sesión de clausura, abordaré los temas antes mencionados, en representación de la ISE, haciendo especial hincapié en la necesidad apremiante de infraestructura.

¿Cuál es la situación de España en este momento? Tras las subidas del 30% en los dos últimos años, el presupuesto de I+D+i, con el previsto aumento del 17,4% para 2008, se cumplirá el objetivo de duplicar los fondos destinados a investigación y desarrollo en la anterior legislatura (en 2004, 2.904 m•; en 2008, 7.679 m•; total en los años 2005–2008, 22.777 m•.) De este presupuesto, las mayores partidas se refieren a investigación básica (Ministerio de Educación y Ciencia), por un valor de 2.580 m•; investigación y desarrollo tecnológico industrial (Ministerio de Industria), 2.552 m•, etc. La inversión en investigación militar, que se presenta aparte, es de 1.660 m•, con un crecimiento para 2008 de sólo el 4,9%. La investigación sanitaria, con 417 m• destaca entre todos los otros departamentos. Se proyecta superar en 2011 el 2,18% del PIB, con lo cual se alcanzaría la media actual europea. La contribución empresarial sigue siendo, como reflejan los informes anuales de COTEC, considerablemente más reducida de lo deseable y esperado.

El Comisario de Ciencia e Investigación ha declarado recientemente que proyecta llegar en 2010 al 2,6% del PIB (en 2005 se aproximó al 2%, frente al 2,67% de los Estados Unidos y el 3,17% de Japón).

Todo parece indicar que, por fin, tanto a escala española como europea, la comunidad científica está promoviendo la voluntad política de afrontar los grandes retos de nuestro tiempo con el arma más poderosa, la que constituye una gran esperanza a escala planetaria: la capacidad de reflexionar, de descubrir, de inventar que caracteriza a la condición humana.



FIGURA 5.

INTERVENCIÓN DEL PROF. RUBIA VILA

Quiero agradecer la interesante conferencia del Prof. Mayor Zaragoza. Yo no participo tanto del optimismo que nos lleva a decir que Europa puede ser líder mundial en conocimiento en el año 2010. Recuerdo a un amigo que pertenece al Consejo de Energía Nuclear que me comentaba que había asistido a un Congreso Mundial de Economía en el sureste asiático y la palabra Europa ni se mencionó a lo largo de todo el congreso. Es decir, si extrapolamos las figuras que ha mostrado en las gráficas, el futuro está sin duda a ambos lados del Pacífico. Creo realmente que Europa cuenta poco; de origen europeo son la mayoría de los científicos que hay en Estados Unidos. Lo importante es el caldo de cultivo donde trabajan y no la capacidad de trabajo; está claro que los europeos tienen una gran capacidad de trabajo y de creación, pero el caldo de cultivo es lo más importante, y en ese tema América nos da muchas vueltas.

El crecimiento de China ya hemos visto que no solamente es de inversión; éste es un tema que me preocupa, porque el dinero es importante y los crecimientos y esfuerzos que ahora se hacen quizás un poco tarde en Europa para invertir en I+D+I puedan rendir frutos. El dinero es necesario pero no suficiente, hay otros factores que son muy importantes y que se han mencionado en su conferencia, como por ejemplo el carácter vitalicio de las personas que pertenecen a la universidad, cosa que en Estados Unidos no es así y en el Reino Unido tampoco. Europa viene arrastrando una serie de fallos desde hace muchos años y probablemente sea la causa del retraso científico nuestro.

¿No sería más importante corregir estos defectos de estructura que hacen que a pesar de los esfuerzos no rindamos como rinde Estados Unidos o Japón? Recuerdo que cuando en los años 70 estaba en la Universidad de Munich venían norteamericanos a evaluar el rendimiento de los institutos de nuestra universidad y siempre decían lo siguiente: los alemanes se caracterizan por una enorme inversión que no se traduce en un rendimiento científico suficiente, es decir, la relación *input-output* no era muy buena. Yo creo que eso es aplicable no solamente a Alemania, sino a nuestro país con más razones y a todo el resto de Europa también.

¿No sería más conveniente hacer hincapié en aquellos factores que impiden nuestro desarrollo?

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Hay que felicitar a los dos Académicos que han traído estas conferencias. El resultado es bien claro. Nos han hecho reflexionar, reflexión que debe ser permanente, continua y progresiva. Les doy las gracias a los dos por sus magníficas exposiciones llenas de esperanzas, así lo creemos, y lo que hay que hacer es trabajar. Todos debemos sacar múltiples enseñanzas de cuanto hemos oído.

Se levanta la sesión.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. ANTONIO FERNÁNDEZ DE MOLINA**

DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2007

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

INTERVENCIONES:

- Prof. Lucas Tomás
- Prof. Clavero Núñez
- Prof. Mora Teruel
- Prof. Durán Sacristán
- Prof. Jiménez Collado
- Prof. Schüller Pérez

Excmo. Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina
Excmas. Autoridades

Excmos. Señores Académicos

Querida María Esther, hijos y nietos del Prof. Fernández de Molina
Queridos amigos todos:

Nos reunimos hoy en este histórico anfiteatro para recordar y rendir un homenaje de cariño, respeto y admiración al Académico Numerario de esta Real Academia Nacional de Medicina, Profesor de Investigación del CSIC, Catedrático de Universidad y distinguido neurocientífico, Excmo. Sr. D. Antonio Fernández de Molina y Cañas. Agradezco a la Junta Directiva de la Real Academia y a la familia Fernández de Molina me hayan confiado esta delicada tarea.

* * *

Conocí a Antonio Fernández de Molina en la primavera de 1954, los dos nos presentábamos a unas plazas de Colaborador Científico del CSIC, plazas muy competidas que finalmente obtuvimos Alberto Sols, Antonio Fernández de Molina y yo mismo. La convivencia en la Residencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en la Calle Pinar nº 21, las vicisitudes y experiencias de aquellas semanas fundamentaron una amistad entre los tres que duró hasta el fallecimiento de ambos; de Alberto hace ya 18 años y de Antonio el mes de febrero pasado.

Después de una larga estancia en Londres el Prof. Fernández de Molina se incorporó a finales del año 1957 al Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC situado al final de la Calle Velásquez. Allí volví a encontrarlo, en uno de mis viajes a Madrid desde Salamanca, donde había obtenido ese año la Cátedra de Anatomía, y pude asistir puntualmente al entusiasmo, dedicación y eficacia que desarrolló el Prof. Fernández de Molina en la creación del Departamento de Biofísica, laboratorio puntero en aquel momento en medios y técnicas en la investigación neurofisiológica en España. El Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC lo integraron prestigiosos jóvenes investigadores seleccionados directamente por el Secretario General del CSIC Prof. Albareda. En palabras del propio Fernández de Molina en su discurso de ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina de 1991: «Aquel centro hizo posible el sueño de muchos investigadores científicos de trabajar en España. Allí, un reducido pero

brillante grupo de jóvenes investigadores, (...), logró un espléndido desarrollo de la investigación biológica. La presencia actual en nuestro país de varios grupos de investigadores biológicos repartidos entre las universidades y Consejo de Investigaciones se debe sin duda al gran empuje y pasión de aquel grupo de biológicas».

A partir de entonces nuestros encuentros, consensos y disensos fueron muy frecuentes; desde Salamanca, Granada y Pamplona en todos mis viajes a Madrid, que fueron muchos, visitaba el laboratorio de Antonio; cuando estuve en Madrid el encontrarnos fue siempre fácil. Pronto tuve el placer de conocer a María Esther a la que siempre mi mujer María Luisa tuvo gran simpatía y aprecio. También fui conociendo a sus colaboradores inmediatos, Bonnet, Ruiz Marcos, Valverde, Santacana, García Sánchez, etc. con alguno de los cuales, más fieles, he llegado a tener una profunda amistad.

Un encuentro importante ocurrió en 1966: El Secretario General del CSIC, Prof. Albareda nos convocó a una reunión a Alberto Sols, Antonio Fernández de Molina y Fernando Reinoso para la constitución bajo su presidencia, que nos advirtió que sería puramente nominal, toda la responsabilidad sería nuestra, del Comité Español de Selección de Becarios de los Institutos Nacionales de Salud Pública de EEUU. De este comité se nombró secretario al Prof. Fernández de Molina, que ejerció como tal y llevó el peso del trabajo del comité hasta 1993, cuando por razones políticas en EEUU desaparecieron este tipo de becas. Los miembros del comité cambiaron durante estos años y sólo Antonio y yo fuimos miembros constantes en el mismo. Se trataba de seleccionar en cada país becarios posdoctorales en el área de la biomedicina, de todos los países del mundo, que en una última selección en un comité muy estricto en EEUU competían entre sí y que tuvieron una enorme trascendencia para la evolución científica en biomedicina en nuestro caso en España. El comité, escribe el Prof. F de Molina en su libro «La ruta de un investigador»: «logró primero que el número de becas ofrecidas a España fuese incrementándose de dos a cuatro y finalmente a seis cada año y que pudiésemos obtener prórrogas, contando con la calidad de los becarios, por uno o dos años. Y siempre aceptando el compromiso de regresar a España, para desarrollar aquí el trabajo para el que habían adquirido buena formación científica y técnica en los Estados Unidos. En total enviamos 118 (ciento dieciocho) becarios que actualmente ocupan todos los puestos relevantes en cátedras universitarias o centros de investigación del CSIC. El haber sido 'Becario NIH' era algo que

todo científico español del área de ciencias de la salud deseaba que figurase en su currículum dada la fama que lograron estas becas. A través del análisis de la documentación que nos enviaban los aspirantes a Becas NIH», sigue diciendo el Prof. Fernández de Molina, «pude ir conociendo el desarrollo de cada departamento universitario o de los institutos del CSIC y sobre todo donde estaban los catedráticos e investigadores promotores de proyectos de investigación, es decir, conocí a las 'gentes' de España que se esforzaban en elevar el nivel científico de nuestra nación. Esta información resultó valiosísima años más tarde cuando, como Coordinador Nacional del área de Ciencias Médicas, tuve la responsabilidad de organizar la evaluación de cuantos proyectos de investigación nos enviaban en solicitud de ayuda financiera». La labor de Antonio tanto como secretario del Comité Español de Selección de Becarios de los Institutos Nacionales de Salud Pública de EEUU como de Coordinador Nacional del área de Ciencias Médicas fue muy eficaz y meritoria para el desarrollo de la calidad de la investigación científica biomédica en España.

Otro encuentro importante tuvo lugar el año 1969, ese año nació la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y la Facultad pidió al Profesor Fernández de Molina que colaborase como profesor de Neurofisiología en una asignatura en la que se explicaba el Sistema Nervioso de forma integrada, llamada Neurobiología. Fue un éxito y la Facultad hizo una propuesta al CSIC del traslado al campus de la Facultad del Instituto Cajal, como al año siguiente se hizo con el de Enzimología, comenzando por el traslado de los laboratorios de los profesores Fernández de Molina y Valverde a los que se les preparó espacio adecuado; desgraciadamente dificultades administrativas desde el Consejo y algún desencuentro personal al que nosotros fuimos ajenos impidieron esta interesante operación.

Más tarde con el traslado del Prof. Fernández de Molina a Córdoba y después a Salamanca las costumbres se invirtieron era él el que me visitaba en sus viajes a Madrid. Después de su jubilación las relaciones fueron de nuevo más sencillas, además, ante numerosas circunstancias afectivas o científicas el teléfono estuvo siempre al alcance de la mano. Sin embargo, la lejanía de Madrid no impidió colaboraciones importantes como fue la que tuvimos en la organización del Sexto Congreso de la European Neuroscience Association (ENA) que se celebró en España, en Torremolinos en Málaga, en 1982. Antonio había participado el año 1971 en una histórica reunión de importantes científicos europeos en Göttingen, en los laboratorios del

Profesor Creutzfeldt, en la que se planteó la fundación de de esta sociedad neurocientífica. Cuando se acordó que en 1982 se celebrara el congreso de esta sociedad en España, como responsable del comité local, pedí al Prof. Fernández de Molina que me acompañase a varios viajes por Europa, en los que concretamos datos sobre la celebración del congreso con la junta directiva de la ENA. Fueron viajes entrañables donde historias de nuestra niñez y juventud dieron profundidad y afecto a nuestra relación. Algo parecido había sucedido unos años antes en un viaje a Londres con objeto de lanzar una admirable fundación, «Fundación Luís Manuel», costeadada por una magnífica familia madrileña para prevenir y curar procesos degenerativos del nervio óptico. Antonio siempre colaboró con generosidad y eficacia en todo aquello que supusiera una promoción de la investigación neurobiológica en España. El congreso de Torremolinos no fue un congreso europeo, sino un congreso mundial, fue el más importante de la ENA hasta entonces y tuvo la enorme virtud de lanzar a niveles elevados la promoción de la Neurociencia Española dentro y fuera de España.

Una última nota de nuestra amistad: cuando quedó vacante la plaza de Anatomía en esta Real Academia Antonio me telefoneó enseguida animándome a que me presentase a la misma. Sé que luchó intensamente por mi candidatura, por lo que siempre debo estarle agradecido.

Podría contar otras muchas anécdotas de nuestras relaciones, muchas de las cuales deben quedar siempre en la intimidad; son esas confidencias que señalan la profundidad de una personalidad delicada, quizás escondida con una fachada más fría, pero que llega a ser impresionante y heroica en momentos verdaderamente duros y trascendentes. Yo las dejaría resumidas en aquella cara de felicidad de Antonio y su expresión ¡Fernando!, llena de alegría y afecto, cuando unas semanas antes de su muerte nos encontramos inesperadamente, él llevado en una silla de ruedas, en la consulta de nuestro común buen amigo Miguel Lucas; el abrazo y el fraternal beso con que nos despedimos no se me olvidarán nunca.

* * *

He preferido comenzar por personalizar mis relaciones con el profesor Fernández de Molina para ahora poder objetivamente dedicarme a exponer su vida y su obra científica.

Antonio Fernández de Molina y Cañas nació en Bujalance (Córdoba) el 30 de noviembre de 1919 en la calle San Pedro número 1. Hijo de D. Antonio Fernández de Molina Castro y Doña Dolores Cañas. Don «Antonio Molina», como era conocido en el pueblo, era médico rural prestigioso que quiso que su hijo Antonio estudiase derecho, pues un notario o registrador tenía una vida más tranquila y segura económicamente que un médico, pero que se sintió orgulloso cuando Antonio se decidió a estudiar medicina. Pero, numerosas circunstancias retrasaron el comienzo de estos estudios.

El pequeño Antonio aprendió a leer y escribir «de la mano generosa» de Sor Constanca, Hermana de la Caridad que fue su amiga y consejera hasta su fallecimiento. Cuando niño le gustaba oír la lluvia. Lo preparó para hacer el examen de ingreso en el Instituto de Cabra Don Juan Zurita «pedagogo extraordinario y de amplia experiencia» del que siempre guardó agradecido el mejor recuerdo. Comenzó los estudios del bachillerato como interno en el colegio de los Padres Escolapios situado en Madrid en la calle General Porlier, esquina con la calle Lista. De su estancia en Madrid recordó siempre con ilusión que su hermano Miguel lo llevaba con él a pasar los fines de semana en la Residencia de Estudiantes.

En los Escolapios le inculcaron la disciplina del estudio y se consideró un niño feliz a pesar de que los sucesos que acompañaron la proclamación de la república «afectaron mucho su vida». Vio «quemar iglesias y conventos y colegios de religiosos como el suyo», al suprimirse la enseñanza por las órdenes religiosas tuvo que ir a examinarse al Instituto y finalmente al terminar el cuarto curso su padre decidió llevárselo al colegio de la Asunción junto al Instituto Aguilar y Eslava de Cabra para que hiciese allí los dos cursos del bachillerato que le quedaban. Aprobado el Examen de Estado en Granada en 1935 su padre lo introdujo con dos personajes muy conocidos por mí de la Facultad de Medicina de Granada, Don Francisco Mesa Moles y Don Fernando Escobar. Don Francisco fue mi catedrático de Patología Quirúrgica, un caballero, magnífico docente y prestigioso cirujano, tengo de él el mejor recuerdo. Don Fernando Escobar, catedrático de Patología Médica, no fue profesor mío, era muy conocido por su vestimenta decimonónica y por la originalidad de sus clases, a alguna de las cuales asistimos por curiosidad todos los alumnos de la Facultad de Medicina. De esta interesante persona hablamos en más de una ocasión Antonio y yo. Finalmente Antonio se matriculó como alumno libre, por no tener la edad para matricu-

larse como oficial, en Medicina en Granada y aprobó del primer curso las dos asignaturas más difíciles: Anatomía Humana y Técnica Anatómica, de manos del profesor con más fama de terrible: Don Enrique Gómez Entralla, del que Antonio hace un gran elogio como buen profesor, dedicado y preocupado por resolver los problemas de los alumnos interesados. Don Enrique hubiese sido mi catedrático de Anatomía si no hubiera fallecido inesperadamente el año antes a mi comienzo de la carrera de Medicina. De su nobleza, profesionalidad, eficacia, dedicación y seriedad tengo numerosos testimonios.

