

INSTITUTO DE ESPAÑA



ANALES

**REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA**

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII

CUADERNO SEGUNDO

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII

CUADERNO SEGUNDO

SESIÓN NECROLÓGICA

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

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

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE MARZO DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

**EFEMÉRIDES Y APORTACIONES DE LA MEDICINA
ESPAÑOLA EN MÉXICO**

***THE EVENT AND CONTRIBUTION OF SPANISH
MEDICINE AT MEXICO***

Por el Excmo. Sr. D. JUAN DEL REY CALERO

Académico de Número

**QUERATOPLASTIA LAMELAR ANTERIOR
DESCEMÉTICA (QLAD). INDICACIONES, TÉCNICA
QUIRÚRGICA Y RESULTADOS**

***DESCEMET ANTERIOR LAMELLAR KERATOPLASTY
(DALK). INDICATIONS, SURGICAL TECHNIQUE
AND RESULTS***

Por la Ilma. Sra. D.^a MARTA CALATAYUD PINUEGA

Académica Correspondiente

EFEMÉRIDES Y APORTACIONES DE LA MEDICINA ESPAÑOLA EN MÉXICO

THE EVENT AND CONTRIBUTION OF SPANISH MEDICINE AT MEXICO

Por el Excmo. Sr. D. JUAN DEL REY CALERO

Académico de Número

Resumen

Invitados a la conmemoración de la Independencia y Revolución Mexicana 1810, al Centenario de la UNAM y de la Academia Nacional de Medicina, se recuerda también la Constitución liberal de Cádiz de 1812, con la asistencia de españoles de ambos hemisferios.

Se refieren la influencia de los médicos españoles acogidos en México, en la asistencia, docencia, investigación y publicaciones, así como su participación en la Academia.

Se reconsideran los Derechos humanos y los Determinantes sociales de la Salud, en cuanto a los avances de una Salud global, por su carácter multidisciplinar. La Epidemiología política, supone incrementar el conocimiento de las decisiones tomadas en cuanto a la Salud y reducir la inequidad (pobreza, paro, discapacidad), cuestionarnos sobre los determinantes políticos y sociales, sobre la taxonomía de las injusticias, con medidas efectivas, para lograr una mayor justicia social.

Abstract

We are invited to solemnize the Event of 1810 Bicentenary of Mexican Independence and Centenary of UNAM and the Medical National Academy. We remembered the Constitution 1812 of Liberal Constitution at Cadiz, and the influence of Spanish Medical Doctors in Mexican Institution and The Academy.

We consider the role of human rights advancing in global health, due to multidisciplinary nature. The Political Epidemiology help to increase scientific knowledge on social determinants of Health, in the consideration of the decision taken, and effective ways to reduce inequality (poverty, unemployed, handicapped), that focuses more broadly in social justice.

Gracias por habernos invitado a compartir con vosotros tan importantes Efemérides, aquí donde se cruzan el íntimo mestizaje de las tradiciones españolas e indígenas para culminar en la plaza de Tlatulozco en un ensayo indispensable, El mestizaje expresión de una «*Atlántida morena*» según Mauricio Tenorio en «*Historia y celebración*». En esta tierra bendita por la Virgen de Guadalupe de rostro mestizo de tan mutua devoción. *No sabe que es amor quien no te ama* (Lope).

La memoria, la palabra y el amor como un *Logos* y un *Eros* iluminan pasajes de la Historia, redimidos a través de la lengua y la palabra. El Verbo, la palabra se hizo carne. En el advenimiento de una Sociedad y un mundo nuevo, recordemos que cada generación debe beber las aguas bautismales de sus raíces.

«*Hace Historia, quien conoce la voluntad de la Historia, y la cumple con libre obediencia*» (Stauffer), cada época tiene su peculiar sentido. Debemos entender la Historia no como un repaso de luchas, sino como una fuente inspiradora de ideas y convicciones, convertir casualidades en causalidades. Se requiere desplegar como una fragata las velas a los vientos que nos mueven y requieren el reto de un especial compromiso lo que supone esta convocatoria

Muchas gracias pues por vuestra amable invitación ante tan memorable acontecimiento de estas Efemérides en el marco del Bicentenario de la Independencia y de la Revolución Mexicana, así como del Centenario de la UNAM, heredera de la primera Universidad de América fundada en 1551 en México, prestigiosa institución, con su gran capacidad de liderazgo intelectual del más alto prestigio, de referencia universal, primera de las Universidades Latinoamericanas y entre las 70 mejores del mundo (THE). Dentro de las 200 mejores Universidades figuran la de Barcelona y la Pompeu Fabra, la UAM es la 213, la Complutense 269. Ha sido la UNAM fragua de tantos espíritus jóvenes con capacidad y voluntad «*potest quia poterat volunt*» (Virgilio), en un clima de derechos humanos. Recientemente se le ha otorgado el prestigioso Premio Príncipe de Asturias, pues tantas élites de intelectuales en ella *han aprendido a conocer, han aprendido a hacer, han aprendido a ser, a vivir y convivir y a servir a la Sociedad*, pues como decía la monja de Calcuta «*el que no vive para servir, no sirve para vivir*». Precisamente en este momento de grandes transformaciones. En Europa en los cambios docentes de Bolonia, con el modelo EES Europeo de Educación Superior, pone el énfasis en el estudiante como protagonista del aprendizaje. La información está al alcance de muchos, pero solo el que ha ma-

durado como profesor puede orientar para alcanzar la capacidad crítica, procedimientos y hábitos de trabajo. Se habló en el II Encuentro de Rectores de *Universia*, celebrado en mayo en Guadalajara (México), con traslado a Universidades americanas, y una nueva convocatoria de Rectores y Directores Académicos en San Fernando, se intenta «*la más grande transformación y renovación del aprendizaje desde los tiempos de la aparición de la Imprenta*» afirma O.T. Reilly.

Vengamos a nuestra común Historia. Carlos V nacido con el siglo (1500), recibe en 1520 la Corona del Sacro-Imperio Romano Germánico, en 1521 Hernán Cortés le indica que se puede considerar también Emperador de las nuevas tierras conquistadas, como lo es de Castilla, Aragón, Países Bajos y Alemania. Ginés de Sepúlveda de Pozoblanco, *legítima jurídicamente la conquista* (rescatada de archivos en Bolonia)

En 1522 llega a Sanlúcar de Barrameda en la nao Victoria, después de dar la vuelta al mundo Juan Sebastián el Cano a quien le otorga el escudo «*Pimus circumdedisti me*». En 1542 se establecen las «Nuevas Leyes de Indias» con las que se pretende actuar con más «blandura» y frenar abusos de las Encomiendas. La Encomienda fue una institución, basada en la triada: civilización, protección, evangelización. Francisco de Vitoria, fundador del Derecho Internacional, reformó la Encomienda para que gentes de bien garantizaran la formación humana de los indígenas. El gran poeta mexicano Octavio Paz escribe «*al contrario que la codicia la política de la conquista de América, se vivió en función de la religión*».

En cuanto a la *Historia de los Derechos humanos*, habría que recordar un 5º Centenario en que 6 frailes dominicos salen del Convento de Sto Tomas de Ávila, rumbo a la Española, encargan el Sermón de Adviento a Fr. Antón Montesinos, en presencia del almirante Diego Colón, frases lapidarias Historia de estos Derechos «*Con qué derecho y con qué justicia tenéis en horrible servidumbre a estos indios*» ¿*No son acaso hombres?* Testigo de excepción es Bartolomé de las Casas, polemiza en Valladolid 1505 con G. Sepúlveda, provocaron la ira de encomenderos, pero enriquecen la conciencia moral de la humanidad. Como D. Quijote ante los galeotes «*me parece duro hacer esclavos a los que Dios y la naturaleza hizo libres*».

Recordemos esa «*mirada trasatlántica*» de Juan Palafox, Virrey y Obispo en México, consejero Real de Indias, reformador en tiempos poco propicios a las Reformas, que protagonizó tensiones con la Administración Olivares (Felipe IV), así como polémicas con los jesuitas.

No creamos que la condición humana ha variado. Vargas Llosa en «*En el sueño del Celta*», quizás porque solo se puede teorizar lo que se sueña, se apoya en la lectura biográfica de Joseph Conrad sobre Roger Casement cercano al escritor anglo-polaco al escribir «*El corazón de la tiniebla*», describe lo que le ocurrió en el Congo bajo Leopoldo II. La esclavitud había sido abolida, pero no para los nativos. Le destinan como cónsul en Manaos, en la región de Putumayo, investiga la situación de las caucherías, de la *Peruvian Amazon Co.*, los castigos y actos execrables, de niños doblados bajos los chorizos de caucho, el escándalo en el R.U hace época, con la caída de los ricos e inhumanos traficantes, con la tragedia del terror.

Jovellanos resalta ante la invasión Napoleónica «la nación se declara como una energía, empeñados en trazar las coordenadas de su convivencia. Una convivencia basada en la defensa de una idea de la nación española, que coincida con modernidad, libertad y razón. Nos hicieron mas españoles, en un gran movimiento de pedagogía nacional... Existe Nación donde ciudadanos conocen sus derechos». El libro «*La ciudad de México y Cádiz. 1810-28*» muestra una similitud de ambas ante la búsqueda de la soberanía constitucional. La independencia de México fue la empatía y comunión de una Sociedad, en búsqueda de su propio concepto de nación.

Celebramos también el *bicentenario de la Revolución* que empieza en el 1808 que estalla como un grito de cólera en el 2 de mayo contra la invasión napoleónica. En Bailen luchan y vence el general Castaños y también muchos españoles americanos como José de San Martín futuro libertador del Río de la Plata, tan próximo al ilustrado Solano, ambos de la Logia de Cádiz, aquel se ganó las charreteras de coronel en Bailen *La guerra es las partera de la Historia* (K. Marx), y surge el «*grito general de nación*», donde no hay nación, no hay patria. Con la rebelión del 2 de mayo, del 1808 al 12 la Junta Central de Sevilla replantea el enfrentamiento frente al invasor francés, y en las Cortes de Cádiz 1812, surge el *nacimiento de una nación*. En realidad fue un parto múltiple, pues nacieron las naciones de la América hispana con el discurso liberal, representado por Quintana, Blanco Antillón, con los hombres que lanzan la *idea de libertad* para combatir el Antiguo Régimen, y los hombres que la institucionalizan, Argüelles, Mexía Lequerica, Muñoz Torrero, el determinismo de Toreno, etc., ideólogos e institucionalistas de las Cortes de Cádiz de 1812, con sus 300 diputados 90 de origen americano, con idealismos y jacobinismo, a lo Montesquieu y Rousseau. Los español-

les de ambos hemisferios, al reconocer que el poder reside en el pueblo se dan una constitución liberal. Hay tres Constituciones claves, en 1776 la norteamericana, la francesa 1791 «*liberté, égalité, fraternité*». Se estrena esa metáfora contagiosa de la libertad. Del patrimonio exclusivo del Estado «*l'Etat c'est moi*» (Luis XIV) se pasa a la libertad individual. El liberalismo como fragua de la libertad. La libertad es el Espíritu en la Historia, es lo racional en lo real, es el camino mismo de la libertad, y puede ser frenada cuando se pierden los valores «*una democracia sin valores se convierte con facilidad en un totalitarismo frenado o encubierto*», Juan Pablo II, como vimos en los Lager o en los gulag. Indicaba Jefferson hay que establecer un muro de separación, que proteja los valores y derechos de los ciudadanos frente a las interferencias del Estado, más que a éste de aquellos.

En 1810 fecha tan importante en la libertad de México, con la bandera de su liberalismo desde Hidalgo hasta Juárez. El 24 de Septiembre de 1810 se cambia el paso de España, pues se coloca en la vanguardia del movimiento liberal. Se convocan las Cortes en la Isla de León, donde hombres de ambos continentes con ideales nuevos establecen, un aparato político la Constitución liberal de 1812, «la Pepa», faro de proyección trasatlántica, la legislación sea con leyes sabias y justas, que los españoles sean «*justos y benéficos*», la libertad civil, la propiedad y demás derechos, la igualdad y soberanía «*la soberanía surge del pueblo, la libertad de expresión, de imprenta y la división de poderes*». Recoge la Declaración francesa 1789 de los «*Derechos del Hombre y del ciudadano*», de proteger los derechos de los ciudadano, que no súbditos (art. 4), abolición de la Inquisición ¡*ha muerto La Santa! ¡Viva la Pepa!*

Presenta un eje vertical que se apoya en el castellano, con la creación de Academias de la Lengua, y otro horizontal, multiterritorial en la pluralidad que aboca a procesos insurgentes. Se ha dicho que la independencia de la América Latina es un ejercicio de españolidad, pues nunca fue tan español como el proceso de la búsqueda de identidad, y el proceso de fractura entre conservadores y liberales, entre peninsulares y criollos. Estamos ante uno de los «*Momentos estelares de la Historia*», según la espléndida obra de Stephan Zweig.

La Pintura como creación poética «*Ut Pictura poiesis*» (la pintura como creación poética). En la Exposición «*Pintura de los Reinos*» nos acerca a identidades propias y dispares El Arte como europeización en el Nuevo Mundo de la Monarquía hispana, con el majestuoso retrato de Montezuma de Antonio Rodríguez y la Comunión

de Santa Teresa de Martín Cabezalero Una Monarquía en que conviven el Centro y la periferia, que se reinterpreta en el lugar y el tiempo.

Los cuadros de Casado del Alisal «*la capitulación de Bailen*», «*El juramento de las Cortes constituyentes*», el de S. Viniegra «*La proclamación de la Constitución de Cádiz*» en el muro se lee: «*Patria y Libertad*», el grafiti poético es un golpe seco, una campanada desde la sombra para llamar la atención. Los 82 grabados de Goya «*La exaltación de la constitución de 1812*», *Tiempo e Historia*, en el Museo de Estocolmo. La Revolución mexicana también se hizo a lápiz y pincel «*México ilustrado*» reúne 400 obras de Diego Rivera, Miguel Covarrubias, Rufino Tamayo, y españoles R. Gaya y J. Renau.

La Reina Isabel I recibe al autor de *La Gramática castellana* Antonio de Nebrija en su aula-estudio en Salamanca, recomienda que se escriba como se habla, indica «*siempre la lengua fue compañera del imperio*». Vengamos pues a lo que perdura, la lengua *nahuatl* que trató de captar Fr. Tiburcio de Benavente «*Motolina*» *el más pobre entre los buenos y el mas bueno entre los pobres* «en su *Vocabulario*, «*como el sol que ilumina, hace resplandecer las cosas, ilumina con sus rayos*» en la transcripción de Bernardino de Sahagún de 1529». *Nuestra patria común es la lengua* «(Unamuno), y «*la sangre de mi espíritu es la lengua*». Andrés Bello (Caracas 1781-Santiago de Chile 1805) médico y jurista, enseña Geografía a Simón Bolívar y sube con Humboldt al cerro del Ávila, escribe una gramática española para América lo considera «*como un medio providencial de comunicación*». Nuestra lengua es un crisol de dispar procedencia «*solticios y equinoccios alumbraron /con cambiante luz su vario cielo/ el viaje millenario*» de nuestra lengua.

Nos miramos en el espejo de la mar Océana, y palpita diástole y sístole en la América hispana, incomprensible sin España, como ésta lo es sin ella. Los nombres de sus ciudades se replican, y el milagro de su Virgen se replica como la de Guadalupe y tantas advocaciones. La Virgen de Guadalupe se aparece a Juan Diego en el monte Topeyac, donde los nativos rendían culto a la *diosa Chuacoalt*, llamada *Tonantzin*, según Bernardino de Sahagún, significa *nuestra madre*. Las catedrales tienen la misma exuberancia áurea del barroco y similares son sus plazas de armas porticadas. Los genes se replican con el brío de una sabia nueva, y surgen «*ínclitas razas ubérrimas*» (Rubén Darío). El monumento al Mestizaje es la prueba en el parque de Xicotencatl, Hernán Cortés, la Malinche y su hijo Martín, enmar-

cados por el león de Castilla y el águila azteca. Cerca del Zócalo se funda por H. Cortés en 1524 el Hospital de Jesús, primero de América, y primera Imprenta 1536 en la Capilla del Señor de Santa Teresa.

El México de «*los hombres vestidos de relámpago*» (Neruda), de la tristeza y el tiempo quieto, de los indios con su mutismo de soles acumulados, de los sombreros anchos y las iglesias viejas, del país subordinado a la tierra y a las revoluciones. «En “*Elegía criolla*” Tomás Pérez Viejo desmonta que las guerras de independencia hispano americanas, no eran la de *criollos contra peninsulares*, estudiadas por John Lynch en la “*Historia sociopolítica de la emancipaciones*”, las de Blanco White “*Epistolario y documentos*” con el grito gaditano ¡*la Patria está en peligro!*, así como F. X. Guerra “*Modernidad e Independencia*” (1992) o el de M. Hernández González con un gran retrato de la emigración, vida cotidiana, esperanzas y tristezas».

Son 3.000 años de civilización y 2.000 de greco-romana, la dura y rigurosa sobriedad es distintiva de lo hispano («*dura et adstricta parsimonia*», Trogo Pompeyo) desde tiempos de Augusto con su senecismo. Son 1.500 de independencia nacional, 500 de estado nación para Menéndez Pidal, 200 de la Constitución. Muere Fernando VII y renace la memoria liberal de Toreno (levantamiento, guerra, revolución), los recuerdos de la revolución posible, los de la nación indomable. Las generaciones pasadas no pueden encadenar a las futuras.

Es lógico en ese *ruidoso mar de la libertad* (Jefferson), la emancipación de los hijos adultos, separados de la casa común. Nada enriquece tanto como la convivencia con sentimientos que a veces aparecen opuestos, «*contrarios en el amor*» (Lope de Vega). A veces el parto viene con dolor, aunque de momento no se entienda, pero surge «*este de mis entrañas dulce fruto creer que un cielo de un infierno cabe/ dar la vida y el alma a un desengaño/esto es amor quien lo probó lo sabe*» (Lope de Vega). Las diferencias con el tiempo se superan con la madura reflexión, y sustituir la razón de la fuerza, por la fuerza de la razón. La cultura es la fuerza de continuidad en la biografía colectiva de una comunidad y a la vez un acto de individualidad Vamos juntos al compartir sangre y lengua. Decía el Embajador Jorge Zermeno «*celebrar nuestra independencia y celebrar que aquella gesta histórica no fuera el divorcio entre dos naciones sino el inicio de una andadura de 200 años, de una relación pletórica de amistad, cercanía, solidaridad, cooperación, entendimiento y hermandad*».

Aportaciones de la Medicina española en México: Como consecuencia de nuestra incivil guerra civil, miles de españoles, entre

ellos muchos profesionales se dispersaron en distintos países de acogida. D. Pío del Río Hortega en Argentina, Pi Suñer fisiólogo y Zozaya, parasitólogo en Venezuela. Pittaluga parasitólogo en Cuba, Casals virólogo en Puerto Rico. En ese primer tercio del siglo pasado figuras señeras de la Medicina poblaban el ámbito español, Simarro, Madinaveitia, Novoa Santos, Negrín, Hernando, Marañón. La Junta de ampliación de Estudios, que fue presidida por Ramón y Cajal, colaborando Menéndez Pidal, Ignacio Bolívar, Blas Cabrera, Enrique Rioja, con un Reglamento elaborado por José Castillejos, facilitaba la formación internacional de tantas promesas. Aquí tuvieron una generosa acogida diversos científicos como el entomólogo Ignacio Bolívar y su hijo Cándido, a Dionisio Peláez, al Físico Blas Cabrera, al químico José Giral, al farmacéutico Madinaveitia. Unos 500 médicos arribaron a estas tierras generosas de acogida, cuando venían a ser casi un 10% de los médicos censados de las zonas del país. Entonces la medicina Mexicana estaba en una interesante fase de modernización y renovación de las Escuelas de Medicina, de reestructuración del Hospital general, de Hospitales infantiles, de los Laboratorios de Investigación médico-biológica, los planos del famoso Instituto de Cardiología, la Secretaria de Salubridad. Un país que a tragedia abre sus puertas de par en par. La vieja Nueva España, donde no se sintieron extranjeros ni un solo día: *¡Que gran México fue aquel que nos recibió!* gritan agradecidos los *trasterrados*.

En 1938 el Presidente Lázaro Cárdenas decretó la fundación de la Casa de España, convertida en Casa de México 1940, y a los que dio capacidad docente e investigadora, formando la UPUE, Unión de Profesores Universitarios Españoles. Las estatuas de Lázaro en ciudades españolas testimonian el reconocido esfuerzo por fortalecer los vínculos de tan generosa acogida.

Aquí pudieron desarrollar sus enseñanzas Isaac Costero en Anatomía Patológica, que estableció una amplia escuela con más de 60 profesionales de gran capacidad científica, y con Tomás G. Perrin de aquí, que fuera discípulo directo de Cajal. De modo análogo en Farmacología Ramón Pérez Civera, Francisco Guerra, en el Instituto de Cardiología Rafael Méndez, en Oftalmología Manuel Márquez, en Neurología Lafora, en Ginecología y Obstetricia Otero, en Dermatología Bejarano. Así pues en las Cátedras Universitarias Puche, Pérez Civera, De Miguel, Capella, Rafael Méndez, Costero, Pi Suñer. Otros trabajaron en Monterrey, Tampico, etc. (como cita G. Somolinos, en esta casa figura las tablas con sus nombres). Fueron académicos

D'Harcourt, Bejarano, Puche, Rivas Sherif, Cristian Cortes, Torres Blanco.

En el Hospital General Carlos Pares, Germán García, Costero, Palencia que trabajó con Ruiz Castañeda, así como en el Hospital de la Beneficencia española, y en múltiples hospitales rurales, incluso como *médicos de iguala* hasta que se desarrollara la Seguridad Social. En Leprosarios Julio Bejarano y A. Peyri, en la Asociación contra la Ceguera Rivas Cherif, etc. En la Industria farmacéutica destacaron Jesús Jiménez, Fanjúl, Valdecasas, Guardiola, Aranguren, Puche, Comesaña, Palencia, Rioboo, Soler, Aramburu, etc. Otros vinieron de niños o aquí nacieron: Bernardez, Velasco, Espinosa Paz y Sadí de Buen, Bruguera, Justo Caballero, Regueiro, Purpon, Augusto Fernández.

En la Literatura múltiples libros, trabajos científicos. De unas 65.000 fichas, unas 3.000 eran de Medicina. Destacaron los trabajos de Rafael Méndez sobre la Digital, en fisiología de Álvarez Buylla, de Nieto en Neurología, de Pascual del Roncal en Psiquiatría, de M Marques en Oftalmología, de Bejarano en Dermatología, de Segovia en Cirugía, de Pelayo Vilar en Otorrino. Revistas fundadas: Ciencia, Anales del ateneo Ramón y Cajal, Monterrey médico, Archivos Médicos mexicanos, Actas médicas, etc.

Marañón no cesó de reivindicar la españolidad del exilio en las Academias, en el I Congreso hispano americano celebrado en México 1951, que acogía por entonces el gobierno republicano en el exilio, incluso en su discurso de ingreso en la de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1947) proclama «ninguno de los deberes culturales del Estado español supera con urgencia el rescatar para la Universidad a nuestros grandes investigadores, una vez que han terminado su obra de formación y primera creación en el extranjero... empleando el patriotismo, que al fin y al cabo es sacrificio, y en este caso solo sacrificio de amor propio».

La Junta de ampliación de Estudios de 1907, y el Centro de Estudios históricos de 1910 intentan fortalecer nuevos vínculos en regiones desarrolladas del Río de la Plata y México, La Revista «*Tierra firme*», surge como mediador entre colegas de ambas orillas, en decidido interés por temas hispanoamericanos, difundiendo nuestra lengua y cultura con presencia trasatlántica,

El estudio de Consuelo Naranjo y Salvador Bernabéu descubrimos en «*Tierra firme*» el sólido puente cultural tendido entre ambas orillas a fin de seguir descubriéndonos mutuamente de igual a igual, es

una hermosa manera de recuperar nuestra memoria histórica, «*Cor ad cor loquitur*» (lema del Card Newman). Las ideas fuerza de la Modernidad son la razón y la libertad. «*La libertad no es solo un don sino una llamada a la responsabilidad*»,... *La libertad siempre nueva* Benedicto XVI. *La sabiduría es la única libertad*, nos indicó Séneca.

El alma de toda la Historia, es la historia de los hombres destacados (Carlyde), Por eso es bueno recordar todo lo que hemos aprendido de nuestros maestros en la renovada sabiduría de las ciencias médicas, avalada por la idea de *Servicio*, que nuestra profesión exige, construida en el Sistema de Salud. La idea de Servicio en el sentido de Weber plantea un triple dimensión, la defensa con *pasión*, coraje por la verdad, con *sentido de responsabilidad*, de evitar el mal y defender el bien, como es la cultura de la vida frente a la cultura de la muerte, pues *la ciencia sin conciencia es la ruina del alma* (Rabelais), y con *sentido de proporción* para conseguir lo justo y *razonable*. Ser alma de la libertad a través de la justicia, y de la justicia social a través de la solidaridad, debemos pues desarrollar las virtudes adecuadas, tener la fe como un lazo que nos une, sentir las obligaciones como ética.

Es por tanto acertado que a raíz de estas Efemérides, *proponer nos el reto de pensar* con la docta y necesaria reflexión académica que exige nuestro tiempo, en los Sistemas de Protección Social universal y de la Salud como logro ineludible de los Derechos humanos y de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. De humanizar la Medicina, Medicina Basada en la Evidencia pero también en la Afectividad, con calidad y calidez. Se indican 3 Revoluciones de la Medicina:

1.º *La fase de expansión* con el Derecho a la Salud 2.º *Contención del gasto* (*top down: GDR, bottom up: cálculo por paciente*). Se establece un doble reto el de la *sostenibilidad* del Sistema, y el aumento del gasto por una *población envejecida* con incremento de las *enfermedades crónicas*, que requieren *Efectividad* (resultados) y *Eficiencia* (*rendimiento de cuentas*). 3.º *La Etica de la Responsabilidad*, con la consiguiente *accesibilidad y equidad*. Precisamente en la Etica a Nicomaco III,3 Aristóteles plantea: «*debemos deliberar sobre lo que está a nuestro alcance y es realizable*». Conseguir una mejor Salud de la población, pues la Salud concepto multidisciplinario, con los Determinantes sociales y la *Epidemiología política*, al tener conocimiento de la taxonomía de las injusticias requiere eficacia en las decisiones, evitar gastos ineficaces, acabar con las inequidades (pobreza, paro, discapacidad), y lograr mas *justicia social*.

Cada día estamos mas cerca por esos lazos próximos de solidaridad, cooperación y cultura, que es el mejor puente entre las dos orillas, en ese clima de cooperación de nuestras Academias, pues compartimos tantos vínculos de afecto, consanguinidad, lengua, de creencias y valores.

Como símbolo de esta fecunda colaboración la RANM nombra Académicos a los Excmos. Drs. Guillermo Soberón, 1986; Prof. Germán García, 1988; Carlos Campillo, 1994; Hugo Arechiga, Pelayo Villar, Víctor Ruiz, 1997; Octavio Rivero, Demetrio Sodi Pallares, 2000; Dr. Misael Uribe, Pte ALANAM 2007; Excmo. y Mgco. Rector Dr. José Narros, Dr. Roberto, Medina (2007) y al Presidente Dr. Manuel Ruiz de Chávez (2010), así como vuestra amable correspondencia al nombrar en este acto a nuestro Presidente de la RANM Prof. M. Díaz-Rubio Académico de Honor y a otros correspondientes, que tanto agradecemos. Muchas gracias.

INTERVENCIONES

Prof. Pedro Sánchez

Mi cordial enhorabuena, don Juan. Interesante y amena su charla. Yo tuve el privilegio, años hace, de vivir unos años en Centro América y de visitar con frecuencia Méjico. Impresionante siempre, cultura y muchos amigos.

Allí se recibió con amor a los españoles exiliados. No eran ya los gachupines de antaño. Traían bagaje cultural y humano de muchos quilates. El presidente Lázaro Cárdenas les abrió de par en par la puerta y ofreció todo lo posible.

Allí conocí a don Rafael Méndez como figura señera de Farmacología. También a don Isaac Costero y al «poeta de los lagartos» León Felipe, farmacéutico transhumante por los campos de la Vieja y Nueva Castillas, antes del éxodo y el llanto. El poeta me dijo, creo que en *Cuadernos para el Diálogo*, «...los muertos que habéis matado gozan de buena salud...»

Una imponente estatua del presidente Lázaro Cárdenas y la de León Felipe, honran a Méjico en el Parque Norte al recuesto de la Facultad de Medicina Autónoma de Madrid.

Prof. Miguel Lucas Tomás

Quiero dar las gracias al doctor Rey Calero por su brillante intervención, en la que ha recorrido aspectos de la relación de la sanidad española con América del sur, especialmente con Méjico.

Desde hace dos años, cada vez que se habla de el tema de la emancipación sudamericana hay un recuerdo emocionado y alborotado por la derrota de los españoles de la época colonial.

En ocasiones, me he visto en la tesitura de explicar públicamente que la independencia era seguramente inevitable dadas las circunstancias de penuria de la metrópoli como consecuencia de estar invadida por el mayor ejército conocido en ese momento.

En otras ocasiones he explicado también la trascendencia para el mundo entero de la realización de la Carta Magna como es la Constitución liberal de 1812 que se hace en San Fernando de Cádiz, y la participación en ella de noventa españoles de ultramar.

Y también ha habido que recordarles que había dos tipos de españoles, unos españoles peninsulares y otros, tan españoles como estos, los llamamos españoles de ultramar. Y en medio de todo aquello un grupo de criollos, es decir, de españoles que ya nacieron en territorio americano y que recibieron su educación y formación, política y especialmente militar en territorio español.

El segundo punto que comento es la labor que el profesor de Rey Calero ha realizado durante tantos años como portavoz de la Real Academia Nacional de Medicina en las sesiones de la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina.

Gracias al profesor de Rey Calero, España ha estado siempre presente, activa, vigilante y bien atendida por los miembros de aquellas academias. En este momento, en el que parece que me ha tocado a mí ocupar su puesto, recibo cada vez que voy a esos países preguntas de si ha venido de Rey Calero porque «extrañan» su amabilidad, su capacidad de convivencia y su sentido del humor.

Tengo que recordar que en la reunión de Méjico 2010 tuve que debatir de forma seria y tensa para conseguir que España fuera nominada sede para el congreso de 2012. En esa sesión administrativa el apoyo de Rey Calero permitió que pudiéramos hacernos con el congreso, el profesor Díaz Rubio con la presencia, y un servidor con la secretaría de la ALANAM.

No creo que haga falta, pero aprovecho la ocasión para darle las gracias al doctor de Rey Calero en una sesión como la que hoy se

celebra y recordarle que, siempre que se pueda, se contará con el, para mantener vivo el contacto con las Academias nacionales centro y suramericanas.

CONTESTACIÓN DEL PROF. JUAN DEL REY CALERO

Muchas gracias a cuantos han intervenido tan amablemente para reforzar esta disertación. En cuanto al Prof. don Pedro Sánchez, gran conocedor de aquellas tierras, por su larga estancia como Prof. Universitario en el El Salvador y sus repetidas visitas a México. La acogida de los Prof. Universitarios con los que mantuvo continuado trato así lo atestiguan. Las estatuas en nuestro país de Lázaro Cárdenas son el reconocimiento de la calurosa acogida de los trasterrados como se llamaban, que nunca se sintieron extranjeros en la Nueva España ¡Que gran México fue el que nos acogió! Muchos de ellos ejercieron como Profesores e investigadores formando la UPUE. En Farmacología destacaron los trabajos de Rafael Méndez, recordaba sus investigaciones sobre la Digital y muchos mas aspectos que bien conoce don Pedro, así como los de Ramón Pérez Civera, Francisco Guerra y un largo etc.

Respecto a la intervención del Prof. Julián Sanz Esponera, destaca la labor como Catedrático de Anatomía Patológica del que fuera de Valladolid y exiliado en México I. Costero, que creó allí una importante escuela con más de 60 profesionales de la mas prestigiosa capacidad científica y docente. Estos discípulos y sus sucesores le recuerdan con la máxima gratitud y nos ofrecen publicaciones de tan eminente maestro

Quiero agradecer muy vivamente al Secretario General Prof. Miguel Lucas tan amables palabras, y puedo indicarles que en la anterior Reunión de ALANAM, celebrada en México, cuando en la Junta Gral, se propuso por la anterior Secretaria el turno rotatorio para la sede del 2012. El Prof. Lucas propuso muy atinadamente las razones que acompañaban a España para que lo fuera, con motivo del Bicentenario de la Constitución liberal de Cádiz, que he procurado resaltar. Un cruce de miradas con el Prof. Misael Uribe, entonces Presidente de ALANAM, otorgó a España dicha sede, y por tanto durante este bienio son Presidente y Secretario de ALANAM nuestros actuales Presidente y Secretario de la RANM. Muchas gracias por su eficacia y capacidad de trabajo. para conseguir las máximas expectativas científicas y cordiales de la próxima Reunión.

**QUERATOPLASTIA LAMELAR ANTERIOR
DESCEMÉTICA (QLAD). INDICACIONES, TÉCNICA
QUIRÚRGICA Y RESULTADOS**

***DESCEMET ANTERIOR LAMELLAR KERATOPLASTY
(DALK). INDICATIONS, SURGICAL TECHNIQUE
AND RESULTS***

Por la Ilma. Sra. D.^a MARTA CALATAYUD PINUEGA

Académica Correspondiente

Resumen

A pesar de que la córnea y la cámara anterior mantienen un privilegio inmune que garantiza la supervivencia de la mayoría de los injertos corneales en pacientes sometidos a queratoplastia penetrante, dependiendo de la patología de base del paciente y del estado de la superficie ocular en un cierto número de casos aparecen reacciones inmunes de rechazo por parte del receptor. Mediante la QLAD se consigue mantener el endotelio del receptor (evitando así la mayoría de las reacciones inmunes) a la vez que se restaura la superficie anterior de la córnea para permitir una buena agudeza visual. Se presenta la técnica quirúrgica paso a paso, indicaciones de la misma y posibles complicaciones intra y postoperatorias..

Abstract

Although the cornea and the anterior chamber maintain an immune privilege that guarantees the survival of the majority of the corneal grafts in patients treated with penetrating keratoplasty, there are some cases in which the ocular surface status or the baseline conditions of the patient determine an immune rejection in the recipient which means graft failure. DALK technique preserves the endothelium (avoiding the majority of the anterior chamber immune reactions) and restores the anterior surface of the cornea to obtain a good visual acuity. We describe the surgical technique step by step, indications and possible intraoperative and postoperative complications.

Según los registros de la Organización Nacional de Trasplantes, en el año 2009 se realizaron 2873 trasplantes de córnea en España (1); gracias por un lado la facilidad para la obtención y preservación del tejido y por otra los buenos resultados postoperatorios, con un porcentaje muy bajo de rechazo siempre que la indicación sea correcta. Esta baja tasa de rechazo se debe, entre otras cosas, a lo que conocemos como privilegio inmune de la cámara anterior, que garantiza la supervivencia del injerto a largo plazo. El estatus de *privilegio inmune* supone que el sistema inmunitario no puede poner en marcha determinadas reacciones inflamatorias asociadas al rechazo gracias a múltiples factores, que van desde el secuestro de los antígenos corneales del donante (principalmente contenidos en el endotelio) hasta una larga lista de factores inmunorreguladores que circulan en el humor acuoso y suprimen la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas proinflamatorias (2). Gracias a ello, la queratoplastia penetrante (espesor completo) es un procedimiento eficaz, seguro y efectivo, de manera que cualquier técnica quirúrgica que suponga una variación de ésta debe demostrar mejores resultados clínicos, en cuanto a la agudeza visual y la supervivencia del injerto.

La queratoplastia lamelar es todo aquel procedimiento quirúrgico en el que se realiza un trasplante de córnea, utilizando un injerto de espesor parcial. A pesar de que la técnica se describió por primera vez en el siglo XIX (3) con la disección de dos tercios del espesor total tanto en el donante como en el receptor, la técnica fue rápidamente superada por la queratoplastia penetrante, más fácil de realizar y con mejores resultados postoperatorios (4). En los últimos años se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas que mejoran el pronóstico anatómico y funcional de este tipo de trasplante. En la actualidad en los grandes centros dedicados a la cirugía oftalmológica, el porcentaje de injertos que se destina a cirugía lamelar aumenta en progresión geométrica comparado con el de los que se utilizan para queratoplastia penetrante (5). La mejora en las técnicas diagnósticas y en los procedimientos quirúrgicos ha llevado a que el cirujano busque sustituir durante la intervención sólo la parte patológica de la córnea, básicamente el estroma y el endotelio, puesto que el epitelio se regenera de forma espontánea en una superficie ocular sana (6).

La queratoplastia lamelar posterior, que sólo mencionaremos brevemente, busca como objetivo tratar la patología básicamente

endotelial. Puesto que no se han descrito células inmaduras endoteliales, lo cual no significa que no existan, y no se ha visto regeneración de ésta capa de la córnea, la única manera de solucionar la patología endotelial consiste en reponer las células perdidas mediante un injerto con un contaje normal. El objetivo también a éste nivel es conseguir una entrecara que no interfiera con la visión, de manera que el injerto ideal consistiría sólo en la membrana de Descemet y endotelio. En la actualidad la técnica más utilizada es la DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) que consigue un injerto de aproximadamente 100-150 μm del donante el cual sustituye a la membrana de descemet patológica y se adhiere al estroma del receptor por ósmosis, cuando el endotelio donante empieza a funcionar (7). La escuela de Melles, en Rotterdam, ha desarrollado la técnica que han dado en llamar DMEK (Descemet Membrane Endotelial Keratoplasty) en la que sólo se trasplanta la descemet y endotelio, sin sutura (al igual que en la DSAEK), lo que prácticamente garantiza la ausencia de astigmatismo inducido en el postoperatorio y una entrecara igual a la fisiológica (8, 9).

A finales de la década de los noventa empezaron a describirse técnicas que perfeccionaban las originales, destinadas a la sustitución del estroma anterior (10). Si el espesor corneal central medio es de unas 540 μm , las queratoplastias lamelares anteriores superficiales sustituyen aproximadamente unas 250-300 μm , mientras que las profundas llegan hasta el estroma predescemético. La experiencia previa ha demostrado que los resultados, si bien anatómicamente son correctos y la entrecara es casi imperceptible, funcionalmente son inferiores a la queratoplastia penetrante, y esto se debe precisamente a la existencia de una entrecara estroma-estroma (11). Si bien podríamos pensar que estas diferencias se deben a la deficiente disección del estroma por el cirujano, que provocaría una superficie de contacto irregular, se ha demostrado que mediante la disección con láser los resultados son iguales o incluso peores: el láser femtosegundo, que actualmente está sustituyendo en muchos casos a la cuchilla del microqueratomo en cirugía refractiva, produce una superficie irregular con aspecto de «*estucado*», más acentuada cuanto más profundo sea el corte, que no ayuda a conseguir una mejor agudeza visual (12). La diferencia entre la orientación de las fibras de colágeno del donante y el receptor hace que la agudeza visual del paciente sea sensiblemente inferior a la obtenida mediante la queratoplastia penetrante, por tanto el objetivo es disecar la córnea, tanto

en el donante como en el receptor, por un plano anatómico y no en el espesor del estroma.

El ideal es una técnica estandarizada, reproducible y segura, con una curva de aprendizaje no muy prolongada y que no requiera de un material específico, de manera que pueda llevarse a cabo en cualquier centro acreditado para el trasplante de córnea. Puesto que existe consenso en cuanto al nivel al que debe realizarse la disección, se han desarrollado diferentes técnicas quirúrgicas para llegar al plano deseado. La más extendida es la técnica de la gran burbuja o big-bubble, descrita por Anwar (13), que consiste en utilizar aire para llegar al plano estroma-descemet. Además del aire se han utilizado suero, sustancias viscoelásticas o la simple disección manual, que si bien pueden ser correctas, requieren de un tiempo quirúrgico prolongado y no siempre alcanzan la profundidad deseada (8).

La técnica big-bubble consiste en inyectar aire en el estroma a una profundidad aproximada de 300 μm , de manera que se forme una gran burbuja que separe el estroma profundo de la membrana de descemet, que pueda observarse y controlarse durante la intervención para conseguir la mejor entrecara posible (13). Posteriormente otros cirujanos han desarrollado técnicas basadas en la anteriormente descrita con variaciones en el procedimiento de disección que mejoran la visibilidad de la burbuja de aire y facilitan el acceso del cirujano al plano deseado (14).

Las indicaciones de éste tipo de trasplante son obviamente todas aquellas en las que exista una patología que afecte al estroma corneal con un endotelio sano. En la mayoría de los casos se busca una mejora de la agudeza visual (p.ej: astigmatismo irregular asociado a queratocono o a cirugía refractiva previa o distrofias estromales en las que exista opacidad corneal) aunque en otros se utiliza la queratoplastia con fines reconstructivos, generalmente para reponer el estroma adelgazado en el centro o la periferia de la córnea (5). Así, con las técnicas diagnósticas de que disponemos, podemos comprobar el estado de la superficie ocular, la morfología y el aspecto de las células endoteliales y de la membrana de descemet para establecer qué casos son candidatos a cirugía lamelar.

A medio plazo los resultados de ésta cirugía son iguales o incluso mejores que los obtenidos con queratoplastia penetrante, siempre y cuando la disección quirúrgica haya llegado hasta la membrana de descemet, cuyo grosor es de 8-10 μm . Tanto las agudezas visuales, como la sensibilidad al contraste (medidas que nos definen la cali-

dad y cantidad de la visión de forma objetiva) y las aberraciones ópticas de alto orden en la córnea son similares a las obtenidas con una queratoplastia penetrante (15). Cuál sería entonces la ventaja de la cirugía lamelar anterior DESCOMETICA sobre la penetrante? La respuesta a ésta pregunta está en el seguimiento postoperatorio, puesto que una vez superada la curva de aprendizaje el tiempo quirúrgico y la manipulación del tejido son muy similares a los asociados a la cirugía penetrante (16). La recuperación postoperatoria es más rápida, los pacientes presentan sensiblemente menos fobia y la reacción inflamatoria es menor, todo ello relacionado probablemente con el hecho de que el endotelio, que sigue siendo la parte que más reacción inmune provoca en el receptor (17), no se sustituye. En estos pacientes es por tanto más corto el tiempo de tratamiento postoperatorio con corticoides y secundariamente menos frecuentes las complicaciones asociadas al uso de éstos fármacos: hipertensión ocular y cataratas. El privilegio inmune de la cámara anterior no significa que no exista el rechazo en trasplante de córnea, sino que es menos frecuente que en otros trasplantes de órganos y tejidos, y una forma de rechazo crónico en queratoplastia penetrante es la progresiva disminución del conteo endotelial en el injerto, que llega a ser de un 33% en los primeros 2 años post-trasplante, mientras que sólo alcanza el 14,3% en lamelares (18). Una parte de éstas cifras se debe por supuesto a la manipulación quirúrgica del endotelio, pero existe una pérdida endotelial fisiológica de 0,6% anual (18) sobre la que el cirujano no influye, por lo tanto cuanto menos sea la pérdida endotelial intraoperatoria más alto será el conteo total del que partimos.

Cabe destacar que ésta técnica quirúrgica puede presentar unas complicaciones específicas que no encontramos en la cirugía penetrante: la perforación de la membrana de descemet es la complicación intraoperatoria más frecuente, sobre todo en los procedimientos iniciales, aunque esto no significa necesariamente la reconversión a queratoplastia penetrante. Siempre que no aparezca un desgarro evidente, un pequeño poro no tiene por qué inducirnos a pensar que hemos de cambiar el planteamiento de la cirugía (13).

Cuando realizamos una QLAD, al final del procedimiento introducimos una burbuja de aire en la cámara anterior e indicamos al paciente que debe guardar reposo en posición decúbito supino durante al menos 48 horas; el aire empuja la descemet y el endotelio del receptor hacia el injerto del donante, de modo que si el endote-

lio funciona, se producirá una adherencia completa y desaparecerá el edema en el estroma gracias a la bomba sodio-potasio de las células endoteliales. Una pequeña solución de continuidad producida durante la cirugía puede permitir el paso de humor acuoso a la entrecara creando una doble cámara anterior y evitando la adherencia. La posibilidad de tener ésta complicación postoperatoria nos puede inducir a inyectar una excesiva cantidad de aire en la cámara anterior, provocando un bloqueo pupilar y un glaucoma agudo por obstrucción del ángulo iridocorneal debido a la burbuja de aire (19) o un síndrome de Urrets-Zavalía (midriasis fija irreversible). Por último también se ha descrito la proliferación epitelial en la entrecara, aunque es extremadamente infrecuente.

Basándonos en los resultados publicados por autores como Amwar o Melles, con grandes series de pacientes, y en nuestra experiencia personal, podemos decir que la QLAD es un procedimiento seguro y superior a la queratoplastia penetrante, principalmente en lo que se refiere al rechazo del injerto y al tiempo de recuperación. Siempre que la indicación y la técnica quirúrgica sean correctas, y tengamos un endotelio funcionando, puede ser considerada como la primera opción quirúrgica en éstos casos. Si en el futuro, tal y como se ha demostrado a corto y medio plazo (20), éste procedimiento sigue presentando un menor de número de complicaciones y de rechazo inmune y unas agudezas visuales postoperatorias similares a las obtenidas con la queratoplastia penetrante, la QLAD se podrá considerar una alternativa viable con respecto a la cirugía penetrante en determinados pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.ont.es/infesp/Memorias/memoria_tejidos_2009.pdf.
2. NIEDERKORN, JY. «Immune privilege in the anterior chamber of the eye». *Crit Rev Immunol*. 2002; 22(1):13-46.
3. VON HIPPEL, A. «Eine neue Methode der Hornhaut transplantation». *Graefes Arch Ophthalmol*, 1888; 34:108-130.
4. Anterior LAMELLAR KERATOPLASTY. «Indications and contraindications for anterior lamellar keratoplasty». En *Corneal Surgery*. Brightbill F. et al. 337, 2009 Elsevier.
5. TAN, D; ANG, LP. «Future directions in lamellar corneal transplantation». *Cornea* 2007; 26:S21-28.
6. RAMA, P; MATUSKA, S; PAGANONI, G; SPINELLI, A; DE LUCA, M; PELLEGRINI, G. «Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration». *N Engl J Med*. 2010 Jul 8; 363(2):147-55. Epub 2010 Jun 23.

7. LEE, BS; STARK, WJ; JUN, AS. «Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty: a successful alternative to repeat penetrating keratoplasty». *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Nov 11. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02461.x. [Epub ahead of print]
8. MELLES, GR; ONG, TS; VERVERS, B; VAN DER WEES, J. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb; 145(2):222-227. Epub 2007 Dec 3. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty.
9. DAPENA, I; HAM, L; MELLES, GR. «Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK—the thinner the better?» *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Jul; 20(4):299-307. Review.
10. MELLES, GRJ; LANDER, F; RIETVELD, FJR; REMEIJER, L; W HOUDIJN BEEKHUIS, BINDER, PS. «A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty». *Br J Ophthalmol* 1999; 83:327-333.
11. *Queratoplastia Lamelar Posterior asistida por Microqueratomo (Abordaje Anterior en la PLK)* José Luis Güell, Nancy Sandoval, Óscar Gris, Javier Gaytán Melicoff, Fortino Velasco, Marta Calatayud, Eugenio Guerrero, Felicidad Manero. *Monografía de de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2005 Capítulo 10 pp. 131-147.
12. *Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda (DALK) asistida con el Láser*. José Luis Güell, Marta Calatayud, Óscar Gris, Javier Gaytán. *Monografía de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2005 Capítulo 9, pp. 125-133.
13. ANWAR, M; TEICHMAN, KD. «Big Bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty». *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:398-403.
14. Fournié et al JCRS 2007 (cánula fina para disección). «Double Bubble, Shimakazi, JCRS 2010». Small Bubble, Parthasarathy, *Br J Ophthalmol*, 2007.
15. JAVADI, MA; FEIZI, S; KANAVI, MR; FARAMARZI, A; HASHEMIAN, J; MIRBAEAE, F. «Acute Hydrops After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in a Patient With Keratoconus». *Cornea*. 2010 Dec 8. [Epub ahead of print]
16. FEIZI, S; JAVADI, MA; RASTEGARPOUR, A. FEIZI, et al. «Visual acuity and refraction after deep anterior lamellar keratoplasty with and without successful big-bubble formation». *Cornea*. 2010 Nov; 29(11):1252-5.
17. TAN, DH; ANSHU, A; METHA, JS. «Paradigm shifts in corneal transplantation». *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38:332-9.
18. SHIMURA, S; TSUBOTA, K. «Deep anterior lamellar keratoplasty». *Curr Opin Ophthalmol* 17:349-355.2006
19. MAURINO, V; ALLAN, BD; STEVENS, JD et al. «Fixed dilated pupil (Urrets-Zavalía syndrome after air/gas injection after deep lamellar keratoplasty for keratoconus». *Am J Ophthalmol* 2002; 133:266-268.
20. REINHART, WJ; MUSCH, DC; JACOBS, DS; LEE, WB; KAUFMAN, SC; SHTEIN, RM. «Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology». *Ophthalmology*. 2011 Jan; 118(1):209-18.

INTERVENCIONES

Prof. García Sancho

En primer lugar quiero felicitarla por su interesante conferencia y su magnífica presentación sobre la queratoplastia lamelar y me gustaría hacerle una pregunta y una observación.

La pregunta: Si no he entendido mal un segundo trasplante de córnea tiene más probabilidades de sufrir una reacción de rechazo que el primero. Teniendo en cuenta que el rechazo es un proceso inmunológico específico y que el segundo trasplante, como es natural, procede de otro donante antigénicamente diferente del primero, ¿a que atribuye la mayor incidencia de rechazo en el segundo trasplante?

La observación: La palabra interfase para referirse a una superficie de separación o de contacto de dos medios o estructuras es, a mi juicio, una expresión equivocada debida a la incorrecta traducción del término inglés *interface* que debería expresarse en español como interfaz.

Muchas gracias y la reitero mi felicitación.

Prof. Seoane Prado

Tras su magnífica y didáctica presentación, surgen dos aspectos complementarios. Cuando se ha referido al doble transparente sucesivo señaló que el ojo injertado en segundo lugar presentaba mayor incidencia de rechazo por un efecto de «memoria inmune». ¿Hace esta memoria inmune que pueda surgir un rechazo tardío en la cornea previamente transplantada? En relación con ello y la posible eliminación de rechazo, ¿en qué situación se encuentran el empleo de corneas construidas con materiales sintéticos biocompatibles o bien obtenidas vía cultivo celular extracorpóreo?

Prof.^a Patricia Moya

Estoy interesada en conocer cuáles son las alternativas a este tratamiento cuando se producen rechazos sucesivos que, como ha explicado, son cada vez más cercanos en el tiempo. Por otro lado, ha mencionado que la perforación es una incidencia que se trata sobre

la marcha y que generalmente no presenta graves complicaciones. ¿Disponen de algún protocolo para informar al paciente y para mantenerlo en observación, habida cuenta de la necesidad de conservar la posición de decúbito supino de forma rigurosa, para minimizar y tratar los efectos de la perforación? Muchas gracias por su exposición.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias Dra. Marta Calatayud porque creo que ha dado una conferencia verdaderamente bonita como ha dicho el Prof. Pedro Sánchez, con gran sentido docente y de una gran claridad. Nos ha aclarado muy bien como está el problema de los trasplantes de córnea y como la queratoplastia está sufriendo una gran modificación en los últimos tiempos y como se ha pasado de la forma penetrante a la forma lamelar. Creo que ha sido una conferencia preciosa que nos abre las puertas a un futuro mejor, sobre todo en este tipo de queratoplastias en el cual la recuperación de la visión es mucho más previa y también en menor número de posibilidad de rechazo que hay en esta forma de intervención. Muchísimas gracias, estamos convencidos que la Academia ha hecho una gran adquisición nombrándola a usted Academia Correspondiente, como usted sabe la semana pasada, por lo que le felicito en nombre de toda la Academia. Estamos seguros que sus contribuciones a esta Casa serán importantes como la que ha hecho hoy, muchísimas gracias y bienvenida a nuestra Institución.

Al Prof. Rey Calero, como ha dicho el Prof. Lucas, es nuestro embajador en esas tierras tan lejanas pero tan cercanas para nosotros y esta conferencia que dio en el mes de octubre en México, a la cual llevó la voz de la Academia y con los sentimientos además de esa medicina que en México se instauró después de un tiempo terrible aquí en España, como fue la guerra civil, y que debemos tener siempre una deuda de gratitud. Yo creo que México es un país que todavía no ha sido reconocido por España, sobre todo en Medicina de la forma tan importante como se merece. Un librito que se llama «Las Neurociencias en el exilio» en el cual se habla de Isaac Costero, al que has hecho referencia, sale también Dionisio Nieto, sale Rafael Méndez, sale también Álvarez-Buylla y sale también José Puche, es un libro precioso de Alberto Fernández Guardiola, en el

cual se hace una referencia de algunos de ellos de cómo ellos veían desde el mar llegando en buque a Argentina, veían la esperanza para poder seguir investigando todo aquello que habían dejado de investigar aquí en España. Creo que fue un gran drama y también una gran contradicción al espíritu liberal al que tu has hecho referencia de la Constitución que vamos a celebrar al año que viene, 200 años de la Constitución liberal, que todos nuestros compañeros científicos tan importantes tuvieran que haberse ido fuera de nuestras fronteras y muchos de ellos aunque tenían intención de regresar como era el caso de Rafael Méndez, finalmente los anclajes familiares hicieron que quedaran allí. Estos auténticos dramas, que aunque ha sido muy estudiado por los historiadores de la medicina, sin embargo todavía la perspectiva histórica es muy corta y se han hecho unos estudios, pero no son ni tan siquiera históricos porque no habían pasado 40, 50, 60 años. Es ahora cuando desde la madurez, desde la reconciliación también, somos capaces de entender mucho mejor a todos estos grandes investigadores que hicieron una gran labor fuera de nuestras fronteras, como fue en el caso de México como tu muy bien has expresado y también un gran drama por la pérdida que supuso para España gente que se había formado en el primer tercio de siglo de una forma verdaderamente espectacular fuera de España y que era la esencia de la ciencia que se estaba desarrollando en nuestro país. Gracias por una conferencia tan interesante que estoy convencido que cuando tu la diste en ciudad de México causó gran impacto porque además siempre la adornas de ese espíritu literario que te caracteriza y que siempre pones en todas tus lecciones y manifestaciones. Muchas gracias Rey Calero y muchas gracias a todos por su atención. Se levanta la Sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 22 DE MARZO DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

**GENERACIÓN DE ÓRGANOS BIOARTIFICIALES.
LA CÓRNEA COMO MODELO**

***GENERATION OF BIOARTIFICIAL ORGANS.
THE CORENA AS A MODEL¹***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ALAMINOS MINGORANCE

Académico Correspondiente

Resumen

La elaboración de órganos bioartificiales constituye un nuevo objetivo en el desarrollo de la ingeniería tisular. Consiste en el aprovechamiento de la matriz de órganos ya existentes y la sustitución de sus células. En el presente trabajo exponemos nuestra experiencia previa en la construcción de una cornea artificial completa utilizando cultivos celulares y biomateriales y lo comparamos con la construcción de una córnea bioartificial obtenida partir de córnea porcina. En la construcción de esta nueva modalidad de cornea nuestros resultados demuestran que la utilización de 1,5 M de NaCl en la cornea porcina genera un estroma acelular con adecuadas características histológicas y ópticas en el que penetran, se difunden y diferencian los queratocitos. Por el contrario el tratamiento con 0.1% de SDS da origen a una marcada desestructuración fibrilar del estroma y a una deficiente capacidad óptica de estas córneas.

¹ La investigación cuyos resultados se sintetizan en la presente exposición ha sido financiada por los proyectos P10-CTS 6060, FIS PI 080614 y SAS PI-0462-2010.

Abstract

The development of bioartificial organs is a new target in the development of tissue engineering. It consists in the use of stem cells in a decellularized stroma of other organs. In this paper we present our previous experience in the construction of a complete artificial cornea using cell cultures and biomaterials and compare it with the construction of a bioartificial cornea using a decellularized porcine stroma. The results, in building this new type of cornea, showed that 1.5 M NaCl treatment of porcine corneas is able to generate an acellular corneal stroma with adequate histologic and optical properties and that human keratocytes are able to penetrate and spread within this scaffold with proper levels of cell differentiation. In contrast, 0.1% SDS treatment of porcine corneas resulted in high levels of fibril disorganization and poor optical behavior of these corneas.

INTRODUCCIÓN

La histología, la ciencia de los tejidos, está inmersa desde hace apenas veinte años en un cambio de paradigma conceptual de extraordinarias consecuencias. De ser una ciencia de naturaleza descriptiva y funcional cuyo objetivo fundamental era la investigación y el conocimiento de la estructura de los tejidos corporales se ha pasado a una ciencia cuyo objetivo fundamental es construir artificialmente los tejidos corporales a partir del previo conocimiento de los mismos que aporta la histología clásica. De una histología al servicio del diagnóstico histopatológico se ha pasado a una histología al servicio de la terapéutica capaz de suministrar, a través de la denominada ingeniería tisular, tejidos artificiales biomiméticos para su posible uso clínico (1).

La construcción de tejidos biológicos artificiales y su utilización médica, para restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los propios tejidos orgánicos, es a lo que específicamente se denomina ingeniería tisular. Dos son las modalidades básicas que existen para construir órganos y tejidos biomiméticos: la construcción mediante células madre, biomateriales y factores de crecimiento y la construcción mediante células madre y matrices orgánicas descelularizadas (fig. 1).

En el presente trabajo exponemos ambas modalidades de construcción utilizando la cornea como modelo. Ambos modelos han sido desarrollados por nuestro grupo de investigación y se encuentran en distinta fase de desarrollo y aplicación. La elección de la cornea obedece por un lado a la importancia de la patología corneal y a la

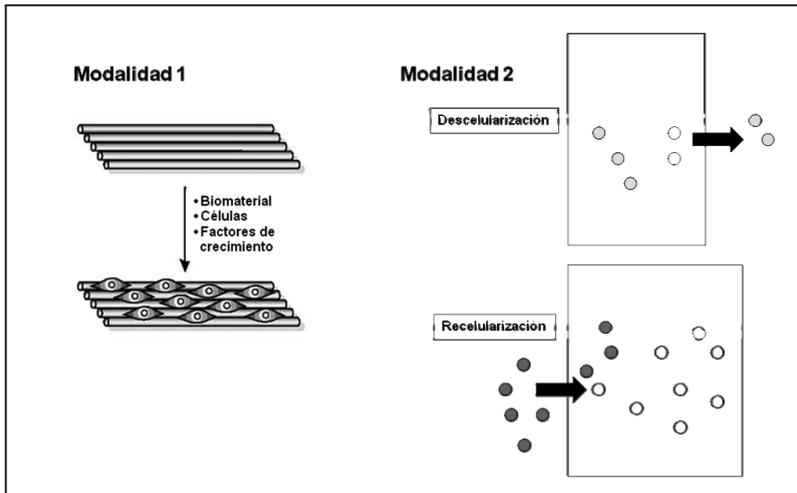


FIGURA 1: Modalidades de ingeniería tisular. Modalidad 1: construcción con células madre, biomateriales y factores de crecimiento. Modalidad 2: construcción con células madre y matrices orgánicas descelularizadas.

probada eficacia terapéutica que supone la sustitución de la misma (2). Por otro lado las características de estructura histológica de la cornea permiten asimismo ensayar comparativamente ambos modelos y evaluar la idoneidad y las posibles aplicaciones de cada modelo. La necesidad sustituir las corneas procedente de donantes, ante la escasez cada vez mayor de estos últimos, justifica asimismo el que la cornea se haya convertido en los últimos años en un órgano diana de la investigación en ingeniería tisular (3).

Modelo de construcción de cornea artificial con células madre, biomateriales y factores de crecimiento

Para el modelo desarrollado en nuestro laboratorio se han utilizado células procedentes de cornea conejo y limbos humanos, El proceso para construir las corneas artificiales de conejo y humanas se llevo a cabo de modo semejante. Describiremos a continuación el aislamiento y cultivo de las células corneales, el proceso de ingeniería tisular y los controles de calidad realizados.

Cultivos celulares

El aislamiento de las células epiteliales se realiza de dos modos distintos (4). A partir, en primer lugar, de la disección quirúrgica del

material límbico corneal y de la posterior fragmentación mecánica del mismo o a partir, en segundo lugar, de la digestión enzimática con tripsina y EDTA. El cultivo celular se realiza en medio específico para queratinocitos (DMEM y HAM-F12 suplementado con EGF). El medio contiene 10% de suero bovino fetal, antibióticos, toxina colérica, hidrocortisona, insulina, tiroxina y adenina (5). El aislamiento de las células endoteliales se realiza a partir de la digestión enzimática con Tripsina y EDTA y la posterior separación mecánica del endotelio corneal. El cultivo se realiza en medio específico. Se trata de un medio semejante al anteriormente descrito pero sin factor de crecimiento epidérmico. Morfológicamente las células endoteliales modifican su clásico patrón hexagonal *in vivo* para pasar a ofrecer un patrón generalmente elongado (6, 7). El aislamiento de las células del estroma —los queratocitos— se lleva a cabo tras la fragmentación mecánica del mismo. Los explantes se cultivan en DEMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal, glutamina y antibióticos. La morfología de los queratocitos en cultivo es fusiforme (6, 7).

Ingeniería tisular

Para la construcción de un sustituto completo de cornea en el modelo de construcción que estamos considerando es necesario, además de aislar y mantener en cultivo las tres estirpes celulares existentes en la misma, fabricar en el laboratorio un sustituto del estroma corneal que sea lo más parecido posible al estroma de la cornea *in vivo*, esto es que sea lo más consistente y transparente posible. En nuestro modelo el material utilizado ha sido un gel de fibrina humana con un 0,1% de agarosa (8). La fibrina, utilizada también para la construcción artificial de otros tejidos (9), fue obtenida de plasma humano congelado de donantes de sangre, procedente del Banco de tejidos de Granada (Prof. Fernández Montoya). Para elaborar el gel se añaden a 12 ml de plasma humano, 10 ml de solución salina, 1 ml de cloruro cálcico y antifibrinolíticos. Al gel se incorporan asimismo 500.000 queratocitos cultivados en DEMEM con 10% de suero bovino fetal y se añade al mismo tiempo 0,1% de agarosa. La agarosa facilita la consistencia y permite realizar suturas en las corneas artificiales.

Una vez elaborado el sustituto estromal la construcción del sustituto completo de cornea se realizó en varias fases utilizándose para llevar a cabo dicha construcción un dispositivo de cultivo Transwell

con soporte poroso. El diámetro de los poros del dispositivo es de 0,4 micras que permite el paso de nutrientes pero no el tránsito celular (10,11).

La primera fase consiste en colocar sobre el soporte poroso, el cual está inmerso en medio de cultivo, una capa de células endoteliales. La segunda fase consiste en depositar 24 horas más tarde, sobre la capa de células endoteliales, el sustituto estromal con los queratocitos incorporados, construido de acuerdo con la metodología arriba indicada. La tercera fase consiste en depositar sobre el estroma las células epiteliales las cuales se mantienen sumergidas en medio de cultivo, sobre el estroma y las células endoteliales, un mínimo de dos semanas. Con posterioridad y durante otras dos semanas el constructo de córnea se mantiene en cultivo en interfase aire-líquido con el objeto de estimular la estratificación epitelial (12, 13) (fig. 2 y 4). Dada la dificultad para la obtención de células endoteliales nuestro grupo ha desarrollado asimismo modelos de córnea con dos estratos utilizando población epitelial queratinocítica y gel de fibrina agarosa con queratocitos para su posible utilización en sustituciones parciales de córnea (14).

Control de calidad

El control de calidad de los productos elaborados por ingeniería tisular debe realizarse a distintos niveles y con carácter previo a cualquier posible ensayo clínico de acuerdo con la normativa existente

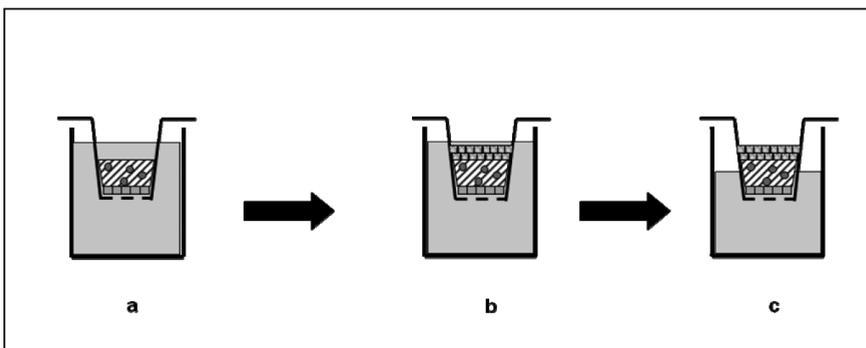


FIGURA 2. Construcción de una córnea según la modalidad 1. a) se genera una capa de células endoteliales en el estrato interno y sobre ella el sustituto estromal con queratocitos en su interior. b) se depositan células epiteliales sobre la superficie del estroma. c) se realiza el cultivo en interfase aire líquido.

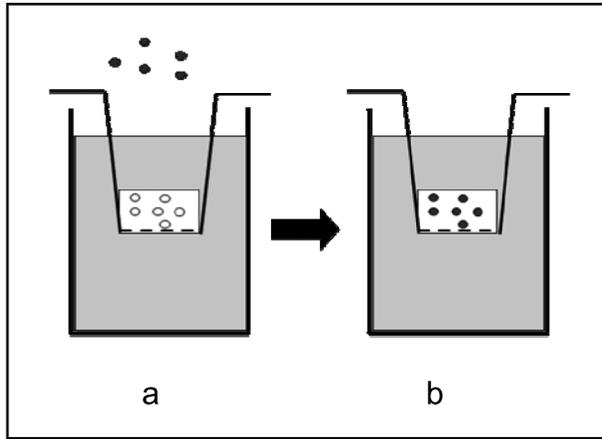


FIGURA 3: Construcción de una córnea según la modalidad 2. a) Tras la descelerización de la córnea porcina con NaCl o SDS se depositan las células humanas sobre la superficie. b) Las células ocupan el espacio previamente ocupado por las células porcinas manteniéndose la estructura del estroma.

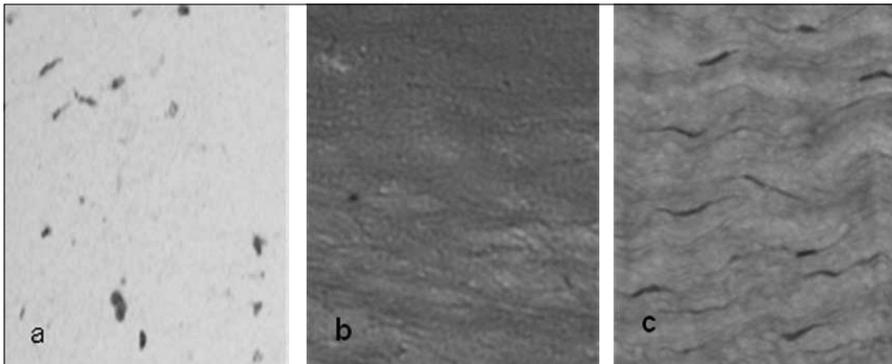


FIGURA 4: a) Estroma corneal formado por células humanas y fibrina-agarosa. b) Estroma corneal porcino descelerizado. c) Estroma corneal porcino recelularizado con células humanas.

al respecto en el ámbito de la Unión Europea. En primer lugar es necesario evaluar la viabilidad de las células a utilizar en la construcción de las corneas artificiales. Para ello además de utilizar los métodos clásicos basados en colorantes de exclusión como el azul tripan nuestro protocolo incluye estudios de viabilidad mediante la determinación de los iones intracelulares a través de la microscopia electrónica analítica cuantitativa. Esta metodología permite evaluar

la viabilidad celular con carácter previo a la muerte celular y por tanto seleccionar adecuadamente la población celular que debe utilizarse para la mejor elaboración de un constructo (15, 16). Los índices de viabilidad son muy elevados con ambas determinaciones si bien el segundo método nos permite seleccionar el pase más adecuado para su utilización en la elaboración de constructos (17). La identificación de las células epiteliales se realizó con criterios morfológicos y tras determinar la expresión del gen queratina K12 por RT-PCR (6) (7). La identificación de las células endoteliales se realizó determinando la expresión del gen colágeno-8 y la no expresión del gen de la queratina K12. El análisis por medio de RT-PCR demostró que los queratocitos, a diferencia de las otras células aisladas de la cornea, no expresan los genes colágena 8 ni queratina K12 pero si expresan vimentina. Los controles con Microscopia óptica y electrónica de transmisión y de barrido demostraron que los tejidos artificiales adquieren progresivamente patrones arquitecturales y estructurales compatibles con los tejidos nativos (fig. 4). Los estudios con microarrays demuestran la progresiva expresión en los constructos de genes vinculados a la adhesión celular, diferenciación celular, matriz extracelular, etc. que tienen su correspondiente expresión proteica en los estudios histoquímicos del epitelio y de la matriz de los constructos (14). El estudio realizado sobre la metilación de algunos genes pone de relieve que no existen indicadores de malignización en los constructos. Los estudios reológicos y ópticos ponen asimismo de relieve que las propiedades físicas y ópticas del modelo utilizado alcanzan altos niveles de eficacia (18).

En el momento presente este modelo, tras haber superado su ensayo preclínico en animales de experimentación, está en fase de autorización para su ensayo clínico.

Modelo de construcción de cornea artificial mediante células madre y matrices orgánicas descelularizadas

En la construcción del modelo de cornea artificial descelularizada existen distintas fases (19, 20). En primer lugar la descelularización de la cornea animal, que en nuestro caso fue la descelularización de la córnea de cerdo. El proceso comienza con la aplicación de dispasa II durante 45 m con el objeto de eliminar los componentes epitelial y endotelial de la cornea porcina. Tras ello y para llevar a cabo el proceso de descelularización, esto es de eliminación de

los queratocitos de la cornea, utilizamos dos productos, el primero 1.5 M de NaCl durante 12 horas y el segundo 0.1% SDS (dodecil sulfato sódico) en PBS también durante 12 horas. El objetivo fue establecer el agente descelularizador mas eficaz no solo para preservar la estructura histológica sino para eliminar el epitopo terminal de la alfa 1-3 galactosa o epitopo alfa-gal dado que su presencia genera rechazo (21).

La segunda fase consiste en la obtención de células corneales humanas procedentes del limbo esclerocorneal, las cuales se extraen de acuerdo con lo indicado en el protocolo descrito en el primer modelo (8).

En la tercera fase se lleva a cabo el proceso de recelularización depositando sobre la cornea descelularizada previamente en el medio de cultivo DEMEN 200.000 queratocitos humanos que tras dos horas ocupan los espacios que con anterioridad ocupaban los queratocitos de origen porcino. Todas las corneas recelularizadas se incubaron a 37° en condiciones de cultivo estandarizadas durante 14 días (21) (figs. 3 y 4).

En el estado actual de creación de corneas bioartificiales por descelularización y recelularización se han llevado a cabo distintos controles de calidad. El estudio histológico realizado con DAPI, Hematoxilina y Eosina y Alcian Blue pone de relieve que ambos métodos de descelularización son eficaces aunque es posible identificar algunos restos nucleares. En lo que la orientación de las fibras del estroma se refiere la descelularización con NaCl preserva mejor las fibras mientras que la descelularización con SDS las distorsiona. El estudio inmunohistoquímico de fluorescencia contra el epitopo alfa-gal revela su eliminación en las corneas descelularizadas y contra la proteína ALDH1 (aldehidodeshidrogenasa 1), característica de los queratocitos maduros, su presencia en un alto nivel en los queratocitos tras tres semanas de recelularización (21) (fig. 4)

Los controles de calidad realizados sobre transparencia ponen de relieve la eficacia de la descelularización y la recelularización cuando se utiliza NaCl.

Los resultados obtenidos en el modelo de construcción de cornea artificial mediante células madre y matrices orgánicas descelularizadas son esperanzadores y pueden facilitar un modelo de cornea que preserve el patrón estructural del estroma característico de la cornea lo que constituye la dificultad de mas difícil solución en el primer protocolo descrito.

En el momento presente este segundo modelo, que se encuentra en la fase final de desarrollo en el laboratorio, va a iniciar su fase de estudio preclínico en animales de experimentación.

Simultáneamente al desarrollo experimental, preclínico y clínico de ambos modelos es necesario determinar la idoneidad de los constructos en condiciones de preservación para el uso diferido de los mismos. En tal sentido los estudios realizados por nuestro grupo en matrices artificiales ponen de relieve diferencias significativas entre los diferentes protocolos de criopreservación existentes, fenómeno que ha de tenerse en cuenta en relación con las corneas fabricadas por ingeniería tisular (22).

BIBLIOGRAFÍA

1. CAMPOS, A (2004). *Cuerpo, histología y medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular*. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
2. MCCOLGAN, K (2009). «Corneal transplant surgery». *J. Perioper. Pract.* 19:51-54.
3. NISHIDA, K (2003). «Tissue engineering of the cornea». *Cornea* 22:S28-S34.
4. CAMPOS MUÑOZ, A (2005). «Córnea artificial. Células, cultivos e Ingeniería tisular». *Anales Real Academia Nacional de Medicina* 122:619-630.
5. MEANA, A; IGLESIAS, J; DEL RÍO, M; LARCHER, F; MADRIGAL, B; FRESNO, MF; MARTIND, C; SAN ROMAN, F; TEVAR, F (1998). «Large surface of cultured human epithelium obtained on a termal matriz base on live fibroblast-containing fibrin gels». *Burns* 24:621-630.
6. ORWIN, EJ; HUBEL, A (2000). «In vitro culture characteristics of corneal epithelial, endothelial, and keratocyte cells in a native collagen matrix». *Tissue Eng.* 6:307-319.
7. RABINOWITZ, YS; DONG, L; WISTOW, G (2005). «Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46:1239-1246.
8. ALAMINOS, M; DEL CARMEN SÁNCHEZ-QUEVEDO, M; MUÑOZ-AVILA, JI; SERRANO, D; MEDIALDEA, S; CARRERAS, I; CAMPOS, A (2006). «Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold». *Invest. Ophthalmol. & Vis. Science* 47:3311-3317.
9. HAN, B; SCHWAB, IR; MADSEN, TK; ISSEROFF, RR (2002). «A fibrin-based bioengineered ocular surface with human corneal epithelial stem cells». *Cornea* 21:505-510.
10. REICHL, S; MULLER-GOYMANN, CC (2003). «The use of a porcine organotypic cornea construct for permeation studies from formulations containing befunolol hydrochloride». *Int. J. Pharm.* 250:191-201.
11. REICHL, S; BEDNARZ, J; MULLER-GOYMANN, CC (2004). «Human corneal equivalent as cell culture model for in vitro drug permeation studies». *Br. J. Ophthalmol.* 88:560-565.

12. RICHARD, NR; ANDERSON, JA; WEISS, JL; BINDER, PS (1991). «Air/liquid corneal organ culture: a light microscopic study». *Curr. Ye. Res.* 10:739-749.
13. CHANG, JE; BASU, SK; LEE, VHL (2000). «Air-interface condition promotes the formation of tight corneal epithelial cell layers for drug transport studies». *Pharm. Res.* 17:670-676.
14. GONZÁLEZ-ANDRADES, M; GARZÓN, I; GASCÓN, MI; MUÑOZ-AVILA, JI; SÁNCHEZ-QUEVEDO, MC; CAMPOS, A; ALAMINOS, M (2009). «Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas». *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 3(6):442-449.
15. FERNÁNDEZ-SEGURA, E; CAÑIZARES, FJ; CUBERO, MA; WARLEY, A; CAMPOS, A (1999b). «Changes in elemental content during apoptotic cell death studied by electron probe X-ray microanalysis». *Experimental Cell Research* 253:454-462.
16. ALAMINOS, M; GONZÁLEZ-ANDRADES, M; MUÑOZ-AVILA, JI; GARZÓN, I; SÁNCHEZ-QUEVEDO, MC; CAMPOS, A (2008). «Volumetric and ionic regulation during the in vitro development of a corneal endothelial barrier». *Exp. Eye Res.* 86(5):758-769.
17. ALAMINOS, M; SÁNCHEZ-QUEVEDO, MC; MUÑOZ-AVILA, JI; GARCÍA, JM; CRESPO, PV; GONZÁLEZ-ANDRADES, M; CAMPOS, A (2007). «Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis». *Journal of Cellular Physiology* 211(3):692-698.
18. IONESCU, AM; DE LA CRUZ CARDONA, J; GONZÁLEZ-ANDRADES, M; ALAMINOS, M; CAMPOS, A; HITA, E; DEL MAR PÉREZ, M (2010). «UV absorbance of a bioengineered corneal stroma substitute in the 240-400 nm range». *Cornea* 29(8):895-898.
19. GILBERT, TW; SELLARO, TL; BADYLAK, SF (2006). «Decellularization of tissues and organs». *Biomaterials* 27:3675-3683.
20. OH, JY; KIM, MK; LEE, HJ; KO, JH; WEE, WR; LEE, JH (2009). «Processing porcine cornea for biomedical applications». *Tissue Eng. Part C Methods* 15:635-645.
21. GONZÁLEZ-ANDRADES, M; DE LA CRUZ CARDONA, J; IONESCU, AM; CAMPOS, A; DEL MAR PEREZ, M; ALAMINOS, M (2011). «Generation of bioengineered corneas with decellularized xenografts and human keratocytes». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 5; 52(1):215-222.
22. SERRATO, D; NIETO-AGUILAR, R; GARZÓN, I; RODA, O; CAMPOS, A; ALAMINOS, M (2009). «Comparison of the effect of cryopreservation protocols on the histology of bioengineered tissues». *Histol. Histopathol.* 24(12):1531-1540.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitarle por su extraordinaria e interesantísima conferencia, expuesta con vehemencia y claridad y me gustaría hacerle dos preguntas:

La primera es si después de obtener una córnea artificial con el

primero de los modelos expuestos y de realizar tan estrictos controles de calidad no han realizado trasplantes experimentales en animales para validar la viabilidad clínica del nuevo producto.