El comienzo de la Guerra Civil interrumpe sus estudios y le hace moverse por toda España y «vivir experiencias increíbles de los 16 a los 19 años.» Hizo en África los cursillos de Alférez provisional, estuvo en África y en la Península en varios frentes. En Burgos conoció y fue su madrina de guerra María Esther que sería su esposa años más tarde, en 1944, cuando terminó sus estudios de Medicina. Constituyeron una familia feliz y unida que Antonio consideraba el mejor regalo de su vida en unas declaraciones hechas en el año 2003.

Al terminar la Guerra Civil Antonio inició los estudios de Derecho siguiendo los deseos de su padre, hasta que en el año 1940 decidió estudiar Medicina, para lo que se trasladó a Madrid y hacerlo en la prestigiosa Universidad Central. No hablaba Antonio muy bien de aquella Facultad de Medicina, sí habla muy elogiosamente de Don Carlos Jiménez Díaz, su catedrático de Patología Médica. Se matricula por libre y logra hacer los siete cursos en cuatro años. Estos años vive primero en la pensión de Doña Pato en la calle Nicasio Gallego y a partir del 1942 consigue una plaza en la Residencia de Pinar 21, de la que he hablado más arriba. La Residencia, que funcionaba entonces como colegio mayor, era dirigida por un joven Pedro Laín, que había obtenido su cátedra de Historia de la Medicina ese año. Allí nace una profunda amistad entre Laín y Fernández de Molina que duró hasta el fallecimiento del primero.

Ya médico visita a Jiménez Díaz con una carta de presentación de Laín. Jiménez Díaz lo escucha con amabilidad y lo destina por la mañana a las consultas de San Carlos y del Hospital de la Beneficencia de Madrid; por la tarde con objeto de comenzar su Tesis Doctoral al Instituto de Investigaciones Médicas. Después de un año llegó a la conclusión que su vocación era hacer investigación. Habla con Don Carlos que le aconseja lo medite bien, lo hace con su hermano Miguel en Bujalance, que le hace ver la negra realidad de una carrera de investigador en España, pero finalmente decide seguir ese difí-

cil camino. Así trasladada toda su actividad al Instituto de Investigaciones Médicas que dirigía Don Carlos Jiménez Díaz en la calle Granada en Madrid. Allí se incorpora a la Unidad de Medicina Experimental que dirigían los doctores de la Barreda y González Villasante, en donde trabaja sobre la regulación neuroquímica de la presión arterial, especialmente sobre el papel de la pared arterial. Utiliza la «habilidad de los Cañas» para conseguir magníficos preparados experimentales en perros. Los resultados fueron publicados en la prestigiosa revista «Circulation» y constituyeron la base experimental de su Tesis Doctoral que obtuvo la calificación de Sobresaliente cum Laude.

En la primavera del 1949 marcha a Suiza al Instituto Halleriano de Fisiología de la Universidad de Berna con una beca de la casa Sandoz. Tiene ocasión de aprender toda la Fisiología y todas las preparaciones experimentales bajo un punto de vista práctico y sobre todo con el Prof. Oscar Wyss realiza los trabajos de dos publicaciones utilizando técnicas de estimulación periférica del sistema nervioso, que le serán muy útiles para su currículo.

Regresa a España al Instituto del Prof. Jiménez Díaz y colabora en la actividad docente de la cátedra del Don José María del Corral donde también inicia un proyecto propio sobre la regulación central de presión arterial. Saca las oposiciones del Colaborador Científico del CSIC y con una beca de este organismo marcha a Zurich, donde se ha trasladado el Prof. Wyss, a dirigir los laboratorios del Premio Nobel Hess, por la jubilación de este. Utilizando las técnicas de Hess y las instalaciones y personal de su laboratorio realiza con Robert Hunsperger una serie de experimentos que les permitirá establecer la categorización funcional que el complejo amigdalino, hipotálamo y mesencéfalo realizan en la regulación y gobierno de las emociones animales. Las dos importantes publicaciones sobre este tema en el prestigioso *Journal of Physiology* de Londres de Fernández de Molina y Hunsperger se convirtieron en una referencia obligada para todos los que trabajasen en este tema.

En una estancia posterior de Antonio en el University College de Londres en colaboración con John Gray publicó otros dos trabajos como primer autor en el prestigioso *Journal of Physiology* (London) sobre la actividad en la sustancia gris dorsal de la médula espinal después de la estimulación de los nervios sensitivos de la piel y el efecto de la acetilcolina en la actividad de la médula espinal sacra del gato. El propio Antonio confesaba años más tarde que «La estancia en Londres me convirtió en un buen neurofisiólogo, adquirí la sufi-

ciente formación en electrónica para hacer frente a la complejidad de los equipos de trabajo, y tuve la fortuna de conocer directamente los experimentos que llevaban a cabo los compañeros de la 'casa', la mayoría del mayor interés.»

A finales de 1957 se trasladó a Madrid al Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC donde se inauguró en febrero de 1958 el Departamento de Biofísica que él dirigió con gran sabiduría. En él se establecieron en el principio tres líneas de investigación y las normas de trabajo fueron cordiales pero exigentes. He recabado el testimonio de uno de sus primeros colaboradores; alguno de sus párrafos dicen así:

«Conocí al Dr. Fernández de Molina, conocido coloquialmente como Dr. Molina, en septiembre de 1962. Este contacto, y la conversación que tuvimos, lo recuerdo como si fuera hoy, lo cual es una prueba de que me impresionó

Me pareció un hombre con una personalidad muy fuerte, muy seguro de sí mismo y un científico sólido.» (...)

«Esto me mostró una de las facetas de su personalidad que facilitó mi colaboración con su trabajo. Apreciaba la sinceridad.» (...)

«El Dr. Molina sí se tomaba en serio y muy en serio la investigación, tanto que, en el Departamento comenzábamos el trabajo diario a las 8:00 de la mañana y no terminábamos hasta las 9:00, las 10:00 o incluso, algunos días, hasta las 11:00 de la noche, de tal forma que, hasta que salí al extranjero, primero a Alemania y luego a Estados Unidos yo estaba convencido de que el trabajo de investigación requería ese horario. Quizá una de las cosas que más me llamó la atención, cuando llegué a la Universidad de California es el hecho de que a las cinco de la tarde los laboratorios, salvo alguna excepción, se quedaban vacíos.

Si en el Departamento de Biofísica aceptábamos el trabajar desde las 8-9 horas de la mañana hasta las 9-10 horas de la noche era debido, en gran parte, a que el primero en llegar al Departamento, y el último en irse era el Dr. Molina.» (...)

«El Dr. Molina no aceptaba a nadie que no estuviera dispuesto a trabajar 'full time'» (...).

El testimonio del Prof. Ruiz Marcos es muy extenso, siempre sincero y rebotante de cariño y respeto.

El resultado fue, según consta en las memorias del Centro de Investigaciones Biológicas, que el Departamento de Biofísica dirigido

por el Dr. Fernández de Molina es «un centro productivo en trabajos científicos publicados, comunicaciones a congresos presentadas, conferencias en el extranjero, invitados y becarios nuevos haciendo Tesis Doctorales»,

En 1963 el Prof. Fernández de Molina marchó a EEUU donde pasó una temporada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah en Salt Lake City. Allí realizó dos trabajos que publicó en *American Journal of Physiology*: uno, sobre respuestas evocadas antidrómicamente desde neuronas preganglionares simpáticas y, otro, sobre la regulación simpática de la circulación sistémica en el gato espinal. El propio Antonio resumía esta estancia en EEUU como «prodigiosa, conocí las universidades más importantes, una gran cantidad de neurofisiólogos, tuve la oportunidad de trabajar con un equipo de lujo, tanto instrumental como humano, ofrecí once seminarios en instituciones públicas y privadas, y conocí con parte de mi familia gran parte de Estados Unidos, país con una geografía física preciosa y del mayor interés.»

A la vuelta de América desarrolla una gran actividad a diversos niveles:

De política científica nacional: es nombrado Consejero de Número del Patronato Cajal, Secretario de este Patronato y Miembro del Consejo Ejecutivo del CSIC, participando como tal en la celebración del XXV aniversario de la creación del CSIC.

De política científica internacional: interviene en la creación en 1969 de la *European Brain and Behaviour Society* de la que organiza en 1973 en Madrid su tercer congreso que supuso un éxito científico notable; en 1971 interviene en la creación, como he señalado más arriba, de la *European Neuroscience Association* y en la organización en 1982 de su sexto congresos en Torremolinos (España).

De actividad investigadora en su Departamento de Biofísica: última las investigaciones sobre médula espinal y apoyado por un Grant de las Fuerzas Aéreas Norteamericanas inicia un fructífero estudio de las propiedades electrofisiológicas de la amígdala y sus dianas en hipotálamo, núcleo del lecho de la estría terminal, y sustancia gris periacueductal en mesencéfalo. Este tema, retomado de sus pioneros trabajos con Husperger, sería bajo diferentes parámetros su tema de investigación también en Salamanca años más tarde con Javier Yajeya y en el fondo el punto de partida para fundamentar científicamente su discurso de ingreso en esta Real Academia de Medicina y muchas de sus intervenciones en la misma. Estos trabajos dieron lugar igual-

mente a numerosas publicaciones de su grupo en prestigiosas revistas internacionales como: *Brain Research*, *Neuroscience*, *Physiology and Behaviour*, *Experimental Neurology*, *Experimental Brain Research*, *Acta Fisiológica Escandinava*, etc. 125 publicaciones científicas, 10 tesis doctorales dirigidas y numerosos congresos y conferencias resumen su labor investigadora.

Con la amígdala he dado un salto en el tiempo. En 1968 el Colegio de Médicos de Córdoba nombró a Antonio Colegiado de Honor y en 1978 la ciudad de Córdoba le concedió el Premio Zahira de Oro. En 1973 se creó una Universidad en Córdoba y al Prof. Fernández de Molina se le ofreció un «magnífico» Instituto de Neurociencia si se trasladaba a esta ciudad. Y se trasladó, obtuvo la cátedra de Fisiología, fue nombrado Decano, decanato muy fructífero, pero del Instituto de Neurociencia nada. Ello le obligó a trasladarse a la Universidad de Salamanca donde sí pudo formar un equipo científico competitivo. En 1986 fue jubilado, como nos pasó a tantos otros, con 5 años de antelación, se traslada a Madrid, pero no hay quien lo detenga: en 1988 se echa a sus espaldas la Fundación Gregorio Marañón, en la que trabaja todos los días y organiza importantes reuniones científicas y culturales. En 1991 es elegido miembro del Colegio Libre de Eméritos, donde todos los años dedicó un trimestre a dictar un Curso de Neurociencia con gran éxito de «crítica» y público. También en 1991 leyó el discurso de recepción como Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina; el Prof. Fernández de Molina ocupó en esta Real Academia el sillón número 29, que había dejado vacante al fallecer nuestro común amigo Alberto Sols. Todos tenemos experiencia de la activa y eficaz actuación del Prof. Fernández de Molina en esta Real Academia: sus magníficas conferencias y su participación en la discusión de tantas otras intervenciones sobre Neurociencia o de interés general. Los temas fundamentales de sus conferencias fueron: los mecanismos de la emoción, especialmente el papel de la amígdala en los mismos, la naturaleza intrínseca de la función cerebral, los circuitos reverberantes tálamo-corticales como base neurobiológica de la consciencia, y la oscilación y resonancia en el sistema nervioso central.

En este momento me hubiera gustado hacer unos documentados estudios analíticos sobre los conceptos que el Prof. Fernández de Molina ha vertido en los últimos años, apoyado en sus hallazgos personales y en las corrientes de moda que han imperado en los ambientes científicos en cada ocasión, por otra parte tan cambiantes. Sin

embargo, una vez añadidos a este discurso me han parecido inadecuados por su complejidad profesional para la ocasión, quizás sea mas oportunos dedicarle una sesión habitual de la Real Academia. Ahora sólo quiero hacer unas breves reflexiones que pueden resaltar la actualidad de la aportación científica del Prof. Fernández de Molina.

Para mi su más importante aportación ha sido el papel de la amígdala como eslabón nodal de la red neuronal que regula los procesos emocionales, desde aquellos trabajos pioneros con Hunsperger por lesiones en los años cincuenta a los registros de unidades a finales de los ochenta con su grupo de Salamanca. Este papel de la amígdala en la emoción es un tema de rabiosa actualidad. En mi discurso para la recepción como Académico en esta Real Academia, en el año 1995, hice una revisión bibliográfica sobre el papel de la amígdala en el componente emocional de la memoria, a la que ahora tendría que añadir nuevas consideraciones. Una publicación de hace unos meses en el prestigioso *Journal of Neuroscience* (Izquierdo & Murria, *J Neurosci* 27:1054-1062, 2007), en el que se describen los resultados consecutivos a la lesión neurotóxica precisa y completa de ambos complejos amigdalinos en primates no humanos, demuestra que la amígdala hace una contribución selectiva a la asociación estímulo-recompensa y no al contexto en que esta se encuentra. Estos hallazgos explicarían en parte aquellos otros publicados hace tres años en *Nature Neuroscience* en los que se mostraba por resonancia magnética funcional en el hombre que la emoción aumenta, a través de la activación de la amígdala, la capacidad de recordar, pero no la agudeza o el detalle de la memoria (Sharot et al. *Nat Neurosci* 7:1376-1380, 2004). Esta contribución a la memoria en relación con la emoción puede tener explicación a nivel celular en un trabajo publicado en la revista *Science* en agosto pasado, en el que se afirma que las mismas neuronas que se activan en la amígdala lateral durante un condicionamiento pauloviano al miedo son reactivadas durante la recuperación de la memoria, siendo el número de neuronas activadas proporcional con la expresión conductual de la memoria al miedo (Reijmers et al. *Science* 317:1230-1233, agosto 2007). Siempre tenemos que tener en cuenta como afirmaba el Prof. Fernández de Molina que la amígdala no es nada más que un eslabón, aunque importante, de una red neuronal ocupada del procesamiento de la información y expresión de la emoción; circuito en el que intervienen tanto el núcleo basolateral como el central de la amígdala, al que hasta ahora se había atribuido sólo el papel de lugar de salida; y que

hace poco conocemos tiene un importante papel no solo en la expresión sino también en el aprendizaje y consolidación por ejemplo del condicionamiento pauloviano al miedo (Wilensky et al. *J Neurosci* 26:12387–1239, 2006). Si la amígdala juega un papel importante en el procesamiento de la emoción ¿qué sucede con la amígdala cuando la emoción supone un conflicto en un procesamiento cognitivo en el que la emoción resulta irrelevante o perjudicial para el resultado? Hoy conocemos que en este caso la actividad de la amígdala es modulada (disminuida) por una activación de la corteza cingular anterior rostral (Etkin et al. *Neuron* 51:871-882, 2006). En resumen podíamos subrayar cinco funciones fundamentales de la amígdala en el hombre: 1) memoria y aprendizaje emocional implícitos, 2) modulación emocional de la memoria, 3) influencias emocionales en atención y percepción, 4) emoción y comportamiento social, y 5) regulación e inhibición de la emoción (Phelps & LeDoux, *Neuron* 48:175-187, 2005).

Como señalaba en mi discurso del año 1995 en esta Real Academia todo proceso cognitivo tiene como soporte una amplia red neuronal que debe extenderse desde la corteza cerebral a las estructuras somáticas y viscerales del individuo. Es el estudio que hizo el Prof. Fernández de Molina en relación con el procesamiento de la emoción. Para algunos neurocientíficos el único logro que alcance el nivel de revolución científica en la Neurociencia Cognitiva en los últimos diez años es: la transición conceptual del módulo de cognición a la de red cognitiva. La memoria y el conocimiento están soportados en redes ampliamente distribuidas, solapadas e interactivas de la corteza cerebral y estructuras subcorticales, principalmente el tálamo. De ahí que algunos autores se hayan fijado sólo en una parte de estas redes, como pueden ser los circuitos reverberantes tálamo-corticales como base neurobiológica de un problema tan complicado como el de la «consciencia» en la denominación del Prof. Fernández de Molina. Cuando se profundiza en el tema enseguida nos damos cuenta que la realidad es mucho más compleja y discutible, sobre todo cuando nos referimos al cerebro humano y tratamos de explicar propiedades mentales específicamente humanas. Pero, aún quedándonos en el propio terreno experimental, el tema es mucho más complicado como demuestran tres trabajos publicados en la revista *Science* en junio del 2007 que señalan que las redes neuronales desacreditan a la frenología, concluyendo que ninguna función cerebral tiene como soporte sólo una parte del cerebro sino una extensa red neuronal (Knight,

Science 316:1578-1579; Womelsdorf et al. Science 316:1609-1612; Saalman et al. Science 316:1612-1615, 2007). Ya en mi discurso de 1995 señalaba la sincronización como el mecanismo de interacción entre los diferentes componentes de la red responsable de una función cerebral. Uno de estos trabajos de Science insiste en que el patrón de sincronización en las actividades rítmicas de la red determina con flexibilidad el patrón de las interacciones neuronales. Estas actividades rítmicas sincrónicas están en el fundamento de las oscilaciones y resonancia en sistema nervioso central de que nos habló el Prof. Fernández de Molina en más de una ocasión en esta Real Academia. Y muy relacionado con ellas, según datos del pasado mes de septiembre, son las fluctuaciones espontáneas observadas con resonancia magnética funcional, en el cerebro aparentemente en reposo, sin ninguna tarea específica, como una manifestación de la actividad neuronal espontánea. Estos últimos hallazgos pueden permitirnos conocer hechos sobre la arquitectura funcional intrínseca del cerebro, variabilidad dentro de la normalidad y patrones específicos en enfermedades neurológicas y mentales (Fox & Raichle, Nat Rev Neurosci 8:700-711, 2007).