La segunda se refiere al segundo modelo comentado, el de descelularización de la córnea para obtener una estroma o soporte sobre el que depositar después otras células y recelularizar el soporte. Este procedimiento, ¿es similar al ensayado con otros órganos obtenidos de cadáver, como el hígado o el corazón, que después de ser descelularizado es recelularizado con células procedentes de un donante que recibiría después el órgano regenerado como si se tratase de un autotrasplante?

Muchas gracias y le reitero mi felicitación.

Prof. García Sagredo

Mis felicitaciones por una exposición brillante y didáctica sobre las posibilidades de los órganos bioartificiales.

Dentro de esta potencialidad, considerando un tejido más que un órgano, ¿sería posible, utilizando la misma aproximación técnica, cultivar células modificadas genéticamente para que pudieran servir como terapia génica?

La pregunta va encaminada a utilizar tejidos confinados a un órgano en los que, tras la introducción de un gen deficitario, si apareciesen efectos adversos posteriores, fuera posible retirar dicho «tejido» modificado genéticamente y así preservar la salud del paciente.

Prof. Miguel Lucas Tomás

Es tanta la emoción que pone el profesor Campos en sus conferencias que me produce emoción en todo lo que dice, siempre preciso, exacto y con rigor científico. Así es como se comunica el doctor Campos con todos y cada uno de los presente. Gracias por su concreción. En 35 minutos no se puede decir más ni se puede presentar todo el hondo contenido de una conferencia.

Mi pregunta surge sobre la estructura de la córnea. Ha comentado la presencia de tres capas. Al hablar de la capa media y su células de origen conectivo, ha hablado de los queratocitos. Ha dicho que los queratocitos son fibroblastos convencionales que están ocupando junto con el estroma toda la capa media.

La pregunta es: ¿se le denomina queratocitos cuando realmente son células conectivas alargadas, más o menos maduras que nunca van a producir queratina? Además ha dicho que estos queratocitos tienen marcadores selectivos, genéticos, detectables que se expresan con una serie de sustancias que demuestran su función y que son identificables con los OKT, es decir, con los anticuerpos monoclonales y ha citado entre otros marcadores la colágena 8, con la citoqueratina 3 y otros más.

Hasta aquí todo correcto, pero existen las células llamadas queratinocitos y que tienen también respuesta a los anticuerpos monoclonales de colágena y citoqueratina y otros.

A su vez el queratinocito es célula del tejido epitelial que está destinado en su madurez a formar eleidina y después queratina. Esta queratina a su vez, cuando aparece, tendría que opacificar la célula, el espacio donde ella se encuentra y por lo tanto no nos sería útil para dejar ver a través de la cornea.

Yo pienso que aquí el problema es de que el tejido intermedio está formado por fibroblastos y que estos tienen una denominación de queratocitos que nos confunde.

¿Es cierta esta duda?

Quiero por último señalar que todas las células en el organismo tienen un sistema de comunicación y que las del epitelio y las del mesenquima están interconectadas por este sistema, de tal manera que se organizan para la función y eso es por lo que creo que todo este sistema que usted ha creado tiene esperanza de sobrevivir, especialmente si se trata de la modalidad tipo I que nos indica al principio de su conferencia.

En cualquier caso mi reconocimiento por el esfuerzo que está haciendo, por su grupo de trabajo y por su pasión al mostrarnos a los que no tenemos acceso a esas investigaciones y los avances que ustedes aportan a la ingeniería de tejidos y órganos.

Ver estos trabajos publicados en revistas de alto impacto de su especialidad es todo un premio, y reconocimiento a la labor que están realizando. Doctor Campos, yo seguiría sin duda por este camino que augura muchos más éxitos de los que ya tiene.

CONTESTACIÓN DEL PROF. CAMPOS

Quiero agradecer las intervenciones y la generosidad que manifiestan con el trabajo realizado. En relación con las distintas pregun-

tas quiero comentar que en la modalidad 1, ya hemos llevado a cabo un ensayo en animales de experimentación con resultados satisfactorios y que en la modalidad 2 aun no hemos comenzado esta fase. El ensayo en animales es requisito fundamental antes de proceder al ensayo clínico. El modelo 2 es efectivamente como indica el Prof. García Sancho similar a los modelos utilizados en otros órganos, si bien el protocolo desarrollado en nuestro laboratorio presenta algunas novedades dada la estructura que tiene la cornea.

La sugerencia que formula el Prof. García Sagredo es de gran interés al vincular la terapia génica con productos tisulares extraíbles en caso de efectos adversos. Creo que esa es una línea de futuro en la que hay que pensar y para la que habría que desarrollar posiblemente modelos y protocolos compartidos entre ambos tipos de terapias.

En relación con los comentarios del Prof. Lucas quiero señalar que a veces efectivamente pueden generar confusión algunas denominaciones. Lo que ocurre es que en el ámbito de la especialidad se mantienen a veces algunas denominaciones antiguas que están muy arraigadas como, por ejemplo, el término queratocito, que en realidad corresponde al de fibroblasto del estroma de la cornea, y que pueden confundirse con los queratinocitos que son células epiteliales. Afortunadamente el estudio de las características histológicas unido al estudio de los marcadores permite su identificación.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE MARZO DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

**EL IMPACTO SOCIAL DEL CONTAGIO INFECCIOSO
DE CARÁCTER EPIDÉMICO O PANDEMICO.
REPERCUSIÓN EN LA GESTIÓN SANITARIA
DEL ÁREA DE LA SALUD**

***SOCIAL IMPACT OF EPIDEMIC OR PANDEMIC
INFECTIOUS CONTAGION. THE REPERCUSSION ON
THE SANITARY CONTROL OF THE HEALTH AREA***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**REFLEXIONANDO SOBRE EL DOLOR
*REFLECTION ON PAIN***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL NALDA FELIPE

Académico de Número
de la Real Academia de Medicina de Cataluña

**EL IMPACTO SOCIAL DEL CONTAGIO INFECCIOSO
DE CARÁCTER EPIDÉMICO O PANDEMICO.
REPERCUSIÓN EN LA GESTIÓN SANITARIA
DEL ÁREA DE LA SALUD**

***SOCIAL IMPACT OF EPIDEMIC OR PANDEMIC
INFECTIOUS CONTAGION. THE REPERCUSSION ON
THE SANITARY CONTROL OF THE HEALTH AREA***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Se analiza el impacto social que se origina ante la amenaza o presencia de un brote infeccioso de carácter epidémico y pandémico, tomando como objeto de estudio una serie de enfermedades de gran interés epidemiológico, tales como el SIDA, rabia, listeriosis, encefalopatía espongiforme bovina, influencias aviar y humana tipo A, de origen porcino. Establecido el esquema histórico y actualización del proceso se estudia la reacción social, así como las consecuencias de los estados anímicos de temor y ansiedad o miedo cerval, y las consecuencias que estos estados de ánimo pueden tener, razones muy diversas, en la gestión sanitaria frente a un estado epidémico o pandémico.

Abstract

The social impact originated from the threat or presence of an infectious outbreak of epidemic and pandemic character is analyzed, using several diseases of big epidemiological relevance, such as AIDS, rabies, listeriosis, bovine spongiform encephalopathy, avian and human type A influenza of porcine origin. Once that the updated historical scheme has been established, the social reaction and the consequences of the fear and anxiety attitudes are studied, as well as the consequences that these states of mind may have, due to diverse reasons, on the health management of an epidemic or pandemic situation.

PREÁMBULO

A comienzos del siglo XXI y en calidad de Prof. Emérito de la UCM, iniciamos un Curso de Doctorado titulado «Emergencia Infecciosa en el Área Mediterránea». Este curso, entre otros, fue financiado por acuerdo entre el Instituto de España y la UCM y considerado de Mérito o Excelencia. Se impartió en la Real Academia Nacional de Medicina y en el Departamento de Sanidad Animal de la UCM hasta el año 2009, en que se modificó, de forma radical, la estructura de los estudios de Doctorado. El título del Curso no se modificó a lo largo de los cursos, y su contenido venía modulado por el grado de actualidad e interés epidemiológico de las enfermedades de mayor importancia mediática en el momento, sucediéndose los temas de Retrovirus (SIDA), Rabia, Listeriosis, Encefalopatía Espongiforme, Gripe Aviar, Influenza A, entre otros, hasta convertirse en el «Tema Estrella» del año.

El papel de España como filtro o barrera de las enfermedades infecciosas que vienen de África hacia Europa, que son las más, y a la inversa, de Europa a África, que son las menos, estaba siempre presente en la temática del Curso.

El análisis minucioso de esta problemática infecciosa y su repercusión en el comportamiento humano nos ponía de manifiesto su variabilidad, no siempre justificada. De aquí nos surge la idea de caracterizar y recordar una serie de procesos, contemplados desde la lejanía de su cénit epidémico.

OBJETIVO Y PRESENTACIÓN

El objetivo principal de esta comunicación es el de analizar y discutir los diferentes estados de temor y ansiedad que la amenaza o presentación de un estado epidemiológico causa en la ciudadanía. Enfermedades como SIDA, Rabia, Listeriosis, Encefalopatías, Gripe Aviar e Influenza A, entre otras, son ejemplos recientes de este temor que puede llegar al pánico y afectar, de alguna manera, a la Medicina Preventiva y Social y, en consecuencia, repercutir en la gestión sanitaria del Área de la Salud.

INMUNODEFICIENCIA HUMANA O SIDA

El síndrome de la Inmunodeficiencia humana o SIDA es producido por dos retrovirus, VIH-1 y -2, siendo el 1 el más virulento y

difundido en la población humana. Este virus procede del virus del chimpancé, VIScpz, y ha pasado a la población humana en tres ocasiones, originando tres grupos virales diferentes: M o mayoritario, y O y N, minoritarios y únicamente caracterizados en el Camerún. El SIDA es la gran pandemia del siglo xx y su origen zoonótico está fuera de toda duda.

Conocida la enfermedad humana en 1981 y aislado el virus causal por Montagnier en el Instituto Pasteur de Paris y tratándose de una enfermedad nueva y extraordinariamente compleja y grave, atrajo la atención investigadora del mundo de la Biomedicina a lo largo de los 29 años de historia del SIDA. Si en principio se consideró la nueva enfermedad como una curiosidad epidemiológica, muy pronto se pasó a ver la gravedad del proceso y, en consecuencia, el grado de movilización social y científica tanto a nivel mundial de globalización, como a los niveles nacional y local, que no han tenido parangón en la historia de la Medicina (1, 4).

En el momento actual, la enfermedad está contenida en su desarrollo gracias a la nueva era del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad, concepto de origen anglosajón, con TARGA como acrónimo español. La consulta de «The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 2010» (18ª edición) se hace necesaria para valorar el avanzado estado del tratamiento antirretroviral del SIDA, si bien el control de la enfermedad requiere el uso de una vacuna de tan difícil hallazgo.

Recientemente, a finales de 2009 y durante 2010, hemos asistido a una esperanza renovada en la obtención de una vacuna frente al SIDA. A pesar de algunas críticas, el ensayo clínico de Tailandia, incluyendo 16.000 personas, difundió un gran optimismo inicial que ha decaído finalmente. No obstante, existen varios defensores de los resultados del masivo «clinical trial» de Tailandia, según Dennis Button, inmunólogo del Scripps Research Institute en La Jolla, California.

En realidad, con el empleo conjunto de dos vacunas, ALVAC-HIV y AIDSVAX B/E, se lograba un efecto de protección de 31,2 por cien. La primera vacuna estimularía a los linfocitos T, en especial a la estirpe CD4⁺, y la segunda produciría el desarrollo de anticuerpos (2, 3).

Según Jerome Kim del Walter Reed Army Institute of Research, y coautor de «Thai trial study» publicado en el New England Journal of Medicine en octubre de 2009, dicho estudio monumental abre la puerta, al menos, a la posibilidad de obtener una vacuna frente al SIDA. Esperamos que más pronto que tarde se consiga una vacu-

na frente a esta infección, única forma de lograr un control de tan compleja enfermedad.

En nuestra proximidad, las Jornadas Monográficas sobre el SIDA celebradas en Madrid los días 29 y 30 de Octubre de 2010 y organizadas por la Sociedad Española de Virología, nos apoyan la idea de avanzar en el tratamiento antirretroviral y el desarrollo de una vacuna de efecto protector suficiente frente al SIDA. Las líneas de investigación a seguir para la obtención de la necesaria vacuna son, por una parte en la respuesta celular frente al VIH-1 en la activación de los linfocitos T colaboradores o CD4⁺ así como en los citotóxicos o CD8⁺, estirpe CTL, y células NK, y por otra parte, estudiar la epidemiología molecular de las formas genéticas de HIV-1 por su significado terapéutico y vacunal.

En referencia al impacto social del SIDA, éste ha sido muy intenso en principio, puesto que con un máximo de rapidez y celeridad se pusieron en marcha todos los mecanismos necesarios para la contención y control de una enfermedad grave, de nuevo cuño en cuanto a su epidemiología, e incurable.

El temor al SIDA derivó hacia la angustia de enfermedad vergonzante y hacia su ocultación, pero en nada se parece la reacción social que despiertan enfermedades como la rabia o la encefalopatía espongiiforme, para las que se genera miedo cerval.

Recientemente la revista Science (Julio 2010) se viene ocupando de forma exhaustiva del cambio epidemiológico en los países del Este, en los que el cambio de régimen político, la creciente drogadicción, la homosexualidad y nuevos hábitos sociales significan un crecimiento de la enfermedad, tal y como sucedió en España y otros países occidentales hace más de 20 años. Estos estudios significan un indudable progreso en el estudio epidemiológico del SIDA (4, 5).

Es indudable que la reacción social, exigiendo que se contenga y mejore el curso de la enfermedad, es un éxito que se completará el día que se logre la tan deseada vacuna, cada vez más próxima.

RABIA

Planteamiento general

La rabia es una encefalomiелitis aguda, producida por un rhabdovirus, que se caracteriza por la aparición de trastornos graves con

un aumento de la excitabilidad nerviosa, a la que sigue, en los casos típicos, una sintomatología paralítica. No obstante, la rabia puede confundirse con otras enfermedades infecciosas que cursan con una parálisis bulbar o una meningitis cerebro-espinal, tales como botulismo, listeriosis y leptospirosis, entre las de origen microbiano, y la enfermedad de Borna, encefalitis coriomeningitis, parvovirus, moquillo o «*distemper*» y enfermedad de Aujeszky, entre las de origen viral.

La rabia no es una enfermedad infectocontagiosa de carácter epidémico, ni en la fauna silvestre ni en los animales de compañía o de renta, y menos en el ser humano. Sin embargo, es sin duda la enfermedad más temida a lo largo de su historia (7, 8).

En este tema puedo aportar mi experiencia personal, ya que mi primera ocupación profesional tuvo su origen en el Instituto de Higiene de León al que fui adscrito al modélico Servicio Antirrábico dependiente de la Jefatura Provincial de Sanidad y Servicio de Inspección Veterinaria en la década de los años 50 del siglo XX. Los casos de rabia canina eran muy poco frecuentes. Sin embargo, era muy frecuente el temor cerval en la persona mordida. La captura del perro, para su observación durante 21 días, la remisión de la cabeza canina para su diagnóstico y vacunación, si procedía, la preparación y control de la vacuna antirrábica, eran constantes fuentes de problemas. Cuando D. Valentín Matilla, Secretario Perpetuo que fue de esta Academia, me invitó a dar una conferencia sobre la epidemiología de esta enfermedad en esta Sala en 1992 me dijo «y no olvide Vd. que eso de que muerto el perro se acabó la rabia no es cierto. Muerto el perro empieza la rabia». A lo que le contesté «sé lo que me quiere decir y esa problemática la he vivido». El temor o la preocupación por la rabia como problema sanitario en España dio lugar a una vacunación masiva y repetida anualmente de todos los perros censados (9, 10).

En 1975 surgió un brote de rabia en la provincia de Málaga, introducido por un perro marroquí, y que afectó a centenares de animales de la fauna salvaje, así como a los animales de compañía (perros y gatos, preferentemente). En este brote se produjo una baja humana. El temor a la rabia alcanzó cotas muy elevadas, especialmente en Andalucía. Desde 1975 no se han presentado casos de rabia humana en España, pero el temor sigue.

Actualidad permanente de la rabia

La historia natural de la rabia y su perspectiva actual nos dicen que se trata de una encefalopatía grave e incurable una vez que se expresa por vía sintomática, y que el único tratamiento preventivo es la vacunación. La rabia no se podrá erradicar debido a la facilidad con que el rhabdovirus cambia de reservorio. La rabia existirá siempre sin una clara vocación epidémica.

España, por su situación geográfica, ha venido contando con una doble amenaza: la rabia canina endémica del Norte de África y la rabia vulpina que es originaria de los países del Este (Rusia y Polonia) (6, 7).

Esta última ha venido propagándose lentamente a través de la fauna silvestre hasta llegar a Francia, en donde permaneció durante 30 años sin llegar nunca a España, a pesar de la facilidad de *Vulpes vulpes* para cruzar ríos y montañas. El control francés del zorro se consiguió por medio de una vacuna lograda por Ingeniería Genética administrada en cabezas de pollo. No hubiera servido la vacuna para otros reservorios como la mofeta (*Mephitis mephitis*) o el mapache (*Procion lotor*) que han rechazado siempre la administración de la vacuna por vía oral. ¿Por qué la rabia vulpina, que llegó a Francia en los años 70 del pasado siglo y no se controló hasta finales de la centuria, no pasó a España? No se sabe a ciencia cierta la razón pero podría estar en la política sanitaria de vacunar obligatoriamente a todos los perros censados (6).

Durante años, en las Comisiones Mixtas de los Ministerios de Agricultura y de Sanidad hacíamos cálculas sobre el contagio proveniente de Francia, cuando en realidad el peligro estaba en el Norte de África. El 26 de agosto de 2004 el Instituto Pasteur de Paris confirmó el diagnóstico de rabia en una perrita originaria de Marruecos y con entrada ilegal en Francia a través de España. Seis personas mordidas y 19 con diverso grado de exposición motivaron que Francia declarara Alerta Roja, que la Comisión Europea amplió a los países de la U.E. De nuevo la vacunación evitó la aparición de la rabia en personas (9, 10).

En el brote epidémico de 1975 en Málaga, el perro que introdujo el virus era marroquí, lo que avala la idea del peligro africano.

Además de la rabia canina y vulpina producidas por el genotipo I del virus rábico existe una rabia transmitida por quirópteros. Este tipo de rabia en murciélagos aparece en España el 19 de agosto de

1986 en Valencia y es producido por el genotipo 4 o virus Duvenhague. Existen casos de mordedura a humanos en Granda, Valencia, Sevilla y Murcia, neutralizados a tiempo mediante vacunación.

Acción y reacción humana frente a la rabia

Nuestra experiencia en unidades antirrábicas es que, a pesar del horror a padecer la enfermedad por los individuos con un grado de riesgo, este temor no se generaliza a nivel social, aunque la idea de tomar en serio la prevención de la rabia ha calado desde un principio y a los Servicios Antirrábicos no les ha faltado nunca la estimulación social.

Son muchos los científicos que no han comprendido la dedicación de Pasteur al estudio de la rabia. Pasteur, químico de profesión, era ya conocido en el mundo científico por sus aportaciones a la cristalografía, disimetría molecular y cristalina, generación espontánea y fermentación anaerobia, etiología y prevención del carbunco, mal rojo del cerdo, cólera aviar, así como las vacunas correspondientes a estas enfermedades y, finalmente, dedica todo su esfuerzo al estudio y prevención de la rabia.

Pasteur cuando era niño de 9 años pasaba el verano con su familia en Arbois, y vio con otros niños llegar a un grupo de hombres acercándose a la herrería. Allí se enteraron de que un lobo rabioso había mordido a varias personas. Ven a un hombre con el torso desnudo y al herrero calentar un vástago de hierro hasta el rojo encendido y cauterizar así las heridas en medio de horribles gritos de dolor. Pasteur confesó alguna vez que nunca había olvidado la escena. ¿Pudo actuar este recuerdo, fijado a los 9 años, para explicar su obsesión por combatir la terrible enfermedad?

LISTERIOSIS

Definición conceptual

Con el nombre de listeriosis se conocen una serie de procesos, tanto en los animales como en el hombre, caracterizados por un comienzo febril, en ocasiones de carácter septicémico, en el curso del cual aparecen uno o varios de estos signos: hiperglucemia, monoci-

tosis, necrosis hepáticas de carácter focal, endocarditis, encefalitis, aborto, queratitis y mastitis. Existe claramente diferenciada una fisiología patológica por especies. Así, la monocitosis y hepatitis necrótica de carácter focal son propias de los roedores, las formas encefalíticas son propias de los rumiantes y en el hombre predominan las formas de meningitis cerebroespinal o parálisis bulbar, los abortos y enfermedades neonatales.

La enfermedad es producida por microorganismos del género *Listeria*. Las listeriosis humanas son producidas por *L. monocytogenes*, exclusivamente, mientras que las animales son originadas, bien por *L. monocytogenes* o por *L. ivanovii*, siendo más importante la primera (11, 12).

El resto de las especies del género *Listeria* (*L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*, *L. grayi* y *L. murrayi*) carecen de interés epidemiológico.

Epidemiología, nivel patógeno y situación de los focos

La listeriosis es una enfermedad conocida desde muy antiguo, si bien con otros nombres, y es en los años 20 del pasado siglo en los que la enfermedad hoy conocida como listeriosis se caracteriza, primero en el conejo y sucesivamente en distintas especies animales y en el hombre.

El interés en el estudio de la listeriosis en las décadas de los años 60 y 70 del siglo XX era evidente, y cuando en el año 1971 adquirimos la máxima responsabilidad docente en investigación elegimos libremente el estudio de la listeriosis para formar uno de los grupos de trabajo bajo nuestra dirección, tanto en la Universidad Central de Barcelona, como en la Universidad Complutense.

Es, sin embargo, en los años 80 de la anterior centuria cuando el estudio e investigación sobre la listeriosis alcanza cotas impensables unos años antes. El hecho se debió a una serie de focos de listeriosis humana en países como Canadá, Estados Unidos y Suiza, de forma principal. El hecho de tratarse de países de un mayor nivel económico y sanitario fue, sin duda, una causa importante en el temor a la enfermedad con un índice de letalidad superior al 30 por ciento (13, 14).

La descripción de los focos viene detallada en mi primera comunicación presentada en esta Real Institución y que lleva por título

«Epidemiología de la listeriosis humana y animal» en el año 1991. Los referidos focos tuvieron lugar en Nueva Escocia (Canadá), producida por el consumo de repollo cocinado o «coleslaw»; Massachusetts, originado por el consumo de leche pasteurizada en 1983; California, 1985, por consumo de queso; Filadelfia, 1985-87, debido al consumo de queso Brie y helados; Cantón Suizo de Vaud, producido por queso blando Vacherin Mont D'Or. Además de los focos reseñados existen varios más de menor intensidad en países como Francia, Inglaterra, Holanda e Italia. Esto no debe extrañar porque en la mayoría de los países la listeriosis humana no era de declaración obligatoria. En España existieron brotes no declarados, como en Tenerife, originado por consumo de queso artesanal canario, con 11 afectados, y en Valencia, que afectó a 9 mujeres embarazadas. De estas listeriosis nos enteramos después de haber ocurrido, mediada la década de los años 80.

El total de personas afectadas en los brotes referidas no pasa de 300 con centenar de bajas. ¿Cómo se pudo hablar entonces de la «histeria» de las listerias en todos los medios de difusión norteamericanos? Realmente existió toda una auténtica revolución de la industria alimentaria, debido al origen alimentario de los «outbreaks», originados sucesivamente por «coleslaw», leche pasteurizada y diversos tipos de queso.

Reacción social y administrativa frente a diferentes variantes de *L. monocytogenes*

Además del origen alimentario de los diversos serotipos de *Listeria* se daban otra serie de circunstancias que contribuyeron a crear y difundir continuamente el temor que nunca llegó al miedo cervical de otras epidemias.

En la listeriosis humana aparecida en Canadá y en los EE.UU. en los años 80 del siglo xx de origen alimentario el porcentaje de fallecidos superaba el 30% de las personas afectadas. La enfermedad no se consideraba de notificación obligatoria a excepción de EE.UU., Alemania, Japón y Escandinavia y su prevención es muy difícil debido a la ubicuidad del género *Listeria* y a su frecuente presencia en los ámbitos más variados. Las formas meningoencefálicas y abortivas, relativamente frecuentes, despiertan un temor fundado (15).

El caso de la listeriosis de Boston (Mass.) se atribuyó a leche pasteurizada lo que dio origen a varios estudios sobre la termorresistencia del género *Listeria*, incluido por nuestro grupo de investigación a través del Comité Nacional Lechero y la Federación Internacional Lechera (FIL) para concluir que una pasteurización de 71,7°C durante 15 segundos era suficiente para garantizar la ausencia de listerias, siempre que el contenido inicial fuera inferior a 10⁵ gérmenes/ml.

En todo caso, las dudas planteadas eran causa de cierto grado de temor que llegaba, según la prensa norteamericana, a la «histeria de la listeria». Todos estos miedos resultaron favorables al promover Agencias de Seguridad Alimentaria en diversos países y, por supuesto, en España.

La listeriosis como enfermedad de la civilización

El riesgo actual de contraer la enfermedad en el hombre se ha reducido de forma considerable, merced a la normativa emanada de la OMS y organismos afines.

Sin embargo, teniendo en cuenta la naturaleza del microorganismo, su ubicuidad y adaptación a diferentes temperatura y pHs, hacen imposible el evitar los casos de listeriosis de carácter natural y nivel esporádico.

En realidad, la listeriosis que nos mostraron los brotes mencionados nos definen a esta enfermedad como creada por el hombre en su progreso industrial.

Las verduras preparadas, leche pasteurizada, diferentes tipos de queso, etc., causa de la listeriosis humana, y el consumo de forraje ensilado en ganado vacuno y ovino, en los animales son fruto del progreso industrial impuesto por el hombre (11).

ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME

El Prión alterado como agente infeccioso

En 1957 Gadjusek publica los valiosos resultados sobre una enfermedad priónica, el kuru, que le llevaron al Premio Nobel en 1976. Define con precisión la epidemiología, patogénesis y difusión por canibalismo de la enfermedad, pero no acierta con la etiología, al señalar que el agente infeccioso es un virus lento.

El concepto de prión definido por Prusiner en 1982 llega hasta nuestros días. Existen dos tipos de prion, uno normal (PrP^c) y otro patógeno (PrP^{sc} o PrP^{res}). Ambas moléculas se diferencian en la estructura, preferentemente helicoidal en la no patógena, y de estructura β -laminar en la patógena, a la que se llega por alteración de la primera.

La variante normal de prión se halla presente en los vertebrados, incluido el hombre, al que llega a través de los diferentes pasos evolutivos. No se conoce exactamente su función fisiológica y sí se conoce, en cambio, la función patógena de la isoforma infecciosa en la encefalopatía espongiforme bovina y en otra serie de enfermedades priónicas y de difícil propagación. En el hombre existen seis enfermedades de este tipo, y en los animales siete.

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB)

Esta enfermedad priónica, conocida también como «mal de las vacas locas», alcanza su mayor difusión en los años 1986 a 2002, en que su presencia en el ganado vacuno desciende de manera brusca, y van incrementando los casos humanos, siempre de forma limitada (16).

La enfermedad originada en Inglaterra, fue seguida con el mayor interés, especialmente en los países europeos, y en esta Institución se presentó una comunicación titulada «Verdad e incertidumbre actual del *Mal de las Vacas Locas*» el 13 de febrero de 2001 y una sesión monográfica protagonizada por los seis Académicos Numerarios más cercanos a la problemática infecciosa.

Hoy no hay duda de que la cuarta variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) proviene de la EEB. Estas encefalopatías se caracterizan por su carácter neurodegenerativo de tipo espongiforme con vacuolización neuronal y polimerización proteínica, formando placas amiloides y de agregación priónica en forma de varillas, siendo estos los signos cardinales de las encefalopatías ECJ y EEB (17).

Reacción social y sanitaria ante la EEB o «Mal de las Vacas Locas»

Un rasgo esencial de las encefalopatías priónicas es su baja incidencia infecciosa. La ECJ no suele sobrepasar un caso por millón

de habitantes y año. Según Gadjusek, el tiempo de incubación de la enfermedad kuru es muy variable, entre 5 y 40 años. Concretándonos a la EEB o vECJ, las cifras que la definen son las siguientes: Total de vacas infectadas son en torno a 200.000. En el hombre, el número de enfermos confirmados sería de 170. Si consideramos 60 millones de ingleses y 15 años de EEB, trasmisible al hombre, tocarían a 0,1 por millón y año. Es decir, si en Edimburgo en 1996 Will no hubiese descubierto la cuarta variante de ECJ, la supervisión nacional de ECJ no habría detectado variación epidemiológica alguna en la enfermedad en la que se admite como normal 1 caso de ECJ por millón (18, 19).

Pese a estos datos tranquilizadores, en España y en Europa la EEB o vECJ originó una reacción desmedida de ansiedad, verdadera psicosis, en ocasiones miedo cerval en el consumidor confundido por la imprecisión informativa.

El consumo de carne descendió considerablemente y se llegó a prohibir en las guarderías la alimentación cárnica a los niños, lo que criticamos en mi artículo en ABC ante tal disparate («Vacas locas y temor infundado», ABC 14 de enero de 2001; y «Actualidad permanente de las vacas locas», ABC 29 de marzo de 2004). En estos artículos, de carácter científico informativo, se pretendía difundir el concepto de que en la masa muscular limpia no existen priones, que se encuentran únicamente en los Materiales Específicos de Riesgo (MER), centros nerviosos y vísceras.

El descenso en el consumo de carne y el carácter encefalítico de la enfermedad que recuerda a la rabia son factores que ayudan a explicar el estado de alarmismo.

La obcecación de los medios de difusión en perpetuar la gravedad del proceso hizo el resto, en tanto que las medidas sanitarias, especialmente en los países afectados, llevaron a buen puerto a una enfermedad cuyo origen estuvo en la alimentación del ganado vacuno con harinas de carne de animales enfermos, ovinos (scrapie) y vacunos (EEB) (20).

INFLUENZA AVIAR Y HUMANA

Caracterización histórica

La influenza aviar es una enfermedad vírica de carácter agudo, grave y de elevado índice de letalidad. Esta enfermedad no fue con-

siderada transmisible al hombre hasta el año 1997 en el que se diagnostica un brote humano en Hong-Kong, producido por un Ortomixovirus tipo A, subtipo H5N1, que afectó a 18 personas, de las que seis fallecieron. Se confirma su carácter zoonótico seis años más tarde en la epidemia del sudeste de Asia en el año 2003 en Vietnam, Valle del Mekong y Tailandia, con un incremento de letalidad para el hombre que sobrepasa el 6%. La epidemia adquiere carácter endémico en Asia, y se extiende por numerosos países de Europa y de Asia.

Esta enfermedad ha venido siendo considerada por la OMS como un serio peligro para la salud humana. El virus H5N1 se está humanizando y acercándose a una variante capaz de contagiar persona a persona, con lo que, en opinión de Margaret Chan y otros ejecutivos de la OMS, una pandemia gripal de este origen sería inevitable (21, 22). Esta opinión compartida por prestigiosos científicos hizo que la OMS activase en el año 2010 toda suerte de servicios de prevención de una posible pandemia de origen aviar, que funcionaron muy bien en la situación pandémica declarada por el virus influenza A:H1N1 en 2010, ganando así un tiempo precioso en el control de la enfermedad, especialmente en cuanto a diagnóstico y prevención vacunal se refiere (23).

El tema de la influenza aviar e influenza humana ha sido tratado también en su momento en la Real Academia Nacional de Medicina. Así, el 31 de marzo de 2004 se celebró un simposio sobre la gripe aviar; un año más tarde, el 8 de marzo de 2005, se presentó la comunicación titulada «Historia natural de la influenza aviar o gripe del pollo. Análisis sanitario actual y prospectivo»; el 31 de marzo de 2009 la comunicación titulada «Actuación epidemiológica de la influenza aviar. Nuevo análisis de riesgo sanitario»; y el 6 de mayo de 2010 tuvo lugar en esta misma sala una Mesa Redonda sobre gripe A, H1N1 titulada «La gripe en el momento actual ¿epidemia o pandemia?» (24).

La conclusión de este capítulo se resume en la frecuente falta de conexión entre el mundo científico y mediático, en tanto que los virus influenza H5N1, H1N1 y H3N2 y los subtipos de nueva aparición siguen una variación lenta o deriva genética, o una variación genética mayor o recombinación genética por coinfección celular, hacia cepas más peligrosas para el hombre (25).

BIBLIOGRAFÍA

SIDA

1. ANÓNIMO. 2010. «Law enforcement: a cultural clash». *Science*, 329: 169-173.
2. GATELL, J.M.; CLOTET, B.; PODZAMCZER, D.; MIRO, J.M.; MALLOLAS, J. 2010. *SIDA. Clínica, diagnóstico, tratamiento*. Edit. Antares. Sabadell.
3. GILBERT, D.; MOELLERING, R.; ELIOPOULOS, G.; SAAG, M.; CHAMBERS, H. 2010. *The Sanford Guide to HIV/AIDS therapy, Inc.*, Spennville. USA.
4. NÁJERA, R. 1990. *SIDA. De la Biomedicina a la Sociedad*. Edit. Eudema, S.A. Madrid.
5. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 1993. *Retrovirus animales y salud pública*. Discurso de Recepción en la Real Academia Nacional de Medicina. 30 de noviembre, 1993. Madrid.

Rabia

6. ANÓNIMO. 2010. *Rabies Bulletin Europe*. Information Surveillance Research. www.who-rabiesbulletin.org. D-7200.Tübingen. Alemania.
7. BAER, G.M. 1991. *The natural history of rabies*. Edit. CRC Press. Boca Raton, California. USA.
8. ROSSET, R. 1995. *Pasteur et la rage*. Edit. Information Techniques des Services Veterinaires, Paris.
9. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 1992. «La epidemiología de la rabia como tema de actualidad». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 160: 223-251.
10. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 1996. «Cien años sin Pasteur». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 113:183-209.

Listeriosis

11. DOMÍNGUEZ, L.; SUÁREZ, G. 1989. *Aislamiento de microorganismos del género Listeria en ganado ovino y bovino y su relación con el título de anticuerpos*. *Veterinaria y Medio Ambiente*. Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo.
12. DOMÍNGUEZ, L.; FERNÁNDEZ-GARAYZÁBAL, J.F.; BLANCO, M.; BRIONES, V.; VÁZQUEZ-BOLAND, J.A.; BLANCO, J.L.; SUÁREZ, G. 1990. «Overlay technique for direct detection and identification of haemolytic *Listeria* on selective plating medium». *Z. Lebensm. Untersuch. Forsch.* 191:16-19.
13. FERNÁNDEZ, J.F.; DOMÍNGUEZ, L.; VÁZQUEZ, J.A.; SUÁREZ, G. 1986. "*Listeria monocytogenes*" in raw pasteurized milk. En «*Listeriosis*». Edit. A.L. Courtieu. Universidad de Nantes.
14. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 1991. «Epidemiología de la listeriosis humana y animal». *Anales de Medicina*, 108:259-278.
15. VÁZQUEZ-BOLAND, J.A.; SUÁREZ, G. 1989. «Revision of antigenic schema of *Listeria*». *Acta Microbiol. Hung.*, 36:477-481.

Encefalopatías espongiiformes

16. REY CALERO, J. 1997. «Consideraciones socio-sanitarias de las encefalopatías espongiiformes». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 114:654-668.
17. SANZ ESPONERA. 1997. «Anatomía patológica de las encefalopatías espongiiformes». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 114:612-615.
18. SUÁREZ, G. 1997. «Nuevas formas de acción infecciosa. El prión y las encefalopatías espongiiformes». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 114:309-330.
19. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 2001. «Verdad e incertidumbre actual en torno al *Mal de las Vacas Locas*». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 118:174-21.
20. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 2001. «Encefalopatía espongiiforme bovina. Sesión Monográfica». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 118: 617-631.
21. AGUZZI, A.; WEISSMANN, C. 1996. «Spongiform encephalopathies: a suspicious signature». *Nature*, 383:685-690.

Influenza aviar

22. WRIGHT, P. 2008. «Vaccine preparedness. Are we ready for the new influenza pandemic?» *New Engl. J. Med.*, 358:2540-2553.
23. ORTIN, J. 2007. *La gripe aviar ¿una nueva amenaza pandémica?* Edit. CSIC. Madrid.
24. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 2005. «Historia natural de la influenza aviar o "gripe del pollo". Análisis sanitario actual y prospectivo». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 122:216-232.
25. SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. 2009. «Actualización epidemiológica de la influenza aviar. Nuevo análisis de riesgo sanitario». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 126:266-284.

INTERVENCIONES

Prof. Manuel Escudero

Gracias Sr. Presidente.

Me levanto para, en primer lugar, felicitar al Prof. Guillermo Suárez por su conferencia, siempre amena y de un gran contenido científico, como nos tiene acostumbrados.

Ya ha dicho que es necesario encontrar una vacuna adecuada para luchar contra la pandemia del SIDA, pues los antiretrovirales de los que disponemos no han podido más que aminorar o contener los efectos de la enfermedad.

Yo le quería preguntar por las posibilidades que él ve de que en un futuro deseablemente corto podamos disponer de ella. Ya ha

mencionado los estudios en Tailandia por científicos americanos y tailandeses y los trabajos llevados a cabo en España en el hospital clínico de Barcelona y en el Gregorio Marañón de Madrid. También se ha hablado del virus de la rabia y su posibilidad en simios.

Hoy mismo en la prensa diaria hay un artículo que se refiere a las investigaciones, todavía en primeras fases, que está haciendo el Dr. Patarroyo en Colombia para obtener una vacuna sintética o de origen químico contra el SIDA.

Nada más felicitarle de nuevo por su excelente conferencia llena de rigor científico.

Muchas gracias.

Prof. Rey Calero

Ante todo quiero felicitar y agradecer al Prof Guillermo Suárez, haber considerado tan importante tema de «Epidemias y Pandemias infecciosas y en sus repercusiones en la Gestión de Salud». De los 57 M de muertes anuales en el mundo un 26%, es decir unos 15 M lo son por enfermedades infecciosas. Inicia su consideración con el SIDA. Recuerdo que en 1981 hay una petición al CDC de Atlantade medicamentos reservados para tratar a 5 jóvenes de California, frequentadores de clubs nocturnos de Sausalito y alrededores, con la característica de ser gays, pues tenía una Neumonía por *Pneumocystis carinii*, tenían una amplia disminución de los linfocitos T CD4 (lo normal era que fuesen entre 800 a 1,200/mm³, y estaban por debajo de 400.

Enfermedad rara en chicos jóvenes, pues más bien era de personas mayores o con depauperación inmunológica. Se intentó publicar en el New England, y el Comité lo rechazo, entonces se insertó en la 2ª pagina del MMWR.

En el Hospital del Instituto Pasteur de Paris había ingresado un joven steticen, que había frecuentado círculos análogos de EEUU, al que se le hace una biopsia de un ganglio y se procede a su cultivo. Se le pide al Jefe de Fotógrafos, que siga su secuencia y consigue la fotografía de un linfo destruido con la liberación de virus. Recuerdo que dicho fotógrafo al darnos las diapositivas de las preparaciones que llevábamos decía «*Monsieur c'est immortalice*» Madame Françoise Barré Sinoussi del grupo de Luc Montagnier, a quienes habían ampliado el Laboratorio, consigue la secuencia de este Retrovirus

HIV y la publica en la Revista «Cell», ambos recibieron en el 2008 el Premio Nobel. Este Retrovirus era distinto a otros que producían tumores y Leucemias como la de células peludas, los HTLV 1 y 2 descritos por R. Gallo.

Investigaciones epidemiológicas describen que en África en 1950 ya circulaban estos virus, y en 1985 se describe el VIH2 muy frecuente allí.

Pues bien de 5 casos conocidos en 1981 se pasa hoy a 33,3 M en el mundo, con unos 15,000 casos cada día, son 10 M de jóvenes afectados de 15 a 24 años. Se han tratado unos 4 M con lo que la enfermedad en vez de aguda pasa a ser crónica, pero hay otros 4 M a los que todavía no llega el adecuado tratamiento. Al producir una inmunodepresión se incrementan los casos de Tuberculosis unos 13 M, en Europa unos 50,000.

En nuestro país hay unos 130,000 infectados, el 30% desconocen que lo están, y de los mayores casos de 1994-97, se han reducido 2264 casos en 2009, y de se la mayoría por ADVP pasan a ser un 77% de transmisión sexual (Varones: 53% homo, 28% heterosexual, 8% Drogas, en la Mujer 79% heterosexual). Hay un 40% de coinfección con el VHC, la hepatitis C genotipo I, en el 50% resiste al tratamiento con pegInterferon o Ribavirina, y utilizar inhibidores de la proteasa (NS3), boceprevir.

En el Instituto Pasteur a su entrada por la calle Dr. Roux hay la estatua del adolescente alsaciano J. Meister, mordido en el cuello por un lobo, con lo cual el periodo de incubación se acorta, y que fue el primer tratado con aquellas diluciones de medulas infectadas de conejo desecadas, que fueron la base de la vacunación de la Rabia, y control de esta epizootia.

Muchas gracias por su relevante y bien documentada exposición.

Prof. Piedrola Angulo

Quiero felicitar al Profesor Guillermo Suárez por su acertada comunicación sobre distintas enfermedades transmisibles relacionadas con animales.

Aunque todas ellas requerirían comentarios por mi parte (mi discurso de ingreso en esta Corporación fue sobre Priones, o el año pasado realizamos una Mesa Redonda en la Academia sobre la gripe) me permite que insista en la importancia de la vigilancia conti-

nua de la rabia en nuestra península, ya que la cercanía de las ciudades de Ceuta y Melilla al foco de Marruecos la hacen indispensable.

Todos recordamos que el último caso de rabia humana en España fue un médico alemán en Málaga que tras una visita a Melilla con su perro, importó la enfermedad y tras rabiarse el animal, no quiso vacunarse. La epizootia que se originó afectó a gran cantidad de animales de las provincias de Málaga y Granada, y fueron decenas de personas mordidas o arañadas por ellos, sin que hubiera ningún caso humano por la vacunación inmediata de las mismas.

Pero años después hemos tenido otro tipo de animales infectados, como los murciélagos, que afectaron fundamentalmente a niños que jugaron con ellos en las provincias de Valencia y Granada.

Por lo tanto, deben permanecer alerta los médicos con respecto a esta enfermedad, que si no se toman las medidas adecuadas (observación y vacunación si procede) sigue siendo mortal en el cien por cien de los casos, una vez aparecidos los síntomas.

Repito mi felicitación por la actualidad de los temas tratados al Profesor Guillermo Suárez.

Prof. José Manuel Pérez y García

Felicito al profesor Guillermo Suárez por su brillante comunicación, en la que nos ha expuesto una actualizada panorámica de las varias enfermedades que ha expuesto.

Con respecto a la Rabia, quiero de nuevo recordar no debe olvidarse en la lucha, control y vigilancia sobre esta enfermedad, a los murciélagos insectívoros y fructívoros, que actúan como portadores del virus sin exteriorizar la enfermedad, pues por su ubicación en edificios de poco uso, abandonados, o en ruina, así como en cuevas, que a veces se recorren en visitas guiadas o por afición de exploración, representan un potencial peligro e impiden la total erradicación de la enfermedad.

Concluyo reiterando mi felicitación.

CONTESTACIONES

Al Prof. Escudero

Gracias en primer lugar. Con respecto al SIDA tengo que decir que a consecuencia del ensayo clínico masivo de Tailandia la posi-

bilidad, casi abandonada, de obtener una vacuna está renaciendo y frecuentemente se tiene noticia de nuevos proyectos de vacunación y España va a la cabeza en nuevos intentos vacunales por conocidos investigadores en Madrid y Barcelona.

En cuanto a la Rabia es esta una enfermedad de imposible erradicación y todavía es un problema grave en especial en Asia y África.

Al Prof. Rey Calero

Gracias por su intervención tan sabia como de costumbre y que agradezco también porque en una exposición limitada de tiempo se recibe muy bien la complementariedad producida con sus bien documentadas observaciones.

Al Prof. Piedrola Angulo

Gracias por su interés. Todos los temas son importantes pero enfocados hacia la reacción social que producen o han producido y sus consecuencias.

La Rabia tiene un interés permanente y tiene gran importancia a nivel mundial y España ha estado amenazada desde Francia durante treinta años por la Rabia Vulpina y lo está ahora por la Rabia de Quirópteros, y siempre lo estará por la rabia canina del Norte de África.

Al Prof. Pérez García

Gracias por su observación. La Rabia es una enfermedad imposible de erradicar por el virus tipo I o «de la calle», cambia de reservorio periódicamente por vía inmunitaria y el serotipo y genotipo 4, la variedad Durvenhague causante de la Rabia de Quirópteros es menos patógeno que el genotipo I. En todo caso también se debe vacunar a las personas que han contactado con Quirópteros. En el Mediterráneo es donde abundan los murciélagos, el portador más frecuente es el *Eptesicus serotinus*.

REFLEXIONANDO SOBRE EL DOLOR

REFLECTING ON PAIN

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL NALDA FELIPE

Académico de Número
de la Real Academia de Medicina de Cataluña

Resumen

Se reflexiona sobre el dolor como azote de la humanidad revisando los distintos tipos o formas de presentación y las diferentes teorías surgidas sobre sus mecanismos de producción a lo largo de los tiempos.

Consideramos los problemas de comunicación médico-paciente ante los diversos lenguajes de los dos grandes protagonistas de este drama.

Se refieren los avances en los dos tipos de unidades actualmente destinadas al tratamiento de dolores agudos o crónicos, para terminar considerando que el problema dolor persiste pese al constante progreso terapéutico aconsejando la incorporación de la Algiología a los curricula universitarios para facilitar la formación de auténticos superespecialistas capaces de acabar con el dolor.

Abstract

A reflection on pain as a scourge of mankind, analysing the different types or ways of appearance and the various theories about the creation mechanisms arisen in the course of time.

We consider the doctor/patient communication problems, faced with the different languages spoken by the two main characters of this drama.

The progresses made in the two types of units which are currently aimed at treating acute or chronic pain are referred to, concluding that the problem of pain persists despite the constant therapeutic improvements, and advising the inclusion of Algiology into university curricula in order to facilitate the training of true superspecialists, capable of putting an end to pain.

Cuando nos enfrentamos a la problemática del dolor no podemos por menos de evocar a Sísifo empujando la roca montaña arriba una y otra vez.

En 1974 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor estableció la que nos parece más correcta definición del dolor diciendo que es: «una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión, o cuya presencia es revelada por manifestaciones visibles y/o audibles de la conducta».

Existen otras diversas según los autores o la bibliografía que podamos consultar, pero lo que resulta axiomático es que el dolor existe como la más dramática de las realidades, y en tanto que fenómeno humano, es un hecho cultural, pues el hombre es inteligente, y en consecuencia cada cultura, cada intelecto, cada individuo, va a barnizarlo con distintos colores, asumiéndolo o rechazándolo, pero intentando interpretarlo con arreglo a sus matices peculiares característicos, entre los que siempre la propia existencia del dolor presidirá actitudes, valoraciones, decisiones y, lógicamente, definiciones.

No creo necesario sacar a colación en este momento, un poco a modo de recordatorio, que para evitar cualquier tipo de posible malentendido o confusión, deberemos tener presente que existen, fundamentalmente, dos grandes tipos de dolor, el nociceptivo o sensorial que constituye *per se* la sensación dolorosa, y es consecuente a la transmisión de los estímulos lesivos por las vías nerviosas hasta el cerebro que los decodificará e interpretará precisamente como dolor perfectamente diferenciado de cualquier otra sensación, y cuyos mecanismos fisiopatológicos han originado a lo largo de los tiempos diversas teorías capaces de justificarlo, emitidas por autores/investigadores de la máxima capacidad, desde la remota antigüedad, Hipócrates, Celso y Galeno, hasta la modernidad de Sherrington, Melzack y Wall o John Bonica, en los últimos decenios del siglo xx. Loeser (1).

Sin duda los progresos en la investigación y en la medicina del siglo XXI aportarán nuevas teorías y nuevas formas de enfocar a este dolor nociceptivo exclusivamente sensorial.

Pero por si no fuese suficiente maldición este dolor, y en muchísimas ocasiones como consecuencia de él, aparece y se instaura en nosotros de forma asaz compleja el otro gran enemigo, el dolor afectivo que hemos dado en denominar sufrimiento del que pueden existir tantas variables cuantas teselas posea el mosaico psicológico particu-

lar del que vaya a verse atormentado y desquiciado por este segundo tipo de dolor que acompaña y complementa al exclusivamente físico o somático. Para autores como Baños, Bosch y Farré (2) «la percepción final del dolor es consecuencia de la integración de ambos».

Dice Sigmund Freud que «con el dolor el soma se muda en psique y la psique en soma».

Hete aquí al hombre, nuestro protagonista, atenazado, abrumado por el dolor, incluso muy intenso, que lo aniquila cuando es agudo y lo anonada cuando es crónico.

Como paradigmas de estos dos tipos de dolor la mitología, de la mano de los escritores de la época, considera a Hércules como prototipo del dolor agudo, pues fue de tal insoportabilidad que lo llevó hasta la autólisis, y a Filocteto del dolor crónico que padeció primero en la isla de Tenedos y después en su destierro en otra isla, Lemnos, y así lo relatan Homero en la Iliada y, Sófocles en su *Philoctete* (3, 4).

Deyanira, esposa de Hércules, celosa de Yola, hermosa princesa que Hércules había recibido como botín de guerra en premio por la destrucción de Ecalia, le envió una túnica blanca envenenada con la sangre del centauro Neso para que la luciera llegado el momento de celebrar la victoria y dar gracias a Zeus.

Sin embargo, cuando se encendió la hoguera ritual, la túnica de Hércules se inflamó y como estaba pegada a su cuerpo lo quemaba vivo, no consiguiendo Hércules quitársela pues salían pedazos de su piel pegados a la túnica ardiente, causándole tan grandes dolores que subió al monte Eta y preparó una pira que no logró encender, hasta que por fin acudió Filocteto que logró encenderla y así Hércules pudo poner fin a su vida arrojándose en ella, no sin antes regalar a Filocteto su arco y sus flechas que ya no volvería a necesitar, pero que posteriormente serían de vital utilidad para la supervivencia y curación de Filocteto.

En cuanto a Filocteto, estando en la isla de Tenedos fue mordido en el pie por una serpiente, haciéndose la herida cada día mayor y produciendo abundante pus, consecuencia sin duda de la necrosis producida por el veneno, de tal forma que por sus gritos de dolor y por la pestilencia de la herida, sus compañeros de armas deciden abandonarlo en la isla de Lemnos, donde permaneció aislado de todos hasta que Ulises, al saber del adivino troyano Heleno, que era su prisionero, que la ciudad de Troya solamente sería conquistada por quien tuviese las armas de Hércules, lo mandó a buscar pues

era precisamente Filocteto quien tenía el arco y las flechas de aquel otro héroe mitológico.

Tratado Filocteto por el médico Macaon, curó completamente y durante la guerra de Troya hirió de muerte a Paris con una de aquellas flechas.

Y en La Biblia (5) podemos encontrar otros dos sufridores excepcionales, Job y Jesucristo, citados en riguroso orden cronológico, en ambos se dieron los dos tipos de dolor, agudo y crónico en el primero, y psicósomático y agudo en el segundo, que los padeció en Getsemaní y en el Calvario sucesivamente.

Pero pensando concretamente en el dolor agudo y en el crónico, modalidades ambas muy fáciles de comprender hasta por los más ilustrados profanos por mor de la semántica, pretender encasillar nuestros dolores de forma rigurosa y completamente diferenciada no parece absolutamente aceptable y a tal extremo, nuestro eximio colega Pío baroja llega a decir en su tesis doctoral (6) «el dolor no puede ser crónico, siempre es agudo; pero puede manifestarse de una forma subaguda que no tiene expresión a no ser que se llame dolorimiento».

Considerando la abismal distancia, en tiempo y en capacidades, que me separa de nuestro colega Don Pío, desearía hacer en este preciso momento algunas consideraciones al respecto.

Como ya he dicho hace unos instantes y reiterado después, se establecen y aceptan hoy dos grandes tipos de dolor, agudo y crónico, considerándose que en el primero, siendo de aparición reciente, predominan en su etiología causas lesionales perfectamente identificables que normalmente desaparecen tras aplicar las medidas terapéuticas adecuadas, llevándose con ellas al dolor que originaron.

En cambio el segundo tipo, el crónico, comienza por subdividirse en benigno y maligno, y continúa persistiendo durante semanas, meses, años, e incluso acompaña al enfermo hasta la tumba.

Comienzan aquí mis discrepancias, un tanto filosóficas, pues si bien es necesario aceptar un factor temporal que sea útil, como mínimo para dotar de apellido al dolor, bien es cierto que ello no define la intensidad de dicho dolor, y así el agudo, que sin duda los ajenos a la medicina identifican con el intenso, puede ser de menor intensidad que el crónico, y, a mayor abundamiento, se apellida benigno al dolor no producido por cáncer y maligno al padecido por el enfermo canceroso, salvo contadísimas excepciones.

¿Es que acaso un dolor crónico no canceroso puede considerarse benigno?

Puede que lo sea etimológicamente considerado, pero si lo contemplamos bajo el prisma de lo habitual, es decir de su intensidad, no nos parece correcto denominar «benigno» a un dolor que puede incluso superar en intensidad a otro considerado «maligno».

Tiene el dolor, inmensa, recóndita y misteriosa propiedad privada del que lo sufre, una enorme complejidad pues se trata de una sensación subjetiva muy compleja por constituir un fenómeno multidimensional compuesto por un vasto conjunto de factores perceptivos, emocionales, afectivos, interpersonales e incluso ambientales y hasta socio-económicos y religiosos.

Y si el profesional de la medicina es capaz de cualificarlo denominándolo como acerbo, agudo, amargo, atroz, cruel, errático, lancinante, latente, pungente, punzante, referido, reflejo, sordo, terebrante, taladrante, tenebrante, urente... el que lo sufre, el paciente con sus archivos lingüísticos limitados, su angustia y sus inhibiciones, puede tener dificultades insuperables para comunicarse con el médico al que le narra la intrincada maraña de sensaciones, incluso insoportables, que constituyen su dolor refiriéndose a agujetas, calambre, cimbrón, clavo, entrepunzadura, entuerto, flato, garrampe, jaqueca, latigazo, molestia, nana, pinchazo, punzada, pupa, ramalazo, rampa, redolor, reliquia, retortijón, troncho... más propias y manejadas en el lenguaje suyo coloquial de cada día.

En este más que en ningún otro diálogo se requiere comunicabilidad descriptiva del que sufre y receptividad interpretativa del que lo escucha intentando no perder ni el más mínimo detalle de las expresiones que se vierten, incluso atropelladamente, en sus oídos.

Solamente así será capaz de encontrar ese mágico hilo de Ariadna que cual a un Teseo redivivo, le permita adentrarse en el laberinto intrincado, e incluso muy esquivo a mostrar su salida, que está aquí representado por la problemática del dolor que le describe como a borbotones su paciente con toda su fe y su esperanza puesta en el médico que lo está escuchando.

Una vez encontrado, identificado y situado el dolor en el cuerpo o en la mente, ¿y por qué no en ambas localizaciones?, será necesario saber cuánto duele. Qué intensidad tiene el dolor, y establecer dicha intensidad puede resultar incluso más difícil en tanto en cuanto resulta de una subjetividad raramente coincidente con la exactitud, con la realidad.

Por estar imbricado en lo más íntimo del propio ser del que lo sufre, como una inmensa y recóndita propiedad privada, no se pue-

de ni ver, ni palpar, ni percutir, ni auscultar. Ni siquiera los más adelantados y miniaturizados dispositivos electrónicos que se incorporan incesantemente al armamentarium de la medicina actual permiten medirlo cual si de la tensión arterial o de la temperatura corporal se tratase y hay que fiarlo todo a esa subjetividad ya citada que intentamos visualizar recurriendo a diversos modelos de tests o de escalas y formularios que debidamente cumplimentados por el paciente nos permitan, si no conocerlo en toda su magnitud, si aproximarnos a la realidad para identificarlo con el mínimo margen de error posible, que, desgraciadamente está todavía demasiado lejos de la seguridad identificativa que tiene una huella dactilar o un control electrónico del iris.

Amén de todo ello, por ser el dolor un problema de todos, son muy diversos los especialistas a los que acude el paciente que lo aqueja, y cada uno de ellos lo interpreta o valora o enfoca con puntos de vista que pueden incluso llegar a ser abismalmente diferentes.

Wilma Penzo (7) describe con su habitual maestría esta situación diciendo «cuando se refieren al dolor, no utilizan el mismo idioma ni aluden a lo mismo un bioquímico que un internista, un fisiólogo que un psiquiatra, un reumatólogo que un anesestesiólogo o un cirujano, pues cada uno de ellos atiende a aspectos que entran dentro de sus respectivos ámbitos de competencia y que cubren una faceta diferente de ese fenómeno complejo y difícil al que se denomina dolor, sin que ninguna de las disciplinas citadas, ni de las omitidas, pueda atribuirse la capacidad exclusiva de definir el dolor en términos absolutos».

El médico intenta constantemente, utilizando todos sus conocimientos de fisiopatología, de farmacología y de técnicas invasivas, llegar a las entrañas, a lo más íntimo y secreto del dolor para conseguir desentrañarlo y, tras ello, aplicar las medidas terapéuticas específicas a cada caso hasta conseguir abolirlo.

Afortunadamente en muchos casos consigue lo que se ha propuesto, pero desgraciadamente en otros no le resulta sencillo y puede, incluso, resultarle imposible pues aquellos orígenes del dolor que Hipócrates situaba en un desequilibrio de los cuatro elementos fundamentales, calor, frío, humedad y sequedad, y de los cuatro humores corporales, moco, bilis negra, bilis amarilla y sangre, han ido adquiriendo a lo largo de los siglos, gracias al continuo enriquecimiento consecuente a la evolución de las ciencias de la salud y al trabajo incesante e infatigable de sus investigadores y estudiosos, un

grado tal de complejidad que, pese a las más modernas teorías dadas por válidas en nuestro planeta azul y a la correcta aplicación y manejo de las mismas, el dolor se hace esquivo, se refugia en lo más recóndito de los seres que tienen la desgracia de padecerlo, para desde allí desafiar al que pretende diagnosticarlo mejor para combatirlo más adecuadamente, retándolo y mofándose de él con muecas indescriptibles por lo amargo y cruel de ese drama nuestro de cada día.

Existen en nuestros centros hospitalarios dos grandes unidades creadas para conseguir unos mejores resultados en nuestra lucha contra el dolor, las denominadas de Terapéutica del Dolor, o también Clínicas del Dolor y las de Cuidados Paliativos.

Sin duda es necesario esclarecer qué misiones tienen estas áreas terapéuticas creadas las unas en los años cincuenta del siglo pasado, y las otras hace apenas un lustro.

Las Unidades para la Terapéutica del Dolor o Clínicas del Dolor son estructuras multidisciplinarias en las que se integran anestesiólogos, psicólogos, psiquiatras, neurólogos e incluso farmacólogos clínicos y cirujanos de diferentes ramas de la terapéutica quirúrgica, que trabajan en estrecha colaboración en pro de la consecución de unos mejores y más efectivos resultados aplicando en cada caso lo más avanzado de sus conocimientos y de su bien hacer para vencer al dolor, devolviendo el optimismo y la serenidad no solamente a sus pacientes, sino también a ese entorno familiar de cada uno de ellos que, en la mayoría de los casos, sufre y se angustia entre los padecimientos de sus seres más queridos.

Las Unidades de Cuidados Paliativos tienen otra misión absolutamente diferente, pues son sus pacientes, generalmente considerados, cancerosos terminales o casos desesperados sin solución terapéutica alguna que están recorriendo los últimos tramos de su andadura por este valle de lágrimas.

Se trata aquí de administrar los fármacos imprescindibles para aliviar y/o eliminar el sufrimiento físico o psicológico incontrolable con otras medidas médicas, mediante la disminución del dolor en todo lo que permiten los más potentes analgésicos, a la par que se disminuye también el nivel de consciencia de los pacientes en la idea de evitarles en todo lo posible una agonía dramática que hoy se considera intolerable e injustificada.

En cualquier caso o situación, estos pacientes deben autorizar estos tratamientos de forma que conste su consentimiento explícito,

implícito o delegado para evitar situaciones post-mortem tan desagradables para todo el staff médico como las recientemente acaecidas en el Hospital de Leganés (Madrid) en la que un grupúsculo de gentes malpensantes y malintencionadas acudieron a los tribunales de justicia invocando prácticas no autorizadas de eutanasia activa.

Ningún profesional de la medicina dedicado en cuerpo y alma a luchar contra la muerte podría causarla deliberadamente a ninguno de sus pacientes, sin embargo nos vemos perjudicados por casos de gran repercusión mediática como el tristemente difundido del Dr. Kewonkian, conocido como «doctor muerte» en los EE.UU. y algunos otros de no menor resonancia que no voy a citar.

La excepción confirma la regla.

Todos nosotros deseamos, no solamente para nosotros sino para todos nuestros deudos, una muerte sin dolor, sin sufrimiento, sin angustia, tengamos o no esa fe cristiana que permite a los que creen esperar tranquilos esa vida venidera gratificante y eterna, y en un cierto número de patologías solamente podremos tenerla gracias al bien hacer de las Unidades de Cuidados Paliativos.

Parece pertinente que tras este paréntesis vuelva este humilde disertador a intentar transmitirles alguna de sus obsesiones por los multidisciplinarios problemas del dolor, enfilando ya, a través del obligado desenlace de su conferencia, el final de ese recorrido que pretendía desde antes de iniciarla hiciésemos todos juntos en busca de esa utópica meta en la que existiría como máximo galardón un vivir edénico en el que no existiese ningún tipo de dolor, de ese dolor para el que Corripio (8) nos refiere hasta veinte diferentes sinónimos, más que suficientes, sin duda, para reflejar la inquietud o la preocupación que genera la sola mención de dicha palabra que el pueblo llano intenta hacer comprensible sea cual fuere el sustantivo o el adjetivo elegidos para expresarlo a los demás, pues como bien dijo Heráclito «si no se espera, jamás se encontrará lo inesperado».

Pese a todo lo dicho hasta ahora para algunos, aun sin caer en el masoquismo, el dolor puede incluso llegar a ser útil.

Así nuestro Federico García Lorca (9) nos dice refiriéndose a la inspiración «porque ésta para ser, necesita necesariamente del dolor... nunca la alegría produjo una obra genial».

Hemingway (10) sugiere que puede ser un estímulo importante para escribir, y él lo hacía de pie en su vieja máquina Royal, pues como a Napoleón, los dolores importantes que le producían sus hemorroides no le permitían hacerlo sentado, y en una carta que le

envió a su gran amigo y también literato Fitzgerald le dice «tienes que estar especialmente dolorido antes de ponerte a escribir seriamente. Pero cuando tengas ese maldito dolor, utilízalo, no lo tomes a broma. Se tan fiel a él como un científico».

Wright (11) llega a decir que tenía «la convicción de que el significado de vivir solo se me aparece cuando sufro por sacarle un sentido al sufrimiento sin sentido».

Para Percy (12) «la gravedad y la constancia del sufrimiento humano puede llegar a una experiencia que es considerada por todos aquellos que la han vivido como el apogeo de sus vidas».

Por el contrario, otros como Stegner (13) recogen toda la gama de actitudes frente al dolor, incluyendo la ambivalencia, «El dolor está bien si lo puedes apagar. Incluso puede ser bueno para el alma en pequeñas cantidades... pero el dolor es veneno. No vayas en su búsqueda... evítalo tanto como puedas y sopórtalo cuando tengas que hacerlo, pero nunca lo confundas con algo deseable».

Creo poder tranquilizarles afirmando que como muy bien dice Lewis Carroll en su Alicia en el país de las maravillas (14) «las cosas no son siempre como parecen ser» y en la actualidad deberíamos considerarlo, normalmente, una consecuencia biológica del enfermar, siendo su control el resultado directo del tratamiento aplicado a dicho enfermar. En otros casos no es sino una fuerza maléfica que impone al paciente y a su familia más inmediata un importante stress físico, psíquico e incluso económico, representando un reto importante a la medicina y a los que la practican, a los responsables de la salud y a los de la sociedad, pues con independencia de que lo apellidemos agudo o crónico, benigno o maligno, el dolor está ahí, aniquilando a los que lo sufren, representando una asignatura pendiente nunca estudiada en nuestras Universidades, y una auténtica y en absoluto menospreciable enfermedad o forma de enfermar cuya inmediata consecuencia es que el que tiene la desgracia de padecerlo se va encontrando cada vez más solo y más a solas con ese dolor suyo que lo aísla de su ecosistema.

Tenemos ahora más posibilidades para establecer diagnósticos muy concretos y pronósticos muy verosímiles, así como un importante número de nuevas moléculas más potentes y de nuevas tecnologías más sofisticadas para conseguir mayores éxitos en el tratamiento del dolor.

Pero pese a todo y a todas esas posibilidades, desgraciadamente el dolor y lo que el maestro Letamendi hubiera denominado «su

peristasis», continúan existiendo, ocupando una tierra de nadie, puesto que por ser una patología de todos, parece como si no fuera responsabilidad de ninguno y se intentase darle de lado derivando al enfermo dolorido, con la máxima delicadeza, hacia otros especialistas, quizá tan impotentes frente al problema como los remitentes por mor de su complejidad.

No soy pesimista. Por favor, no confundan, obsesión con pesimismo.

Por el contrario, al importante problema que todavía le plantea a la medicina del siglo XXI la abolición y/o el control del dolor, me permito augurarle un futuro sumamente esperanzador; sin embargo, ello no es óbice para que todos comprendamos perfectamente su dramática complejidad, su urgencia terapéutica, sus condiciones y todo ese complejo conjunto de hechos y circunstancias capaces de diferenciar a estos pacientes que lo sufren de cualesquiera otros encasillados en otros grupos de patologías perfectamente tipificadas que tienen terapéuticamente sus problemas perfecta y satisfactoriamente resueltos.

Sin embargo, pienso que quedan varias cosas por hacer.

La primera sería incorporar la Algiología a las disciplinas curriculares de nuestras Facultades de Medicina para que los discentes valoren, asimilen y comprendan de una vez por todas la complejidad del dolor, saliendo de ellas capacitados para descifrarlo y combatirlo con éxito.

La segunda y última por hoy, sin duda la de mayor repercusión inmediata, erradicar el dolor enfermedad, ese dolor que algunos apellidan benigno, seguramente porque, al tener el inmenso privilegio de no padecerlo, ignoran que por lo que tiene de crónico, de permanente, transforma el vivir de los que lo padecen, limitando sus actividades, manteniendo sus vigiliadas, exacerbando su irascibilidad, y convirtiéndolos en excelentes, resignados y sufridos pacientes que mantienen la fe en sus médicos, la esperanza en nuevos descubrimientos o terapéuticas, y, por fin, la caridad para con todos sus próximos que, felizmente para ellos, ignoran qué es y qué representa el dolor.

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. LOESER, JD (edit.) (2001). *Bonica's management of pain*, 3.^a edic., Edit. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia.
2. BAÑOS, JE; BOSCH, F; FARRÉ, M (2006). *Historia de la terapéutica analgésica*. Edit. Ergón. Majadahonda (Madrid).
3. HOMERO (1946). *Illiade*. Edit. Librairie Garnier Frères. Paris.
4. SOFOCLES (1967). *Philoctete*. Edit. Les Belles Lettres. Coll. Des Univ. De France. Paris.
5. *Santa Biblia*. Edit. Soc. Bíblica Brit. Esp. Madrid 1915.
6. BAROJA, P (1980). *El dolor. Estudio de psicofísica* (Tesis Doctoral). Edit. Imprenta de Diego Pacheco Latorre. Madrid 1896. Edic. facsimil: Real Academia Medicina. Salamanca.
7. PENZO, W (1989). *El dolor crónico*. Edit. Martínez Roca. Barcelona.
8. CORRIPIO, F (1974). *Gran diccionario de sinónimos*. Edit. Bruguera. Barcelona.
9. GARCÍA LORCA, F (2007). *Mística en la que se habla de la inspiración*. En Obras completas, tomo 6. Edit. RBA. Instituto Cervantes. Barcelona.
10. HEMINGWAY, E (1981). *Ernest Hemingway selected letters*. Editadas por Baker, C. Edit. Schreibern Press. New York.
11. WRIGHT, R (1989). *Black Boy*. Edit. Harper and Row. New York.
12. PERCY, W (1982). *The moviegoer*. Edit. Avon Books. New York.
13. STEGNER, W (1967). *All the little things*. Edit. Penguin Books. New York.
14. CARROLL, L (1987). *Alicia en el país de las maravillas*. Edit. Mondibérica. Madrid.

INTERVENCIONES

Prof. Enrique Casado de Frías

Al hilo de la excelente presentación con la que el Dr. Nalda nos ha obsequiado, y que le agradezco muy sinceramente, desearía hacer unos breves comentarios.

Es evidente que el dolor es una de las más desagradables y aún terribles incidencias que pueden atormentar al ser humano, pero no es menos cierto que, en algún modo, constituye una circunstancia utilísima que le ayuda y protege. Tal es el caso del dolor que alarma, y con cuyas características de localización, calidad, intensidad, etc., facilita la labor del médico, permitiéndole identificar procesos tan graves y tan necesitados de actuaciones terapéuticas urgentes y específicas como puedan ser los casos de un infarto de miocardio o de una apendicitis aguda. De otra parte, y de su papel protector en la vida normal y diaria tenemos un ejemplo paradigmático en lo que les sucede a los individuos, especialmente si son niños, afectos de

una analgia congénita, también llamada indiferencia universal congénita al dolor. La ausencia de percepción de dolor por parte de estos pacientes les lleva a sufrir traumatismos, quemaduras y toda clase de agresiones que dejan sus señales múltiples y variadas en quienes sufren este problema: secuelas de fracturas mal consolidadas porque no hubo conciencia de su producción y se curaron en posiciones defectuosas, cicatrices resultantes de heridas ocasionadas por todo género de accidentes cuando no provocadas, con afanes exhibicionistas, por el mismo niño.

Prof. Calatayud Maldonado

Mi felicitación por el recorrido que ha hecho científico, humano e histórico sobre el sentimiento y expresión del dolor.

Al mismo tiempo me ha hecho recordar tiempos pasados en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, que me ha hecho rejuvenecer. Me gustaría hacer algunas consideraciones sobre tan interesante conferencia.

En primer lugar, si la situación social, las circunstancias de vida, la educación, y la alimentación influyen, o pueden influir en la forma de sentir y manifestar el dolor, según ha expresado en su conferencia, al analizar, de forma magistral, el síntoma dolor, desde la antigüedad hasta nuestros días.

Yo creo que el dolor es un síntoma positivo y que a la hora de analizar su origen es necesario, sentirlo y marcar su localización o distribución difusa o por una determinada área corporal y se acompaña de otras manifestaciones.

Ha dicho que es necesario suprimir el dolor en determinadas ocasiones con pacientes preinales, en coma o con lesiones neurológicas irreversibles. Si estas personas están en coma o tetrapléjicos, no pueden sentir dolor. ¿Por qué han de tratarse de una determinada e irreversible forma como Vd. apuntó en su conferencia?

Muchas gracias y mis felicitaciones por la forma y por el contenido de su exposición.

Prof. José Manuel Pérez y García

Mi cordial enhorabuena al Profesor Miguel Ángel Nalda por su excelente y concisa comunicación que ha traído a esta tribuna académica, en referencia al dolor.

En esta Real Academia Nacional de Medicina con anterioridad ha sido tratado este tema, entre otros, por el desaparecido Prof. Agustín Albarracín Teulón, que tituló «Testimonios literarios sobre el dolor humano», con fecha 27 de marzo de 1990. También recuerdo, que en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, el Prof. Antonio Pérez Casas, médico militar, su discurso de ingreso en la misma como Académico de Número, lo desarrolló sobre «El dolor en Medicina», siendo contestado por el Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Hipólito Durán Sacristán, el día 21 de abril de 1967.

Le felicito porque su brillante trabajo se incorpora a la nómina que a este tema se ha dedicado en las Reales Academias de Medicina, que figuran en los Anales de las mismas.

Prof. Óscar Valtueña Borque

En primer lugar, como se ha hecho anteriormente por personas de esta Academia mucho más autorizadas que la mía, yo también deseo recordar viejos tiempos, cuando el Prof. Nalda y yo coincidimos en aquel entonces convulso París por la llegada masiva de los «pieds noirs, con gendarmes atisbando en las esquinas de los bulevares, estando becados por el Gobierno francés, luego de un durísimo proceso de selección para especializarnos él en Anestesia y Reanimación y yo en Pediatría.

Recuerdo nuestra obsesión de acudir a Servicios modélicos parisinos por la mañana y dedicar la tarde a buscar libros de actualidad, en las librerías de lance la mayoría de los cuales he entregado como donación a la Biblioteca de esta Real Academia.

Hoy he llegado a la Academia con dos horas y media de antelación para recordar con mi buen amigo Miguel Ángel aquellos viejos tiempos, cuando acudíamos a comer a los comedores universitarios parisinos, de los que nos separan la friolera de 55 años.

Entonces éramos jóvenes promesas de la Medicina española y hoy Miguel Ángel es una realidad y yo, pobre de mí, me encuentro en una situación, sin que desde mi miope vista atisbe la más mínima capacidad de promoción interna en esta Real Academia Nacional de Medicina, como si de un dependiente de ultramarinos de una aldea castellana se tratara.

Pero yo lo que deseo poner encima de la mesa esta tarde para enriquecer el interesante y ameno tema abordado magistralmente por

el Prof. Nalda, por el que no puedo por menos que felicitarle, es el «Umbral del dolor en la infancia», sin referirme a la anterior brillante exposición del Prof. Casado acerca de la más que rara insensibilidad congénita al dolor, más de feria de atracciones que de una Academia de Medicina.

Yo he tenido la desgracia de atender ambulatoriamente a dos niños de menos de 3 años con cáncer y puedo afirmar que en ningún momento de su enfermedad sus solícitos padres, de clase educativa muy elevada, acudieron a mi consulta, o en las visitas rutinarias domiciliarias que les hice, me solicitaron analgésicos mayores hasta su fallecimiento, lo que me ha llevado a reflexionar si el niño tiene el mismo umbral doloroso que el adulto.

Por otra parte, debo decir que las mujeres en los países tercermundistas, en los que he ejercido varios meses de mi vida, paren sin el más mínimo dolor, si no son partos claramente distócicos y que los niños africanos mueren sin dolor.

A este respecto y luego de consultar el mecanismo del dolor en las revistas especializadas, parece ser que los receptores de los opiáceos naturales, las encefalinas, las dinordinas y las endorfinas, actúan como analgésicos; pero al ser mediatizadas estas sustancias por las proteínas, de las que los niños y las mujeres en los países tercermundistas carecen por su falta casi absoluta en la dieta habitual, creo que podría ser la explicación de la insensibilidad al dolor de niños y mujeres adultas en los países tercermundistas.

Muchas gracias por su atención y reitero mi felicitación a mi buen amigo Miguel Ángel Nalda Felipe.

Prof. López Timoneda

Quiero en primer lugar felicitar a mi maestro, Prof. Nalda Felipe, por la magnífica comunicación sobre «Reflexiones sobre el dolor» que ha traído hoy a esta Real Academia, y en segundo lugar, hacerle una pregunta: si actualmente existen motivos médicos éticos y legales para considerar el adecuado tratamiento del dolor —un derecho fundamental del ser humano— y si además los profesionales contamos con un enorme arsenal de fármacos y modernas tecnologías para su administración, ¿cómo explicaría que millones de personas diariamente sufran dolor, tanto agudo como crónico, en el mundo?