Estas breves reflexiones me han permitido destacar la actualidad de los hallazgos y reflexiones del Prof. Fernández de Molina en una ciencia tan continuamente modificada por nuevos hallazgos como es la actual Neurociencia, y, más aún, si nos ocupamos de la Neurociencia Cognitiva. Y quisiera insistir en el peligro de que estas consideraciones tratadas de forma superficial, como, incluso, las que obligadamente acabo de hacer más arriba, puedan conducir a caer en un, denominado por la filosofía de la mente moderna como «materialismo eliminativo», tan frecuente hoy, que no distingue con nitidez los procesos mentales que son específicamente humanos.

* * *

Para mí la coronación adecuada a la vida dedicada con inmenso ardor, cariño y eficacia por Antonio Fernández de Molina y Cañas a la investigación neurocientífica fue la concesión en el año 2002 del Premio Nacional de Investigación Gregorio Marañón, área de Medicina, en reconocimiento por haber dedicado su vida a la investigación científica. La emoción de Antonio fue inmensa, tanto como la satisfacción de él y los suyos por el reconocimiento de tantos sacrificios, ilusiones, entusiasmos y trabajo bien hecho. Fue la misma de todos sus amigos.

Yo colaboré con ilusión, interés y entusiasmo con una carta de apoyo muy documentada a la candidatura del Prof. Fernández de Molina al Premio Nacional Gregorio Marañón de Investigación Médica.

También esta Real Academia apoyó la candidatura de Antonio al Premio Marañón con una extensa y bien pensada memoria, de la que transcribo sólo un párrafo:

«El profesor Antonio Fernández de Molina es una figura científica de gran prestigio, definitivamente consagrada por la comunidad científica nacional e internacional por la calidad extraordinaria de su investigación en Neurociencia, en especial, sobre las bases neurales de la emoción. Su obra constituye un conjunto armónico de conocimientos resultado de grande series experimentales realizadas en las últimas cinco décadas, que han permitido desvelar la representación central y la organización del dispositivo neural responsable de la expresión y la experiencia emocional. En su abordaje experimental, Fernández de Molina se mueve desde el nivel de conducta hasta el de canales de membrana, y siempre tratando de relacionar las propiedades de las neuronas individuales con los procesos cerebrales globales. Matiz importante en la obra de Fernández de Molina ha sido el estudio de los procesos neurales implicados en la emoción considerando todos los niveles de organización, desde el neocortex, sistema límbico y estructuras troncoencefálicas hasta el análisis de de los mecanismos de control vegetativo espinal. Todo esto fue posible gracias a la amplitud y profundidad de sus conocimientos y al dominio de las técnicas morfológicas, neurofisiológicas y de psicología experimental.»

El informe expone ampliamente estos postulados e insiste en sus aportaciones a la investigación Neurocientífica, a la política científica y a la formación de investigadores..

* * *

En el otoño del año pasado Antonio suprimió una actuación que tenía programada y faltó a una reunión de la Sección I, Fundamentales, de la Academia. Me extrañó su ausencia, conociendo su espíritu de cumplimiento de responsabilidades en esta Institución y el tema a tratar en la reunión de la Sección I. Llamé a su casa y supe que estaba enfermo. Por prudencia seguí por teléfono su enfermedad. La Navidad pasada incluso hablé con él: fue una conversación sencilla,

entrañable y profunda; me retiré del teléfono bastante reconfortado. Más tarde conocí que las cosas se complicaban. La última vez que lo vi fue el encuentro en la primera quincena de enero, que he descrito, en la consulta del Prof. Lucas. El día 17 de febrero recibí una llamada de La Academia comunicándome que había fallecido. Acudí al tanatorio donde pude dedicarle una breve oración y abrazar a María Esther y a sus hijos Antonio y Tati. Allí estaban su discípulo el Prof. Antonio Ruiz Marcos y nuestro compañero Juan del Rey Calero. Habíamos perdido a un gran amigo y Académico y a un destacado Neurocientífico.

En su memoria, y homenaje de cariño, respeto y admiración, celebramos este acto, que ofrezco en nombre de la Real Academia, y en el mío propio, a su querida esposa María Esther, a sus hijos Antonio, Tati, Miguel y Alejandro, y a sus nietos; todos ellos saben que cuentan con nuestro incondicional cariño y respeto.

Te lo ofrecemos también a ti, Antonio, que estoy seguro estás viéndonos desde un sitio al que te ha conducido tu libre albedrío, ese libre albedrío sobre el que tú en alguna ocasión discutiste con un querido compañero de esta Academia; con otras palabras, estás, así lo deseo, en el lugar al que te ha llevado tu libertad, sostenida por tu sólida fe, para disfrutar de una felicidad eterna.

Muchas gracias.

INTERVENCIONES

Prof. Lucas Tomás

El Prof. Reinoso ha citado que la última vez que vio al Prof. Fernández de Molina, en efecto, fue en mi consulta y también fue la última vez que yo le vi. No estoy seguro de que fuera consciente de lo que hablamos, pero sí transmitía una sensación de alegría y de sosiego interior que me deja reconfortado cada vez que pienso en él. Desde su silla de ruedas me dio un abrazo y un beso emocionado. La evolución posterior fue más rápida de lo esperado.

Querida M.^a Esther, recuerdo muy bien cuando nos conocimos. Fue en el año 1969, en la Fundación Jiménez Díaz a través de D. Eloy López García, Director en ese momento, ya que D. Carlos acababa de morir. Veníais buscando un cirujano maxilofacial y elegísteis al más joven del departamento; yo era en ese momento simplemente un adjunto.

Operé a vuestra hija Elena y desde entonces nos une una larga y profunda amistad. Hemos estado pendientes de todas las cosas buenas y malas que han pasado en nuestras familias y estoy seguro que el recuerdo de Antonio nos seguirá uniendo en el cariño que siempre nos hemos tenido.

Prof. Clavero Núñez

Me levanto para hablar sobre la Fundación Marañón, de la cual yo también soy patrono. Él me propuso a mí hace ya tiempo y realmente puedo decir que como Secretario General el Prof. Fernández Molina fue el alma de esta institución. Gran parte del brillo científico que actualmente tiene la Fundación Gregorio Marañón se lo debemos a él. Curiosamente trabajó con los presidentes que hubo, con Laín Entralgo, con Botella Llusía y el actual, Prof. Schüller Pérez y con todos ellos no solamente colaboraba, sino que tenía una enorme amistad porque Antonio caía muy bien a la gente que era seria y trabajadora, porque al fin y a la postre, él era así.

Descanse en paz.

Dr. Mora Teruel

Como neurocientífico creo que poco puedo añadir a lo que ya ha dicho el Prof. Reinoso aquí esta noche, pero sí desde luego puedo decir algo desde la ventana de lo que es la emoción y el sentimiento. En ese sentido, precisamente encaja porque fue el tema central de investigación del Prof. Fernández de Molina.

Conocí al Prof. Fernández de Molina hace 35 años, lo conocí en Sevilla alrededor y a propósito de la atención de la Cátedra de Diego Mir en Sevilla, y después tuve una gran colaboración con él, y puedo decir aquí que uno de esos becarios de los Institutos de Salud norteamericanos fui yo, cuando sólo había esas cuatro becas. Pero quizás en esa dimensión de admiración y profundo agradecimiento que expreso aquí en nombre de Fernández de Molina es que en ese comité que estaba el Prof. Sols, el Prof. Reinoso, la dimensión de él fue, creo, intentar que yo fuese ese becario, aún estando, como ya llevaba fuera de España, en Oxford dos años.

Alguna fe existía en ese hombre. Se une muy profundamente la

dimensión de agradecimiento. Si alguna vez se escribe la historia de la neurociencia en España, larga en el tiempo pero corta en hitos, no tengan ustedes la menor duda de que el nombre de Fernández de Molina muy sólidamente estará en ese libro.

Prof. Durán Sacristán

Deseo felicitar al Prof. Reinoso por la necrológica que ha hecho tan compleja, tan exacta y tan precisa y el tono de sentimiento que ha puesto en ella.

Del Prof. Fernández de Molina siempre me cautivaron sus maneras suaves, su forma educada de tratar y la cortesía con que atendía todos nuestros asuntos. Le conocí en Londres hace muchos años, me lo encontré casualmente un domingo y después tuvimos reuniones frecuentemente porque nos hicimos mutuamente bastante gracia el uno al otro, y eso hacía que en aquellos territorios que eran tan áridos en aquellos momentos, la presencia de uno y del otro nos diera cierta cautivación. Íbamos por las mañanas a una terraza donde charlábamos y despellejando a España y todo lo que se refería a España con buen sentido.

Después he tenido ocasión de tratarle más asiduamente con motivo de que él era el Secretario General de la Fundación Gregorio Marañón, y un día, siendo yo Presidente de esta Real Academia, vino a mí para solicitarme un premio anual para la Fundación. Un día, comiendo con Esperanza Aguirre para obtener este premio que se pretendía —era un año de recesión—, ésta concedió entregarlo al año siguiente. El primer premiado fue el Prof. Schüller.

Esto es lo que tengo que decir del Prof. Fernández de Molina, aparte de la admiración que siempre le tuve y el respeto que me impuso con su neurociencia unidireccional. Creo que fue una persona sensacional, pero poco jaleoso, poco dramático para las cosas áridas y estúpidas de la vida, pero muy sólido en las cosas serias e importantes.

Prof. Jiménez Collado

Poco se puede decir con más exactitud y sentimiento que lo expuesto por Fernando Reinoso en esta necrológica. Sin embargo,

he de intervenir, ya que mi amistad con Antonio viene desde muy antiguo.

Mi primer encuentro con Antonio Fernández de Molina fue al final de los años cincuenta en el acto de concesión y entrega de las Becas para el extranjero que nos fueron concedidas por la Fundación March; después, y en diferentes momentos, coincidimos en Suiza, en Londres y en Estados Unidos, y más recientemente en nuestro país, pues tuve la fortuna de incorporarlo en mi etapa de Decano de la Facultad de Medicina de Córdoba, primero como Profesor contratado, y posteriormente coincidí y conviví con él como Catedrático en aquel inicial Claustro Universitario, en el que me sucedió en el Decanato. Para él, esta etapa fue de enorme satisfacción y orgullo, pues dio los primeros pasos no sólo en la estructura y creación desde sus cimientos físicos de una Cátedra, sino en el proyecto y viabilidad de una línea de investigación neurofisiológica en una Universidad de nueva creación y sin apenas recursos.

No quiero que estos recuerdos enturbien mis sentimientos, sólo expresar algo de lo que en él vi, fiel reflejo de su personalidad: su particular esfuerzo para la adquisición de un espíritu científico asentado en tres postulados básicos: honestidad en sus observaciones; actitud crítica que se oponía firme a la aceptación ciega de los hechos, no importaba quién fuera la personalidad científica que pretendiera imponerlos; objetividad en el enjuiciamiento y valoración de sus méritos y esencialmente de los ajenos.

Y todo ello en el marco y referente de una risa franca, espontánea y abierta, encarnación auténtica de la experiencia humana, saturada de sentimientos acerca de su mundo interior y del espacio y tiempo externo, enmarcada en la referencia neurológica que cita como la risa es la primera manifestación del espíritu, es el primer destello de la inteligencia.

Hoy, con el dolor del amigo que nos deja, elevamos al Creador nuestro sentimiento y oración por su eterno descanso. Descanse en paz.

Prof. Schüller Pérez

La proximidad genera siempre amistad y afecto. El Prof. Fernández de Molina y yo vivíamos en la misma manzana de casas y eso hacía que nos viéramos con mucha frecuencia, muchos días, comentando muchas situaciones. Durante cinco años fuimos compañeros de

curso con las dificultades propias de los mismos y viendo en él la honestidad, viveza y capacidad interpretativa con realidad de los hechos.

Sus rasgos de estudiante magnífico en todos los sentidos durante la carrera labró una gran amistad y afecto. Sin duda, querida familia, he perdido a un enorme amigo y lo vamos a echar mucho de menos, no sólo científica, sino humanamente, que quizá tenga mayor peso que lo anterior. Sepan, queridos familiares, que la amistad que hubo entre nosotros se extiende a todos vosotros. Podéis pedir a sus colegas en la Academia lo que deseéis, lo que necesitéis, bien lo sabéis. Sin duda, el Prof. Fernández de Molina está en mejor sitio que nosotros porque era bueno de corazón, bueno de mente y bueno indudablemente de espíritu.

Le he visto en circunstancias difíciles, pero era muy firme. Cualquier duda que teníamos en cuanto a la fisiología y a la experimentación le preguntábamos, ya que él conocía muy bien todos esos aspectos y nos lo solucionaba rápidamente. Bendito es por su conducta humana; sepa la familia que aquí entrañablemente le recordaremos siempre con afecto, con cariño y con lo que siempre ha merecido.

Descanse en paz.

Se levanta la sesión.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE OCTUBRE DE 2007

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

OBESIDAD Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA
OBESITY AND NOT ALCOHOLIC ESTEATOHEPATITIS

Por el Prof. Dr. MISAEL URIBE ESQUIVEL
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

SALUD Y DESARROLLO, LOGROS Y CONTRASTES
HEALTH AND DEVELOPMENT, ACHIEVEMENTS
AND CONTRASTS

Por el Prof. Dr. JOSÉ NARRO ROBLES
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

**EFFECTO DE L-ARGININA, VITAMINAS C Y E,
Y ÁCIDOS OMEGA-3 (DHA, EPA) SOBRE EL ESTRÉS
OXIDANTE Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL
MODELO DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL RATÓN**
EFFECT GIVES L-ARGININA, VITAMINS C AND E, AND
ACIDS OMEGA-3 (DHA, EPA) ON THE STRESS OXIDI-
ZER AND THE DYSFUNCTION ENDOTELIAL IN THE
MODEL OF RENAL INSUFFICIENCY IN THE MOUSE

Por el Prof. Dr. ROBERTO MEDINA SANTILLÁN
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

LAUDATIO

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO
Académico Secretario General

LAUDATIO

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO
Académico Secretario General

Hoy recibimos con satisfacción y con el criterio unánime de esta Real y Nacional Corporación a los Excmos. Sres. Profesores D. Misaél Uribe Esquivel, D. José Narro Robles y D. Roberto Medina Santillán, miembros de la Academia Nacional de Medicina de Méjico, Institución ésta de señorial y ejemplar abolengo que ha grabado profunda huella en el tiempo e historia de Hispanoamérica; gestación que se inició durante los primeros años de vida del Méjico independiente, 1836, aunque no es hasta 1877 cuando la Corporación adquiere el carácter de Academia Nacional que hoy conserva. En 1912, cuando todo hacía suponer que la revolución había concluido, durante la breve presidencia de D. Francisco Madero, la Academia fue reconocida oficialmente como Cuerpo Consultivo del Gobierno Federal, según resolución formulada por el ministro Miguel Díaz Lombardo, por la que esta sección, y leo textualmente, «que teniendo en cuenta cuán ventajoso es para el Gobierno contar con un equipo docto a quien consultar en asuntos científicos de su competencia, ha tenido a bien declarar que la Academia es desde hoy institución oficial».

Gran visión de futuro y realidad presente, difícilmente asumible por otros, que grabó profunda huella en la mente y compromiso de sus miembros, que así han hecho posible la fundación de grandes instituciones hospitalarias del Méjico moderno y de los organismos axiales de la medicina mejicana.

La Academia Nacional de Medicina de Méjico, comparada con la de hace 170 años, es un gigante; de sus 22 miembros fundadores, cuenta actualmente con más de 500 académicos nacionales y 45 extranjeros, con una vida y rigor académico intenso, crítico y enrique-

cedor, comprometida y en vanguardia, en donde puede leerse el dinamismo de una sociedad, su tecnología y el grado de desarrollo.

Entre los hombres, como entre los pueblos, el respeto al derecho de todos germina dando el fruto de la paz, apotegma que D. Benito Juárez dejó como valioso legado y que habría de servir de guía al pueblo de Méjico. Pero la verdadera grandeza de este país no radica en el rico tesoro de su subsuelo, ni en la fertilidad de sus tierras, ni en lo frondoso de sus reservas forestales; tampoco en la impresionante y rica dimensión de sus litorales.