Muchas gracias y muchas felicidades, Miguel Ángel.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias Prof. Nalda, bienvenido de nuevo a esta Real Academia, muchísimas gracias por su magnífica conferencia, su magnífico ensayo diría yo, sobre el dolor, que ha despertado un enorme interés dentro del mundo de los aquí presentes. Hace aproximadamente como seis o siete meses se hizo una encuesta en Estados Unidos a veintitantos mil médicos, en la cual se preguntaba cuál era, a juicio de estos médicos, el principal avance que se había producido en la historia de la Medicina en relación con el tratamiento de los pacientes, y un porcentaje muy alto coincidían, quedó el número uno en esa pregunta, es el tratamiento del dolor. Es decir creo que es al gran avance y de alguna forma como decía el Prof. Poch, no podemos vivir sin dolor, necesitamos el dolor para vivir. Es verdad como ha reflexionado muy bien, que hay diferentes tipos de dolor, algunos insufribles, que llevan incluso al suicidio, como es el dolor de la neuralgia del trigémino y otros, ese dolorimiento a que hacía referencia de Pío Baroja, que es un dolor más llevadero y que es un dolor que paradójicamente es demandado por determinados pacientes. Hay pacientes que quieren sentir dolor, hay pacientes, muchos de ellos incluso, basándose en sus convencimientos religiosos quieren padecer dolor y quieren morir con cierto grado de dolor o quieren sufrir la enfermedad con cierto dolor. Yo siempre recuerdo y cuento una anécdota muy simpática, porque uno cuando va a ver a un paciente le pregunta que cómo está, y siempre tienen tendencia a decir: «hoy parece que estoy un poco mejor». Pues bien, una señora muy mayor, que padecía de dolor reumático y cuando iba su hija a verla siempre le decía a su hijo «hoy parece hijo que estoy un poquito peor», es decir que asumía como algo natural que cada día iba a tener más dolor. Hay mucha gente que se niega obviamente a no tener dolor, yo creo que lo que decía el Prof. Eduardo Díaz-Rubio tiene razón, pero además tiene razón no referido solamente al mundo de la oncología, sino al mundo de la medicina en general. Nadie se debe de morir hoy con dolor, ni nadie debe padecer hoy dolor porque hay alternativas. Es absolutamente triste cuando uno ve pacientes con enfermedades que son absolutamente controlables con las terapias que tenemos ahora, sin llegar a terapias complejas, que pueden permanecer sin dolor y sin embargo se niegan a ponerse ese tipo de terapia, o como decía también el Prof. Díaz-Rubio la dificultad de dispensación de determinados fármacos, que

hace que el propio médico y el propio paciente sienta esa necesidad de decir «no pudo profundizar en el dolor». La gente lucha contra el dolor, el paciente lucha contra el dolor pero de una forma tremendamente cautelosa. Yo creo que se ha hecho una observación muy interesante por el Prof. Casado, que luego el Prof. Valtueña y el Prof. Poch han incidido sobre ella, que son estos niños que no tienen dolor, lo cual tiene una gran importancia porque de alguna forma da la razón a la teoría de la evolución, la evolución está marcada precisamente por los estímulos y por las emociones y por las sensaciones que tenemos, y por la creación posteriormente de los sentimientos. Si un niño pone la mano en un hierro candente o en un fuego y no siente dolor evidentemente se acaba quemando su mano, se evapora, por lo tanto es fundamental para el desarrollo del ser humano el poder vivir y poder contemplar y poder saber lo que es el dolor y los límites del dolor. Yo desde luego le felicito porque creo que, insisto, ha despertado una profunda reflexión entre los Académicos. Gracias a su exposición Prof. Nalda nos hemos enriquecido y estamos seguros que además, todos vamos a mirar el dolor, después de haberle escuchado a usted, de esa forma más humana y de esa forma metiéndonos en la historia y sabiendo lo que ha pasado con él.

Con respecto al Prof. Suárez, yo de nuevo le quiero felicitar porque ha traído, ha puesto encima de la mesa el paradigma de cinco enfermedades infecciosas, cada una con sus matices pero todas ellas muy importantes. Una, el SIDA, el SIDA es una enfermedad que todos los que estamos aquí, por edad, no la estudiamos en los libros, porque no existía y de pronto nos hemos encontrado con ella, y nos hemos encontrado con ella y justo a la vez en que ha habido una gran revolución de la medicina. En los años en que apareció el sida, ya se implantó el TAC, la resonancia, la ecografía,.. todos los medios más sofisticados diagnósticos, incluso terapéuticos, y sin embargo, nos chocamos con la enfermedad que aparece de nuevo que nos rompe los esquemas, que nos mete en el terreno de la inmunidad y además también que desgraciadamente nos rescata otras enfermedades infecciosas que de alguna forma todos creíamos que habíamos superado, y ahí las tenemos, tenemos el SIDA y tenemos esas enfermedades. Es verdad que no hemos encontrado una vacuna del SIDA y posiblemente incluso a lo mejor no se encuentre, porque el retrovirus es complejo para tener vacuna de él, pero sin embargo es verdad que tampoco se parece en nada la supervivencia que tenían los

pacientes con SIDA hace veinticinco años a los que tienen ahora. Es decir se ha convertido en una enfermedad crónica, muy parecida a lo que pasa con el cáncer, una enfermedad crónica que podemos abordarla y podemos llenar de esperanza al paciente. Es verdad que son enfermedades que necesitan tratamientos complejos, que hay que sufrir el tratamiento, pero también que se compensa con la esperanza que esos pacientes tienen. Bueno, no voy a hablar de la rabia, pero si hacer algún comentario sobre la listeriosis, una enfermedad que posiblemente merezca la pena profundizar en ella en la Academia. Es una enfermedad en la cual, curiosamente además los tratamientos son tratamientos que no se pueden demostrar que «in vitro» tengan efecto, determinados antibióticos, y que sin embargo «in vivo» si. Es por lo tanto una enfermedad compleja de tratamiento, evidentemente como ha dicho muy bien, una enfermedad que produce una mortalidad muy alta, hasta un 30 o un 40%, que en el terreno ginecológico se observan manifestaciones neurológicas en los embarazos y sobre todo en los niños recién nacidos y por lo tanto es una enfermedad que requiere mucha atención. Y luego ya para acabar y no entrar en las otras, si hacer alguna consideración sobre la gripe aviar y fundamentalmente las consideraciones que ha hecho sobre la gripe A. Creo que la gripe A ha sido de una gran enseñanza, pero no solamente para todos nosotros. Ahora es posible que a toro pasado podamos ser muy críticos, pero creo que hay que tener y animar y dejar un voto de confianza a la labor que en su momento tuvo que hacer la OMS. La OMS en este momento está pasando una crisis muy profunda de credibilidad con motivo de la gripe A con independencia además de la crisis económica que está pasando, y la propia OMS está en este momento en riesgo con una reducción de personal fijo de un 30% el mes pasado y está en peligro incluso de desaparecer, lo cual sería un drama pues es algo que hemos construido entre todos y que porque tenga un fracaso lo que debemos es asumir que es el fracaso de todos, no es el fracaso de una organización. Si hubiera pasado lo contrario qué diríamos, pues seguramente ahora mismo nos estaríamos rasgando las vestiduras y diciendo que no seguimos los consejos de la OMS que hubiera evitado una catástrofe desde el punto de vista sanitaria en el mundo, de la misma forma que ha pasado en Japón. Hablamos siempre cuando las cosas han pasado pero somos incapaces de prevenir, por lo tanto yo creo que hay que romper una lanza por el trabajo que hizo la OMS con la reserva de que el éxito o el fracaso ha sido la consecuencia

de lo que es la medicina y lo que son las enfermedades: algo inesperado por lo cual tenemos que seguir siempre con humildad aprendiendo y por supuesto también entregándonos continuamente. Gracias por tanto, Prof. Suárez, porque creo que ha traído un tema muy interesante, y de nuevo, Prof. Nalda que sea siempre bienvenido a esta Casa que es su Casa, como además también de Académico de Número de Cataluña, Académico Correspondiente de esta. Muchísimas gracias, se levanta la Sesión.

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 5 DE ABRIL DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

**LA UNIDAD ANATOMOFUNCIONAL
«TÁLAMO-CORTEZA CEREBRAL»
EN EL ESTADO DE VIGILIA**

***THE «THALAMUS-CEREBRAL CORTEX»
ANATOMOFUNCTIONAL UNIT
IN THE WAKING STATE***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

**¿DÓNDE COMIENZA LA ENFERMEDAD
DE PARKINSON?**

WHERE DOES PARKINSON'S DISEASE?

Por el Prof. Dr. D. JUAN JOSÉ ZARRANZ IMIRIZALDU

Catedrático de Neurología
de la Facultad de Medicina del País Vasco

**LA UNIDAD ANATOMOFUNCIONAL
«TÁLAMO-CORTEZA CEREBRAL»
EN EL ESTADO DE VIGILIA**

***THE «THALAMUS-CEREBRAL CORTEX»
ANATOMOFUNCTINAL UNIT IN THE WAKING STATE***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

La «unidad tálamo-corteza cerebral» es despertada por el «sistema reticular ascendente de activación», que tiene su origen en grupos neuronales situados en el tronco del encéfalo, el hipotálamo y el prosencéfalo basal y cuyas neuronas están más activas durante la vigilia que durante los otros estados del ciclo vigilia-sueño. Las sinergias entre varios de los neurotransmisores utilizados por este sistema son necesarias para generar la activación cortical y talámica que es característica de la vigilia. En este estado las complejas y estrechamente interrelacionadas estructuras de tálamo y corteza, con unas conexiones en situación fisiológica eficaz, modulan, excitan y enfatizan los mecanismos de una actividad apropiada de la «unidad tálamo-corteza cerebral» para la organización de procesos cognitivos y la realización de conductas adecuadas.

Abstract

The «thalamus-cerebral cortex unit» is awakened by the «ascending reticular activating system», which originates from neuronal groups located within the brainstem, hypothalamus and basal forebrain, all of which use known neurotransmitters and whose neurons are more active during wakefulness than during the other behavioral states. Synergies among several of these neurotransmitters are necessary to generate the cortical and thalamic activation that is characteristic of wakefulness. During the wakefulness the complex interrelated structures of the «thalamus-cerebral cortex unit» provide the pathway that interconnects cortex and thalamus and allow the modulation,

and organization of the mechanisms producing the adequate activity of the different thalamic and cortical formations and the organization of cognitive processes and performance of appropriate behavioral responses.

En mi intervención en 1997 en esta Real Academia Nacional de Medicina (RANM) definí qué es y qué entendemos por vigilia y señalé los componentes anatómicos, fisiológicos y bioquímicos del sistema reticular ascendente de activación y la participación de cada uno de ellos en el estado de vigilia (Reinoso-Suárez, 19979). En los años que han transcurrido debemos añadir detalles nuevos importantes a este sistema que hemos analizado en una reciente monografía (Reinoso-Suárez et al., 2011) y sobre algunos de los cuales espero hablar en los próximos años en este foro. Sin embargo, hoy deseo hablar del tálamo y la corteza cerebral, cómo están unidos y relacionados anatómica y funcionalmente y porqué los llamo unidad anatomofuncional tálamo-corteza cerebral, así cual es el comportamiento de los diferentes elementos de esta unidad, y de la unidad en su conjunto, durante el estado de vigilia.

EL SISTEMA RETICULAR ASCENDENTE DE ACTIVACIÓN (SRAA)

El Diccionario de Términos Médicos (DTM) de la RANM define al SRAA como: «Conjunto de estructuras encefálicas responsables de la generación del estado de vigilia, que mantienen al tálamo y la corteza cerebral despiertos. Se origina en grupos neuronales situados en los tegmentos mesopontino dorsal y mesencefálico, hipotálamo posterior lateral y prosencéfalo basal, cuyas neuronas son más activas durante la vigilia que durante los otros estados del ciclo vigilia-sueño y utilizan neurotransmisores conocidos, como noradrenalina, acetilcolina, serotonina, glutamato, GABA, dopamina, orexina e histamina. Las sinergias entre varios de estos neurotransmisores son necesarias para la activación, característica del estado de vigilia, del tálamo y la corteza cerebral, que actúan como una unidad gracias a sus estrechas y complejas conexiones; cada uno de los neurotransmisores ejerce una poderosa influencia en las características de la vigilia, en el despertar, en los estados de atención, emocionales, motivacionales, en el comportamiento, en la información y los procesos cognitivos. La unidad formada por el tálamo y la corteza ce-

rebral despierta controla y ajusta el patrón de activación a través de una acción de arriba hacia abajo en los grupos subcorticales celulares que son el origen del SRAA».

En la figura 1 quedan representados esquemáticamente los componentes del SRAA, con sus conexiones con la unidad tálamo-corteza cerebral y las vías por las que responde esta unidad. Las estructuras que componen el sistema que activa el cerebro durante el estado de vigilia, son:

1) *El tegmento mesopontino dorsal*, en el que se encuentran: a) las estructuras que contienen neuronas colinérgicas tradicionalmente representadas por los núcleos pedunculopontino y dorsolateral que hoy conocemos se encuentran también en otras muchas formaciones de esta región (Rodrigo-Angulo et al., 2005); b) las estructuras con neuronas noradrenérgicas principalmente localizadas en el extenso complejo del locus coeruleus (Reinoso-Suárez et al., 2001); c) las neuronas serotoninérgicas clásicamente situadas en los núcleos dorsal y central del rafe, pero que hoy conocemos se sitúan también en otras estructuras del tegmento pontino en esta región (Rodrigo-Angulo et al., 2000); d) numerosas neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas, ampliamente distribuidas entre las neuronas de los apartados anteriores; glutamato y GABA a veces colocalizan en las neuronas de los otros grupos (Reinoso-Suárez et al., 2011).

2) Neuronas dopaminérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas *del mesencéfalo y del hipotálamo* (Reinoso-Suárez et al., 2011).

3) Neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas (H/O) e histaminérgicas *hipotalámicas*.

Y 4) Neuronas acetilcolinérgicas, GABAérgica y glutamatérgicas *del prosencéfalo basal* (Reinoso-Suárez et al., 2011).

Todas proyectan directamente y/o indirectamente, sobre tálamo y corteza cerebral, descargan más intensamente durante la vigilia, excitan y son excitadas por otras neuronas vigilantígenas, inhiben y son inhibidas, por lo general, a/por neuronas de estructuras hipnógenas (Fig. 1).

LA UNIDAD ANATOMOFUNCIONAL «TÁLAMO-CORTEZA CEREBRAL»

De acuerdo con el DTM de la RANM: «Generalmente se ha considerado al tálamo como un lugar de relevo de las vías sensitivas en su camino a la corteza cerebral, hoy se conoce que realiza esta fun-

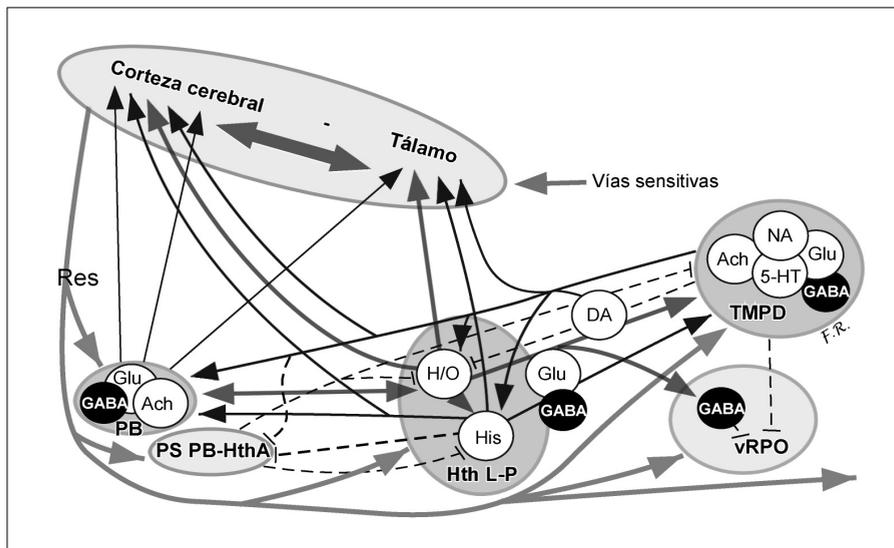


FIGURA 1: Esquema de la red neuronal responsable de generar y mantener vigilia y la respuesta de la unidad tálamo-corteza cerebral en este estado (Res). 5-HT, neuronas serotoninérgicas; Ach, neuronas colinérgicas; PB, prosencefalo basal; TMPD, tegmento mesopontino dorsal; GABA, neuronas GABAérgicas; Glu, neuronas glutamatergicas; H/O, neuronas hipocretina/orexina positivas; Hi, neuronas histaminérgicas; Hth L-P, hipotálamo lateral-posterior; NA, neuronas noradrenérgicas; PS PB-HthA, región del prosencefalo basal e hipotálamo anterior promotora de sueño; vRPO, parte ventral del núcleo reticular oral del puente. Guiones y flechas, respectivamente, representan las conexiones inhibitoras y excitadoras. Modificado de Reinoso-Suárez et al., 2011.

ción, pero que desempeña un importante papel en el procesamiento de la información en las cortezas asociativas, participa en los mecanismos que regulan los estados de conciencia y modifica la abundantísima información que por él transcurre, en relación con las diferentes circunstancias funcionales y los distintos estados patológicos.»

Según el DTM de la RANM: «Las principales aferencias de la corteza cerebral proceden del tálamo y de otras áreas corticales, y las principales eferencias se dirigen hacia otras áreas corticales, el tálamo, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal.» También dice que sus cortezas asociativas «representan el 85 % de la corteza cerebral humana y se las considera responsables de las funciones cerebrales más complejas, las funciones cognitivas.

En la figura 1 he representado el tálamo y la corteza cerebral como una unidad anatómica y funcional con estrechas interconexio-

nes, en la que la información sensitiva llega al tálamo y la respuesta del procesamiento de esta información la proporciona la corteza cerebral; igualmente representa que ambas son activadas durante el estado de vigilia por el SRAA. A continuación trataré de explicar cuáles son esas estrechas y a la vez complejas interconexiones y el significado funcional de las mismas que hacen que funcione como una unidad, y, para terminar, cómo esa unidad es modulada por el SRAA durante la vigilia.

Tipos neuronales en el tálamo y corteza cerebral

En el tálamo y la corteza podemos encontrar dos tipos de estructuras muy diferentes en sus extremos aunque siempre se pueden encontrar estructuras de transición entre estos dos extremos. En el tálamo en sus relaciones con corteza cerebral encontramos: a) núcleos talámicos de relevo, o de primer orden, que son los núcleos en los que terminan las proyecciones subcorticales, tanto las vías sensitivas, como las procedentes del cerebelo y de los ganglios basales y que proyectan clásicamente sobre cortezas primarias, sensitivas y motoras; y b) núcleos talámicos asociativos, o de orden superior, que ocupan la mayor parte del tálamo humano y son muy limitados en los roedores y que se relacionan anatómica y funcionalmente con las cortezas asociativas, que en hombre ocupan el 85% de la superficie cortical. En ambos tálamo y corteza cerebral encontramos neuronas de proyección e interneuronas (Fig. 2). Las primeras son neuronas excitadoras, forman sinapsis asimétricas con sus neuronas dianas y utilizan como neurotransmisor un aminoácido excitador, principalmente glutamato, mientras las segundas son por lo general inhibitorias, forman sinapsis asimétricas y su principal neurotransmisor es el ácido gamma-amino-butírico (GABA).

Las neuronas talámicas de proyección son de dos tipos (Avendaño et al., 1990; Jones, 2007; Clascá, 2009; Reinoso et al., 20011): a) son las neuronas nucleares o centrales de los núcleos talámicos (*neuronas de tipo C*) que son las mejor conocidas y las clásicas neuronas de proyección talamocortical (corpúsculos gruesos de axón largo que proyectan a corteza de Cajal, 1904) cuyos axones terminan formando un denso plexo esencialmente a en lugares limitados y específicos de la capa IV de la corteza cerebral (plexo sensitivo de Cajal, 1904); las neuronas de tipo C de los núcleos de primer orden

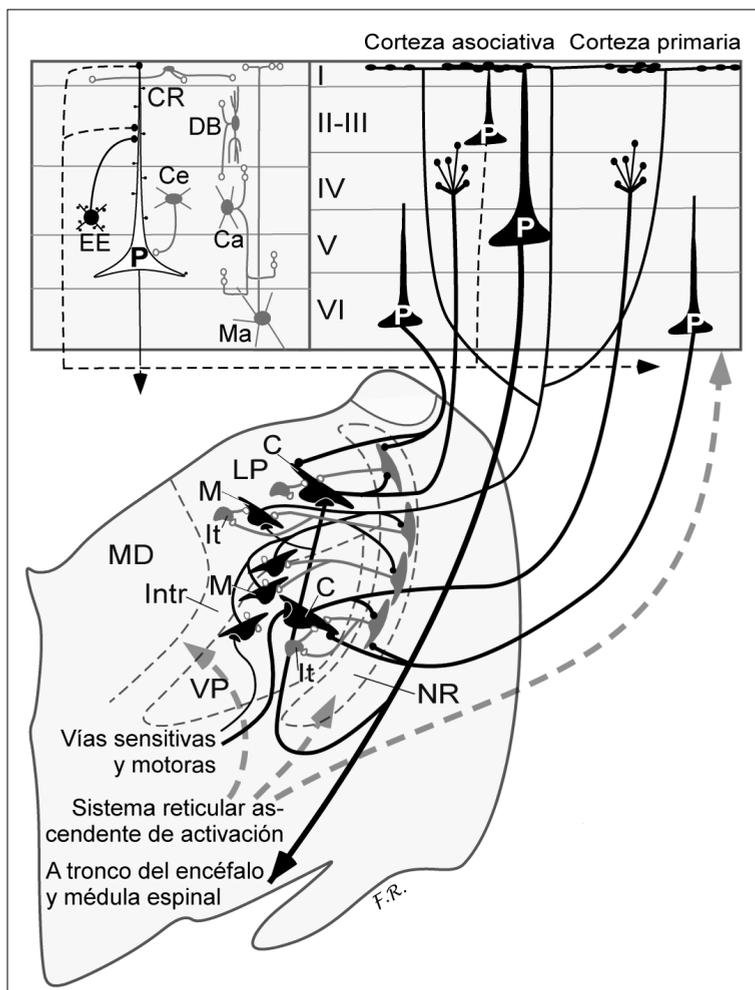


FIGURA 2: Representación esquemática de las relaciones tálamo-corticales. En negro están representadas las neuronas que utilizan un neurotransmisor excitador como el glutamato y en gris las que utilizan un neurotransmisor inhibitorio como el GABA. Las sinapsis asimétricas (excitadoras) están representadas por círculos cerrados y las simétricas (inhibidoras) por círculos abiertos. La parte inferior representa una sección esquemática coronal del diencefalo de primate y la parte superior en su mitad derecha de una sección de las cortezas primaria y asociativa; en su mitad izquierda quedan representados varios tipos de interneuronas corticales y la terminación de una aferente cortico-cortical. Los núcleos talámicos lateral posterior (LP) y ventral posterior (VP) son dos ejemplos de núcleos primario y de asociación respectivamente. I-VI, capas corticales; C, neuronas tipo centrales; Ca, neurona en candelabro; Ce, neurona en cesto; CR, neurona de Cajal-Retzius; DB, neurona doble bouquet; EE, neurona estrellada espino-sa; Intr, núcleos intralaminares; It, interneurona talámica; M, neuronas tipo matriz; Ma, neurona de Martinotti; MD, núcleo dorsomedial; NR, núcleo reticular; P, neurona piramidal. Modificada de Reinoso-Suárez et al., 2011.

proyectan sobre las cortezas primarias y las de los núcleos de orden superior sobre las cortezas asociativas (Fig. 2). Y b) neuronas matriz, *neuronas de tipo M*, que ocupan amplias extensiones de algunos núcleos talámicos formando a manera de la matriz de los mismos y cuyos axones terminan principalmente en extensas zonas de la capa I donde se superponen los axones procedentes de neuronas tipo M de diversos núcleos talámicos (Fig. 2). De unas y otras existe una gran variedad sobre todo de las neuronas de tipo M (Clascá, 2009), que se encuentran tanto en los núcleos talámicos de primer orden como de orden superior, siendo muy escasas o ausentes en los núcleos diana de los lemniscos sensitivos. Las neuronas de tipo M, que tienen proyecciones a más amplias zonas de la capa I de la corteza cerebral, se encuentran, en su mayor parte, en el núcleo ventromedial del tálamo y en una amplia zona, de los núcleos ventral anterior y ventral lateral talámicos, ventrolateral a los núcleos intralaminares talámicos (Rubio-Garrido et al., 2009; Reinoso-Suárez et al., 2011), y que son diana, junto con fibras del SRAA, de fibras relacionadas con el sistema motor (Jiménez-Castellanos y Reinoso-Suárez, 1985; Morán y Reinoso-Suárez, 1988; Reinoso-Suárez, 1992).

Las neuronas corticales de proyección son las neuronas piramidales, situadas en las capas II-III (que proyectan a otras áreas corticales), y V y VI que proyectan a tálamo y otras estructuras subcorticales (Fig. 2). Las *neuronas de la capa VI* son las clásicas neuronas de proyección corticotalámicas, sus dianas son tanto las neuronas de tipo C como de tipo M de los núcleos cuyas neuronas de tipo C han proyectado sobre esa área cortical, establecen a manera de una retroalimentación sobre la proyección tálamo-cortical de las neuronas de tipo C; en general podemos decir que las pirámides de la capa VI de las cortezas primarias proyectan a los núcleos de relevo o de primer orden y las de las cortezas asociativas lo hacen sobre los núcleos de orden superior o asociativos (Fig. 2). Principalmente terminan en las dendritas distales de las neuronas de proyección talamocortical, formando sinapsis asimétricas de pequeño tamaño. Las *neuronas de la capa V* de las cortezas asociativas proyectan sobre tálamo y lo hacen sobre las neuronas de proyección talamocortical tanto de tipo C como de tipo M principalmente de los núcleos de orden superior o asociativos talámicos (Figs. 2 y 3). Representan en los núcleos asociativos a las terminales sensitivas y motoras que llegan desde estructuras subcorticales a los núcleos primarios o de relevo (Fig. 2), y en consecuencia terminan preferentemente en las dendritas proxi-

males de estas neuronas, formando sinapsis asimétricas de gran tamaño. Estas proyecciones son fibras colaterales de las proyecciones a tronco del encéfalo y médula espinal de las neuronas piramidales de la capa V de las cortezas asociativas (Fig. 2). En consecuencia, los núcleos talámicos de orden superior tienen como principal aferente la corteza cerebral asociativa, en el caso de las proyecciones desde la capa VI, la corteza asociativa a la que han proyectado las neuronas de proyección talamocortical de tipo C de este núcleo, y en el caso de las proyecciones desde la capa V, amplias áreas de cortezas asociativas, incluso las muy lejanas de la corteza donde terminan las proyecciones de las neuronas de tipo C de ese núcleo (Figs. 2 y 3) (Rodrigo-Angulo y Reinoso-Suárez, 1995).

Las interneuronas talámicas son igualmente de dos tipos: neuronas del núcleo reticular e interneuronas intrínsecas de los núcleos talámicos. Unas y otras son neuronas que utilizan como principal neurotransmisor el GABA y son inhibitoras de las neuronas de proyección talamocorticales (Figs. 2 y 4). *Las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular* son las únicas neuronas de este núcleo, reciben colaterales de las neuronas de proyección tipos C y M y de los axones de las pirámides de la capa VI que atraviesan el núcleo reticular. También reciben proyecciones del SRAA, principalmente de sus fibras colinérgicas que producen al activarse inhibición de las neuronas del núcleo reticular (Fig. 4). Son neuronas con un amplio árbol dendrítico, orientado paralelo a la superficie mayor del núcleo, que proyectan principalmente sobre el tálamo dorsal, de una forma topográficamente organizada; algunas de estas neuronas pueden proyectar sobre estructuras del tegmento mesencefálico, capas profundas del colículo superior y el núcleo reticular oral del puente. *Las interneuronas intrínsecas* (corpúsculos de axón corto de Cajal, 2004) se encuentran en todos los núcleos del tálamo dorsal de los felinos y primates y no en los roedores y son la principal diana de algunos elementos del SRAA como ocurre con las fibras dopaminérgicas (Figs. 2 y 4).

Las interneuronas de la corteza cerebral, suponen una gran variedad de neuronas, aproximadamente el 25% de las neuronas corticales, más abundantes y más complejas cuanto más se sube en la escala filogenética. Para Cajal abundancia, diversidad y complejidad de interneuronas era una de las características de la corteza cerebral humana. Sólo un tipo de interneuronas corticales, neuronas estrelladas espinosas, poseen espinas en sus dendritas, utilizan glutamato

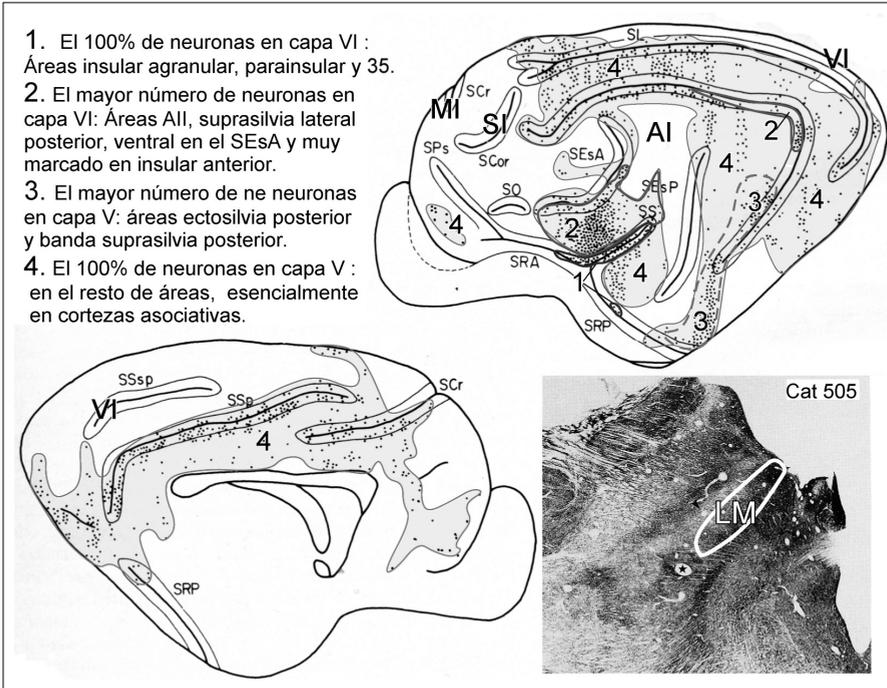


FIGURA 3: Visión lateral y medial de las áreas de la corteza cerebral que proyectan sobre el núcleo asociativo lateral medial (LM) del tálamo, tras la inyección de un trazador retrógrado representada en la esquina inferior derecha. Las neuronas en capa VI se encuentran en las áreas corticales que reciben proyecciones de LM (1 y 2) y las que se encuentran en capa V están ampliamente distribuidas en cortezas asociativas (3 y 4). Las cortezas primarias se encuentran prácticamente libres de proyecciones a LM. AI, área auditiva primaria; MI, área motora primaria; SI, área somatosensorial primaria; VI, área visual primaria. Construida con datos aportados por Rodrigo-Angulo y Reinoso-Suárez, 1995.

como neurotransmisor y forman sinapsis asimétricas con sus neuronas diana. El resto no posee espinas, utiliza GABA como principal neurotransmisor (frecuentemente colocaliza con otro neuropéptido) y forman sus axones sinapsis simétricas con sus dianas. Unas y otras recibiendo conexiones de fibras de origen talámico y cortical son específicamente moduladas por los diferentes neurotransmisores del SRAA y posiblemente su principal diana.

Visión unitaria del tálamo y corteza cerebral

Es evidente que la mayor aferente a todos los núcleos talámicos son las fibras procedentes de las pirámides de la capa VI de la cor-

teza cerebral, desde las áreas a las que han proyectado las neuronas de tipo C del correspondiente núcleo, primario o de orden superior, y que modulan la actividad de las neuronas de tipo M y C de ese núcleo, en gran medida en relación con el estado de conciencia, como veremos más adelante. Sin embargo, la información a ser transmitida a la corteza cerebral, por las terminales que forman sinapsis de gran tamaño en las dendritas proximales de las neuronas tipos C y M, llegan al tálamo en los primates y el hombre principalmente desde la capa V de la corteza cerebral, ya que es la que reciben los núcleos talámicos de orden superior, que constituyen la mayor parte del tálamo de estas especies; como hemos visto estas proyecciones desde la capa V tienen su origen en las extensas cortezas asociativas que representan en el hombre el 85% de la corteza cerebral (Figs. 2 y 3). En el hombre los núcleos de relevo de la información sensitiva y motora subcortical suponen una pequeña parte del tálamo y la extensión de las cortezas primarias no llega a un 15% de la superficie de la corteza cerebral. Además, varios núcleos relacionados con el sistema motor reciben también una significativa proyección desde la capa V de las cortezas motoras (Velayos et al., 1993). Por otra parte las más solidas aferentes a la corteza cerebral tanto a la capa IV como a la capa I provienen del tálamo, que produce actividad local por la proyección de las neuronas tipo C en la capa IV o modula la actividad de extensas áreas de la corteza cerebral por las proyecciones de las neuronas tipo M a la capa I.

En consecuencia tálamo y corteza, esencialmente en los primates, constituyen una unidad anatomofuncional, por una parte en lo que se refiere a las cortezas asociativas y a los núcleos talámicos de orden superior, donde sucede, en ocasiones, que áreas corticales asociativas con muy escasas conexiones cortico-corticales directas pueden estar ampliamente interconectadas a través de un núcleo talámico de orden superior (Reinoso-Suárez, 1984). Por otra parte, las neuronas tipo M de determinados núcleos talámicos como ocurre con el núcleo ventromedial y porción paralaminar de los núcleos ventral anterior y ventral lateral en el gato y rata, modulan la actividad de amplias zonas corticales. Todo ello contribuye a la riqueza y variedad de las extensas redes neuronales córtico-tálamo-corticales responsables del procesamiento y modulación de la información que llega a prosencéfalo y que a su vez son depósito de esa información (Reinoso-Suárez, 1984, 1995; Reinoso-Suárez et al., 2011).

LA UNIDAD ANATOMOFUNCIONAL «TÁLAMO-CORTEZA CERE-BRAL» EN EL ESTADO DE VIGILIA

El tálamo y la corteza cerebral son despertados y mantenidos en estado de vigilia por el SRAA. La liberación de los diferentes neurotransmisores de este sistema sobre las neuronas de proyección e interneuronas del tálamo y corteza cerebral suprime la actividad lenta de las neuronas talámicas y corticales que pasan a descargar tónicamente con espigas (Fig. 4) (revisado por Reinoso-Suárez et al., 2011). Así, el aumento de la liberación de monoaminas, histamina, acetilcolina, ácido glutámico e H/O, que ocurren cuando se pasa a la fase de vigilia, inactiva las corrientes de Ca^{2+} de bajo umbral deteniendo la oscilación lenta de las neuronas tálamo-corticales y del núcleo reticular, y por lo tanto provocando ese patrón de activación tónica con espigas aisladas en estas neuronas (McCormick y Bal, 1994). La inhibición de las interneuronas inhibitorias del tálamo y la excitación de las neuronas tálamo-corticales de tipo C y M contri-

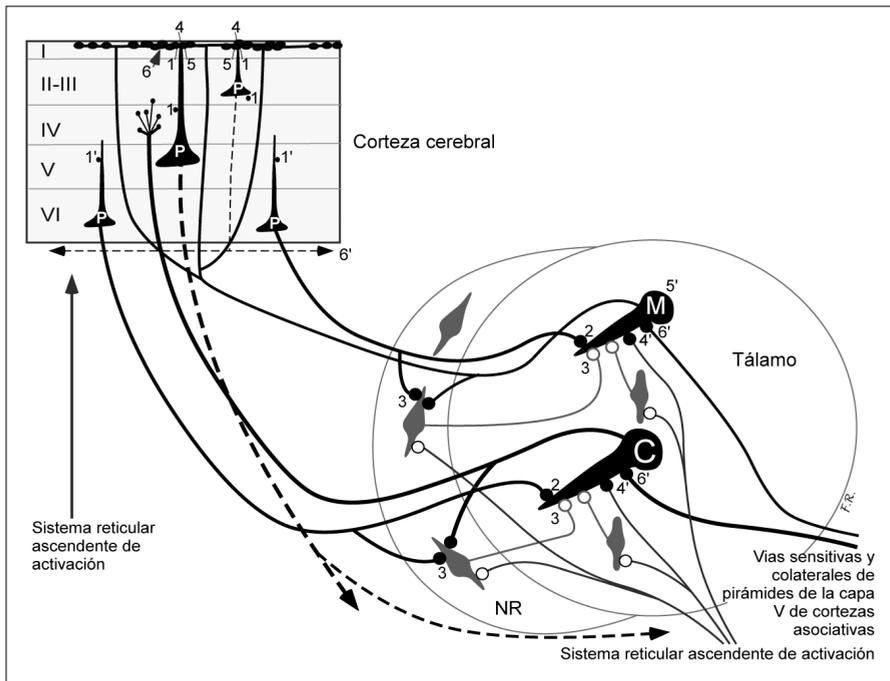


FIGURA 4: Representación esquemática de las relaciones anatomofuncionales de la unidad tálamo-corteza cerebral. Las leyendas como en la figura 2. 1 a 6 ver texto.

buyen a esta acción. En estas condiciones, en el despertar y la vigilia activa la información que llega al tálamo puede ser transmitida con precisión a la corteza cerebral por la generación de potenciales de acción en las neuronas de tipo C; la excitación en la vigilia y descarga con espigas de las neuronas de tipo M, produce una excitación generalizada en la capa I de la corteza cerebral que contribuye a la activación electroencefalográfica cortical. También en la corteza cerebral la liberación de los neurotransmisores del SRAA, durante el despertar y la vigilia activa, suprimen la actividad lenta de las neuronas corticales para cambiar a una actividad tónica con espigas simples (McCormick, 1992). Así, la corteza cerebral está preparada para procesar la abundante información que recibe desde el tálamo y otras áreas corticales durante la vigilia. Se ha demostrado que en la corteza cerebral y el tálamo en vigilia cuando las terminales tálamo-corticales de las neuronas tipo M y tipo C interactúan en una misma o varias neuronas piramidales de las capas II-III y V, mejoran la descarga de esa o esas células piramidales y facilitan la plasticidad sináptica (Fig. 4, 1) (Spruston, 2008; Rubio-Garrido et al., 2009).

Son numerosos los ejemplos que podemos poner de las influencias recíprocas de tálamo y corteza durante la vigilia, aparte de la señalada de las neuronas de proyección talamocorticales tipos C y M sobre la corteza cerebral o de la información precisa que la corteza pueda proporcionar al tálamo asociativo a través de las pirámides de la capa V. Así, la vía de retroalimentación a las neuronas de proyección talamocorticales de tipo C desde las pirámides de la capa VI de la corteza cerebral, activadas durante la vigilia (Fig. 4, 1'), controla los modos de respuesta de las neuronas talámicas de proyección (Fig. 4, 2) también activadas por el SRAA, modulando la naturaleza y el formato de la información que llega a la corteza (Sherman, 2001; Nicolelis y Faselow, 2002). En consecuencia, durante la vigilia la asíncrona convergencia de aferentes (subcorticales —en los núcleos talámicos de relevo— o de la capa V de las cortezas asociativas —en los núcleos de orden superior— junto con proyecciones del SRAA) y proyecciones desde la capa VI de la corteza cerebral pueden alterar dinámicamente las propiedades fisiológicas de las neuronas de proyección talamocorticales, bien de forma directa (Fig. 4, 2) o por su acción a través de las neuronas del núcleo reticular (Fig. 4, 3) (Reinoso-Suárez et al., 2011). Quiero insistir en que la acción que ejerce el SRAA durante a vigilia es específica para cada célula en el tálamo

y la corteza cerebral y que la influencia recíproca durante la vigilia de las neuronas talámicas y corticales juegan un papel importante en el rendimiento óptimo de la unidad tálamo-corteza.