La auténtica riqueza de Méjico está en su gente, en ese pueblo que ha sabido superar épocas difíciles y responder con fe y trabajo al reto de su destino.

Aunque las trayectorias académicas docentes, profesional y científica de los Profesores Uribe, Narro y Medina son de todos conocidas, es de obligada norma la *laudatio* en las sesiones de ingreso; permítanme, pues, una breve síntesis de las mismas.

Prof. Dr. D. Misael Uribe Esquivel

Es el actual Presidente de la Academia Nacional de Medicina de Méjico, Presidente de la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina, y en diversos períodos fue Presidente de la Asociación de Medicina Interna de Méjico, Presidente de la Asociación Mejicana de Hepatología, Presidente de la International Association for Study of the Liver, y recientemente Presidente de la Asociación Latinoamericana de Hepatología.

Cursó sus estudios en la Facultad de Medicina de Tampico, cursos 1963-69, realizando seguidamente posgrado como Fellowship en el National Institute, Massachssets, Master of Medicine en el American College of Physician y el Posdoctoral Fellow en la Mayo Clinic. En el Instituto Nacional de la Nutrición de la Universidad Autónoma realiza el posgrado en Medicina Interna y Gastroenterología, especialidad esta última en la que es considerado como figura de reconocido prestigio, y en la que ha realizado el mayor número de sus publicaciones científicas, a señalar las 1.248 citas en el Index citation, entre las que destacan de modo especial los 304 artículos publicados en revistas como *Gastroenterology*, *American Journal of Surgery*, *Hepatology...*, o en textos: «Diseases of the liver an dbiliary system», «Critical care», o «Bockus of gastroenterology», entre otros.

Junto a esta ingente obra, tiene publicados 181 artículos y editados 17 libros, entre los que es obligado citar el voluminoso Tratado de Medicina, de dos tomos y más de 3.000 páginas, ya en su segunda edición, así como entre otros, «diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado y vías biliares», «Conceptos emergentes en gastroenterología y hepatología»..., y el más reciente y orientado a un tema de actualidad: «Obesidad, conceptos clínicos y terapéuticos». Como colofón a esta producción científica escrita, tiene publicados 166 capítulos en libros de autores mejicanos y 22 en libros de texto o de consulta extranjeros.

es miembro activo de numerosas asociaciones y sociedades científicas de su especialidad, en las que en algunas ha sido su presidente o consejero titular, habiendo recibido premios y distinciones de reconocido prestigio, entre las que destacamos los doctorados Honoris Causa por las Universidades de Nuevo León y Tlaxcala, y los Premios Nacionales Dr. Miguel Otero y al Mérito Médico Mexicano por la Presidencia de la República. En nuestra Nación, es Académico Correspondiente por la Real Academia de Medicina de Salamanca y Cataluña.

Prof. Dr. D. José Narro Robles

Cursa sus estudios de licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la que obtuvo en 1973 el título de médico-cirujano. Entre 1976-78 realiza estudios de posgrado en la Universidad de Birmingham, Inglaterra, para posteriormente, ya de regreso, incorporarse al cuerpo académico de la Facultad de Medicina de la UNAM, en donde imparte las cátedras de Medicina Preventiva, Salud Pública y Medicina Familiar, actividad académica que ha venido impartiendo en estos 25 últimos años.

Simultáneamente, asume compromisos en actividades académico-administrativas, primero como Coordinador General; luego y en diversos períodos, Jefe del Departamento de Medicina General Familiar y Comunitaria, en tanto que en la Administración Central desempeña responsabilidades como Director General de Extensión Académica, Director General de Planificación, Secretario General de Universidad, Coordinador General de Reforma Universitaria, y desde febrero de 2003, Director de la Facultad de Medicina, designado por la Junta de Gobierno de la Universidad Autónoma de México.

En su paso por la administración pública-federal, ha ocupado cargos de relevancia: Director General de Salud Pública en el Distrito Federal, Secretario General del Instituto Mexicano del Seguro Social y Presidente del Instituto Nacional de Ecología.

Cuenta con una imponente obra escrita, estructurada en cuatro campos: Educación Médica y Humanismo Médico, en el que ha realizado valiosas aportaciones tanto cualitativas como cuantitativas en los procesos integrantes del pre y posgrado; Medicina Familiar, en donde diseñó criterios y normas que permitiesen fortalecer el Consejo Mexicano de Medicina Familiar; Salud y Seguridad Social, contribuyendo al establecimiento y cobertura de los servicios en el medio rural, y por último Epidemiología, campo que impulsa con la puesta de métodos epidemiológicos de control y análisis logístico de los mismos.

Pertenece a las principales asociaciones de su especialidad, habiendo recibido numerosas distinciones y reconocimientos, entre los que destacamos la condecoración Eduardo Liceaga por el Gobierno de la República, el Doctorado Honoris Causa por la Universidad Ricardo Palma de Perú, y el Premio del Colegio Mexicano de Medicina Familiar por el profesionalismo y como profesor fundador de la especialidad.

Prof. Dr. D. Roberto Medina Santillán

Cursa la Licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Doctorado en Ciencias con especialidad en Investigación en Medicina por la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, habiendo recibido el Diploma Lázaro Cárdenas al más alto promedio calificadorio en el Doctorado en Bioquímica; con posterioridad realiza el Post-Doctoral Training in Experimental Medicine en la Tulane University, New Orleans, en la que es aceptado como investigador asociado en el Instituto de Investigación de Hormonas y Cáncer durante dos períodos académicos, línea de investigación que mantiene y en la que en distintas fases es propuesto como Jefe de Laboratorio de Hormonas, y posteriormente, de Biología Molecular del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Su actividad docente la inicia en el curso académico 1969 como Profesor de Bioquímica y Farmacología en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, que desarrolla hasta 1994, en que es nombrado Profesor Titular C a tiempo completo en la Sec-

ción de Estudios de Posgrado, puesto que detenta en la actualidad. Durante cortos períodos ha sido Profesor Ayudante de Endocrinología en la Escuela Nacional de Iztacala y de Bioquímica en la Universidad de Anahuac.

Como Académico de la Nacional de Méjico, junto con la actividad científica desarrollada, ha ocupado los puestos primero de Tesorero y luego Coordinador del Comité de Asuntos Internacionales, actividad que ha compaginado con la Presidencia de la Western Pharmacology Society.

Tiene editados varios textos, a destacar los titulados «Prostaglandinas, una nueva etapa en su terapéutica» y «Síndrome de resistencia a la insulina», habiendo contribuido con aportaciones capitulares a siete libros. Son 79 las publicaciones realizadas en revistas de su especialización. Es Miembro activo del American College of Clinical Pharmacology, American College of Physicians, Academia Mejicana de Cirugía, y en nuestra Nación, Miembro de la Real Academia de Medicina de Cataluña, Real Academia de Doctores, habiendo ingresado recientemente como Correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia.

OBESIDAD Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

OBESITY AND NOT ALCOHOLIC ESTEATOHEPATITIS

Por el Prof. Dr. MISAEL URIBE ESQUIVEL
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

Resumen

La obesidad es uno de los principales factores asociados al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Debido principalmente a resistencia periférica a la acción de la insulina, incremento del flujo portal de triglicéridos, y la producción de citocinas inflamatorias que afectan de forma deletérea a los hepatocitos. Estas alteraciones originan eventos fisiopatológicos similares a los observados en la hepatitis alcohólica, sin embargo no existe el antecedente de uso o abuso de esta sustancia. La esteatohepatitis no alcohólica tiene gran importancia debido a que la mayoría de los casos diagnosticados como cirrosis criptogénica actualmente se atribuyen a esta enfermedad. A pesar de los avances en el entendimiento de sus aspectos fisiopatológicos, no existe un tratamiento más eficaz que la disminución de peso (combinación de dieta y ejercicio). En este artículo revisamos los aspectos más importantes de la esteatohepatitis no alcohólica y su relación con la obesidad.

Palabras clave: obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo XVIII en Inglaterra y a partir del siglo XX en Latinoamérica la revolución industrial ha suscitado cambios importantes en aspectos sociales, económicos y laborales, que han permitido el cambio en los hábitos de la población a nivel mundial, esta nueva industrialización del modo de vida ha tenido consecuencias importantes en la salud de la población: incremento en la expectativa de vida, exposición a sustancias tóxicas, desarrollo de enfermedades laborales y tal vez una de las consecuencias más importantes, el

cambio en los hábitos alimenticios y la disminución considerable de la actividad física (1, 2), estos dos últimos elementos han incrementado la prevalencia de obesidad (3).

Estudios nacionales en E.U. y en México han demostrado incremento paulatino de la obesidad en las últimas décadas (3, 4) las enfermedades relacionadas con la obesidad han sido descritas y analizadas en forma detallada, como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y síndrome metabólico entre otras, sin embargo la relación de la obesidad y su impacto con las enfermedades del hígado han sido descritas recientemente (4, 5) Más aún la esteatohepatitis no alcohólica es una entidad clínica que es motivo de discusión en los últimos años (6) y a la que se debe un porcentaje importante de los casos de cirrosis criptogénica.

EPIDEMIOLOGÍA

En 1980 Ludwig y cols. (7) acuñan el nombre de esteatohepatitis no alcohólica a un síndrome clínico patológico bien reconocido que se presenta predominantemente en personas con obesidad, del género femenino, con diabetes mellitus en los que no existe el antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero en la biopsia hepática se observan cambios histopatológicos similares a los que se observan en hepatitis alcohólica (7).

Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica va de 2,8 % hasta 25 % en la población general (8-10), mucho mayor en grupos de alto riesgo, donde alcanza valores de entre 70 % y 86 %, en pacientes obesos y/o diabéticos (11, 12).

PAPEL DE LA OBESIDAD EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Uno de los elementos que juega un papel protagónico es la obesidad, que tiene consecuencias deletéreas en el pronóstico de otras enfermedades hepáticas distintas a la esteatohepatitis no alcohólica, observando mayor mortalidad en grupos de pacientes obesos (13). A pesar de que la obesidad se encuentra fuertemente asociada a la esteatohepatitis no alcohólica, no se observa en el 100 % de los casos. En diversas cohortes de pacientes obesos la prevalencia de esteatohe-

patitis no alcohólica varía de 50 a 90 %, observándose en una prevalencia mayor en pacientes del género femenino (9). Se estima que 65 % de los pacientes con niveles elevados de aminotransferasas se pueden explicar por la presencia de sobrepeso y obesidad (8).

Los hábitos alimentarios son un factor importante en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, incluso en pacientes no obesos; de los indicadores que se asocian con más frecuencia en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica es el porcentaje de energía total y el porcentaje de grasa ingerida total, éste último es hasta seis veces más alto en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (14). De igual manera se ha observado que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen un consumo más alto de colesterol al día, un consumo menor de grasa poliinsaturada y fibra.

FISIOPATOLOGÍA

La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, y diversas alteraciones metabólicas (11). Aunque el hígado graso es por sí mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis hacia cirrosis y la falla hepática (15). Los efectos de la obesidad y la consecuente infiltración grasa hacia el hígado afectan de forma deletérea la evolución de las hepatopatías crónicas y de las hepatopatías terminales.

Una de las consecuencias más importantes de la obesidad es el hiperinsulinismo (16) que se considera uno de los elementos principales en el desarrollo del síndrome metabólico (17), existe una relación directa entre el grado de infiltración grasa del hígado y la sensibilidad a la insulina, incluso de forma independiente al índice de masa corporal, grasa intraabdominal y obesidad general (18). De hecho, uno de los predictores más importantes para el desarrollo de cirrosis en pacientes obesas es la presencia de diabetes (11). Aunque está determinado que la obesidad visceral guarda relación con el tamaño y contenido de grasa del hígado (19), la distribución de grasa corporal, la relación cintura/cadera es uno de los factores que más influyen en el incremento del riesgo relativo de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica.

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el daño del hepatocito en los pacientes obesos, los cuales se han postulado como

mecanismos adaptativos ante el incremento en la capacidad de oxidación de sustratos, observándose incremento en el transporte de electrones en modelos de animales obesos, lo que incrementa las concentraciones locales de especies reactivas de oxígeno (20). Estas adaptaciones al estrés crónico incluyen inhibición del gen de la ciclina D-1, activación aumentada del transductor de señal y activador de la transcripción 3, depleción del ATP hepático e inhibición de los estados replicativos del ciclo celular (21). En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y diabetes se observa además de los cambios en el funcionamiento mitocondrial existen alteraciones estructurales asociadas a incremento en la liberación de ácidos grasos libres, así como un incremento en la β -oxidación de los ácidos grasos que incrementan la formación de radicales libres (22). Además de este incremento en las especies reactivas de oxígeno, en modelos animales se demuestra que el hígado de los animales obesos es mucho más sensible a los estímulos nocivos, en especial ante la respuesta del factor de necrosis tumoral α y endotoxinas, así como alteraciones inmunológicas que pueden influir en el desarrollo de fibrosis, en especial se observa disminución de los fagocitos en las zonas 1 y 2 de los acinos hepáticos de ratas obesas. Los mecanismos moleculares implicados en esta sensibilización no son claros del todo, sin embargo la sobreexpresión del interferon γ y ante la exposición de lipopolisacáridos parece ser uno de los mecanismos más importantes (23).

DIAGNÓSTICO

La definición de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en Inglés) ha sido motivo de confusión (24); por lo tanto, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, publicó los resultados de un consenso internacional para el diagnóstico de NASH (Cuadro I) (25). Las manifestaciones clínicas de la esteatohepatitis no alcohólica son mínimas y la mayoría de las veces pueden ser confundidas con padecimientos banales y ser completamente inespecíficos. Por lo tanto se requiere de un alto nivel de sospecha para diagnosticar esta silenciosa enfermedad. Una de las pistas más importantes pudiera ser la elevación inexplicable de enzimas hepáticas en sujetos con características clínicas asociadas a la esteatohepatitis (Cuadro II).

La biopsia hepática tiene un papel primordial en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica, lo que limita su diagnóstico y una

CUADRO I

Signos, síntomas, estudios de laboratorio y gabinete en NASH.*Síntomas y hallazgos físicos*

Fatiga (se correlaciona pobremente con el estadio histológico).
 Dolor en hipocondrio derecho (puede confundirse con litiasis).
 Hepatomegalia.
 Alteraciones de la motilidad intestinal y sobre crecimiento bacteriano.
 Constipación (especialmente en niños).
 Medidas antropométricas (la circunferencia de la cadera indica obesidad central).
 Acantosis nigricans (especialmente en niños).
 Lipomatosis.
 Lipoatrofia/lipodistrofia.
 Paniculitis (característica rara, observadas principalmente en la enfermedad de Weber-Christian).
 Déficit neurológico (parálisis de los músculos oculares, así como sordera probablemente heredada por la madre y diabetes).
 Eritema palmar, angiomas cutáneos, y esplenomegalia (cirrosis).
 Insuficiencia hepática sub-aguda.

Laboratorio

Elevación moderada de los niveles de AST y ALT; rara vez exceden más de diez veces el valor inferior normal y de forma más característica menores a 1.5 veces el valor normal alto.
 ALT>AST; niveles de AST >ALT indican fibrosis importante o cirrosis (esta relación se puede alterar en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales).
 Elevación de gama glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina.
 Hiperglucemia (causada por la asociación con diabetes, la cual se presenta hasta en un tercio de los pacientes).
 Se han descrito depósitos de IgA en cortes histológicos de pacientes con NASH y niveles séricos de IgA encuentran elevados en 25% de los casos.
 Dislipidemia (usualmente triglicéridos) en aproximadamente 20 a 25% de los casos.
 Anticuerpos antinucleares en cerca de un tercio de los pacientes.
 Índices del metabolismo de hierro anormales (comúnmente aunque no de forma generalizada indican hemocromatosis).

posible subestimación de su importancia real como causa de hepatopatía crónica (26). En un estudio realizado por Skelly *et al.* (27) en sujetos con elevación sostenida de enzimas hepáticas a los que se les realizó biopsia, 34 % tuvo esteatohepatitis no alcohólica, aunque hasta

la mitad de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica grave tienen niveles normales de aminotransferasas (Cuadro III) (28). A pesar de distintos índices para determinar esteatosis como el BAAT (por sus siglas en inglés: body mass index, age, ALT, triglyceride] y el índice HAIR (por sus siglas en inglés: hypertension, ALT, insulin resistance) no se observa correlación con el grado histopatológico de la enfermedad. Sin embargo en población pediátrica el uso de indicadores clínicos y bioquímicos parece guardar relación con el grado histológico de la enfermedad (Cuadro IV) (29).

De igual manera los estudios de imagen no han logrado demostrar utilidad operativa en estos casos (26), uno de los índices más utilizados es el cociente en unidades Hounsfield del bazo y el hígado (30).