Otro ejemplo, la región paralaminar del tálamo (núcleos ventromedial, ventral anterior y ventral lateral), donde se encuentran las neuronas de tipo M que proyectan a capa I de más amplias y lejanas áreas de la corteza cerebral (Rubio-Garrido et al., 2009; Reinoso-Suárez et al., 2011), parecen representar en la rata y el gato el tálamo central descrito por Schiff (2008); al recibir esta región proyecciones convergentes del SRAA, formaciones motoras y corteza frontal confirma su papel de mantener conductas organizadas durante la vigilia. La depolarización de los penachos dendríticos de las células piramidales de las capas II-III y V en la capa I, por las fibras de las neuronas tipo M de esta región (Fig. 4, 4), da lugar a una actividad cortical sostenida y potenciación a largo plazo mediada por NMDA, así como otros mecanismos de facilitación sináptica que incluyen el aumento de excitación por las colaterales de las pirámides de la capa V, del área excitada, de las neuronas de los correspondientes núcleos talámicos de orden superior sobre los que proyectan (Fig. 4, 4').

Las neuronas de tipo M pueden producir un aumento de actividad cortical al ser excitadas por un componente del SRAA, como sucede con la H/O. Así las neuronas de este tipo del núcleo paraventricular de la rata son excitadas por hipocretina-2 (Fig. 4, 5'), que puede provocar una excitación en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial de las capas que tienen sus penachos dendríticos en capa I, a esta excitación se añaden las más selectivas acciones directas de excitación de H/O en esta corteza y que aumentan potencialmente el despertar cortical y la atención a través de esta vía indirecta (Fig. 4, 5) (Huang et al., 2006). Además, las proyecciones de fibras H/O también estimulan las terminales de neuronas talamocorticales de tipo M en la corteza cerebral, produciendo un potente aumento de la liberación de glutamato en estas terminales sinápticas con el correspondiente aumento de excitación de los penachos dendríticos de las pirámides de la zona (Fig. 4, 6) (Lambe y Aghajanian, 2003; Lambe et al, 2007). Este efecto se ha demostrado en la corteza prefrontal medial de ratas, donde la terminal H/O que hace sinapsis axoaxónicas sobre las terminales talamocortical de neuronas tipo M en la capa I que hacen sinapsis sobre las dendritas apicales de las neuronas de la capas V y II-III que excitan, sin pro-

ducir efectos directos postsinápticos en la neuronas piramidales de estas capas. Esta excitación tiene el potencial de afectar los estados de alerta y la atención en vivo, al excitar las conexiones corticocorticales y corticotálamicas sobre todo con los núcleos asociativos talámicos (Fig. 4, 6'). Estos autores también encontraron que la nicotina estimula receptores nicotínicos de la acetilcolina en las mismas terminales talamocorticales que se activan por H/O con semejantes resultados de aumento en la liberación de glutamato sobre los peñachos dendríticos, principalmente en las neuronas piramidales de la capa V en la región prefrontal (Lambe et al., 2005). Eventos similares pueden ocurrir en otras áreas corticales y con otros neurotransmisores. En conjunto estas variadas formas de excitación por el SRAA de las neuronas talámicas y corticales es la causa por la que la vigilia desbloquea la fácil, plástica y variada comunicación de los distintos componentes de la «unidad tálamo-corteza cerebral» que permite al cerebro en vigilia procesar e integrar información (Alkire et al., 2008).

CONSIDERACIÓN FINAL

La actividad colectiva de los neurotransmisores que constituyen el SRAA que proporcionan el estado fisiológico preciso a las vías nerviosas que interconectan tálamo y corteza cerebral, y a las que conectan la unidad tálamo-corteza cerebral con otras estructuras nerviosas, son el soporte biológico de los comportamientos complejos relacionados con los procesos cognitivos y la conducta durante la vigilia. Las vías de salida de la unidad tálamo-corteza cerebral para cumplir estos objetivos son los axones de las neuronas piramidales de la capa V, que actúan sobre las estructuras subcorticales, como los ganglios basales, el hipotálamo, el tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Para lograr un adecuado estado de vigilia en esta situación es necesario ajustar el patrón de activación de las estructuras cerebrales, para lo que se precisa unir los niveles tónicos del SRAA —que controlan el grado de la actividad talámica y cortical— y la regulación de arriba-abajo por la «unidad tálamo-corteza cerebral» de las estructuras origen del SRAA en el tronco del encéfalo, hipotálamo y prosencéfalo basal (Figs. 1 y 4).

BIBLIOGRAFÍA

- ALKIRE, MT; HUDETZ, AG; TONONI, G (2008). «Consciousness and Anesthesia». *Science* 322:876-880.
- AVENDAÑO, C; STEPNIIEWSKA, I; RAUSELL, E; REINOSO-SUÁREZ, F (1990). «Segregation and heterogeneity of thalamic cell populations projecting to superficial layers of the posterior parietal cortex: a retrograde tracing study in the cat and monkey». *Neuroscience* 39:547-559.
- CLASCÁ, F (2009). «Nuevas perspectivas anatomofuncionales sobre las redes talamocorticales». *An R Acad Nac Med (Madr)* 126: 357-372.
- HUANG, H; GHOSH, P; VAN DEN POL, AN (2006). «Prefrontal cortex-projecting glutamatergic thalamic paraventricular nucleus-excited by hypocretin: a feedforward circuit that may enhance cognitive arousal». *J Neurophysiol* 95:1656-1668.
- JIMÉNEZ-CASTELLANOS, J; REINOSO-SUÁREZ, F (1985). «Topographical organization of the afferent connections of the principal ventro-medial thalamic nucleus in the cat». *J Comp Neurol.* 236:297-314.
- JONES, EG (2007). *The thalamus*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- LAMBE, E; AGHAJANIAN, G (2003). «Hypocretin (orexin) induces calcium transients in single spines postsynaptic to identified thalamocortical boutons in prefrontal slice». *Neuron* 40:139-150.
- LAMBE, EK; OLAUSSON, P; HORST, NK; TAYLOR, JR; AGHAJANIAN, GK (2005). «Hypocretin and nicotine excite the same thalamocortical synapses in prefrontal cortex: correlation with improved attention in rat». *J Neurosci* 25:5225-229.
- LAMBE, EK; LIU, RJ; AGHAJANIAN, GK (2007). «Schizophrenia, hypocretin (orexin), and the thalamocortical activating system». *Schizophr Bull* 33:1284-1290.
- McCORMICK, DA (1992). «Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity». *Prog Neurobiol* 39:337-388.
- McCORMICK, DA; BAL, T (1994). «Sensory gating mechanisms of the thalamus». *Curr Opin Neurobiol* 4:550-556.
- MORÁN, MA; REINOSO-SUÁREZ, F (1988). «Topographical organization of the thalamic afferent connections to the motor cortex in the cat». *J Comp Neurol.* 270:64-85.
- NICOLELIS, MA; FANSELOW, EE (2002). «Thalamocortical [correction of Thalamocortical] optimization of tactile processing according to behavioral state». *Nat Neurosci* 5:517-523.
- RAMÓN Y CAJAL, S (2004). *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los vertebrados*, Tomo, 2. N Moya. Madrid.
- REINOSO-SUÁREZ, F (1984). «Connectional patterns in parieto-temporo-occipital association cortex of the feline cerebral cortex». In: *Reinoso-Suárez F, Ajmone Marsan C (eds) Cortical integration: basic, archicortical and cortical association levels of neural integration*, vol. 11, IBRO monograph series. Raven Press, New York, pp. 255-278.
- REINOSO-SUÁREZ, F (1992). «Some considerations on thalamic and pontine sleep mechanisms». In: *Velluti R (ed) Fundamental Neurobiology*. Work, Montevideo, pp. 59-71.

- REINOSO-SUÁREZ, F (1995). *Anatomía de la Memoria*. Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
- REINOSO-SUÁREZ, F (1997). «Neurobiología del despertar y la vigilia». *An R Acad Nac Med (Madr)* 114: 249-265.
- REINOSO-SUÁREZ, F; DE ANDRÉS, I; GARZÓN, M (2011). «Functional Anatomy of the Sleep-Wakefulness Cycle: Wakefulness». *Adv Anat Embryol Cell Biol*, vol 208, Springer, Germany.
- RODRIGO-ÁNGULO, ML; REINOSO-SUÁREZ, F (1995). «Afferent connections of the lateralis medialis thalamic nucleus in the cat». *Brain Res Bull*, 38:53-67.
- RODRIGO-ÁNGULO, ML; RODRÍGUEZ-VEIGA, E; REINOSO-SUAREZ, F (2005). «A quantitative study of the brainstem cholinergic projections to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus (REM sleep induction site) in the cat». *Exp Brain Res*, 160:334-343.
- RODRIGO-ÁNGULO, ML; RODRÍGUEZ-VEIGA, E; REINOSO-SUÁREZ F (2000). «Serotonergic connections to the ventral oral pontine tegmentum. Implication in paradoxical sleep modulation». *J Comp Neurol*, 418: 93-105.
- SCHIFF, ND (2008). «Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness». *Ann NY Acad Sci* 1129:105-118.
- SHERMAN, SM (2001). «Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay». *Trends Neurosci* 24:122-136.
- SPRUSTON, N (2008). «Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration». *Nat Rev Neurosci* 9:206-221.
- VELAYOS, JL; CASAS-PUIG, R; REINOSO-SUÁREZ, F (1993). «Laminar organization of the cortical projections to the intralaminar and medial thalamic nuclei». In: MINCIACCHI, D; MOLINARI, M; MACCHI, G; JONES, EG (eds), *Thalamic networks for relay and modulation*. Pergamon Press, Oxford, pp. 185-195.

INTERVENCIONES

Prof. Segovia de Arana

Felicito al profesor Reinoso por su brillante exposición sobre las «conexiones tálamo-corticales» área en la que ha trabajado personalmente junto con sus colaboradores en el departamento de morfología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Cuando en 1967 fui encargado de organizar la Facultad de Medicina de la recién creada Universidad Autónoma de Madrid, conocía los trabajos que venía realizando el profesor Reinoso, motivo por lo que solicité su colaboración para organizar el departamento de morfología en el que se incluía la anatomía, la fisiología y la histopatología, con sus correspondientes colaboradores que se incorporaron al grupo. El resultado fue muy positivo, pues además de las tareas docentes, el recién creado departamento desarrollaba trabajos

de investigación neuroanatómica reconocidos internacionalmente en prestigiosas revistas de la especialidad.

Sin duda el cerebro es un órgano maravilloso cuyas funciones se van conociendo cada día con mayor precisión. La última década del siglo pasado fue declarada en Estados Unidos la década del cerebro para dar prioridad a la investigación sobre el mismo. Esto corrobora la importancia de los trabajos de investigación del profesor Reinoso, una muestra de los cuales hemos podido conocer en esta sesión.

Prof. José Antonio Iriarte Ezcurdia

Solamente puedo destacar que mi breve intervención consistió en recalcar la importancia de incidir en la prevención de los factores de riesgo establecidos para la enfermedad de Alzheimer, haciendo mención especial a la importancia de la disminución de los valores de la homocisteína, factor que en los últimos años ha tomado gran relevancia.

Aprovecho la ocasión para enviare un cordial saludo.

CONTESTACIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Muchas gracias Prof. Segovia por sus amables palabras. Yo también cuando me propusieron el Rector Prof. Sánchez Agesta y el Decano Comisario Prof. Fernández Cruz mi incorporación a iniciar la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid me alegré de tener al Prof. Segovia como compañero de Claustro en mi nueva Facultad. Fue realmente una bella aventura. No puedo olvidarme de la puesta en marcha por los profesores de los cursos básicos desde el primer año de una enseñanza integrada que culminó con la enseñanza integrada de Neurobiología. Tampoco puedo olvidarme de las luchas en el Ministerio de Educación que tuvimos con usted, ya como Decano de la Facultad, y yo, como Vicerrector de Investigación de la Universidad, para que en el año 1972 se aprobase un plan de estudios para nuestra Facultad de enseñanza coordinada de la Medicina en el que en el primer trimestre del tercer año existiera un curso integrado de Neurobiología en el que participaban de forma conjunta profesores de Historia, Anatomía, Fisiología, Farmacología y Patología General. La impartición de este curso durante veinticinco años tuvo grandes frutos docentes y en la investiga-

ción Neurocientífica. Entre otros logros, apoyados en la visión multidisciplinar de la Neurociencia, pusimos en nuestra Facultad el germen de la Sociedad Española de Neurociencia que maduró en el año 1985. Precisamente trabajos científicos de nuestra Facultad han permitido integrar el tálamo con la corteza cerebral en esa concepción moderna de una «Unidad tálamo-corteza cerebral», en el procesamiento y depósito de la información de la que he hablado hoy. La Neurociencia, como he repetido en numerosas ocasiones, sigue siendo uno de los mayores y más atractivos retos que tiene la investigación científica en estos comienzos del siglo XXI. Muchas gracias de nuevo, Prof. Segovia, por sus cariñosas palabras.

Gracias, Prof. Iriarte, por su amable intervención.

¿DÓNDE COMIENZA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?

WHERE DOES PARKINSON'S DISEASE?

Por el Prof. Dr. D. JUAN JOSÉ ZARRANZ IMIRIZALDU

Catedrático de Neurología
de la Facultad de Medicina del País Vasco

Resumen

El concepto de la enfermedad de Parkinson va unido, clásicamente, a un trastorno del movimiento y de la postura, con un déficit de dopamina en la vía nigroestriada. Sin embargo ya la neuropatología clásica había demostrado que las lesiones se extendían a muchos núcleos del tronco cerebral, al núcleo basal de Meynert y más recientemente a la corteza cerebral y al bulbo olfatorio. Paralelamente, el abanico clínico de la enfermedad se ha ampliado con la demostración de la presencia de trastornos cognitivos y neuropsicológicos, del sueño, de la olfacción, dolor y disautonomía. Esto ha conducido al cambio radical de considerar a la enfermedad de Parkinson como una enfermedad multisistémica del sistema nervioso. Braak y su escuela han descrito unos estadios neuropatológicos en el SNC, de los cuales deducen una hipótesis patogénica que implica a un agente exógeno que se incorpora por vía nasal y asciende por vía digestiva al SNC. Esta hipótesis ha recibido numerosas críticas. Nuestras propias observaciones en una familia portadora de una mutación puntiforme (E46K) en alfa.sinucleína que produce una enfermedad de Parkinson autosómica dominante sugieren que la denervación simpática cardíaca es el primer escalón de la enfermedad.

Abstract

Parkinson's disease concept is classically restricted to a rigid-akinetic syndrome due to a nigro-striatal dopaminergic depletion. This concept ignored the widespread extension of neuropathologic findings across the CNS. Moreover detailed clinical studies showed that patients suffer a constellation of other symptoms and signs such as anosmia, constipation, cardiovascular disautonomia, neuropsychologic and neuropsychiatric disorders, dementia and sleep

changes. Taken together these evidences have lead to the idea that Parkinson's disease is a multisystemic disease of the nervous system. Braak et al. have proposed first, a staging system for the neuropathologic burden into the CNS and second, a «dual-hit» pathogenic hypothesis implicating a putative exogenous agent acquired through nasal route passing into the digestive tube and reaching the medulla following the vagus nerve, This hypothesis has received many criticisms. Our own findings in a family carrying a single aminoacid change (E46K) in alpha-synuclein segregating with a severe autosomal dominant Parkinson's disease phenotype, suggest that cardiac sympathetic denervation is the first step in this disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) tiene una base clínico-patológica histórica. El hallazgo en los años 50-60 de la inervación dopaminérgica nigro-estriada, de su defecto en los pacientes parkinsonianos y de su mejoría con la reposición mediante levodopa o agonistas dopaminérgicos, contribuyó sobremanera a una visión simplificada de la enfermedad de Parkinson. La cirugía funcional mediante estimulación profunda de los ganglios basales consolidó aún más esa distorsión de la realidad.

La EP es mucho más que un síndrome motor de bradicinesia, temblor, rigidez, alteraciones posturales y de la marcha, y los pacientes sufren alteraciones cognitivas, conductuales, disautonómicas, dolor y alteraciones del sueño. Correlativamente con esas manifestaciones múltiples, la EP es mucho más que una degeneración del sistema nigro-estriado y las lesiones interesan a numerosos otros núcleos en el SNC, en el SNV y posiblemente en el SNP. Además, la EP es más compleja que el simple depósito de cuerpos de Lewy que pudieran ser sólo un epifenómeno del proceso patógeno en el que degeneran las neuronas y sus conexiones, verdadera causa última de la sintomatología. Y por último, la EP no es una única enfermedad: su heterogeneidad genética es muy grande y quedan por descubrir los posibles factores ambientales que influyen en su desarrollo.

El paradigma de tratamiento de la EP —y de otras enfermedades neurodegenerativas— ha cambiado en los últimos años. Los tratamientos sintomáticos se están agotando y es cada vez más evidente que se debe pasar hacia una terapia que modifique el curso de la enfermedad, sea neuroprotectora o neuroregenerativa (1,2,3).

De la mano de ese razonamiento va el diagnóstico precoz lo que implica, directa o indirectamente, el conocer dónde y cuando co-

mienza la EP, cuál es la primera estructura afectada y cómo podríamos detectarlo con suficiente sensibilidad y especificidad (4, 5).

DÓNDE COMIENZA LA EP.

Esta pregunta se puede intentar abordar desde un punto de vista clínico, o mediante exámenes complementarios, o a través de la neuropatología, o por otros marcadores biológicos.

Algunos síntomas y signos, como el trastorno de conducta del sueño REM, la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo, el estreñimiento, la disfagia, la hiposmia y la anemia, pueden estar presentes años antes de la aparición de los síntomas motores clásicos de la EP. Por ello se ha convenido en llamarlos «pre-motores» (2). Sin embargo, su correlación patológica es, por ahora, incierta y no se ha establecido, ni aislados ni combinados, cual es su sensibilidad y especificidad para poder hacer un diagnóstico precoz de EP.

La neuroimagen funcional se ha focalizado, tradicionalmente, en detectar el defecto dopaminérgico nigroestriado pero no en buscar otras posibles localizaciones patológicas. Tanto la SPECT-dat-scan como la PET-fluorodopa son sensibles para el diagnóstico clínico e incluso pueden detectar defectos en personas en riesgo de padecer la EP. Pero no distinguen entre los diferentes síndromes parkinsonianos. Se han puesto en marcha iniciativas para estudios longitudinales a largo plazo en los que se pretende establecer el valor predictivo para la selección de pacientes con alto riesgo de EP combinando la SPECT-dat con el trastorno de conducta del sueño REM o con la hiposmia (6).

Los estudios clásicos neuropatológicos ya habían mostrado la extensa difusión de los cuerpos de Lewy por diferentes núcleos del SNC. También Forno había demostrado el hallazgo de cuerpos de Lewy «incidentales» en autopsias de personas mayores asintomáticas, especialmente en el núcleo motor dorsal del vago (nmdX) (7). Pero ha sido Braak y su equipo quienes han propuesto un esquema de seis estadios de acumulación de los cuerpos de Lewy en el SNC comenzando por el bulbo olfatorio y el nmdX y siguiendo un patrón ascendente por el tronco cerebral hacia la sustancia negra, la amígdala, el sistema límbico y alcanzando las cortezas asociativas y finalmente las cortezas primarias (8,9). Además, Braak y sus colaboradores han emitido la hipótesis de que ese «estadio» refleja también la

progresión patogénica de la enfermedad (9) pero diversos estudios posteriores han demostrado que esa hipótesis es improbable en términos generales (10).

Aunque existían datos previos de que el SNV estaba involucrado en la EP (11) ha sido en la última década cuando la participación del SNV en la EP se ha resaltado y estudiado de manera sistemática. La disautonomía cardiovascular se correlaciona con la denervación miocárdica en la SPECT-MIBG y con el depósito de inclusiones positivas para alfa-sinucleína en las fibras nerviosas epicárdicas (12, 13, 14).

Braak y col. observaron inclusiones positivas para alfa-sinucleína en los plexos mientéricos (15). Animados por este hallazgo elaboraron más su teoría patogénica de la EP, proponiendo la «dual-hit hypothesis» (16). Según esta teoría, un agente patógeno neurotrófico, probablemente vírico, ingresa en el organismo por vía nasal y gástrica de donde ascendería por el nervio vago hasta el bulbo y de allí al resto del SNC.

Mínguez-Castellanos y col. (17) encontraron inclusiones positivas para alfa-sinucleína en los plexos vegetativos en el 9'6% de los 100 resecciones quirúrgicas abdomino-pelvicas consecutivas, que se repartían de manera asimétrica, un 4'6% en el tubo digestivo y un 26% en el territorio vesíco-prostático. Este hallazgo se conforma mal con la hipótesis de Braak puesto que ese territorio pelviano no está innervado por el n. vago.

UNA FAMILIA VASCA CON PARKINSON, DEMENCIA Y ALTERACIONES DEL SUEÑO

Zarranz y col publicaron una familia vasca portadora de la mutación E46K, la tercera conocida, en el gen de alfa-sinucleína que se manifestaba por EP y demencia (18). En otro trabajo demostraron que presentaban alteraciones precoces del sueño (19). La autopsia del prepósito demostró una neuropatología clásica de EP con difusión al sistema límbico y neocorteza (demencia con cuerpos de Lewy). También se demostró la denervación simpática cardíaca con ausencia total de fibras TH positivas en los filetes nerviosos del epicardio.

En la figura 1 se recoge el árbol genealógico actualizado de la familia. Desde la publicación original dos portadores de la mutación se han hecho sintomáticos (IV-30 y IV-31) y se ha detectado un

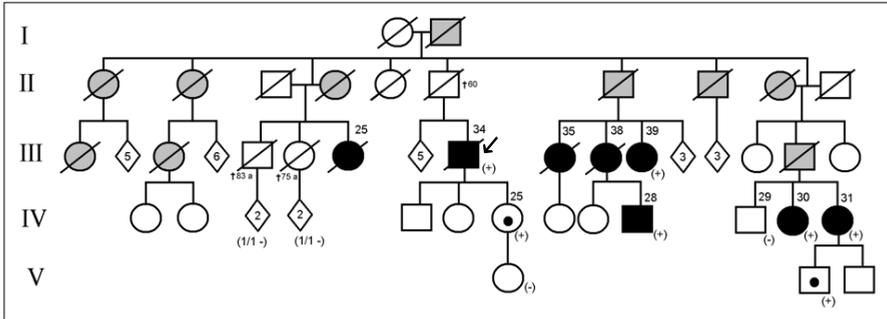


FIGURA 1. Arbol genealógico de la familia portadora de la mutación E46K. Se aprecia la transmisión autosómica dominante con una alta penetrancia y expresividad completa. El padre del prepósito (flecha) era portador obligado pero falleció asintomático a los 60 a. Leyenda: símbolos redondos: mujeres; símbolos cuadrados: hombres; rombos: individuos de ambos sexos; símbolos negros: pacientes examinados; símbolos rayados: enfermos por la historia no examinados; símbolos con punto negro: portadores asintomáticos; símbolos tachados: fallecidos; cruces: edad de fallecimiento; símbolo más: positivo en la prueba genética; símbolo menos: negativo en la prueba genética.

nuevo portador en la V generación. En la tabla 1 se resumen los datos clínicos de las nueve personas examinadas personalmente. La edad media de inicio de los síntomas en los cinco pacientes de la III generación fue de 66 a. (58-80) mientras que en los tres pacientes actualmente sintomáticos de la IV generación ha sido de 42 años, lo que significa una llamativa anticipación en la edad de comienzo. Los resultados del seguimiento y del estudio sistemático del SNV en 4 de los 5 portadores de la mutación se resumen en las tablas 2 y 3 y están actualmente en prensa (20). En todos la SPECT-dat-scan y la SPECT-MIBG han sido claramente patológicas.

Por razones de su presentación o por cuestiones éticas, los pacientes IV-28, IV-30 y IV-31 portadores de la mutación E46K no han sido estudiados clínicamente hasta que no han aparecido los primeros síntomas parkinsonianos, por lo que, aunque se puede asegurar que la disautonomía ocurre pronto en el curso de la enfermedad, no se puede determinar si es anterior a la sintomatología motora. Sin embargo la portadora IV-25 nos ha permitido comprobar que la disautonomía y la denervación cardíaca preceden a todas las demás posibles manifestaciones de la enfermedad. Aunque subjetivamente no aqueja síntomas disautonómicos en la escala SCOPA-aut, se demuestra en la mesa basculante que tiene una hipotensión ortostática asintomática. En correspondencia con ese hallazgo la SPECT-MIBG demuestra una denervación cardíaca total, mientras que la

TABLA 1
Resumen de los datos generales de los miembros de la familia
con la mutación E46K

Caso/ Genero	Edad inicio	1º sint Motor	Alterac. Sueño	Demencia Edad Inicio	Edad Muerte (o actual)	Temblores	Responde Lidopa	Genet/ Autop
III-25/ Mujer	65 a.	Bradi	?	Sí 69 a.	73 a.	No	+	No/No
III-34/ Hombre	65 a.	Temb	Sí 1º sint	Sí 73 a.	75 a.	Sí	±	Sí/Sí
III-35/ Mujer	80 a.	Bradi	Sí 1º sint	Sí 82 a.	83 a.	Sí (leve)	NA	Sí/No
III-38/ Mujer	58 a.	Bradi	?	Sí 69 a.	80 a.	No	±	No/No
III-39/ Mujer	60 a.	Bradi	?	Sí 74 a.	86 a (v)	No	±	Sí/NA
IV-25/ Mujer	NA	No	No	No	52 a (v)	No	NA	Sí/NA
IV-28/ Hombre	49 a.	Bradi	Sí Asintom	DCL	59 a (v)	Sí (leve)	+	Sí/NA
IV-30/ Mujer	44 a.	Bradi	Sí Asintom	DCL	52 a (v)	Sí (leve)	+	Sí/NA
IV31/ Mujer	40 a.	Bradi	Si Sintomat	DCL	46 a (v)	Sí (leve)	+	Sí/NA

TABLA 2
Resultados en diversas escalas de los pacientes portadores
de la mutación E46K

	Paciente IV/28	Paciente IV/30	Paciente IV/31
UPDRS I	3	3	2
UPDRS II	16	9	11
UPDRS III	26	28	25
UPDRS IV	9	7	2
MMSE	29	27	30
FAB	15	15	18
depression	1	3	7
ansiedad	3	0	7
PDSS	106	117	105
Epworth	17	3	0
NMS	100	53	46
Edad	59	52	46
Años de evolución	7	6	2
BI Smell Test	6/12	8/12	4/12

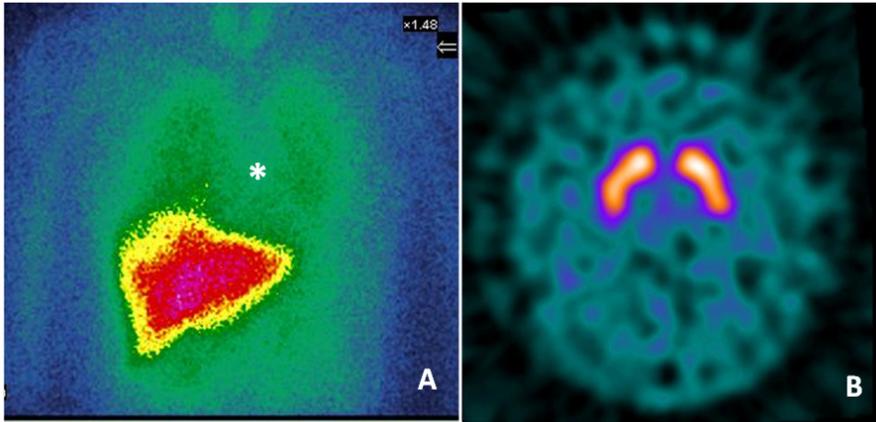


FIGURA 2: Paciente IV-25. Portadora de la mutación E46K subjetivamente asintomática. A. SPECT-MIBG. Ausencia total de captación isotópica en la silueta cardiaca (asterisco). B. SPECT-dat-scan. Normalidad en la vía nigroestriada.

TABLA 3
Resultados del estudio del SNV en los pacientes portadores de la mutación E46K

	Paciente (IV-28)	Paciente (IV-30)	Paciente (IV-31)
SCOPA AUT	12	19	7
MIBG	1.17	1.24	1.3
<ul style="list-style-type: none"> • Norepinefrina • Epinefrina • Vasopresina (DECUBITO)	346 13 18.4	344 22 7.4	557 35 4.4
<ul style="list-style-type: none"> • Norepinefrina • Epinefrina • Vasopresina (DE PIE)	471 11 23.1	465 41 8.5	768 41 8.7
Tabla basculante	HO (asintom)	HO (sIntom)	HO (asintom)
Respuesta cutánea refleja	Normal	Normal	Normal
24-h. Holter PA	Raiser	Non-dipper	Dipper
Variabilidad RC y OA			
<input type="checkbox"/> Respiración profunda <input type="checkbox"/> Valsalva <input type="checkbox"/> Puño isométrico	Patologica Patologica Normal	Patologica Normal Normal	Normal Normal Normal

SPECT-dat-scan es normal (21) Esta paciente podría ser diagnosticada, en esta fase de su evolución, como afecta de un fallo autonómico puro. En el pasado, los tres fenotipos de la sinucleinopatía neuronal con cuerpos de Lewy, es decir la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y el fallo autonómico puro fueron descritos separadamente. La mutación E46K demuestra que una única etiología puede producir los tres fenotipos.

Con todas las salvedades propias del estudio de una familia singular, nuestras observaciones nos permiten apuntar que si los hallazgos observados en ella pudiesen ser generalizados a la enfermedad de Parkinson esporádica se podrían plantear tres hipótesis:

1. La prueba de la arritmia respiratoria y la denervación cardiaca en la SPECT-MIBG serían las primeras evidencias accesibles al diagnóstico clínico de disautonomía en la sinucleinopatía con cuerpos de Lewy. Queda por investigar si es posible detectar de manera asequible signos aún más precoces de disautonomía digestiva o vesical.
2. La arritmia respiratoria y la denervación cardiaca se podrían utilizar junto a otros síntomas «no-motores» para seleccionar muy precozmente a pacientes con riesgo elevado de desarrollar EP y plantear posibles ensayos de tratamiento neuroprotector para modificar el curso de la enfermedad.
3. Si una mutación puntual en el gen de alfa-sinucleína es capaz de producir sistemáticamente el patrón neuropatológico que se inicia en el SNV y se extiende después al SNC, no sería necesario invocar, al menos con carácter general, la participación de ningún agente exógeno en la patogenia de la EP.

La necesidad o la coexistencia de un agente exógeno para explicar la etiopatogenia de la EP recibe apoyos y reservas desde el punto de vista experimental. Pan-Montojo y col (22) han demostrado que la administración de rotenona reproduce la patología de la EP por probable progresión transináptica, sin que se pueda involucrar a una difusión sistémica del tóxico ni a su presencia directa en el SNC. Pero a cambio, en un modelo transgénico de α -sinucleína, ya a los tres meses de vida los ratones presentan una extensa patología en los plexos entéricos antes de desarrollarla en el SNC (23).

Queda mucho por investigar en la etiología y patogenia de la EP. Por muy atractiva que sea la teoría de la progresión de las lesiones

desde el SNV al SNC con el núcleo motor dorsal del vago como una estación intermedia, está bien comprobado que ese núcleo no es un sitio obligado de paso de la patología de la EP (24). Igualmente atractiva es la hipótesis de que la progresión de la patología de α -sinucleína se haga por un mecanismo «prion-like» (25,26) lo que todavía está lejos de haberse demostrado.

Más allá de las consideraciones concretas que los hallazgos clínicos y patológicos del SNV merecen en la comprensión de la EP y de su tratamiento, nos obligan a reflexionar una vez más sobre la indisoluble unidad del sistema nervioso humano en la salud y en la enfermedad, especialmente en la patología neurodegenerativa, y a superar viejos síndromes simplistas en compartimentos reducidos.

REFERENCIAS

1. SCHAPIRA, AH; TOLOSA, E (2010). «Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment». *Nat Rev Neurol* 6:309-317.
2. TOLOSA, E; GAIG, C; SANTAMARÍA, J y col. (2009). «Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease». *Neurology* 72(Suppl 7):S12-S20.
3. RASCOL, O (2009). «“Disease-modification” trials in Parkinson disease: target populations, endpoints and study design». *Neurology* 72(suppl); S51-S58.
4. SAVICA, R; ROCCA, WA; AHLSHOG, JE (2010). «When does Parkinson disease start?» *Arch Neurol* 67:798-801.
5. MAHOWALD, MW; CRAMER BORNEMANN, MA; SCHENCK, CH (2010). «When and where do synucleinopathies begin?» *Neurology* 75:488-489.
6. MAREK, K; JENNINGS, D (2009). «Can we imagen premotor Parkinson disease?» *Neurology* 72(suppl2):S21-S26.
7. FORNO, LS (1969). «Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism». *J Am Geriatr Soc* 17:557-575.
8. DEL TREDICI, K; RÜB, U; DE VOS, RA y col. (2002). «Where does Parkinson disease pathology begin in the brain?» *J Neuropathol Exp Neurol* 61:413-426.
9. BRAAK, H; DEL TREDICI, K; RÜB, U y col. (2003). «Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease». *Neurobiol Aging* 24:197-210.
10. LEES AJ (2009). The Parkinson chimera. *Neurology* 72 (suppl 2);S2-S11
11. RAJPUT, AH; ROZDILSKY, B (1976). «Dysautonomia in parkinsonism: a clinicopathological study». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1092-1100.
12. TAKATSU, H; NISHIDA, H; MATSUO, H y col. (2000). «Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG». *J Nucl Med* 41:71-77.
13. FUJISHIRO, H; FRIGERIO, R; BURNETT, M y col. (2008). «Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease». *Mov Disord* 23:1085-1092.

14. ORIMO, S; UCHIHARA, T; NAKAMURA, A y col. (2008). «Axonal alphasynuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease». *Brain* 131:642-650.
15. BRAAK, H; DE VOS, RA; BOHL, J y col. (2006). «Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology». *Neurosci Lett* 396:67-72.
16. HAWKES, CH; DEL TEDICI, K; BRAAK, H (2007). «Review: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis». *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:599-614.
17. MINGUEZ-CASTELLANOS, A; CHAMORRO, CE; ESCAMILLA-SEVILLA, F et al. (2007). «Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study». *Neurology* 68:2012-2018.
18. ZARRANZ, JJ; ALEGRE, J; GOMEZ-ESTEBAN, JC y col. (2004). «The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia». *Ann Neurol* 55:164-173.
19. ZARRANZ, JJ; FERNÁNDEZ-BEDOYA, A; LAMBARRI, I y col. (2005). «Abnormal sleep architecture is an early feature in the E46 K familial synucleinopathy». *Mov Disord* 20:1310-1315.
20. TIJERO, B; GÓMEZ-ESTEBAN, JC; LEZCANO, E y col. «The E46K mutation in SNCA gene: a clinical update emphasizing dysautonomic findings» (in press).
21. TIJERO, B; GÓMEZ-ESTEBAN, JC; LLORENS, V y col. (2010). «Cardiac sympathetic denervation precedes nigrostriatal loss in the E46K mutation of the α -synuclein gene (SNCA)». *Clin Auton Res* 20:267-269.
22. PAN-MONTOJO, F; ANICHTCHIK, O; DENING, Y y col. (2010). «Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice». *PLoS One* 19:5:e8762.
23. KUO, Y-M; LI, Z; JIAO, Y y col. (2010). «Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated α -synuclein gene mutations precede central nervous system changes». *Hum Mol Gen* 19:1633-1650.
24. KALAITZAKIS, ME; GRAEBER, MB; GENTLEMAN, SM y col. (2008). «The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging». *Neuropathol Appl Neurobiol* 34:284-295.
25. KORDOWER, JH; CHU, Y; HAUSER, RA; OLANOW, CW; FREEMAN, TB (2008). «Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report». *Mov Disord* 23:2303-06.
26. ANGOT, E; STEINER, JA; HANSEN, C y col. (2010). «Are synucleinopathies prion-like disorders». *Lancet Neurol* 9:1128-1138.

INTERVENCIONES

Prof. García Sagredo

Quiero unirme a la felicitación por la extraordinaria exposición que ha realizado el Prof. Zarranz sobre la enfermedad de Parkinson.

Aprovecho la descripción de la familia vasca con Parkinson para resaltar que en la investigación genética es de suma importancia localizar y describir familias amplias en las que se acumula una enfermedad, algo que puede realizar cualquier clínico. Un ejemplo clásico es el de la familia S en pancreatitis crónica que ya va por encima de los 700 miembros. La familia vasca con mutación en PARK1 es ya un clásico. También quiero resaltar la importancia de describir mutaciones privadas de determinadas familias ya que pueden ayudar en la correlación genotipo-fenotipo.

Me gustaría hacerle dos preguntas. Una es en relación con la penetrancia de los 5 genes conocidos y los 2 probables. Si la penetrancia es completa, ¿estos genes podrían servir de marcadores biológicos presintomáticos?

La segunda pregunta está en relación con la anticipación que existe en la familia que ha descrito. Hasta hace poco, en Genética anticipación era el signo que avisaba de que el gen causante era un gen expansivo, con tripletes de repetición. Este no es el caso, ¿cómo se puede explicar la anticipación?, ¿por fenómenos epigenéticos? Si fuera así podría tratarse de una epigenética «hereditaria», esto es una diferente expresión de genes reguladores que estarían sometidos a la acción de la impronta según sea el sexo del progenitor del que se ha heredado el gen. Pero también podría ser una epigenética ambiental que podría de alguna forma explicar la teoría infecciosa del Parkinson.

Muchas gracias.

Prof. Domínguez Carmona

Mi mas cordial enhorabuena por su magnífica conferencia que adelanta la presentación de la enfermedad de Parkinson a la afectación del sistema autonómico con la ya conocida anosmia y con la novedosa, al menos para mi, MBIG, en relación con las arrimias, permitiendo un tratamiento más precoz. A los preventivistas nos complace mucho conocer que además de los, al menos 11 PARK, intervienen de factores externos que permiten intentar una prevención al menos seguras. La gran mayoría de los numerosos estudios epidemiológicos han sido retrospectivos, cuando los enfermos olvidaron las posibles exposiciones que pudieron actuar en la infancia y los esca-

sos prospectivos adolecen del enorme número de expuestos que hay que seguir duranmte muchos años, con las consiguientes pérdidas y por tanto carentes de valor. Yo me atrevería a decir que el o los factores ambientales causales deben ser substancias muy frecuentes, ubicuas que afectan de modo semejante a ambos sexos, que han podido actuar a muy diferentes edades y que puedan ponerse en relación con el organismo por vía oral o por inhalación; podrían ser, semejantes a las 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP que causó en 1983 un brote de parkinsonismo en los heroinómanos de California, la metanfetamina da positivo el test de la rotación, el ácido 3-nitropropiónico, que actúa, como el MPTP, el aminoácido, beta-metilamino-L-alanina (BMAA), el disulfiram, las metil-tetrahidro-f3-carbolinas etc. el CO, e, S₂ C y el consumo de cicadaceas como el de las islas Marianas, asociado a ELA. Con mi gratitud por lo que me ha enseñado esta tarde le reitero mi sincera felicitación.