CUADRO II

Características clínicas y demográficas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

Autor	N	Edad (años)	Femenino (%)	Diabetes (%)	Obesidad (%)	Hiperlipidemia (%)
Ludwig (3)	20	54	65	50	90	67
Diehl (20)	39	52	81	55	71	20
Lee (7) 49	53	78	51	69	NR*	
Powell (6)	42	49	83	36	95	81
Bacon (8)	33	47	42	21	39	21
Matteoni (4)	132	53	53	33	70	92
Angulo (21)	144	51	67	28	60	27
Ruhl (11)	5724	39	32	6	15	NR*
Marchesini(22)	304	41	55	91	78	76

*No reportado

CUADRO III

Comparación de pacientes con pruebas de función hepática normales y anormales y el grado histológico de la esteatohepatitis no alcohólica, modificado de García-Monzón *et al.*

Grado histológico	Pruebas de función hepática normales	Pruebas de función hepática anormales
Esteatohepatitis no alcohólica grave	46%	54%
Esteatohepatitis no alcohólica moderada	47%	53%
Esteatosis aislada	40%	60%
Normal	75%	24%

CUADRO IV

Variables asociadas con el grado histológico de la esteatohepatitis no alcohólica en población pediátrica, modificado de Schwimmer *et al.*

Grado histológico	Variable asociada
Esteatosis	QUICKI Edad Raza
Inflamación portal	ALT Insulina
Fibrosis perisinusoidal	AST Insulina de ayuno Valor Z del IMC
Fibrosis portal	Dolor hipocondrio derecho HOMA-IR

QUICKI: índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina, ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, IMC: índice de masa corporal, HOMA-IR: modelo de evaluación homeostático de resistencia a la insulina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica típicamente se ha enfocado en el manejo de las condiciones asociadas tales como obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia (Figura 1).

La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina (31), por lo que la esteatohepatitis no alcohólica puede mostrar mejoría con un programa de reducción de peso. Existen diversos estudios (32-43) donde se demuestran los resultados del control del peso por medio de la dieta. Hasta este momento se ha demostrado que el control dietético ha mejorado las variables bioquímicas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, aunque no en todos los casos se pudo corroborar si esta mejora bioquímica se acompañaba de cambios morfológicos demostrados por biopsia. Los cambios histológicos son más evidentes después de una disminución de 11 a 20 kg de peso durante un año (33), es notable que en casos de disminución de peso de forma abrupta puede existir disminución del daño morfológico documentado por histología sin que muestre una mejoría en marcadores bioquímicos (35). Sin embargo, se requiere al menos una disminución de 10% del peso corporal para conseguir modificaciones en las variables bioquímicas (36). Actualmente se consi-

dera que la pérdida gradual de peso es el primer paso (y uno de los más útiles) en el manejo de los pacientes con esteatosis no complicada (44, 45), se debe tener especial consideración en torno a la disminución gradual de peso, porque hasta una quinta parte de los pacientes, particularmente aquellos con reducción de peso pronunciada y acelerada, desarrollan fibrosis o inflamación portal (43). Esta respuesta paradójica puede ser causada por un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de la movilización del tejido adiposo, esto puede incrementar sus niveles intrahepáticos lo que favorece el estrés oxidativo, peroxidación de lípidos e inducción de citocinas; que en conjunto empeoran el daño hepático (44). Por lo anterior se recomienda que el objetivo inicial del control del peso sea una pérdida de 10% en un periodo de seis meses, lo cual se consigue con pérdida aproximada de 450-900 grs por semana (46).

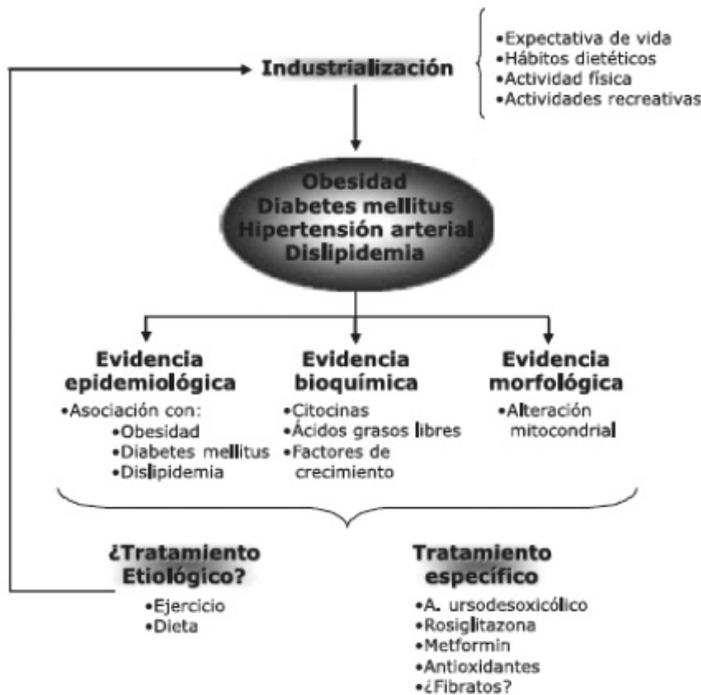


FIGURA 1. Los efectos de la industrialización han permitido el desarrollo de obesidad y enfermedades asociadas, las cuales se consideran factores de riesgo para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Existe evidencia tanto epidemiológica, bioquímica y morfológica acerca de la influencia de la obesidad en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo la mejor estrategia de tratamiento parece ser la eliminación de los efectos de la industrialización, en especial el ejercicio y la actividad, hasta el momento actual la terapia farmacológica muestra resultados limitados.

En el caso de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, diabetes mellitus y/o dislipidemia, la primera medida terapéutica es el adecuado control del peso. El control adecuado de la glucemia y los lípidos no siempre se acompaña de mejoría en la condición hepática. Aquellos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pero sin otras enfermedades concomitantes, se debe hacer mayor énfasis en el cambio de los componentes de la dieta y no así en la disminución de la ingesta calórica, además de favorecer la actividad física. Al parecer estos pacientes son candidatos a la terapia farmacológica (44).

El uso de agentes sensibilizadores a la acción de la insulina es una de las estrategias que fisiopatológicamente parece ser más eficaz. El uso de tiazolodinedionas en estudios pilotos de un año de duración muestra resultados positivos con una adecuada tolerancia al tratamiento. Otro de los sensibilizadores de la insulina es el metformin, el cual ha ocasionado disminución de la hepatomegalia y el grado de esteatosis, así como normalización de los niveles de aminotransferasas (47, 48).

El uso de diversos antioxidantes ha mostrado cierta utilidad en el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica, dentro de este grupo de fármacos se incluyen: la vitamina E, vitamina C, betaina, N-acetilcisteína, y depleción de hierro (44).

El uso de agentes hipolipemiantes (como el clofibrato que disminuye el contenido de triglicéridos hepáticos que se induce por el consumo de alcohol) ha mostrado resultados contradictorios en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (49).

El uso de ácido ursodesoxicólico muestra mejoría significativa en las aminotransferasas cuando se utiliza por períodos de al menos 12 meses (49), incluso esta mejoría bioquímica sigue siendo importante cuando se compara con pacientes tratados únicamente con dieta. Recientemente se ha reportado que con el uso a mediano plazo de ácido ursodesoxicólico, puede observarse mejoría bioquímica y del grado de esteatosis medido por ultrasonido, incluso cuando se compara con pacientes que recibieron manejo dietético (37).

CONCLUSIÓN

Se requiere un conocimiento más preciso de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica que permiten plantear estrategias de tratamiento eficaces, sin embargo la

prevención de las enfermedades relacionadas con la obesidad parece ser la medida más efectiva para evitar una oleada de pacientes con gran potencial de desarrollar cirrosis hepática.

REFERENCIAS

1. TATE, D.F.; JACKVONY, E.H.; WING, R.R.: «Effects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial». *JAMA* 2003; 289(14): 1833-6.
2. HU, F.B.; LI, T.Y.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.: «Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women». *JAMA* 2003; 289(14): 1785-91.
3. MOKDAD, A.H.; FORD, E.S.; BOWMAN, B.A., *et al.*: «Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001». *JAMA* 2003; 289(1): 76-9.
4. MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N.; SÁNCHEZ-CASTILLO, C.P.; VILLAR, A.R., *et al.*: «Relación entre sobrepeso y obesidad con mortalidad por cirrosis hepática en México». *Rev Gastr Mex* 2003; 68 (Supl 3): 176.
5. FIELD, A.E.; COAKLEY, E.H.; MUST, A., *et al.*: «Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10year period». *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1581-6.
6. ANGULO, P.: «Nonalcoholic fatty liver disease». *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221-31.
7. LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D.B.; OH, B.J.: «Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease». *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
8. RUHL, C.E.; EVERHART, J. E.: «Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124(1): 71-9.
9. CLARK, J.M.; BRANCATI, F.L.; DIEHL, A.M.: «Nonalcoholic fatty liver disease». *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1649-57.
10. FALCK-YTTER, Y.; YOUNOSSI, Z.M.; MARCHESINI, G.; MCCULLOUGH, A.J.: «Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes». *Semin Liver Dis* 2001; 21(1): 17-26.
11. MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F.S., *et al.*: «Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity». *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1513-7.
12. NAKAO, K.; NAKATA, K.; OHTSUBO, N. *et al.*: «Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults». *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7): 1796-801.
13. RATZIU, V.; BONYHAY, L.; DI MARTINO, V., *et al.*: «Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis». *Hepatology* 2002; 35(6): 1485-93.
14. MUSSO, G.; GAMBINO, R.; DE MICHELI, F., *et al.*: «Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis». *Hepatology* 2003; 37(4): 909-16.

15. BACON, B.R.; FARAHVASH, M.J.; JANNEY, C.G.; Neuschwander-Tetri, B.A.: «Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity». *Gastroenterology* 1994; 107(4): 1103-9.
16. BACHA, F.; SAAD, R.; GUNGOR, N.; JANOSKY, J.; ARSLANIAN, S.A.: «Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors». *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2534-40.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
18. SEPPALA-LINDROOS, A.; VEHKAVAARA, S.; HAKKINEN, A.M., *et al.*: «Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men». *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3023-8.
19. Busetto, L.; TREGNAGHI, A.; DE MARCHI, F., *et al.*: «Liver volume and Gac Méd Méx Vol. 140, Suplemento No. 2, 2004 S 71 visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding». *Obes Res* 2002; 10(5): 408-11.
20. CHAVIN, K.D.; YANG, S.; LIN, H.Z., *et al.*: «Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion». *J Biol Chem* 1999; 274(9): 5692-700.
21. YANG, S.Q.; LIN, H.Z.; MANDAL, A.K.; HUANG, J.; DIEHL, A.M.: «Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology». *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1): 694-706.
22. SANYAL, A.J.; CAMPBELL-SARGENT, C.; MIRSHAHI, F., *et al.*: «Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities». *Gastroenterology* 2001; 120(5): 1183-92.
23. YANG, S.Q.; LIN, H.Z.; LANE, M.D.; CLEMENS, M.; DIEHL, A.M.: «Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis». *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(6): 2557-62.
24. MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N.; CHÁVEZ-TAPIA, N.C.; URIBE, M.: [An update on nonalcoholic fatty liver disease]. *Rev Invest Clin* 2004; 56(1): 72-82 (en español).
25. NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; CALDWELL, S.H.: «Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference». *Hepatology* 2003; 37(5): 1202-19.
26. MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N.; MOTOLA-KUBA, D.; BAHENA-APONTE, J.; CHÁVEZ-TAPIA, N.; PICHARDO-BAHENA, R.; URIBE, M.: «Hypertransaminasemia and severe hepatic steatosis without inflammation. A case report». *Ann Hepatol* 2003; 2(4): 183-5.
27. SKELLY, M.M.; JAMES, P.D.; RYDER, S.D.: «Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology». *J Hepatol* 2001; 35(2): 195-9.
28. GARCÍA-MONZÓN, C.; MARTÍN-PÉREZ, E.; IACONO, O.L., *et al.*: «Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity». *J Hepatol* 2000; 33(5): 716-24.
29. SCHWIMMER, J.B.; DEUTSCH, R.; RAUCH, J.B.; BEHLING, C.; NEWBURY, R.; LAVI-

- NE, J.E.: «Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease». *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-5.
30. LONGO, R.; RICCI, C.; MASUTTI, F., *et al.*: «Fatty infiltration of the liver. Quantification by ¹H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography». *Invest Radiol* 1993; 28(4): 297-302.
31. JONES, N.L.; KILLIAN, K.J.: «Exercise limitation in health and disease». *N Engl J Med* 2000; 343(9): 632-41.
32. DRENICK, E.J.; SIMMONS, F.; MURPHY, J.F.: «Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass». *N Engl J Med* 1970; 282(15): 829-34.
33. ERIKSSON, S.; ERIKSSON, K.F.; BONDESSON, L.: «Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition». *Acta Med Scand* 1986; 220(1): 83-8.
34. ANDERSEN, T.; GLUUD, C.; FRANZMANN, M.B.; Christoffersen, P.: «Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects». *J Hepatol* 1991; 12(2): 224-9.
35. ROZENTAL, P.; BIAVA, C.; SPENCER, H.; ZIMMERMAN, H.J.: «Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation». *Am J Dig Dis* 1967; 12(2): 198-208.
36. PALMER, M.; SCHAFFNER, F.: «Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients». *Gastroenterology* 1990; 99(5): 1408-13.
37. MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N.; GONZÁLEZ, V.; PICHARDO-BAHENA, R.; URIBE, M.: «Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *Hepatology* 2002; 36: 412A.
38. KEEFFE, E.B.; ADESMAN, P.W.; STENZEL, P.; PALMER, R.M.: «Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic. Resolution of fatty liver by fasting». *Dig Dis Sci* 1987; 32(4): 441-5.
39. SAKSENA, S.; JOHNSON, J.; OUIFF, S.P.; ELIAS, E.: «Diet and exercise: important first steps in therapy of NASH». *Hepatology* 1999; 30: 436A.
40. VAJRO, P.; FONTANELL, A.; PERNA, C.; ORSO, G.; TUDESCO, M.; DE VINCENZO, A.: «Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children». *J Pediatr* 1994;125:23941.
41. GUMA, G.; VIOLA, L.; THOMÉ, M.; GALDAME, O.; ALVAREZ, E.: «Ursodesoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial». *Hepatology* 1997; 26: 387A.
42. OBINATA, K.; MARUYAMA, T.; HAYASHI, M.; WATANABE, T.; NITTONO, H.: «Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity». *Adv Exp Med Biol* 1996; 403: 607-13.
43. UENO, T.; SUGAWARA, H.; SUJAKU, K., *et al.*: «Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver». *J Hepatol* 1997; 27(1): 103-7.
44. ANGULO, P.: «Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease». *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(5): 611-23.
45. ANGULO, P.: «Treatment of nonalcoholic fatty liver disease». *Ann Hepatol* 2002; 1:12-9.
46. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Arch Intern Med* 1998; 158(17): 1855-67.

47. LIN, H.Z.; YANG, S.Q.; CHUCKAREE, C.; KUHAJDA, F.; RONNET, G.; DIEHL, A.M.: «Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptindeficient mice». *Nat Med* 2000; 6(9): 998-1003.
48. NAIRS, S.; DIEHL, A.M.; PERRILLO, R.: «Metformin in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety: a preliminary report». *Gastroenterology* 2002; 122:4.
49. LAURIN, J.; LINDOR, K.D.; CRIPPIN, J.S., *et al.*: «Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study». *Hepatology* 1996; 23(6): 1464-7.

SALUD Y DESARROLLO, LOGROS Y CONTRASTES
HEALTH AND DEVELOPMENT, ACHIEVEMENTS
AND CONTRASTS

Por el Prof. Dr. JOSÉ NARRO ROBLES
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

Inicio esta presentación haciendo explícita mi profunda gratitud para quienes han hecho posible mi incorporación a la Real Academia Nacional de Medicina de España. Formar parte de un claustro en el que destacan figuras sobresalientes de la historia y la actualidad de la medicina española, representa un sentimiento especial. A la Junta Directiva de esta Academia pronto tricentenaria, en especial a su Excelentísimo presidente, mi más profundo reconocimiento. De igual forma a la Academia Nacional de Medicina de México, a su ex presidente inmediato y al presidente en turno, gracias por el apoyo para recibir esta enorme distinción.

Esta ilustre Academia es ejemplo de calidad y constancia. En palabras de Gregorio Marañón, en sus inicios se constituyó en «...lugares de trabajo y enseñanza libres, verdaderos focos de ciencia extraoficial – cosa importantísima, pues la oficialidad era medieval– en los que se discurría y se creaba sin el dogmatismo sistemático de las aulas». Esta corporación tan renombrada da cuenta de una existencia de casi 275 años. De una jornada que transita de don José Ortega y don José Cervi, a los excelentísimos colegas don Amador Schüller Pérez, don Manuel Díaz-Rubio García y don Hipólito Durán Sacristán. De una trayectoria que apunta al futuro, a un porvenir promisorio.