PALABRAS DEL PRESIDENTE

En primer lugar, muchas gracias Prof. Zarranz por su magnífica conferencia, por su magnífica contestación también a las preguntas de los Señores Académicos, y quizá recordar a esta Academia que el día 11 de abril es el Día Mundial del Parkinson, por lo que la oportunidad de haber traído este tema es muy grande. Creo que el Prof. Zarranz ha hecho una exposición magnífica sobre todo dirigida a lo que es el diagnóstico precoz, teniendo presente como él dice, que de alguna forma nos sirve de poco hacerlo, puesto que no tenemos alternativa terapéutica por lo menos en ese momento del diagnóstico precoz. Pero también es verdad, que siempre hemos dicho desde el punto de vista clínico que es una enfermedad que produce rigidez, acinesia y temblor que es como se suelen diagnosticar, y antiguamente los clínicos todavía más antiguos, y de esto yo me acuerdo que lo estudié y lo recordaré siempre, que eran enfermos que cuando van andando van en busca de su centro de gravedad, lo cual era muy demostrativo y a uno siempre se le queda gravado porque es tremendamente expresivo. Creo que es tremendamente meritorio todo lo que ha expuesto y sobre todo el estudio de esta familia y el estudio de los síntomas disautonómicos, que pudieran ser expresivo de un diagnóstico más precoz de la enfermedad. El estudio de esta familia es una oportunidad que ha tenido, como dice

una oportunidad única, que trata de poder reproducir ese gen, el E4-46K, y que seguramente puede ser un modelo importante para profundizar sobre todo en los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad. Agradecerle de nuevo y además también como ha dicho el Prof. Antonio Campos en nombre de la Academia y públicamente el esfuerzo que ha hecho. Como ha dicho muy bien «me ha venido muy bien para actualizar los términos que empleamos todos los días y que a veces creemos que sabemos lo que significa y a lo mejor significa también algo más», muchas gracias Prof. Zarranz, sabe que siempre es bienvenido a esta Real Academia.

Y al Prof. Reinoso, que le voy a decir. Como siempre nos embriaga de cosas complejas, que entiende él y la gente de su escuela y poquita gente más. El hablar de la unidad tálamo-cortical es un reto para poder entender mejor como somos como personas, y como almacenamos toda esa información durante la vigilia, que es al final la conclusión que él nos dice. Nos hace un retrato muy bonito, con unas diapositivas muy espectaculares, un retrato anatómico de todas las conexiones que hay en el tálamo y en la cortical, en el tálamo con estos núcleos de asociación y de relevo que han sido tremendamente clarificadores y luego también en la corteza estas fibras o estas neuronas, la AC y la M y luego la de la zona 6 y la 5. Creo que es tremendamente expresivo y lo que a uno le hace pensar cuando se habla siempre del tálamo, y creo que el Prof. Segovia también lo ha dicho, me acuerdo que uno de mis nietos que era muy pequeño me preguntó a mi una vez: «por qué eso está ahí dentro de una cosa muy dura que es el cráneo». ¿Porqué tenemos que proteger tan profundamente algo como cerebro?, y además dentro del cerebro, ahí en medio está el tálamo, es decir que significación tan profunda tiene, seguramente incluso mucho más profunda que la que pueda tener incluso hasta la corteza, porque curiosamente además por el tálamo entra todo. Por ahí entran todo, todos los estímulos menos los estímulos olfativos porque son embriológicamente anteriores que a lo formación del tálamo, pero es la puerta del todo, y como él ha dicho muy bien en la vigilia todo eso se reorganiza, todas las interconexiones que ha habido entre el tálamo y la cortical. Yo la verdad que hago unas consideraciones muy superficiales al amparo de lo que él nos ha contado, estoy convencido que a todos nos ha encantado y nos ha impresionado por la finura de los trabajos que viene realizando desde hace más de veinticinco o treinta años. Muchísimas gracias Prof. Reinoso, muchas gracias a todos ustedes,

insisto en que es muy importante que esta Academia jugándose un partido de fútbol aparentemente importante, estén aquí cuando el partido de fútbol ya ha empezado. Muchísimas gracias a todos, se levanta la Sesión.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE MAYO DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

LAS NEURONAS ESPEJO

MIRROR NEURONS

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

**LA CLASIFICACIÓN SEGMENTARIA
DE LAS CARDIOPATÍAS COMPLEJAS O CÓMO
LA EMBRIOLOGÍA SIMPLIFICÓ EL ESTUDIO
DE ESTAS CARDIOPATÍAS. LAS MORFOLOGÍAS
DE GRANDES ARTERIAS LADO A LADO**

***THE SEGMENTARY CLASSIFICATION OF COMPLEX
CONGENITAL HEART DISEASE OR HOW THE
EMBRYOLOGY SIMPLIFIED THE STUDY OF THESE
CARDIOPATHIES. THE MORPHOLOGY OF SIDE
BY SYDE GREAT ARTERIES***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

LAS NEURONAS ESPEJO

MIRROR NEURONS

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

Resumen

Las neuronas espejo, recientemente descubiertas en el lóbulo frontal del mono, se activan cuando el animal se lleva alimento a la boca, pero también cuando observa el mismo movimiento en el experimentador. Un grupo de ellas responden a la expresión de las emociones de otros congéneres. Registradas asimismo en el ser humano, estas neuronas «reflejan» la acción de otros individuos en el cerebro, representan la base de la imitación, la empatía, el sustrato neurobiológico de la llamada «teoría de la mente», el posible origen del lenguaje y uno de los sillares del llamado «instinto moral».

Abstract

Mirror neurons were recently discovered in frontal brain areas of the monkey. They are activated when the animal makes a specific movement, but also when the animal observes the same movement in another animal. Some of them also respond to the emotional expression of other animals of the same species. These mirror neurons have also been found in humans. They respond to or «reflect» actions of other individuals in the brain and are thought to represent the basis for imitation and empathy and hence the neurobiological substrate for «theory of mind», the potential origin of language and the so-called moral instinct.



(DIAPOSITIVA 1)

¿Por qué se entienden los seres humanos entre sí? El psicólogo suizo Carl Gustav Jung decía que porque todos tenemos un cerebro similar. Hoy hemos dado un paso más en la comprensión de ese fenómeno. Cuando una madre mira a su bebé es capaz de adivinar sus necesidades sin que medie una palabra entre ellos, ya que el niño a esa edad aún no puede hablar.

Pero, ¿cuál es el mecanismo por el que podemos saber qué hacen, piensan o sienten los demás? Ese mecanismo se encuentra en el cerebro y su base neurobiológica son las llamadas neuronas espejo.

Descubiertas a finales de la década de los años 80 del siglo pasado, estas neuronas, localizadas en el lóbulo frontal, demuestran que el reconocimiento de los demás, de sus acciones e intenciones, depende del sistema motor. Un sistema hasta ahora relegado a simples tareas ejecutivas, pero que a partir de este descubrimiento lo vemos implicado asimismo en tareas cognitivas.

¿Qué hacen, pues, estas neuronas espejo?

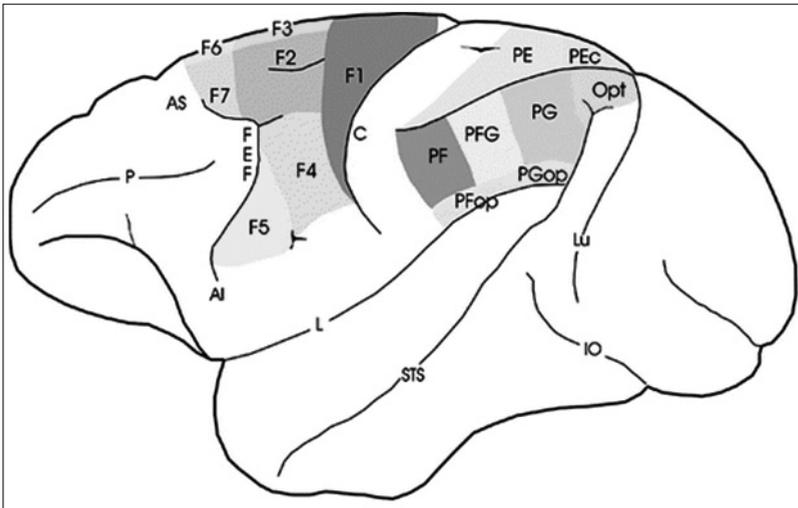
Delante de la corteza motora en el lóbulo frontal se encuentran dos áreas motoras conocidas como área pre-motora y área motora

suplementaria. En el mono (Diapositiva 2), la corteza pre-motora se divide en las zonas F2 o área pre-motora propiamente dicha, y F7 o área pre-motora dorsal; finalmente, la corteza pre-motora ventral abarca las zonas F4 y F5. La corteza motora suplementaria se divide en el mono en las zonas F3 y F6. Estas zonas pueden dividirse en zonas anteriores (F6-F7) y posteriores (F1-F5).

Si estimulamos eléctricamente estas distintas áreas podemos observar que la excitación de la zona F3 requiere corrientes de baja intensidad y que esta zona contiene una representación completa de los movimientos del cuerpo. La zona F6 exige corrientes de mayor intensidad y las respuestas consisten en movimientos lentos y complejos limitados al brazo.

Por lo que se refiere a las zonas F4 y F5, que aquí nos interesan especialmente, ambas son excitables eléctricamente y la diferencia es que en F4 la representación motora es del brazo, cuello y cara, mientras que en F5 los movimientos se refieren a la mano y a la boca.

Las zonas posteriores (F1-F5) reciben muchas informaciones sensoriales del lóbulo parietal que son utilizadas para la organización y el control de los movimientos. Se producen, pues, lo que se han llamado 'transformaciones sensorio-motoras'.



(DIAPOSITIVA 2)

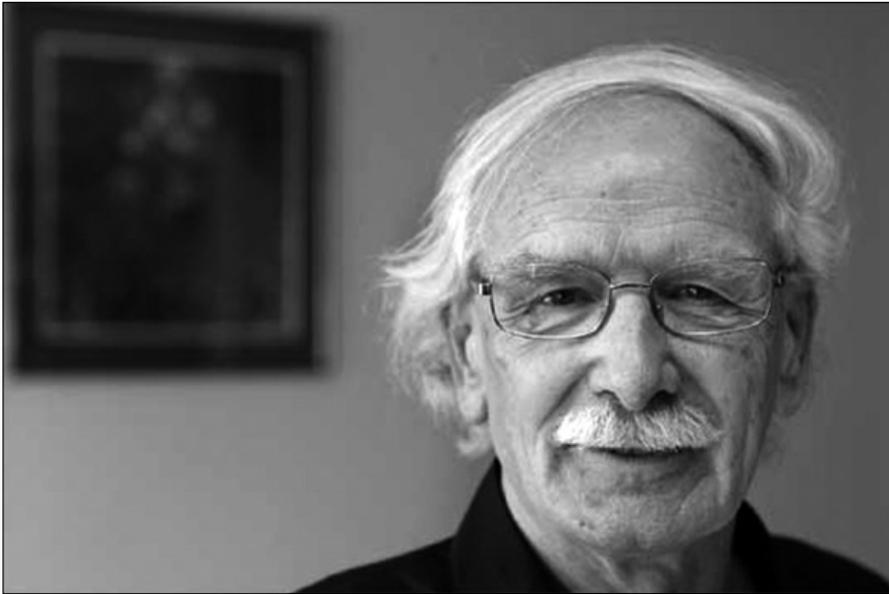
Supongamos que queremos coger un vaso de agua. Para ello necesitamos hacer dos cosas: alcanzar el vaso y cogerlo con la mano. Se ha demostrado que estos procesos no son seguidos, sino que se desarrollan en paralelo, esto es, que el brazo se mueve para alcanzar el vaso y al mismo tiempo la mano se dispone a adoptar la postura necesaria para coger el vaso. Para conseguir esta postura, el cerebro debe transformar la información sensorial de las propiedades geométricas del vaso para configurar los dedos adecuadamente, y, en segundo lugar, controlar los músculos de la mano y dedos para poder coger adecuadamente el vaso. Esta última función requiere la implicación de la corteza motora primaria, región que no dispone de aferencias visuales; para ello se requiere la participación de F5 que sí las posee.

Registrando en esta región F5 en el mono se ha mostrado que la mayor parte de sus neuronas no codifican movimientos individuales, sino actos motores, lo que significa actos dirigidos a una meta determinada. Si el mono mueve el brazo y la mano para coger un alimento, estas neuronas se activan, no importa si lo hace con la mano derecha, la izquierda o con la boca. Curiosamente, la flexión de los mismos dedos durante otro movimiento, como rascarse, no activa esas neuronas. Como decía el filósofo fenomenólogo francés Maurice Merleau-Ponty: «en el gesto de la mano que se dirige a un objeto se encierra una referencia al objeto».

Una parte de las neuronas en F5 responden a estímulos visuales por lo que existe una fracción de estas neuronas que pueden llamarse neuronas visuo-motoras.

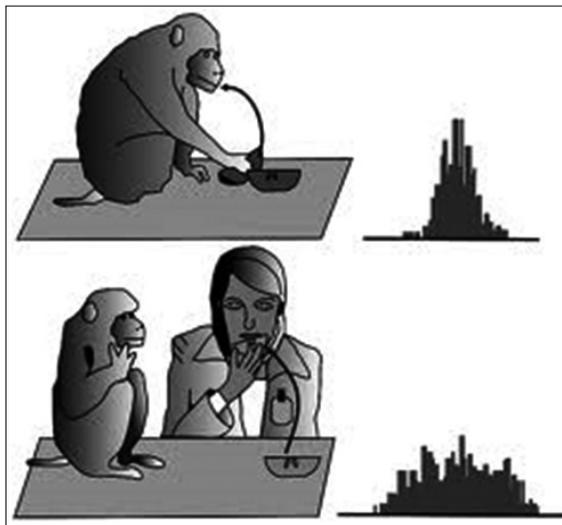
Analizando las propiedades de estas neuronas descubiertas por el grupo del neurocientífico de la Universidad de Parma Giacomo Rizzolatti (Diapositiva 3) se encontraron neuronas que se activaban durante la ejecución de movimientos específicos, como agarrar, sostener o manipular y que juegan un papel crucial en la transformación de las informaciones visuales en relación con un objeto en movimientos para interactuar con ese objeto. Como estas neuronas ya eran conocidas desde los años 30 del siglo pasado, se las llamaron 'neuronas canónicas'.

Y en los primeros años de la década de los 90 se descubrió accidentalmente que en la convexidad cortical de la zona F5 había neuronas que se activaban no sólo cuando el mono realizaba una acción determinada, como coger un alimento, sino también cuando observaba el mismo movimiento hecho por otra persona o congéne-



(DIAPOSITIVA 3)

re. A estas neuronas se las llamó neuronas espejo porque reflejan la acción de otros individuos en el cerebro (Diapositiva 4).



(DIAPOSITIVA 4)

Se puede, pues decir que las neuronas canónicas se activan al ver ciertos objetos capaces de ser cogidos, mientras que las neuronas espejo se activan al ver la acción de asir.

Si las neuronas canónicas responden a la presentación de comida o de objetos, las neuronas espejo no responden a esos estímulos, aunque desde el punto de vista motor sean parecidas, pero no lo son desde el punto de vista visual. Las neuronas espejo descargan asimismo independientemente de la distancia y localización espacial de los objetos o del acto observado por el animal.

En la región ventral de F5 se encuentran neuronas que responden a los movimientos de la boca, es decir, que si el experimentador se lleva la mano a la boca, el mono lo imita y realiza el mismo movimiento, si el experimentador proyecta hacia afuera el labio inferior, el mono también lo hace. A estas neuronas se les ha llamado neuronas comunicativas que responden a la visión de actos intransitivos (Diapositiva 5 y 6).

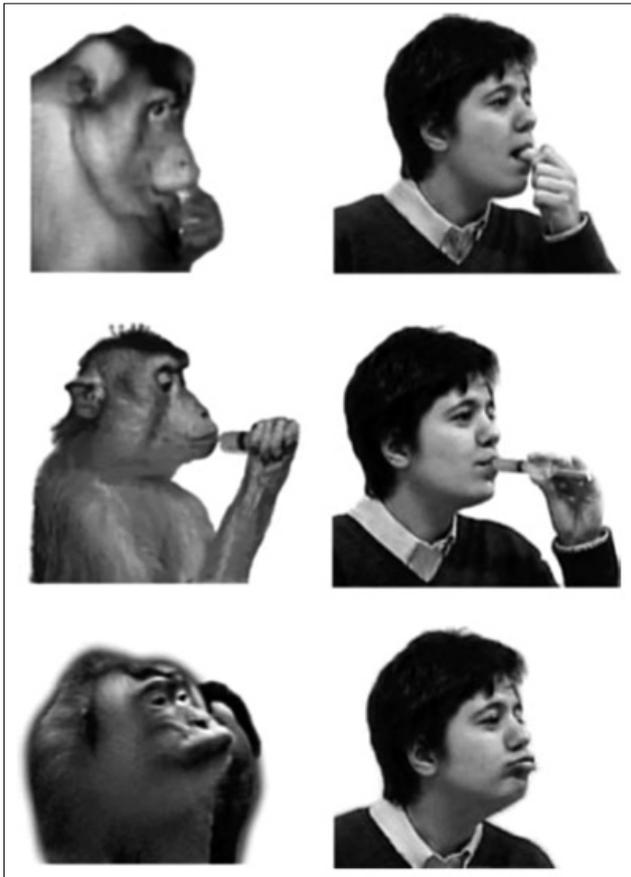
El 85 % de las neuronas espejo respondían a la visión de actos como coger comida con la boca, masticarla o chuparla, por lo que a estas neuronas se las llamó neuronas ingestivas.

Dentro del grupo de neuronas espejo, un 20 % del total de neuronas de la zona F5, hay unas neuronas bimodales, o sea audio-visuales, que se activan no sólo cuando el mono observa al experimentador realizando una acción que produce ruido, sino también cuando oye el ruido producido por dicha acción sin estar viéndola.

Hace varios años que se encontraron en la parte anterior del surco temporal superior del mono neuronas que responden selectivamente a la observación de movimientos del cuerpo realizados por otro individuo. Por tanto, estas neuronas se parecen a las neuronas espejo de F5, pero la diferencia es que las neuronas del surco temporal superior son puramente visuales y no motoras.

La pregunta que se plantea es cómo llega la información del surco temporal superior a F5, ya que esta zona no proyecta a la corteza pre-motora ventral. El área del surco temporal superior está estrechamente conectada con el lóbulo parietal, con su parte rostral, las zonas llamadas PF y PFG (Diapositiva 7). Así, estas áreas son consideradas como un puente entre el surco temporal superior y F5.

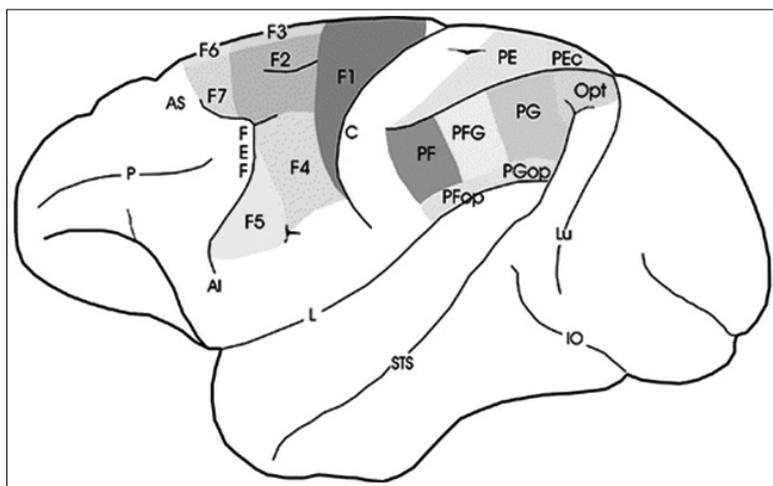
¿Cuás sería, pues, la función de las neuronas espejo? Parece claro que cuando estas neuronas se activan se genera una representación motora interna del acto que el animal observa, lo que haría posible aprender por imitación.



(DIAPOSITIVA 5)



(DIAPOSITIVA 6)



(DIAPOSITIVA 7)

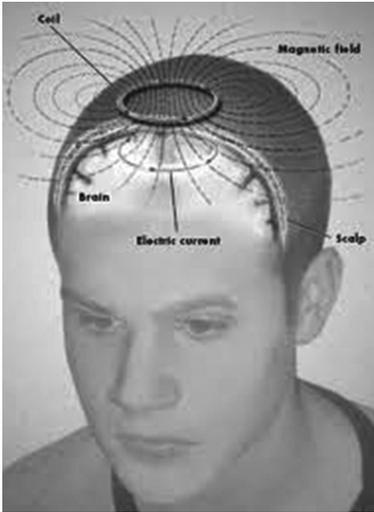
Pero para Rizzolatti la función de estas neuronas no se limita a comportamientos de carácter imitativo, sino que antes de ello estarían en función «del reconocimiento y de la comprensión del significado de los ‘eventos motores’, es decir, de los actos de los demás».

Hasta ahora hemos hablado del mono. Pero, ¿existen estas neuronas espejo también en el humano?

En el encefalograma se registra un ritmo parecido al ritmo alfa y llamado ritmo μ que se registra cuando los sistemas sensoriales, sobre todo el sistema visual, están inactivos. Si el sujeto abre los ojos, este ritmo desaparece; y también predomina cuando el sistema motor está en reposo; cualquier movimiento es suficiente para desincronizarlo.

En registros con magnetoencefalografía se ha podido constatar que este ritmo μ se desincroniza tanto durante la manipulación de un objeto como durante la observación de la misma tarea realizada por otra persona.

Pero la prueba más decisiva se ha obtenido con la técnica llamada estimulación magnética transcraneal (Diapositiva 8). Con este método no invasivo cuando se estimula la corteza motora se registran en los músculos contralaterales potenciales evocados motores. Estos potenciales se han podido registrar en los músculos de la mano y del brazo de sujetos a los que se les pidió que observaran a un experimentador mientras agarraba objetos con la mano.



(DIAPOSITIVA 8)

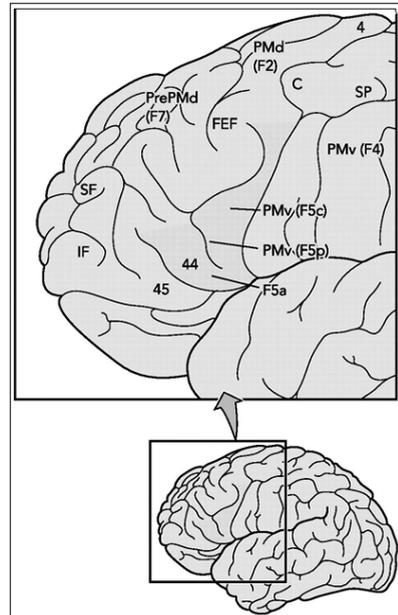
La diferencia con los resultados obtenidos en el mono es que las neuronas espejo del hombre están en condiciones de codificar tanto el objetivo del acto motor como los aspectos temporales de cada uno de los movimientos que lo componen.

Con la tomografía por emisión de positrones se ha podido ver las zonas que se activan durante la observación de acciones motoras realizadas con la mano. Estas zonas fueron: la porción rostral del lóbulo parietal inferior, el sector inferior del giro precentral y el sector posterior del giro frontal inferior (Diapositiva 9). Respecto a la zona parietal, se trata del área 40 de Brodmann, que correspondería a la zona que en el mono hemos visto como PF (Diapositiva 10).

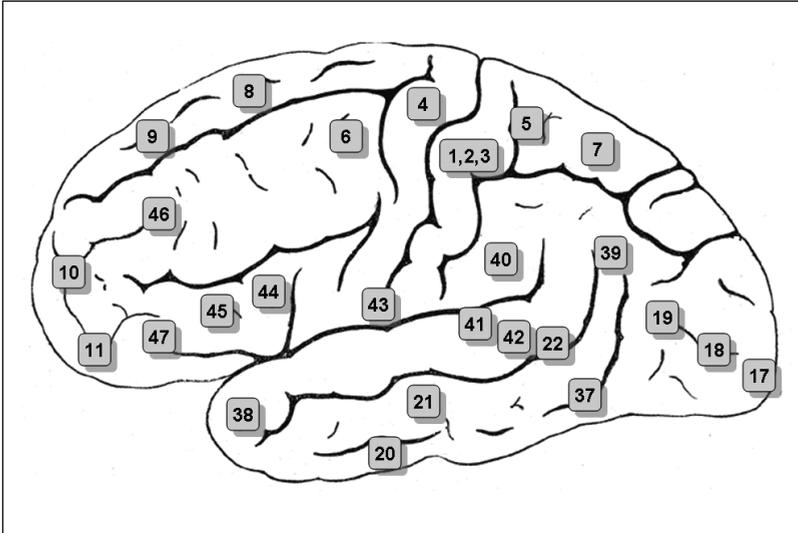
El sector posterior del giro frontal inferior corresponde a la zona 44 de Brodmann, es decir, a la parte posterior del área de Broca o del control motor del lenguaje, zona que sería la homóloga de la zona F5 en el mono.

Por todo esto, se ha concluido que estas regiones en el humano corresponderían a las encontradas en el mono, pero que son más amplias que en éste. Y respecto a su significación se supone que están vinculadas a la comprensión del significado de las acciones de los demás.

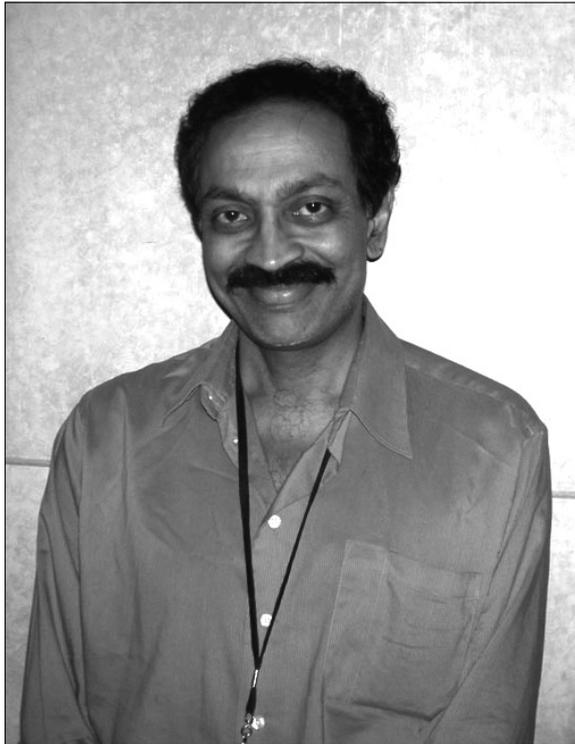
El neurólogo norteamericano de origen indio, Vilayanur Ramachandran (Diapositiva 11), a estas neuronas las ha llamado «neuronas de la empatía» porque también están implicadas en la comprensión de las emociones de los demás. Citando a



(DIAPOSITIVA 9)



(DIAPOSITIVA 10)



(DIAPOSITIVA 11)

Ramachandran textualmente: «Si la observación de una acción llevada a cabo por otro individuo activa las neuronas que permitirían al observador realizar la misma acción, estaríamos ante una suerte de 'lectura de la mente'».

Es evidente que las neuronas espejo responden a los gestos realizados por otros individuos estén realizados con las manos o con los músculos orofaciales. Si suponemos que el lenguaje de gestos ha sido el precursor del lenguaje hablado y que, además como sabemos, el lenguaje gestual está controlado por las mismas regiones cerebrales que el lenguaje hablado, se puede presumir que las neuronas espejo bien han podido ser precursoras de ese lenguaje, cuyas áreas motoras o de Broca se encuentran en las mismas regiones.

Curiosamente, las personas ciegas de nacimiento también gesticulan cuando hablan, aunque no han visto nunca gesticular a otras personas. Por eso, el Prof. McNeill de la Universidad de Chicago dice que los gestos y el lenguaje conforman un solo sistema.

La hipótesis, pues, que hoy se maneja es que las neuronas espejo han sido un componente clave en la capacidad humana de comunicación, primero con gestos y luego con el lenguaje hablado.

Si nos remontamos a nuestro pasado sobre la tierra, el uso de utensilios jugó un papel muy importante en el desarrollo de nuestra especie. Y la capacidad de imitación y emulación hizo posible que lo aprendido en esas técnicas de fabricación de utensilios se extendiese horizontalmente a todos aquellos que las imitaron. Lo mismo puede decirse del uso del fuego y, por supuesto, del lenguaje. Un 20% aproximadamente de las neuronas registradas por el Prof. Ferrari, de la Universidad de Parma, por ejemplo, respondía a la observación de acciones realizadas con herramientas. Esta extensión horizontal de determinadas costumbres se ha observado también en macacos. En Japón, en una de las islas unos macacos comenzaron a lavar batatas en el agua del mar para quitarles la arena, costumbre que se extendió a los macacos de todo el archipiélago.

Una de las posibilidades que hacen posible las neuronas espejo es lo que se ha llamado 'teoría de la mente', o sea la capacidad que tenemos los humanos, y probablemente otros animales cercanos a nosotros, en averiguar lo que otros sujetos están pensando o las intenciones que tienen, una facultad que adquiere, como se puede fácilmente comprender, una enorme importancia en la supervivencia. Comprendemos los estados mentales de otras personas simulándolos en nuestro cerebro.

Se trata también de la capacidad de colocarse en la piel del otro, de poder sentir lo que el otro siente; en suma, de la empatía. Precisamente un grupo de neuronas espejo responden a la expresión de las emociones de los congéneres, son capaces de 'reflejar' esas emociones.

Como dice el director de teatro y de cine inglés Peter Brook: «con el descubrimiento de las neuronas espejo la neurociencia ha empezado a comprender lo que el teatro había sabido desde siempre».

Hace ya tiempo que se ha especulado con el autismo y su origen cerebral y la hipótesis que hoy está aceptada es que son precisamente las neuronas espejo las que no funcionan adecuadamente en estos pacientes, por lo que son incapaces de experimentar la empatía que esas neuronas nos permiten a las personas normales. De ahí que los autistas, que no entienden las expresiones emocionales de otras personas, se retraigan y sufran de una falta casi absoluta de capacidad de comunicación.

Las neuronas espejo están sometidas a un control inhibitorio por parte de la corteza de lóbulo frontal. De ahí que lesiones en esa corteza produzca síntomas característicos como la conducta imitativa expresada drásticamente en el síntoma denominado 'ecopraxia', consistente en la tendencia compulsiva a imitar los gestos de los demás, imitaciones que se realizan como si fuesen reflejos de esos gestos ajenos. Esta inhibición parece proceder de regiones de la corteza premotora, especialmente de zonas anteriores a la corteza motora suplementaria.

Otro síntoma característico de esta desinhibición es la ecolalia, o sea la repetición involuntaria de palabras o frases que ha pronunciado otra persona, como si fuese un eco. Estos síntomas aparecen en el autismo y en algunos casos de esquizofrenia.

En resumen: se trata de un sistema que sin duda ha jugado un gran papel en la evolución de nuestro cerebro y nuestra conducta y que Ramachandran considera que ha sido la fuerza impulsora de 'un gran salto adelante' en la evolución humana por el papel que ha jugado en nuestra cultura y nuestra civilización.

El entusiasmo de Ramachandran por este hecho llega tan lejos que ha expresado que las neuronas espejo serían para la psicología como el ADN ha sido para la biología porque aporta un marco unificador y ayuda a explicar muchas de nuestras capacidades mentales que hasta el presente permanecían en el misterio y eran inaccesibles a los experimentos.

El Prof. de psiquiatría de la Universidad de California en Los Ángeles Marco Iacoboni argumenta que «mientras más sabemos de las neuronas espejo más nos damos cuenta de que no somos agentes racionales de libre actuación en este mundo. Las neuronas espejo del cerebro producen influencias imitativas automáticas de las que, por lo general, no somos conscientes y limitan nuestra autonomía por medio de potentes influencias sociales».

Con otras palabras: otro golpe bajo a nuestra impresión subjetiva de la existencia del libre albedrío.

Durante siglos hemos buscado el origen de nuestro sentimiento de compasión, la virtud suprema en el budismo, de nuestro altruismo como fuente de nuestro sentido moral. Precisamente, el primatólogo Frans de Waal considera la empatía de los primates no humanos uno de los sillares de la moralidad. Dice literalmente: «He dudado en llamar ‘seres morales’ a miembros de cualquier especie que no fuera la nuestra; sin embargo, también creo que muchos de los sentimientos y capacidades cognitivas que subyacen a la moralidad humana antedatan la aparición de nuestra especie en este planeta».

Esto significaría que la base no solo de la empatía, sino también de uno de los sillares de la moralidad está en el cerebro y son precisamente las neuronas espejo.

Muchas gracias.

INTERVENCIÓN DEL PROF. ANTONIO CAMPOS

En primer lugar quiero felicitar al Profesor Rubia por su excelente presentación y por traernos una vez más a esta Academia además de un tema de plena actualidad científica y médica, un tema para el análisis y la reflexión social.

Las neuronas espejo, como nos ha indicado en su exposición, desempeñan un importante papel en ámbitos vinculados con la empatía y la imitación y con todo lo que ello implica en la vida social, especialmente en lo relativo a la adquisición de hábitos y conductas. Mi pregunta va dirigida a conocer si se ha investigado el papel de las neuronas espejo en su relación con el cine, el arte del siglo xx, que ha puesto a disposición del ser humano, como nunca había ocurrido antes en la historia de la humanidad, un extraordinario caudal de imágenes, paisajes, situaciones y conductas susceptibles de influir en el futuro comportamiento y actitud del ser humano que

las observa. Recuerdo a este respecto que el director de cine americano George Stevens solía decir que el cine permite al niño imaginar lo que puede llegar a ser y hacer y al viejo lo que ya nunca podrá ser o hacer. Las neuronas espejo, cuyas complejas funciones hemos comprendido mejor tras escuchar la excelente intervención que nos ha brindado esta tarde, pueden tener, imagino, un papel importante en la respuesta del ser humano a esta múltiple aferencia que el mundo de los distintos medios audiovisuales, representa para el ser humano de nuestros días.

**LA CLASIFICACIÓN SEGMENTARIA
DE LAS CARDIOPATÍAS COMPLEJAS O CÓMO
LA EMBRIOLOGÍA SIMPLIFICÓ EL ESTUDIO
DE ESTAS CARDIOPATÍAS. LAS MORFOLOGÍAS
DE GRANDES ARTERIAS LADO A LADO**

***THE SEGMENTARY CLASSIFICATION OF COMPLEX
CONGENITAL HEART DISEASE OR HOW THE
EMBRYOLOGY SIMPLIFIED THE STUDY OF THESE
CARDIOPATHIES. THE MORPHOLOGY OF SIDE
BY SYDE GREAT ARTERIES***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

En los años 60-70 del siglo pasado se inició el estudio sistemático de las cardiopatías congénitas complejas. El grupo del Instituto Nacional de Cardiología de México de la Dra. de la Cruz, basó la sistematización del análisis segmentario de estas cardiopatías en el estudio experimental del desarrollo embriológico. Se pudieron incluir las excepciones a las formas complejas, añadiendo a la clasificación segmentaria, situs auricular, asa ventricular, pedículo de grandes arterias, el análisis del infundíbulo. En esta presentación se describe por primera vez como entidad diferenciada en el análisis segmentario las cardiopatías con grandes arterias lado a lado, como un grupo con un mecanismo de desarrollo diferente al de las transposiciones y grandes arterias normalmente relacionadas o cruzadas.

Abstract

In the 60-70 years of last century began the systematic study of complex congenital heart disease. The group of Dr. de la Cruz at the National Heart Institute of Mexico, based the segmental analysis of these heart in experimental study of embryological development. We could include exceptions to the

complex cardiopathies, adding to the segmental classification, atrial situs, ventricular loop pedicle of the great arteries, the infundibular analysis. This presentation describes for the first time as a separate entity in the segmental analysis cardiopathies with great arteries side by side as a group with a different developmental mechanism to transposition and normally related or crossed great arteries.

INTRODUCCIÓN

Entre el 7 y el 10 % de los nacidos vivos en series de población estudiadas antes de que estuviera aceptado el aborto preventivo en caso de enfermedad del feto, presentaban cardiopatías congénitas (CC). Hoy en nuestro medio, la incidencia ha disminuido. Sin embargo siguen siendo un problema cardiológico importante, porque la gran mayoría de los pacientes portadores de CC alcanzan hoy la edad adulta, aumentando de forma notable la prevalencia de las mismas y presentando un problema de manejo terapéutico para los cardiólogos acostumbrados a manejar las cardiopatías más prevalentes en el adulto, isquémica, insuficiencia cardíaca, valvulares o arritmias y poco acostumbrados a manejar los conceptos que permiten entender las CC complejas.

El diagnóstico de las CC comprende una serie de pasos en el estudio clínico que permite una rápida clasificación. La presencia de cianosis o de datos de insuficiencia cardíaca es indicativa de un mayor grado de severidad y complejidad de la cardiopatía. También se identifica con facilidad un soplo que permite el diagnóstico en tiempos muy tempranos de la vida. Cuanto más severa y compleja es la cardiopatía, mayor es la precocidad en sus manifestaciones y mayor la mortalidad en su evolución natural.

Sin embargo la mayor parte de las CC no presentan cianosis y tampoco signos o criterios de insuficiencia cardíaca. Son los pacientes portadores de un defecto en la septación interventricular o interauricular o en los que persiste abierto después de unas semanas el conducto arterioso. Forman el grupo de CC con hiperaflujo pulmonar y sin cianosis. Si se manejan bien y se impide el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar reactiva, la temida reacción de Eisenmenger, llegarán fácilmente y con excelente calidad y expectativa de vida normal a la edad adulta.

Otras patologías como los drenajes anómalos parciales de venas pulmonares en aurícula derecha, la coartación de aorta, o la aorta

bivalva, son también patologías que tienen una incidencia significativa, con buen pronóstico.

La estenosis pulmonar es la siguiente cardiopatía congénita en frecuencia, y puede presentarse aislada de grado ligero o moderado o asociada a defectos de septación ventricular o auricular. En esta situación se acompaña de cianosis. Es la CC con nombre propio por antonomasia y la más frecuente de las cianóticas, la Tetralogía de Fallot (TF), estenosis pulmonar, cabalgamiento aórtico, comunicación interventricular e hipertrofia ventricular derecha. Representa al grupo de enfermedades con cianosis e isquemia pulmonar. Su manejo terapéutico está bien establecido. La historia de la cirugía del Fallot es la historia de la cirugía de las CC, única forma de abordar el tratamiento de las cardiopatía complejas, desde las fístulas paliativas en los primeros momentos del diagnóstico, hasta la actualidad de la cirugía con reparación completa precoz.