En las páginas que siguen se pretende analizar algunos aspectos doctrinarios en materia de salud. De igual forma, se desea evidenciar que la salud de la población en el mundo ha mejorado sustancialmente a lo largo de las últimas centurias, así como reconocer la contri-

bución a este logro de los avances científicos y tecnológicos en el área médica. Sin embargo, también se documentará que, de manera paradójica, la población mundial vive en los primeros años del siglo XXI enormes brechas y contrastes que resultan a todas luces inadmisibles y que representan uno de los desafíos por vencer.

Conviene señalar que en la historia de la humanidad el concepto de salud ha formado parte de todas las sociedades. De hecho, al revisar su evolución se puede dar cuenta de los cambios registrados en la cultura. El viaje transcurre de lo mágico a lo experimental, de lo religioso a lo racional, de lo mítico a lo utópico. Como parte de ese viaje, en 1946 la Organización Mundial de la Salud sostuvo que la salud es el «estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no sólo la ausencia de la enfermedad».

En la actualidad entendemos a la salud en una triple dimensión. En primer término como un proceso. Por lo tanto inestable, cambiante, con gradientes y en donde no es sencillo distinguir los primeros estadios de la enfermedad. Por otra parte, como algo que depende no sólo de la voluntad de la persona, también de la genética, de los estilos de vida y del ambiente. En tercer lugar, como uno de los derechos humanos fundamentales, como uno de los grandes valores para cualquier individuo y sociedad.

En efecto, la salud reviste un significado especial. Desafortunadamente, su relevancia destaca principalmente cuando se pierde o cuando se detectan niveles inconvenientes en la colectividad. Aún más, sin salud es difícil conseguir el pleno desarrollo de las potencialidades de la persona. Sin salud es imposible alcanzar el verdadero disfrute de la vida. Sin salud, la posibilidad de producir socialmente se reduce de forma sustancial. Su recuperación no sólo depende de un acto volitivo o de la disponibilidad de recursos financieros o materiales. De igual manera, hablando en términos colectivos, es prácticamente imposible aceptar que una sociedad tiene un grado de desarrollo adecuado, cuando no existen niveles pertinentes de salud en esa población.

Es tal la relación entre salud y desarrollo, que es imposible separar ese binomio. Se trata de una relación estrecha y bidireccional bien reconocida. La salud produce desarrollo en la colectividad y éste es generador de salud en la población. De esta forma, resulta indispensable reconocer que la salud tiene un valor fundamental.

Con base en lo hasta aquí sostenido, puede señalarse que al analizar a la salud debe aceptarse que en ella intervienen dos grandes

niveles: el de la responsabilidad individual y el que corresponde al estado nacional. Por ello, la salud de ninguna forma debe equipararse a una mercancía. El mercado no produce salud. Aún más, los mecanismos que regulan al mercado, son absolutamente ineficientes para hacer posible la salud de una colectividad.

Como consecuencia de lo referido, es posible aceptar que existe una obligación de los estados nacionales de generar las políticas públicas que faciliten la prevención de la enfermedad y la participación de la población en los programas de salud. Si aceptamos esto, es obvio que el cuidado de la salud, su fomento y recuperación, no pueden estar sujetos a las leyes del mercado. Como ya se señaló, la salud no es un bien sujeto al comercio y en consecuencia su atención no debe ser vista como un servicio pendiente de privatizar. Es por ello que el paciente nunca debe ser considerado como un cliente, el médico jamás equiparado con un proveedor, y la organización de los programas y servicios de ningún modo calificada como un negocio, una industria o un nicho de mercado (1,2).

A pesar de lo anterior, no pueden pasarse por alto los aspectos económicos de la salud. Un sólo dato basta para resaltar la trascendencia de este capítulo: la inversión pública y privada en este sector es cada vez más importante. Así por ejemplo, en el reporte más reciente sobre las condiciones del desarrollo humano que incluye información de 175 naciones, se puede ver que únicamente ocho países destinan menos de tres puntos de su producto interno bruto a la salud, en tanto que en 21 casos se invierten más de nueve puntos porcentuales (3).

Es cierto que la salud no resuelve la desigualdad, pero también lo es que sin ella resulta imposible combatirla. Los grandes derechos del hombre, el derecho a la vida, a la libertad, a la autodeterminación, sólo pueden ejercerse plenamente cuando existen niveles adecuados de salud. De aquí deriva la importancia que en la materia juegan las definiciones doctrinarias. De aquí la relevancia del papel que tienen el Estado y las políticas públicas que al respecto se formulen.

Por otro lado, conviene señalar que se han registrado grandes transformaciones en el mundo durante las últimas décadas. Los avances científicos y tecnológicos resultan simplemente impresionantes. Lo que hoy se puede ver, escuchar y hacer, hace apenas unos cuantos años formaba parte de los asuntos propios de la ciencia ficción. La capacidad de escudriñar el espacio exterior, el fondo del mar, las entrañas de la tierra o el cuerpo humano, no tiene punto de comparación.

En la sociedad del conocimiento y de la información, estos dos elementos resultan potencialmente accesibles a toda la población. Es un hecho evidente, con repercusiones múltiples, que nunca antes se había viajado tanto, tan rápido y tan lejos. Las formas de comunicación entre los seres humanos en el planeta no tienen límites. En la actualidad no sólo nos enteramos sino que presenciamos en tiempo real lo que pasa en cualquier sitio del mundo. Los secretos se han acabado, la información fluye todo el tiempo.

Ya se dijo que durante los últimos siglos se han registrado cambios trascendentes en nuestras sociedades. Parte de ellos se pueden explicar por la mejoría en las condiciones de vida de las personas, así como por los grandes adelantos médicos, científicos y tecnológicos. Este es el caso, sin duda, del crecimiento demográfico, del incremento en la esperanza de vida y de la superación de las condiciones de salud de la población.

Esta Real Academia ha atestiguado parte de esos adelantos. Algunos de los numerosos campos en los que se ha plasmado el progreso y que se pueden citar son: el desarrollo de las vacunas; los enormes progresos de la cirugía y la anestesia; la fascinante evolución de las imágenes médicas; la profundidad y extensión del saber en áreas como la inmunidad, la herencia y el código de la vida; así como el desarrollo de los antimicrobianos y de distintas posibilidades terapéuticas (4, 5).

Todo lo anterior es fácil de corroborar. Sin embargo, existen innumerables contrastes. No todo marcha bien en la sociedad contemporánea. A los viejos problemas de siempre, a los ancestrales, a los que han marcado el desarrollo de las sociedades, se suman nuevas y delicadas situaciones que amenazan a la humanidad.

Peor aún, algunas de ellas incluso ponen en riesgo la vida en el planeta. En las próximas páginas me referiré a cuatro de estos inconvenientes graves que son:

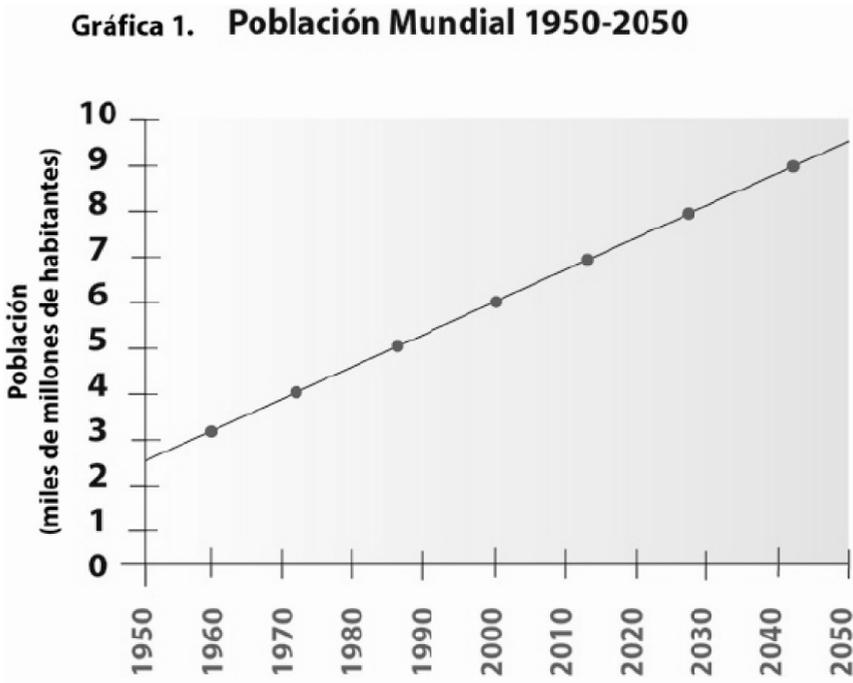
- a) El impresionante crecimiento poblacional.
- b) Los vergonzosos niveles de pobreza y desigualdad.
- c) Los graves niveles que ha alcanzado el deterioro ambiental, y
- d) La pérdida de valores que caracteriza a la sociedad del ego de nuestros días.

En materia demográfica el futuro que se anticipa es poco prometedor. El número de habitantes del planeta y el crecimiento poblacional parecen a algunos cosa del pasado. Se equivocan, se trata sin duda de un asunto del presente y de un problema del futuro. Nuestro

mundo cuenta ahora con seis mil quinientos millones de seres humanos. De ellos, el 19 por ciento habita en los países desarrollados y el 81 por ciento restante en los no desarrollados (6).

Que el asunto no queda aquí se subraya cuando se recuerda que en el año 2050 el mundo estará habitado por nueve mil doscientos millones de personas. Junto con esto, se debe tener en cuenta que la población de los países desarrollados se incrementará de aquí a la mitad de la centuria en cerca de 45 millones de individuos, mientras que la que reside en los países no desarrollados habrá aumentado en dos mil seiscientos millones, esto, con todas las consecuencias que se pueden anticipar (6).

En la gráfica 1 se puede apreciar el crecimiento de la población mundial entre 1950 y el que se estima alcanzará en poco más de cuatro décadas. De menos de tres mil millones de individuos que habitaban el planeta, se pasará a más de nueve mil en una sola centuria. En estos cien años, el incremento de la población será superior a los seis mil millones de individuos (7).



Fuente: U. S. Census Bureau. International Data. Versión agosto 2006

La Organización Mundial de la Salud ha indicado que la pobreza es uno de los más grandes enemigos de la salud. Por ello y por las implicaciones éticas del caso, se tiene que expresar una enorme preocupación por los niveles de pobreza que se han alcanzado. Las cifras resultan simplemente apabullantes, por cierto, son las que publicó el Banco Mundial en un informe reciente. De acuerdo con esos datos, en el mundo existen 2,500 millones de individuos que viven con menos de dos dólares al día. Entre ellos, el 40%, es decir mil millones de seres humanos, subsisten diariamente con menos de un dólar, lo cual implica su condición de pobreza extrema (8).

Es cierto que los niveles de pobreza referidos son preocupantes. Sin embargo, peor aún resulta la desigualdad que existe. Las brechas entre los que tienen todo y de sobra y quienes carecen de lo fundamental, se han profundizado. Así por ejemplo, el producto interno bruto per cápita más alto, que corresponde a Luxemburgo, ascendió en 2004 a más de 70,000 dólares al año, en tanto que el distante promedio de Mali, Malawi, Tanzania, Burundi o Sierra Leona, apenas se acerca a 500 dólares, es decir, una diferencia de 140 veces. Para corroborar que no se trata sólo de los casos extremos, vale la pena señalar que mientras el ingreso promedio en las naciones desarrolladas es de más de 32 mil dólares, en los países pobres no llega a 550, 60 tantos de humillante diferencia (3).

Otra forma de ver el problema de la desigualdad, consiste en hacer la valoración de las diferencias a lo largo del tiempo. De acuerdo con los datos publicados en 2004 por la Comisión Mundial Sobre la Dimensión Social de la Globalización, mientras que en 1960 los países desarrollados tenían un ingreso per cápita promedio de un poco más de 11,400 dólares, en algunos países en vías de desarrollo el mismo apenas alcanzaba los 212 dólares. Esto hacía que la diferencia entre ellos fuera de 54 tantos. Para el año 2000, las cifras se habían modificado. Mientras que el crecimiento en los países desarrollados se había multiplicado más de dos y media veces y llegaba a ser de 32 mil dólares, en los países pobres apenas creció por arriba de 25% y se aproximaba a los 270 dólares. Esto hacía que la diferencia fuese de 120 veces, con un diferencial de más del doble respecto del existente en 1960 (9).

Por supuesto que los dos problemas antes mencionados, sumados al modelo de vida y al sistema económico dominante, ocasionan una tercera dificultad: el deterioro del ambiente. Este alcanza tanto a individuos en particular, como a los habitantes del planeta en general,

Así por ejemplo, actualmente más de mil millones de personas no tienen acceso a fuentes de agua potable. Además, esto tiende a empeorar. En dos décadas la cifra habrá aumentado y los afectados ascenderán a tres mil millones de seres humanos.

Por lo que corresponde a la contaminación de la atmósfera con dióxido de carbono, conviene recordar que en los Estados Unidos se genera casi una cuarta parte de las emisiones. En los países con ingresos altos otro tanto y algo más, y en las dos economías emergentes más poderosas, la de China y la India, una quinta parte adicional. De esta forma, las naciones mencionadas originan el 72% de este tipo de contaminación (8).

Las consecuencias del deterioro ambiental las estamos pagando, entre otros, con el cambio climático global que nos aqueja. Sin embargo, de nueva cuenta lo peor esta por venir. Las próximas generaciones tendrán todo el derecho de recriminar nuestra irresponsabilidad si no se actúa a fondo y pronto. Nos hemos convertido en la especie más amenazante para la vida en el planeta.

Por lo que se refiere a la pérdida de valores, se debe reconocer que existe una profunda transformación. Se ha perdido solidaridad, se ha favorecido la competencia extrema y ha crecido el menosprecio por el servicio y en parte por el conocimiento, la investigación, así como por aquellas áreas del hombre que no se consideran productivas. De hecho, las humanidades y las artes están amenazadas por quienes piensan que los verdaderos marcadores del éxito de un individuo son la acumulación de dinero y de bienes materiales, por quienes creen que lo importante es hacer dinero, mucho y entre más rápido mejor. Incluso sin importar el origen del mismo.

La globalización ha traído consigo condiciones maravillosas. Sin embargo, también ha acarreado nuevas preocupaciones y responsabilidades éticas distintas. Al respecto debemos recordar las palabras del director general de la Organización Mundial de la Salud que en 2001 sostenía que: «en el pasado, las lamentables condiciones de algún continente podían cínicamente ser hechas a un lado....El proceso de globalización ha ocasionado que esta sea una opción prácticamente imposible. La separación entre problemas de salud de orden doméstico e internacional no es de ninguna manera útil en la actualidad».

Uno de los asuntos que rápidamente se están sumando a las preocupaciones antes referidas, es el que tiene que ver con las condiciones que favorecen el desarrollo de nuevas enfermedades infecciosas y la reaparición de otras que se consideraban controladas. Hoy en día estas tie-

nen una mayor y más rápida difusión. Un elemento que contribuye en este sentido es el del traslado de personas. Así, de acuerdo con el informe 2007 de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2006 se realizaron aproximadamente dos mil cien millones de viajes aéreos de pasajeros. A este hecho conviene agregar que en los últimos 35 años han surgido 40 nuevas enfermedades y que sólo en los últimos cinco años la propia Organización ha analizado más de mil epidemias

Las condiciones que sin duda facilitan la difusión de las enfermedades están constituidas, entre otras, por las que se mencionan a continuación: el crecimiento poblacional, la agresión a zonas ecológicas en las que hasta hace poco tiempo el ser humano no tenía presencia, las mayores facilidades para el transporte de personas y de bienes, así como la velocidad que existe para trasladarse de un punto a otro en el planeta.

Entre algunas de las nuevas amenazas que pueden registrarse se encuentran: el bioterrorismo, los efectos de los fenómenos naturales agravados por las condiciones del cambio climático global, la amenaza latente de la influenza pandémica, el manejo de sustancias y desechos peligrosos, así como la reactivación de viejas enfermedades que adquieren, por las condiciones antes referidas, una nueva dimensión. Este es el caso del cólera, de la poliomielitis, o el de la tuberculosis extremadamente fármacorresistente. También están presentes en el horizonte problemas como el del agua, los energéticos o las migraciones.

Concluyo esta presentación con dos señalamientos. El primero en el sentido de externar mi convicción de que la profesión médica seguirá, en una inmensa mayoría, comprometida con la salud, con el bienestar, con el desarrollo de los individuos y las sociedades. Ese ha sido el camino en la historia. Esa será la ruta en el porvenir. El otro para reiterar mi agradecimiento a esta honorable Academia y a sus miembros que hoy me admiten en su seno.

REFERENCIAS

- (1) NARRO, R.J.; SÁNCHEZ-MENDIOLA, M.: «Collaborative Medical Educational Programmes». Documento mimeografiado. Reunión de la Asociación Europea de Facultades y Escuelas de Medicina. Lisboa, Portugal. 16 de junio de 2007.
- (2) NARRO, R. J.: «Recursos humanos en salud para el nuevo milenio». Documento mimeografiado. Buenos Aires 30-15. De Alma Ata a la Declaración del Milenio. Buenos Aires, Argentina, 14 de agosto de 2007.

- (3) *Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo*. Informe sobre desarrollo humano 2006.
- (4) FRIEDMAN, M.; FRIEDLAND, G.W.: *Los diez mayores descubrimientos de la medicina*. Paidós, Barcelona, España, 1999.
- (5) *Looking back on the millenium in medicina*. Editorial. New England Journal of Medicine. 2000; 342 (1): 42-49.
- (6) *Cuadro de la población mundial 2006*. Population Reference Bureau. 2007.
- (7) U.S. CENSUS BUREAU. *International Data*. 2006.
- (8) *2007 World Development Indicators*. The World Bank. 2007.
- (9) COMISIÓN MUNDIAL SOBRE LA DIMENSIÓN SOCIAL DE LA GLOBALIZACIÓN. *Por una globalización justa. Crear oportunidades para todos*. Organización Internacional del Trabajo. 2004.
- (10) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Informe sobre la salud en el mundo 2007. Un porvenir más seguro. Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI*. 2007.

**EFFECTO DE L-ARGININA, VITAMINAS C Y E,
Y ÁCIDOS OMEGA-3 (DHA, EPA) SOBRE EL ESTRÉS
OXIDANTE Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL
MODELO DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL RATÓN**

***EFFECT GIVES L-ARGININA, VITAMINS C AND E, AND
ACIDS OMEGA-3 (DHA, EPA) ON THE STRESS OXIDI-
ZER AND THE DYSFUNCTION ENDOTELIAL IN THE
MODEL OF RENAL INSUFFICIENCY IN THE MOUSE***

Por el Prof. Dr. DR. ROBERTO MEDINA SANTILLÁN
Académico
Academia Nacional de Medicina de México

Resumen

El estrés oxidante (EO) y disfunción endotelial (DE) son importantes factores en el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia renal y otras enfermedades cardiovasculares. El control de estos factores con el uso de una combinación de L-arginina, vitaminas C y E, DHA y EPA protege del aumento de presión arterial, excreción de proteínas y del daño renal en un modelo severo de EO y DE como la nefrectomía 5/6 en el ratón.

INTRODUCCIÓN

La inflamación y el estrés oxidante suelen estar presentes en diversas enfermedades agudas y crónicas. Entre estos procesos destaca la insuficiencia renal con una alta prevalencia, siendo importante causa de morbilidad y mortalidad. Algunos modelos experimentales de hipertensión muestran que el desarrollo del daño renal se asocia con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (1, 2). Los ROS causan lesión renal debido a que alteran las funciones de las membranas celulares por medio de la peroxidación de los ácidos grasos po-

liinsaturados. La peroxidación de los ácidos grasos causa alteraciones en la permeabilidad, disfunción en los mecanismos de transporte, alteración de en fosforilación oxidativa mitocondrial y en el escape de enzimas hidrolíticas de los lisosomas (3).

Estudios recientes asocian los ROS y el óxido nítrico como importantes mediadores en el desarrollo de insuficiencia renal. En diversos modelos experimentales de insuficiencia renal se ha demostrado disminución en la producción de óxido nítrico (4), reducción de la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) (5), y acumulación de inhibidores endógenos de la sintasa de óxido nítrico (6), así como disminución de la captación de L-arginina (7), sugiriendo que durante el desarrollo de la insuficiencia renal ocurre una reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico. Estas evidencias experimentales apoyan la posibilidad de que el óxido nítrico desempeña un importante papel en la patogenia de la insuficiencia renal.

Aunque no se ha determinado con precisión la fisiopatología de la insuficiencia renal, existe acuerdo con la importancia de la deficiencia de óxido nítrico y la presencia de estrés oxidante como mecanismos patogénicos fundamentales. Existe información sobre el papel protector renal de varias intervenciones como la suplementación con L-arginina, con vitaminas C y E, así como con los ácidos omega-3 en la forma de aceite de pescado o de sus principales componentes: el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

Se han reportado efectos benéficos con la suplementación con L-arginina en varios modelos de enfermedad renal, entre los que se incluyen la ablación renal, la obstrucción ureteral, la nefropatía secundaria a diabetes, la hipertensión sensible a sal, la nefritis inducida por puromicina y la nefropatía causada por materiales de contraste (8). Además, en el modelo de nefrectomía parcial e isquemia renal aguda la L-arginina aumenta el flujo sanguíneo renal y disminuye la evolución de la proteinuria, fibrosis intersticial y la pérdida de la función renal (9). En el modelo de reducción de la masa renal, la L-arginina atenúa significativamente el progreso de la insuficiencia renal y el desarrollo de hipertensión (10), protege de la disfunción renal inducida por cisplatino (11) y también en ratas con trasplante renal mejora la hemodinámica renal y reduce el componente inflamatorio que participa en la reacción de rechazo (12).

Otra intervención que protege del daño renal es el tratamiento con compuestos antioxidantes. Las vitaminas C y E protegen de la disfunción renal y adicionalmente reducen la presión arterial en ratas Dahl

con hipertensión sensible a sal (13), previenen la nefrotoxicidad inducida por gentamicina en ratas (14), en el modelo de isquemia por oclusión de la arteria renal en ratas preservan la dinámica renal, reducen el estrés oxidante, inflamación y la fibrosis renal (15), en la enfermedad renal aterosclerótica experimental mejoran la función renal y reducen el daño estructural (16) y protegen del daño renal secundario a la hipercolesterolemia (17).

Los ácidos omega-3 también poseen propiedades protectoras de la función renal. Retardan la evolución de la insuficiencia renal en perros con enfermedad renal espontánea (18), en el modelo de nefrectomía 5/6 en ratas los ácidos omega-3 protegen de la disminución de la filtración glomerular, la proteinuria y del desarrollo de hipertensión arterial (19), atenúan el desarrollo de insuficiencia renal aguda inducida por oclusión de la arteria renal en el ratón (20) y poseen un efecto renoprotector en sujetos con trasplante de corazón, en los que reducen a largo plazo el aumento de la presión arterial causado por la terapia inmunosupresora (21).

Estas intervenciones fueron realizadas con un solo compuesto y debido a los factores que se han identificado como importantes en el desarrollo de la insuficiencia renal, este estudio tiene el objetivo de estudiar en conjunto, el efecto protector renal de la combinación de L-arginina, ácidos omega-3 y las vitaminas antioxidantes C y E en un modelo de lesión renal importante como el obtenido con la nefrectomía 5/6 en el ratón.

MÉTODOS

Se emplearon ratones macho WTC57 (Laboratorios CINVESTAV-IPN) con peso de 25-30 gramos. Los animales recibieron una dieta balanceada (Purina, St Louis, MO) y agua ad libitum. El protocolo del estudio fue realizado de acuerdo con los lineamientos para el uso y cuidado de los animales de laboratorio.

La insuficiencia renal fue inducida por nefrectomía del riñón derecho y ablación de 2/3 del riñón izquierdo de acuerdo con el método reportado previamente (22). Los ratones fueron divididos en 3 grupos. El grupo 1 (n=6) fue el grupo testigo con operación falsa. El grupo 2 (n=6) fue el grupo con nefrectomía 5/6. El grupo 3 (n=6) fue el grupo con nefrectomía 5/6 tratado con una formulación conteniendo una combinación de L-arginina, vitaminas antioxidantes y ácidos

omega-3. La formulación está constituida por L-arginina (275.86 mg/mL), vitaminas antioxidantes (vitamina C 115.63 mg/mL y vitamina E 63.05 mg/mL), y ácidos omega-3: ácido eicosapentaenoico (EPA: 105.09 mg/mL) y ácido docosahexaenoico (DHA: 157.63 mg/mL). Se usaron varias dosis, la dosis menor fue: L-arginina 100 mg/kg; vitamina C 41.62 mg/kg; vitamina E 22.69 mg/kg y ácidos omega-3 EPA 37.83 mg/kg y DHA 56.74 mg/kg. También se emplearon dosis de 200 y 400 mg/kg de L-arginina con la cantidad correspondiente de los demás componentes. El tratamiento fue iniciado 24 horas después de la inducción de la insuficiencia renal (día -1). Los animales fueron colocados en jaulas metabólicas antes y después del procedimiento quirúrgico y se tomaron muestras de orina en los días 1, 3, 7 y 14. Se midió el consumo de agua y el volumen urinario (no mostradas).

Se midió la excreción de proteínas en orina por el método de Bradford. Las muestras fueron diluidas y medidas a 595 nm con un espectrofotómetro Beckman DU 650. Se preparó una curva estándar con albúmina sérica bovina.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

La presión arterial media fue medida a los 14 días de la nefrectomía 5/6 por canulación de la arteria carótida usando un catéter de polietileno (DI 0.011", DE 0.024", Clay Adams, New Jersey) conectado a un transductor de presión (DUO.18 WPI UK). La presión fue medida durante 15 minutos y registrada para el análisis posterior.

MICROFOTOGRAFÍA DE FLUORESCENCIA OXIDATIVA

Se empleó el dihidroetidio como colorante para detectar el proceso oxidativo por fluorescencia para evaluar la producción de anión superóxido. Para ese propósito, las muestras congeladas no fijadas se cortaron en secciones de 10 mm de espesor y colocadas en portaobjetos. Las secciones fueron incubadas por 60 minutos en ausencia o en presencia de superóxido dismutasa complejada con polietilenglicol (PEG-SOD, 120 U/mL). El dihidroetidio (10 mM). penetra en las células y en presencia de anión superóxido se oxida a etidio que se intercala en el DNA. El etidio es excitado a 488 nm con un espectro

de emisión a 610 nm. Las laminillas fueron incubadas en una cámara húmeda protegida de la luz a 37°C por 30 minutos. La imagen del dihidroetidio fue obtenida usando un sistema de imagen confocal (Olympus America INC. FV-300). La generación de ROS fue demostrada por la presencia del marcado con una fluorescencia roja.

ESTUDIO HISTOLÓGICO

Se hicieron secciones (7 μ m) de las muestras renales y fueron preparadas con la tinción tricrómica de Gomori para determinar el grado de fibrosis tubulointersticial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos son expresados como la media \pm SEM. Las diferencias significativas fueron establecidas por medio del análisis de varianza (ANOVA); la prueba de Tukey fue usada para comparación múltiple entre los grupos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Los cambios renales funcionales fueron inducidos en el ratón con la ablación renal. Los valores de presión arterial media aumentaron de 79 ± 1.0 a 131 ± 1.0 mmHg a los 14 días de realizada la nefrectomía en los animales sin tratamiento, mientras que en los ratones nefrectomizados que recibieron tratamiento con 100, 200 o 400 mg/kg con la cantidad correspondiente de los demás componentes se observa protección de la hipertensión arterial en forma dependiente de la dosis (Figura 1).

La Figura 2 describe el comportamiento de la proteinuria en los animales controles con falsa operación, los ratones nefrectomizados no tratados y los nefrectomizados que recibieron tratamiento con 100 y 200 mg/kg de L-arginina (tratamiento y tratamiento x 2). El estudio demuestra que la proteinuria es un proceso dependiente del tiempo después de la ablación renal. Además, esos cambios se asocian con daño renal progresivo.

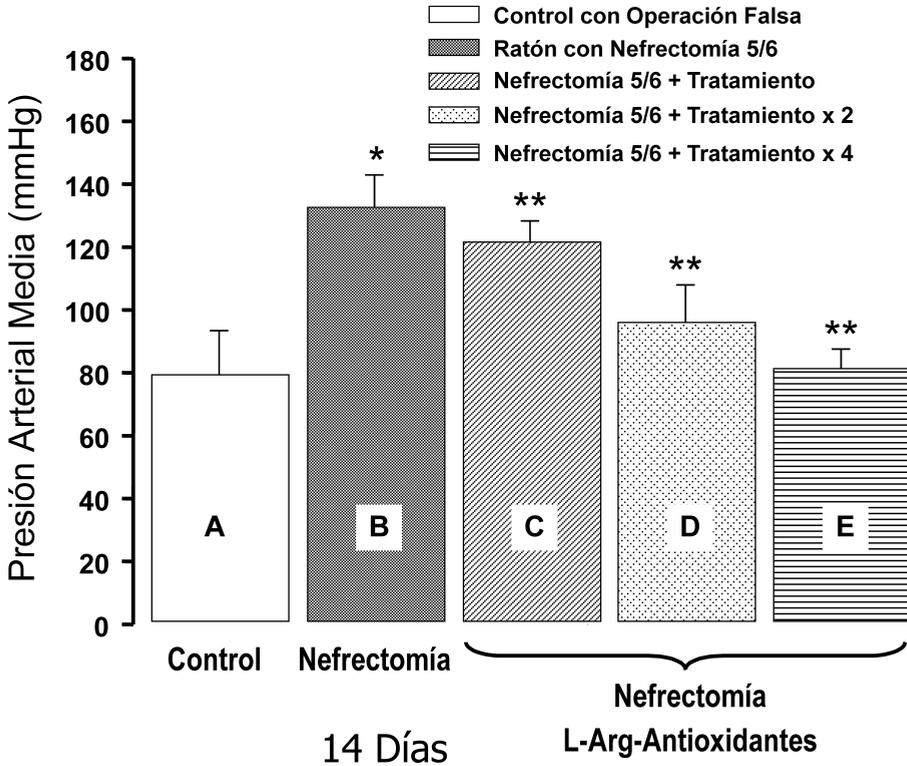


FIGURA 1. Presión arterial media a los 14 días de la nefrectomía 5/6. (A) representa los controles con falsa operación; (B) a los animales nefrectomizados sin tratamiento; (C, D y E) representan a los animales nefrectomizados que recibieron tratamiento a tres niveles de dosis. Cada barra representa la media \pm SEM de 6 experimentos; * $p < 0.05$ cuando se comparan controles vs. nefrectomizados o **nefrectomizados vs. nefrectomizados que recibieron tratamiento.

Los ROS aumentaron de 0.2 ± 1.3 a $72.5 \pm 2.0\%$ en la fluorescencia de los tejidos a los 14 días de la ablación renal y el tratamiento previno el incremento del estrés oxidante observado en los animales nefrectomizados. Adicionalmente, se identificó al anión superóxido como la fuente de la fluorescencia de los tejidos ya que la incubación con superóxido dismutasa hace que la fluorescencia disminuya más de 90%. (Figura 3).

La ablación renal induce daño renal progresivo dependiente del tiempo. Se observa esclerosis segmentaria y colapso de los glomérulos. También la presencia de colágena en el tejido conectivo es un signo de fibrosis intersticial. Finalmente, a los 14 días de la nefrec-

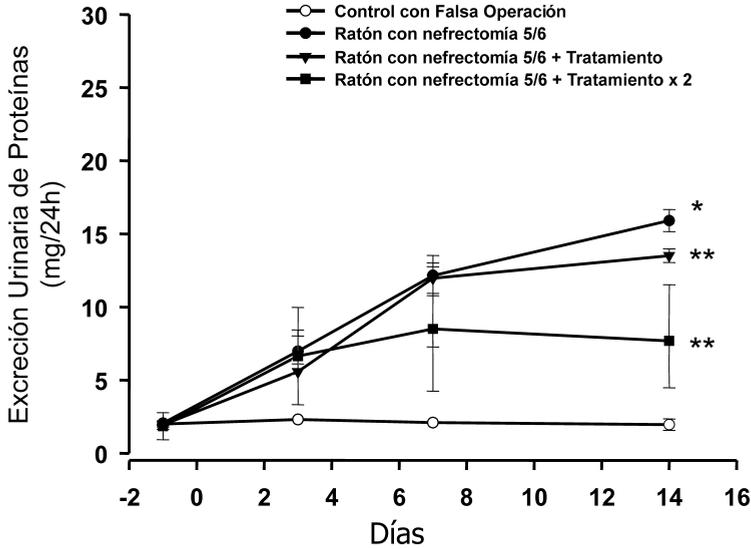


FIGURA 2. Excreción de proteínas en orina. Se muestra la proteinuria a los días -1, 3, 7 y 14 días posteriores a la nefrectomía. ○ representa a los controles con operación falsa; ● representa a los animales con nefrectomía sin tratamiento; ▼ representa a los animales con nefrectomía que recibieron tratamiento y; ■ representa a los animales con nefrectomía que recibieron tratamiento con el doble de la dosis. Cada punto representa la media ± SEM de 6 experimentos; * $p < 0.05$ controles vs. nefrectomizados sin tratamiento o **nefrectomizados vs. nefrectomizados con tratamiento.

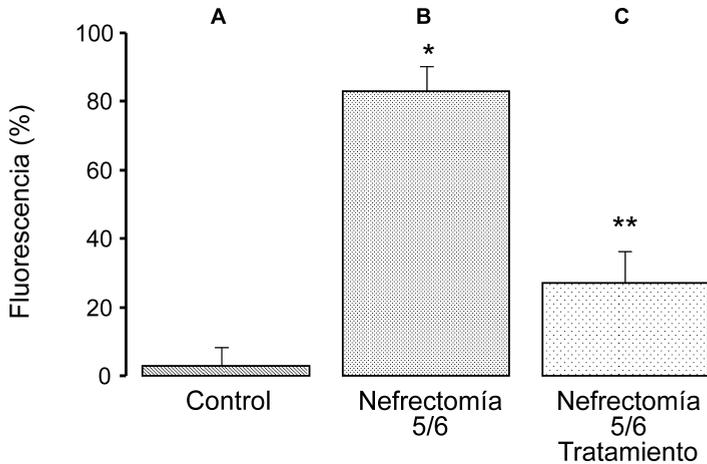


FIGURA 3. Producción de ROS. Fluorescencia emitida por el bromuro de etidio 14 días provenientes de los animales control (A), nefrectomizados (B) y nefrectomizados con tratamiento (C). Las barras representan la fluorescencia en % de la media ± SEM de 6 experimentos; * $p < 0.05$ comparando el control vs. los ratones nefrectomizados o **los animales nefrectomizados vs. los ratones nefrectomizados con tratamiento.

tomía, aumenta el grado de esclerosis segmentaria y el colapso, así como la cantidad de colágena además de la dilatación tubular y la nefritis (Figura 4).

El tratamiento de los ratones con una combinación de L-arginina, vitaminas antioxidantes y ácidos omega-3 previnó el desarrollo de daño renal (Figuras 1-4).

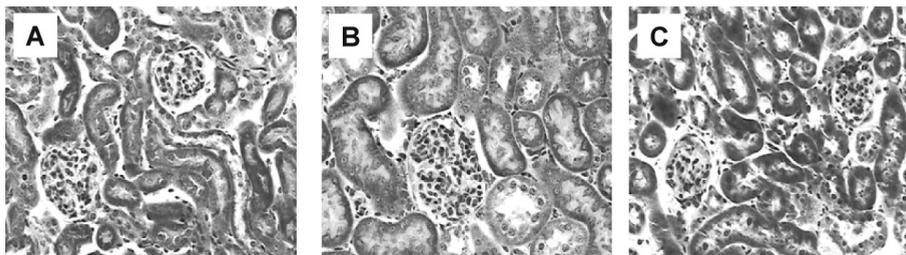


FIGURE 4. Tinción de Gomori del tejido renal. Se muestra en (A) los ratones controles con falsa operación; en (B) los animales nefrectomizados y; en (C) los ratones con nefrectomía que recibieron tratamiento. Cada figura representa a uno de 6 experimentos.

DISCUSIÓN

En un modelo de insuficiencia renal en el ratón inducido por ablación renal varios parámetros fueron monitoreados por un periodo de seguimiento de 14 días. Se estudió el efecto sobre el desarrollo de insuficiencia renal de una formulación que conteniendo L-arginina, vitaminas antioxidantes y ácidos omega-3 en el modelo experimental de ablación renal en el ratón. El modelo de insuficiencia renal en el ratón ocasionó una alteración sostenida y significativa de la excreción renal asociada con reducción de óxido nítrico y aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno en el tejido renal. Esos resultados apoyan la importancia de una adecuada biodisponibilidad de óxido nítrico, de la actividad del sistema antioxidante y de un mejor balance de las especies de ácidos grasos (omega-6/omega-3) en el mantenimiento de la función renal.

Existen reportes sobre el efecto de diversas intervenciones sobre el desarrollo de insuficiencia renal en diversos modelos experimentales y en humanos, en los que se ha probado el uso de L-arginina (8-12) con el propósito de incrementar la síntesis de óxido nítrico y de esa manera estimular el efecto benéfico del óxido nítrico sobre la función renal, tales como el mantenimiento del tono vascular regio-

nal, del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular (23). En animales con hipertensión y lesión renal, la suplementación con L-arginina produce un incremento significativo de la concentración de nitritos en plasma, disminución de la presión arterial sistémica, reducción de la expresión de la NADPH oxidasa y la producción de anión superóxido en el tejido renal, disminución de la proteinuria y adicionalmente un marcado incremento de la excreción de GMPc en orina (8-12, 24). Esos efectos sugieren que una disminución en la disponibilidad de L-arginina puede ser responsable, al menos en parte del incremento del estrés oxidante y de la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y que estos cambios tienen un importante participación en la fisiopatología de la insuficiencia renal.

El estrés oxidante es una alteración común y responsable de las lesiones renales y las complicaciones cardiovasculares, neurológicas de la insuficiencia renal. Participa tanto en la insuficiencia renal aguda, como en el daño renal que ocurre en la rabdiomiolisis, la nefropatía obstructiva, dislipidemia y también ocurre en la insuficiencia renal crónica. La participación de las especies reactivas de oxígeno en la insuficiencia renal se ha demostrado por la detección de anión superóxido y otras ROS y por la demostración experimental del efecto protector del daño renal de los agentes que aumentan la eficacia del sistema antioxidante endógeno por un efecto directo antioxidantes o que estimulan la síntesis de enzimas antioxidantes (25). Entonces, las intervenciones que favorecen la inactivación y/o depuración de las ROS (presentes en alimentos o como productos farmacéuticos) deben atenuar o prevenir el estrés oxidante y como consecuencia reducir el daño renal. Se ha demostrado que la administración conjunta de las vitaminas antioxidantes C y E previene o disminuye el progreso de la insuficiencia renal y otros efectos benéficos adicionales en otros tejidos (13-17). Además, en forma indirecta aumentan la biodisponibilidad de óxido nítrico ya que neutralizan anión superóxido y reducen el desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico que ocurren en el estrés oxidante.

La presencia de inflamación es un elemento común en la insuficiencia renal aguda o crónica. Aunque la inflamación es una respuesta normal, cuando ocurre en forma no controlada causa daño excesivo, como ocurre en el desarrollo de la insuficiencia renal. Las prostaglandinas de la serie 2 provenientes del ácido araquidónico (AA) son importantes agentes proinflamatorios, mientras que los prostanoides de la serie 3 y otros derivados provenientes de los ácidos omega-3 como

EPA y DHA son menos inflamatorios y además originan otros mediadores; EPA es precursor de las resolvinas de la serie E y DHA da origen a la formación de resolvinas de la serie D, docosatrienos y neuroprotectinas que participan en la modulación y terminación de la respuesta inflamatoria (26). Numerosos estudios proporcionan evidencias del efecto terapéutico de los ácidos omega-3 en modelos de insuficiencia renal (18-21), que son atribuidos a que incorporados en los fosfolípidos de membrana disminuyen la formación de prostanoídes derivados del AA y a que son precursores de prostanoídes de la serie 3 que poseen menor efecto inflamatorio y a la formación de mediadores novedosos que son importantes en el control de la respuesta inflamatoria. Además, se ha demostrado que EPA y DHA disminuyen la concentración de IL-1, IL-6, TNF α y moléculas de adhesión (26).

El uso simultáneo de las intervenciones mencionadas; L-arginina, vitaminas antioxidantes y ácidos omega-3 tiene un efecto sinérgico reduciendo varias alteraciones fundamentales en la fisiopatología de la insuficiencia renal. La reducción de la fluorescencia usando el dihidroetidio como marcador de ROS demuestra la disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno en el tejido renal (Figura 3) y la preservación de la estructura renal en los animales tratados, comparados con los animales nefrectomizados sin tratamiento. Desde el punto de vista funcional, el tratamiento disminuye el desarrollo de la hipertensión arterial (Figura 1) y la proteinuria (Figura 2), resultados que concuerdan con los reportados en estudios previos. Otro aspecto importante es la preservación de la estructura renal (Figura 4) en los animales que recibieron tratamiento.

En conclusión, el resultado del presente estudio está de acuerdo con datos de otros autores que describen que los tratamientos que aumentan la biodisponibilidad de NO (8-12), el tratamiento con antioxidantes (13-17) o la intervención terapéutica con ácidos omega-3 (18-21) como métodos efectivos para combatir el daño renal en diversos modelos de insuficiencia renal. Los resultados del presente estudio apoyan la necesidad de considerar la inclusión del uso terapéutico con la combinación de esos compuestos para obtener un manejo más eficaz en la prevención o tratamiento de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

1. SINGH, D.; KAUR, R.; CHANDER, V.; CHOPRA, K.: «Antioxidants in the prevention of renal disease». *J Med Food* 9: 443-450, 2006.
2. MODLINGER, P.S.; WILCOX, C.S.; ASLAM, S.: «Nitric oxide, Oxidative stress and progression of chronic renal failure». *Seminars in Nephrology* 24: 354-365, 2004.
3. PALLER, M.S.; HOIDAL, J.R.; FERRIS, T.F.: «Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat». *J Clin Invest* 74: 1156-1164, 1984.
4. NOIRI, E.; PERESLENI, T.; MILLER, F.; GOLIGORSKY, M.S.: «Antisense oligonucleotides to the inducible NOS prevent tubular cell death in ischemic acute renal failure». *J Clin Invest* 97: 2377-2383, 1996.
5. BAYLIS, C.: «Nitric oxide deficiency in chronic renal disease». *Eur J Clin Pharmacol* 62: 123-130, 2006.
6. VALLANCE, P.; LEONE, A.; CALVER, A.: «Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure». *Lancet* 339: 572-575, 1992.
7. SCHMIDT, R.J.; BAYLISS, C.: «Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease». *Kidney Int* 58: 1261-1266, 2000.
8. CHERLA, G.; JAIMES, E.A.: «Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease». *J Nutr* 134: 2801S-2806S, 2004.
9. BASILE, D.P.; DONOHOE, D.L.; ROETHE, K.; MATTS, D.L.: «Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage». *Am J Physiol* 284: F338-F348, 2003.
10. DUMONT, Y.; D'AMOURS, M.; LEBEL, M.; LARIVIÈRE, R.: «Supplementation with a low dose of L-arginine reduces blood pressure and endothelin-1 production in hypertensive uraemic rats». *Nephrol Dial Transpl* 16: 746-754, 2001.
11. MANSOUR, M.A.; AL-SHABANAH, O.A.; EL-KHASHEF, H.A.: «L-arginine ameliorates kidney function and urinary bladder sensitivity in experimentally-induced renal dysfunction in rats». *Biochem Mol Biol* 37: 373-378, 2003.
12. VOS, I.H.C.; RABELINK, T.J.; DORLAND, B.; LOOS, R.; MIDDELAAR, B.V.; GRÖNE, H.-J.; JONES, J.A.: «L-arginine supplementation improves function and reduces inflammation in renal allografts». *J Am Soc Nephrol* 12: 361-367, 2001.
13. TIAN, N.; THRASHER, K.D.; GUNDY, P.D. HUGHSON, M.D.; MANNING, R.D.: «Antioxidant treatment prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension». *Hypertension* 45: 934-939, 2005.
14. KADKHODAEI, M.; KHASTAR, H.; FAGHIHI, M.; GHAZNAVI, R.; ZAHMATSHEK, M.: «Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat». *Exp Physiol* 90: 571-576, 2005.
15. CHADE, A.R.; RODRÍGUEZ-PORCEL, M.; HERRMANN, J.; KRIER, J.D.; ZHU, X.; LERMAN, A.; LERMAN, L.O.: «Beneficial effects of antioxidant vitamins on the stenotic kidney». *Hypertension* 42: 605-612, 2003.
16. CHADE, A.R.; RODRÍGUEZ-PORCEL, M.; HERRMANN, J.; ZHU, X.; GRANDE, J.P.; NAPOLI, C.; LERMAN, A.; LERMAN, L.O.: «Antioxidant intervention blunts renal injury in experimental renovascular disease». *J Am Soc Nephrol* 15: 958-966, 2004.

17. STULAK, J.M.; LERMAN, A.; RODRÍGUEZ-PORCEL, M.; CACCIOTOLO, J.A.; ROMERO, J.C.; SCHAFF, H.V.; NAPOLI, C.; LERMAN, L.O.: «Renal vascular function in hypercholesterolemia is preserved by chronic antioxidant supplementation». *J Am Soc Nephrol* 12: 1882-1891, 2001.
18. BROWN, S.A.; FINCO, D.R.; BROWN, C.A.: «Is there a role for dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in canine renal disease?». *J Nutr* 128: 2765S-2767S, 1998.
19. CLARK, W.F.; PARBTANI, A.; PHILBRICK, D.J.; HOLUB, B.J.; HUFF, M.W.: «Chronic effects of w-3 fatty acids (fish oil) in a rat 5/6 renal ablation model». *J Am Soc Nephrol* 1:1343-1353, 1991.
20. KIELAR, M.L.; JEYARAJAH, D.R.; ZHOU, X.J.; LU, C.Y.: «Docosahexaenoic acid ameliorates murine ischemic acute renal failure and prevents increases in mRNA abundance for both TNF- α and inducible nitric oxide synthase». *J Am Soc Nephrol* 14: 389-396, 2003.
21. HOLM, T.; ANDREASSEN, A.K.; AUKRUST, P.; ANDERSEN, K.; GEIRAN, O.R.; KJEKSHUS, J.; SIMONSEN, S.; GULLESTAD, L.: «Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients». *Eur Heart J* 22: 428-436, 2001.
22. LÓPEZ SÁNCHEZ, P.; SALGADO, LUIS MIGUEL; FERRERI, N.R.; ESCALANTE, B.: «Effects of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function after renal ablation». *Hypertension* 34: 848-853, 1999.
23. RAJ, L.; BAYLIS, C.: «Glomerular actions of nitric oxide». *Kidney Int.* 48: 20-32, 1995.
24. FUJII, S.; ZHANG, L.; IGARASHI, J.; KOSAKA, H.: «L-arginine reverses p47phox and gp91phox expression induced by high salt in Dahl rats». *Hypertension* 42: 1014-1020, 2003.
25. SINGH, A.; KAUR, R.; CHANDER, V.; CHOPRA, K.: «Antioxidants in the prevention of renal disease». *J Med Food* 9: 443-450, 2006.
26. CALDER, P.C.: «n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases». *Am J Clin Nutr* 83 (suppl): 1505S-1519S, 2006.

SUMARIO

Páginas

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE MAYO DE 2007

«Datos históricos y algunos comentarios sobre las técnicas cerradas en cirugía cardíaca», por el Excmo. Sr. D. Santiago Tamames Escobar	421
Intervenciones:	
Del Prof. Durán Sacristán	444
Del Prof. García-Sancho Martín	445
Del Dr. Cruz Hermida	445

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE JUNIO DE 2007

«Microbios: ¿patógenos o no patógenos?», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Angulo	449
Intervenciones:	
Del Prof. Suárez Fernández	459
Del Prof. Rey Calero	460
Del Prof. Domínguez Carmona	461
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	462
«Resistencias genotípicas del VIH», por la Excmo. Sra. D. ^a M. ^a del Carmen Maroto Vela	465
Intervenciones:	
Del Prof. Suárez Fernández	473
Del Prof. Domínguez Carmona	474
Del Prof. García-Sancho Martín	474

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE JUNIO DE 2007

«Trastornos funcionales digestivos y fibromialgia», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García	479
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	490
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	491
Del Prof. Lucas Tomás	492
Del Prof. Yuste Grijalba	493
Del Prof. Blázquez Fernández	493
Del Dr. Martínez Fornés	493
Del Dr. Castillo Ojugas	494
«Perspectivas de las cataratas de Benito Pérez Galdós», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Herrera Hernández	495

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2007

«Patocronia y pronóstico de la obesidad», por el Excmo. Sr. D. Amador Schüller Pérez	513
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	528
Del Prof. Domínguez Carmona	529
Del Prof. Pérezagua Clamagirand	530
Del Dr. Martínez Fornés	530
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio	531
Contestación del Prof. Schüller	533
«El cambio climático visto por un médico», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	535
Intervenciones:	
Del Prof. Domínguez Carmona	543
Del Prof. Sanz Esponera	544
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	544

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE OCTUBRE DE 2007

«Glucolipototoxicidad, resistencia a la acción de la insulina y diabetes mellitus tipo 2», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández	547
Intervención del Prof. Sánchez García	556
«Fomento de la investigación básica en la Unión Europea: el Consejo Europeo de Investigación (ERC) y la Iniciativa Europea por la Ciencia (ISE)», por el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza	559
Intervención del Prof. Rubia Vila	568

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. ANTONIO FERNÁNDEZ DE MOLINA.—DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2007

Discurso de precepto, por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	571
Intervenciones:	
Del Prof. Lucas Tomás	586
Del Prof. Clavero Núñez	587
Del Dr. Mora Teruel	587
Del Prof. Durán Sacristán	588
Del Prof. Jiménez Collado	588
Del Prof. Schüller Pérez	589

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE OCTUBRE DE 2007

«Laudatio», por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado	593
«Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica», por el Prof. Dr. Misael Uribe Esquivel	599
«Salud y desarrollo, logros y contrastes», por el Prof. Dr. José Narro Robles	613
«Efecto de L-arginina, vitaminas C y E, y ácidos omega-3 (DHA, EPA) sobre el estrés oxidante y la disfunción endotelial en el modelo de insuficiencia renal en el ratón»	623