La transposición de las grandes arterias. La cardiopatía compleja más sencilla.

Cuando aparece cianosis o insuficiencia cardíaca de forma aislada o ambas combinadas el diagnóstico puede seguir complicándose. La transposición de las grandes arterias (TGA) con comunicación interventricular, comunicación interauricular amplia, y o persistencia del conducto arterioso con alto flujo, sin estenosis pulmonar, representa el modelo de CC cianóticas con hiperaflujo pulmonar, casi siempre manifestando además de la cianosis signos de insuficiencia cardíaca congestiva. La complejidad de esta cardiopatía es ya mayor, implica que las grandes arterias tienen una salida equivocada de los respectivos ventrículos. La aorta emerge del ventrículo derecho y la pulmonar del izquierdo. Aún así, la forma más común es de relativo fácil diagnóstico, y su manejo quirúrgico, también desde las fases más tempranas de la vida permiten hoy la reparación de la anatomía realizando la operación de Adib Jatene o switch arterial (1). Se considera que esta operación marcó un cambio decisivo en el tratamiento quirúrgico de estas complejas anomalías iniciando una nueva era para las mismas.

Bases para la comprensión de las cardiopatías complejas y la clasificación segmentaria

La comprensión del fenómeno que conduce a la malformación de la TGA se basa en el conocimiento del desarrollo embriológico del corazón. Pero esta es una de las anomalías más sencillas de entender. Cuando se combinan anomalías en la septación, salida de las grandes arterias o posición de las distintas partes del corazón espacialmente y unas frente a otras, el diagnóstico y la descripción se complican enormemente.

Este problema es el que enfrentaron unos pocos grupos de investigación en los años 60 y 70: Richard Van Pragh y Lodewyk H.S. Van Mierop en EEUU, María Victoria de la Cruz en el Instituto Nacional de Cardiología de México, Robert H Anderson en el Brompton Hospital de Londres y en nuestro país, Manuel Quero Jiménez.

El estudio de la embriología comparada del desarrollo del pollo, de ratones con cepas que mantenían alteraciones en la simetría corporal y desarrollaban complejas cardiopatías (2) y las colecciones de embriones humanos como la del Profesor Jiménez Collado (3) permiten entender los diferentes pasos en el desarrollo normal y también los cambios que acontecen y permiten explicar las cardiopatías complejas.

Actualmente se prescinde de la comprensión de la embriología como se prescinde de las bases del electrocardiograma para realizar la interpretación de determinados patrones electrocardiográficos. Hoy con la ayuda de las técnicas de imagen se recurre al diagnóstico anatómico de la anomalía congénita estudiada, describiendo los tres segmentos en los que se divide el estudio de las cardiopatías desde los primeros estudios que señalamos, el segmento auricular, el segmento ventricular y el segmento arterial. Su posición espacial, la CONEXIÓN entre ellos y las anomalías asociadas que permitan explicar la clínica y proponer el tratamiento quirúrgico, y esto se hace para las cardiopatías sencillas como las señaladas, una comunicación interauricular o interventricular en un corazón con el resto de estructuras normales o en una cardiopatía en la que las conexiones entre los segmentos y la situación espacial de los mismos, junto con otras múltiples anomalías asociadas produzcan una cardiopatía en extremo compleja. El siguiente paso es interpretar con seguridad lo que muestra la cardiopatía, más que lo que se quiere ver. No es lo mismo hacer una descripción estadística de múltiples cardiopatías

complejas, sean estas vistas en un estudio experimental o de múltiples piezas anatómicas o descriptivas de cualquier técnica de imagen, que mostrar la anatomía real de cada una para que otros puedan coincidir o discrepar en la interpretación de la misma.

El desarrollo embriológico del corazón

Entender como se desarrolla el corazón es fundamental para entender la clasificación segmentaria de las CC. En los primeros estadios del desarrollo embrionario, cuando el embrión mide entre 2 y 5 mm, se han desarrollado los dos primordios cardíacos a ambos lados de la línea media que posteriormente se fusionan y más tarde se pliegan formando el tubo recto, del que tras sucesivas flexiones y torsiones se forma el asa Bulbo Ventricular (asa BV) que, se conecta en la parte caudal posterior a las aurículas primitivas, y en la parte cefálica al tronco cono que conecta con los arcos aórticos cuarto y sexto que dan origen respectivamente al cayado de aorta y ramas de arteria pulmonar. De esta forma el corazón completará su desarrollo.

En este origen embrionario la porción más caudal, las aurículas tienen un origen independiente de cada uno de los lados del embrión, la derecha del lado derecho, y la izquierda del lado izquierdo, y así permanecen hasta el completo desarrollo. El asa BV tiene origen embrionario de ambos primordios, derecho e izquierdo, y su fusión da origen al ventrículo primitivo, futuro ventrículo izquierdo, que se conecta a las aurículas primitivas. También a través del foramen bulbo ventricular se conecta con la parte más cefálica en este tubo recto, que se denomina bulbus cordis también con origen de ambos lados embrionarios, que dará origen al futuro ventrículo derecho y del mismo emerge el tronco cono, de cuya división por las crestas tronco conales se origina la partición en la aorta y pulmonar (figura 1).

Cuando se analiza el corazón desarrollado se hace pues refiriéndose a estos tres segmentos, las aurículas, los ventrículos y las grandes arterias o pedículo arterial.

Situs visceral y situs atrial

La posición de una víscera en el espacio anatómico viene definida por su origen embrionario. Las que tienen un origen en la



FIGURA 1: Desarrollo embrionario del corazón, desde tubo recto, formación, flexión y torsión del asa ventricular, hasta formar el corazón desarrollado.

mitad derecha se expresan en esta parte del cuerpo adulto y son así características de esta localización. Esperamos que el hígado se encuentre a la derecha normalmente, y el pulmón trilobulado sea también derecho, mientras que el bazo, que se origina del mesogastrio dorsal izquierdo se origina a la izquierda. A esa posición normal de las vísceras en el espacio en relación al plano sagital, se les denomina SITUS. El corazón tiene siempre un situs que viene determinado por la única parte con origen embrionario independiente, derecho o izquierdo, las aurículas. Cuando la aurícula derecha se encuentra a la derecha y la izquierda a la izquierda el situs es SOLITUS (S) o posición normal. Existe la posibilidad de que las aurículas tengan una posición en espejo, la derecha (o anatómicamente derecha) a la izquierda y la (anatómicamente) izquierda a la derecha o Situs INVERSUS (I). Hay dos posibilidades más. Que embriológicamente se duplique una mitad del organismo, bien la izquierda o la derecha. A esa situación se denomina Heterotaxia o Situs Ambiguo o Isomerismo. La duplicidad del lado izquierdo, con ambas aurículas anatómicamente izquierdas, se acompaña de poliesplenía, mientras que cuando se duplica el lado derecho, las aurículas son ambas aurículas derechas, se acompaña de aesplenía. Esta última situación de acompaña de mayores anomalías sistémicas y mayor complejidad de las cardiopatías (figura 2).

Anatómicamente las aurículas tienen una morfología que distingue una de otra. La aurícula derecha exteriormente es piramidal con una orejuela poco prominente. Interiormente se caracteriza por la presencia de los músculos pectíneos que terminan en la crista terminalis que le separa de la porción lisa auricular. El tabique interauricular por el lado derecho dibuja la fosa oval con el fondo de la fosa

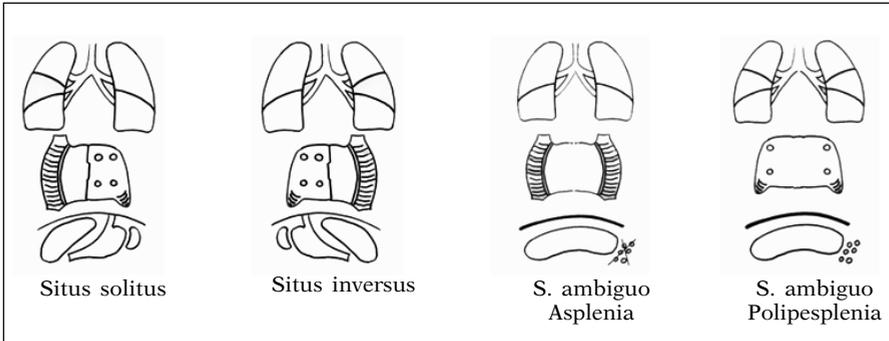


FIGURA 2.

oval, el septum secundum. La aurícula izquierda tiene exteriormente una orejuela más prominente y digitiforme que la derecha, y la parte muscular solo se limita al interior de la orejuela. El septo interauricular es liso. La desembocadura venosa y el aspecto de las válvulas aurículo ventriculares no es característico de la anatomía auricular, pues el drenaje venoso puede estar alterado, lo mismo que la válvula aurículo ventricular, que depende del ventrículo y no de la aurícula.

Posición de los ventrículos. El asa Bulbo Ventricular

El segundo segmento, los ventrículos, adquieren su posición espacial por la torsión del asa BV. Cuando el asa se torsiona a la derecha, el ventrículo anatómicamente derecho tiene una posición anterior y a la derecha del ventrículo izquierdo, este Asa se denomina D (D), que es la posición o asa normal. Pero puede torsionarse a la izquierda, con lo que el ventrículo derecho tiene una posición anterior y a la izquierda del ventrículo anatómicamente izquierdo (Asa L). La anatomía de cada ventrículo es diferente. El Ventrículo Izquierdo, es cónico con dos paredes, la septal predominantemente lisa, y finamente trabeculada en la parte apical. La lateral con mayor trabeculación. Los músculos papilares anterior y posterior se sitúan en la confluencia de ambas caras ventriculares. La válvula mitral es bivalva con cuerdas tendíneas de ambos músculos papilares anclando cada mitad anterior y posterior respectivamente de ambas valvas. El ventrículo derecho, tiene tres caras, es más trabeculado, con una

cámara de entrada separada de la cámara de salida por un anillo muscular formado por el músculo papilar septal, del que parte una trabécula septo marginal que separa la porción de entrada de la de salida del septo IV. Se continúa con la cresta supraventricular que separa la salida de la pulmonar anterior del ventrículo derecho, de la aorta posterior. La cresta desciende hasta el músculo papilar anterior y entre ambos músculos papilares salta la banda moderadora.

PEDÍCULOS ARTERIALES

Grandes arterias cruzadas o normalmente relacionadas

El tercer segmento es el arterial y depende de la división del tronco cono por las crestas tronco conales. Cuando las crestas durante el desarrollo embriológico dan un giro de 180°, las arterias se posicionan en el espacio normalmente, con la pulmonar emergiendo por delante de la aorta y dirigiéndose hacia arriba, atrás y a la izquierda de la aorta, o lo que es lo mismo, la aorta emerge por detrás y a la derecha de la pulmonar, asciende a la derecha de esta, y el cayado se proyecta por encima de la bifurcación pulmonar hacia atrás y a la izquierda para iniciar la aorta descendente. Esta posición es normal o D (la aorta a la derecha). Estas arterias normalmente relacionadas o grandes arterias cruzadas, pueden también tener una imagen en espejo, es decir, el tronco de la aorta ascendente a la izquierda de la pulmonar o posición L. Depende de la orientación de las crestas troncoconales en espejo a las de la posición D.

Transposición de las grandes arterias

El segmento arterial puede tener tres variaciones más. Las arterias emergen de forma completamente contraria a la normal. Con la aorta anterior a la pulmonar. Normalmente es debido a que las crestas tronco conales no giraron y el cono anterior, se conecta con el cuarto arco aórtico que da origen al cayado de la aorta. El cono posterior se conectará con el sexto arco o bifurcación de la arteria pulmonar, con lo que dará origen a la pulmonar. Esta situación es la transposición de las grandes arterias. También hay dos posiciones posibles, con la aorta a la derecha o D transposición y aorta a la izquierda o L transposición.

Grandes arterias lado a lado

Un tercer tipo de salida arterial puede ser intermedio entre las dos anteriores, las grandes arterias cruzadas y la transposición. El giro que dan las crestas tronco conales es incompleto, no alcanzan los 180° ni se quedan rectas. Con ello las arterias se sitúan lado a lado. La cresta supraventricularis, que es la estructura muscular que separa la salida del ventrículo derecho de la del ventrículo izquierdo, y que es patente en la región subpulmonar del tabique interventricular desde el corazón derecho normal, se coloca en esta anomalía en una disposición sagital respecto al plano frontal, entre la salida pulmonar y la aorta. Si la aorta se sitúa a la derecha la situación es D lado a lado. Y si la aorta se sitúa a la izquierda de la pulmonar entonces es una L-Lado a Lado.

Tronco común

El cuarto tipo de pedículo arterial no tiene desarrollo de crestas tronco conales. La circulación pulmonar, la circulación sistémica y las arterias coronarias salen de una única arteria del corazón. Este tipo arterial es el tronco común. La clasificación más aceptada clasifica cuatro tipos de troncos comunes, dos con alto y dos con bajo flujo pulmonar.

Relación y conexión aurículo ventricular

El siguiente paso en la descripción es el establecimiento de la relación y posteriormente la conexión de las aurículas, el situs, con el asa BV o posición de los ventrículos. Para un situs solitus, normalmente el asa BV es D; el ventrículo derecho tiene una relación concordante con la aurícula derecha, y la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo. Esta forma de relación se denomina concordante o concordancia aurículo ventricular (SD). El situs solitus con un asa BV izquierda, coloca la relación de la aurícula derecha con el ventrículo izquierdo y la de la aurícula izquierda con el ventrículo derecho, esta relación es una discordancia aurículo ventricular en situs solitus (SL). En caso de situs inversus la concordancia aurículo ventricular se corresponde a un asa BV izquierda (IL) y es discordante cuando el asa BV es derecha (ID). En caso de isomerismos

se describe si este cursa con polipesplenia o aesplenia y si el asa es derecha o izquierda. La conexión obliga a describir si la aurícula conecta con el ventrículo correspondiente, por lo que es difícil poder hablar de conexión aurículo ventricular concordante o discordante, cuando una de las dos aurículas no tiene esta conexión por existir una atresia de la válvula aurículo ventricular o una doble entrada del ventrículo, como en el ventrículo único.

Conexión y relación ventrículo arterial

Una vez establecido el asa BV, se establece la CONEXIÓN y la RELACIÓN ventrículo arterial. La CONEXIÓN ventrículo arterial es concordante cuando la pulmonar emerge del VD y la Aorta del derecho. La CONEXIÓN ventrículo arterial es discordante, cuando la aorta emerge del ventrículo derecho y la pulmonar del izquierdo (situación de transposición y también de arterias lado a lado). Pero para que esto ocurra cada arteria debe emerger de su correspondiente ventrículo, pues se dan casos complejos en los que ambas arterias emergen, principalmente del ventrículo derecho, y presentan sin embargo cualquiera de las tres morfologías más la cuarta, el tronco común. Para que consideremos que ambas arterias emergen del mismo ventrículo una arteria completamente y al menos del 50% del diámetro de la otra emergen de la misma cavidad, cabalgando sobre el tabique. Otras veces la CONEXIÓN no se establece porque existe atresia de alguna de las dos arterias.

La CONEXIÓN ventrículo arterial puede ser por tanto concordante o discordante pero en estas situaciones y para los tres pedículos con doble arteria puede existir una RELACIÓN ventrículo arterial concordante o discordante.

La RELACIÓN ventrículo arterial es concordante, cuando para una asa BV D (derecha), la aorta ascendente se sitúa a la derecha de la arteria pulmonar y para una asa BV L (izquierda), la aorta ascendente se sitúa a la izquierda de la arteria pulmonar.

La RELACIÓN ventrículo arterial es discordante en cualquiera de los tres pedículos arteriales con doble arteria: cruzadas, transposición o grandes arterias lado a lado, independientemente de su CONEXIÓN concordante o discordante cuando en presencia de un asa BV derecha, el pedículo tiene una relación ventrículo arterial con orientación del pedículo en L (izquierda), es decir con Aorta ascendien-

do a la izquierda de la pulmonar. En el caso del asa BV izquierda, la RELACIÓN ventriculo arterial es discordante cuando el pedículo arterial está en orientación D, con la aorta ascendente situada a la derecha del tronco de la arteria pulmonar.

Actualmente esta clasificación segmentaria puede realizarse fácilmente gracias a las magníficas técnicas de imagen como la RMN o el ECO tridimensional (4). Pero en el inicio de los estudios de esta sistematización el grupo de la Dra. De la Cruz realizó en primer lugar la sistematización (5) en los casos en los que el pedículo arterial es concordante con el asa BV. Cuando hicimos nuestras aportaciones al esclarecimiento de las relaciones arterio ventriculares discordantes que acabamos de señalar (6), la clave de la diferenciación de las mismas a la hora de separarlas del grupo en los que la RELACIÓN era concordante, fue la dirección de los infundíbulos. Hasta entonces había sido una parte de la anatomía de estas cardiopatías en las que no se había hecho énfasis a la hora de clasificarlas. Incluso, en la clasificación segmentaria simplificada que estamos comentando, señalamos la situación de las aurículas, el asa bulbo ventricular derecha o izquierda, y el tipo de pedículo y su conexión. Esto es así en la mayoría de las situaciones, pero son las excepciones las que precisan y pueden ser clasificadas. Esto es lo que hicimos el grupo de la Dra de la Cruz cuando realizamos la sistematización para el diagnóstico de las relaciones arterio ventriculares discordantes.

Dirección y conexión infundíbulo arterial

Los infundíbulos son la parte de los ventrículos cuya anatomía es característica y única para cada una de las posibles conexiones en grandes arterias cruzadas, en transposición y en grandes arterias lado a lado. Y son imágenes en espejo para las situaciones de los tres pedículos para una cada una de ambas asas BV. A su vez son diferentes en las situaciones de relaciones arterio ventriculares concordantes y discordantes en los tres tipos de pedículos. Aún más, el grupo de grandes arterias lado a lado presentan más características anatómicas en este aspecto entre sí, que las afinidades que puedan tener con otras clasificaciones en las que las grandes arterias lado a lado se incluyen en las transposiciones de las grandes arterias, o en las malposiciones anatómicamente corregidas. Para nosotros lo que unía este

grupo era la disposición arterial y el modo de conexión singular a través de los infundíbulos. Posiblemente podría haber todavía algún grupo intermedio de arterias entre arterias cruzadas y lado a lado, como en los casos descritos por Van Praagh, de transposición con aorta posterior, pero no se describe con claridad la dirección de los infundíbulos como nosotros proponíamos y propongo (7).

Conexión y relación arterio ventricular en grandes arterias cruzadas o normalmente relacionadas

En las grandes arterias cruzadas con asa BV D (derecha), o CONEXIÓN arterio ventricular CONCORDANTE con RELACIÓN arterio ventricular también CONCORDANTE, el infundíbulo del ventrículo derecho, muscular, se dirige en el plano frontal, en el asa BV D de abajo arriba, derecha izquierda y delante hacia atrás continuándose con la dirección espacial de la arteria pulmonar. El infundíbulo del ventrículo izquierdo se dirige, de abajo arriba, de atrás adelante, y de izquierda a derecha, entre el septo interventricular izquierdo liso y el velo anterior de la válvula mitral. En el plano lateral, la pulmonar se dirige de delante hacia atrás y la aorta de atrás hacia delante. Ambos infundíbulos se cruzan tanto en el plano frontal como en el plano lateral (figura 3). Para el Asa BV L, con el mismo tipo de CONEXIÓN y concordancia arterio ventricular, la imagen de la dirección del infundíbulo es en espejo a la descrita anteriormente en el plano frontal, e idéntica en el plano lateral (figura 4).

Las grandes arterias cruzadas por tanto con CONEXIÓN CONCORDANTE, tienen una RELACION DISCORDANTE arterio ventricular cuando, como señalábamos entonces, una arteria pulmonar anterior que se dirige de derecha a izquierda, emerge de un infundíbulo anterior, que está situado a la izquierda. Mientras que si la arteria pulmonar está dirigida de izquierda a derecha, emerge de un infundíbulo situado a la izquierda, por lo que la dirección del infundíbulo no es igual a la de la arteria, como ocurría en la situación de concordancia. Así, la pulmonar que se dirige de derecha a izquierda en el plano frontal emerge de un infundíbulo que se dirige de izquierda a derecha. La aorta emerge por detrás de la arteria pulmonar del infundíbulo situado en el plano frontal en el mismo lado que el lugar que ocupa la aorta en relación a la pulmonar, comportándose la salida del ventrículo posterior como ocurre con el de la pulmonar,

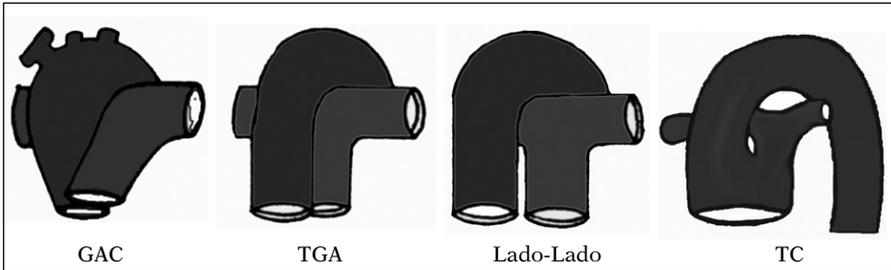


FIGURA 3: Cuatro tipos de Pedículos Arteriales: Grandes arterias cruzadas (GAC), Transposición de las Grandes arterias (TGA), Grandes arterias lado a lado, y Tronco Común (TC). Los pedículos arteriales pueden estar con Ao a la derecha (D) (como en la imagen) o Ao a la izquierda (L).

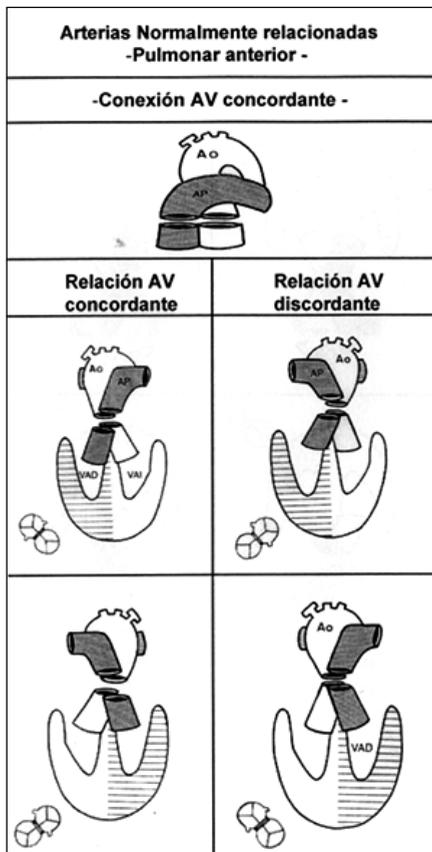


FIGURA 4: Grandes arterias cruzadas. Conexión Ventriculo arterial concordante, con relación Ventriculo arterial concordante (aorta ascendente en la misma situación espacial que el Ventriculo derecho) y discordante (aorta ascendente en el lado opuesto al ventriculo derecho).

pero con direcciones opuestas. En el plano antero posterior, la pulmonar y su infundíbulo emergen anteriores a la aorta y el suyo.

Conexión y relación arterio ventricular en grandes arterias en transposición o con conexión arterio ventricular discordante

En las grandes arterias en transposición, o CONEXIÓN arterio ventricular DISCORDANTE, cuanto tienen una RELACIÓN arterio ventricular CONCORDANTE, la aorta emerge del infundíbulo anterior que corresponde al ventrículo anatómicamente derecho y la pulmonar del infundíbulo posterior correspondiente al ventrículo anatómicamente izquierdo. En el plano lateral la aorta y su infundíbulo emergen por delante de la pulmonar. La aorta ascendente y su infundíbulo tienen una dirección paralela en el plano frontal a la de la arteria pulmonar y el suyo, estando la aorta y su infundíbulo a la derecha de la pulmonar cuando acompaña al asa BV derecha, y se encuentra a la izquierda de la pulmonar cuando acompaña al asa BV izquierda (figura 5).

Las grandes arterias en transposición o con CONEXIÓN arterio ventricular DISCORDANTE tienen una RELACIÓN DISCORDANTE cuando para una asa BV a la derecha la aorta anterior se sitúa a la izquierda y la pulmonar posterior a la izquierda en el plano frontal. Es también discordante cuando en un asa BV a la izquierda la aorta se sitúa a la derecha de la pulmonar en el plano frontal. En el plano lateral la aorta y su infundíbulo siempre son anteriores y paralelos respecto a la arteria pulmonar y su infundíbulo. En el plano frontal la aorta emerge de un infundíbulo situado en el lado espacial opuesto. En el asa BV derecho, el infundíbulo en el plano frontal se dirige de abajo arriba y de derecha a izquierda y se conecta con la aorta que tiene esa dirección y se coloca y cruza (por delante) a la izquierda de la arteria pulmonar. En el asa BV izquierdo, el infundíbulo en el plano frontal se dirige de abajo arriba y de izquierda a derecha y se conecta con la aorta que tiene esa dirección y se coloca y cruza (por delante) a la derecha de la arteria pulmonar (8).

Conexión y relación arterio ventricular en grandes arterias lado a lado

Las grandes arterias lado a lado ejemplifican dos tipos de conexiones arterio ventriculares diferentes para el mismo tipo de asa

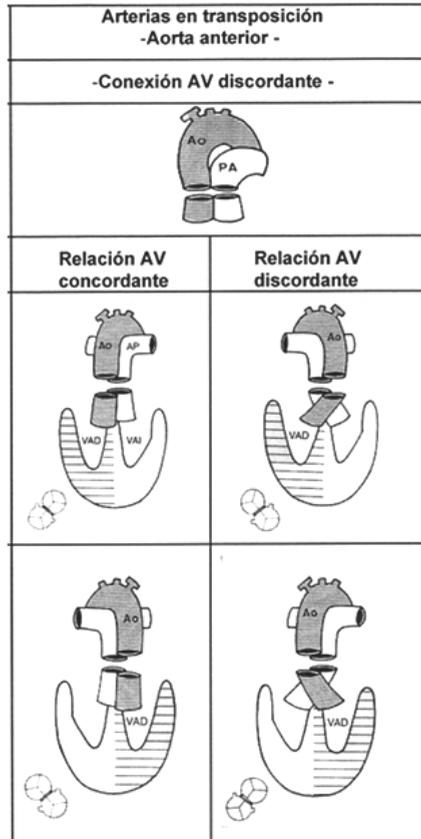


FIGURA 5: Transposición de las grandes arterias. Conexión Ventrículo arterial discordante, con relación Ventrículo arterial concordante (aorta ascendente en la misma situación espacial que el Ventrículo derecho) y discordante (aorta ascendente en el lado opuesto al ventrículo derecho).

BV. En la primera la aorta emerge del ventrículo derecho a la derecha de la arteria pulmonar que emerge cabalgando sobre una comunicación interventricular anterior, es la denominada anomalía de Taussig Bing (Con un asa BV derecha, pero podría darse en un asa BV a la izquierda) esta anomalía necesariamente es cianótica y compleja. La mayor parte de los casos que se describen en doble salida de ventrículo derecho pueden tener esta morfología, con ambas arterias lado a lado a nivel de su plano valvular, en el mismo plano frontal y horizontal, con dos conos musculares, separados por el septum —crista supraventricularis— orientado en posición sagital. El

como muscular subaórtico produce discontinuidad fibrosa mitro aórtica (9) (figura 6).

La otra anomalía en la que la aorta y la pulmonar emergen al mismo nivel en el plano frontal es la denominada transposición anatómicamente corregida de las grandes arterias. En esta anomalía la aorta emerge del ventrículo izquierdo, con un infundíbulo muscular que se dirige adelante, y se coloca paralela a la arteria

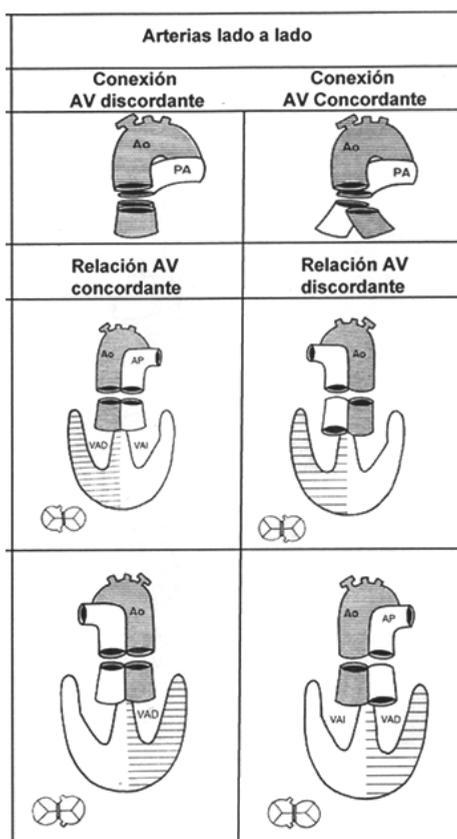


FIGURA 6: Grandes arterias lado a lado. Conexión Ventriculo arterial concordante tienen relación Ventriculo arterial discordante (aorta emerge del ventrículo izquierdo, pero se sitúa en el lado opuesto al ventrículo derecho. malposición anatómicamente corregida de las grandes arterias). Conexión ventriculo arterial discordante, tiene relación ventriculo arterial concordante. La aorta que emerge del ventrículo derecho, se sitúa en el lado espacial de este ventrículo (Anomalía de Taussig Bing, o doble salida con comunicación interventricular subpulmonar).

pulmonar que emerge del ventrículo derecho. Ambas están situadas al mismo nivel en el plano frontal y su fisiología es normal. En esta situación la válvula aórtica pierde la continuidad fibrosa con la valva anterior de la mitral, al interponerse el infundíbulo o cono muscular. Dos de los casos diagnosticados recientemente como discordancia aurículo ventricular con concordancia ventriculo arterial (10), con malposición anatómicamente corregida, en situs solitus y situs inversus, presentan esta situación, que nosotros describimos como arterias lado a lado, con conexión arterio ventricular concordante, y relación ventriculo arterial discordante.

En la clasificación segmentaria estas dos anomalías deberían clasificarse, la primera el Taussig Bing, como una discordancia ventrículo arterial o una transposición, o doble salida del ventrículo derecho. La otra la transposición anatómicamente corregida, como una concordancia ventriculo arterial.

En nuestra aproximación, el mecanismo que ha llevado a ambas arterias a una posición paralela en el plano frontal ha podido ser, como señalaba anteriormente, el giro parcial de las crestas troncoconales, que deja la crista supraventricularis en posición sagital. En este tipo de disposición de grandes arterias lado a lado, puede existir pues CONEXIÓN ventrículo arterial discordante y CONEXIÓN ventrículo arterial concordante. Aunque cuando exista doble cámara de salida, al no estar alineadas con el septo IV ambos tractos de salida, no se pueda hablar de conexión real, sino de la que para la disposición típica del pedículo arterial debería haber presentado.

Grandes arterias lado a lado con Conexión ventriculo arterial discordante y relación arterio ventricular concordante

Cuando las grandes arterias lado a lado tienen CONEXIÓN ventriculo arterial discordante, la RELACION ventriculo arterial es concordante. Es decir, para una asa BV derecha, la aorta que emerge del VD (CONEXIÓN ventriculo arterial discordante) está colocada a la derecha de la arteria pulmonar (posición espacial «correcta» o pedículo en D) (Taussig Bing).

En estos casos de grandes arterias lado a lado con CONEXIÓN ventrículo arterial discordante y RELACIÓN ventrículo arterial concordante, para un asa BV D, la aorta emerge de un infundíbulo anterior y a la derecha del pulmonar. Ambos infundíbulos son pa-

ralelos en el plano frontal En el plano lateral la aorta y su infundíbulo emergen ascendiendo perpendicular al plano valvular horizontal. La pulmonar y su infundíbulo tienen en el plano frontal una dirección paralela y a la izquierda de la de la aorta y el suyo. En el plano lateral, el infundíbulo de la arteria pulmonar corresponde al ventrículo izquierdo, es un cono muscular que se dirige oblicuamente de atrás adelante y de abajo arriba hasta alcanzar el plano valvular.

Con grandes arterias lado a lado con CONEXIÓN ventrículo arterial discordante y RELACIÓN ventrículo arterial concordante, para un asa BV izquierda, la imagen de la salida ventricular es especular respecto a la descrita para el asa BV D. La aorta se sitúa a la izquierda de la arteria pulmonar. La pulmonar emergiendo en caso de ortoposición desde el ventrículo izquierdo, lo hace a través de un infundíbulo que se dirige oblicuamente de atrás adelante y de abajo arriba hasta alcanzar el plano valvular. Aunque las arterias se disponen lado a lado la fisiología que pueden tener en este caso es el de una transposición (figura 6).

Grandes arterias lado a lado con Conexión ventrículo arterial concordante y relación arterio ventricular discordante

Cuando las grandes arterias lado a lado tienen CONEXIÓN ventrículo arterial concordante, la RELACION ventrículo arterial es discordante. Es decir, para una asa BV derecha, la aorta que emerge del Ventrículo Izquierdo (CONEXIÓN ventrículo arterial concordante) está colocada a la izquierda de la arteria pulmonar (posición espacial «incorrecta» o pedículo en L). Para una asa BV izquierda (L) la aorta colocada a la derecha de la arteria pulmonar en plano frontal (posición D), conexión concordante, relación discordante. En el plano frontal, en ambas situaciones los infundíbulos y las grandes arterias ascienden paralelas y separadas a nivel del plano valvular por la cresta supraventricular en posición sagital. En el plano lateral, el cono o infundíbulo de la arteria pulmonar asciende verticalmente, mientras que el infundíbulo de la aorta emerge en caso de ortoposición desde el ventrículo izquierdo a través de un infundíbulo que se dirige oblicuamente de atrás adelante y de abajo arriba hasta alcanzar el plano valvular. Situación característica de la malposición anatómicamente corregida, que si es solo por esta característica tiene una fisiología normal (figura 6).

Posición de los pedículos arteriales en relación a la salida ventricular

Cualquiera de los cuatro pedículos arteriales pueden emerger de los ventrículos en posición de ortoposición, como en un corazón normal, cada arteria de su correspondiente ventrículo. Dextro posición, desde el ventrículo situado a la derecha, como doble cámara de salida de dicho ventrículo o Levo posición si ambas arterias emergen del ventrículo situado a la izquierda.

Posición de la punta cardíaca

Además independiente del situs y el tipo de asa BV, normalmente la punta del corazón tiene una orientación. En el corazón normal, SDD, hacia la izquierda. Pero en situs solitus y con el mismo tipo de asa BV podría tener la punta hacia la derecha, dextroversión, o en el centro del tórax mesocardia. Sin embargo para un Situs inversus, con el correspondiente asa L, L posición de las grandes arterias, un corazón en espejo, la punta del corazón se proyecta a la derecha, dextrocardia. Pero podría dirigirse a la izquierda, levoversión, o quedarse en un punto medio, mesocardia.

Descripción de las anomalías asociadas

Cuando se han completado las descripciones, de situs, relaciones aurículo ventriculares, asa bulbo ventricular y relaciones ventriculo arteriales, posición del pedículo arterial y dirección de la punta cardíaca, se completa la descripción con las anomalías asociadas, a niveles de drenajes de venas sistémicas o pulmonares, tabique interauricular, conexión aurículo ventricular y estructura de las válvulas aurículo ventriculares, tabique inteventricular, y presencia de asimetrías en el desarrollo de las cavidades ventriculares y de la partición del tronco cono con mayor o menor desarrollo de una u otra arteria.

CONCLUSIONES

Por tanto, la clasificación segmentaria permite describir con relativa claridad cardiopatías complejas y transmitir la descripción de

la situación espacial de cada uno de los segmentos, auricular, ventricular, infundibular y grandes arterias, primero entre sí, y luego entre segmentos contiguos. Como decía al principio, hoy se prefiere obviar los conceptos embriológicos, pero las hipótesis embriológicas han estado en la base del entendimiento de los errores del desarrollo que han permitido sistematizar el diagnóstico de estos complejos corazones malformados.

BIBLIOGRAFIA

1. JATENE, AD; FONTES, VF; PAULISTA, PP; DE SOUZA LC, NEGER F, GALANTIER M, et al. (1975). «Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report». *Arq Bras Cardiol.* 28:461-4.
2. ICARDO, JM; SANCHEZ DE VEGA, MJ. (1991). «Spectrum of Heart Malformations in Mice With Situs Solitus, Situs Inversus, and Associated Visceral Heterotaxy». *Circulation* 84:2547-2558.
3. Prof. J JIMÉNEZ COLLADO. «Biología del Desarrollo e Identidad del embrión humano». Real Academia Nacional de Medicina. Discurso inaugural del Curso Académico 2011.
4. LIN, CH; HSIEH, KS; HUANG, TCH; WONG, KP; LU, WH; CHIEN, KJ (2004). «Evaluation of Complex Congenital Heart Diseases with Real-Time Three-Dimensional Echocardiography». *Acta Cardiol Sin* 20:21-30.
5. DE LA CRUZ, MV; NADAL-GINARD, B (1972). «Rules for the diagnosis of visceral situs, truncocoanal morphologies, and ventricular inversions». *Am Heart J.* 84:19-32.
6. DE LA CRUZ, MV; BERRAZUETA, JR; ARTEAGA, M, et al. (1976). «Rules for diagnosis of arterioventricular discordances and spatial identification of ventricles: crossed great arteries and transposition of the great arteries». *Br Heart J* 38:341-354.
7. VAN PRAAGH, R; PÉREZ-TREVINO, C; LÓPEZ-CUÉLLAR, M; BAKER, FW; ZUBERBUHLER, JR; QUERO, M; PÉREZ, VM; MORENO, F; VAN PRAAGH, S (1971). «Transposition of the great arteries with posterior aorta, anterior pulmonary artery, subpulmonary conus and fibrous continuity between aortic and atrioventricular valves». *Am J Cardiol* 28:621-31.
8. BERRAZUETA, JR; VAL BERNAL, F; DÍAZ PEÑA, JM; CARRIÓN, MF; COLMAN, T (1980). «Discordancia arterio ventriculares en transposición (Aorta anterior). Dos casos: Con aorta a la derecha y aorta a la izquierda». *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*
9. TOUSSAINT, M; PLANCHE, C; GRAFF, WC; ROYON, M; RIBIERRE, M (1986). «Double Outlet Right Ventricle Associated With Common Atrioventricular Canal: Report of Nine Anatomic Specimens». *J Am Coll Cardiol* 8:396-401.
10. KONSTANTINOV, IE; LAI, L; COLAN, SD; WILLIAMS, WG; LI, J; JONAS, RA; VAN PRAAGH, R (2004). «Atrioventricular discordance with ventriculoarterial concordance: A remaining indication for the atrial switch operation». *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:944-5.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

De la, como siempre, densa y al tiempo clarísima y didáctica conferencia del Prof. Berrazueta, me surge una pregunta: ¿hay alguna razón de tipo social o étnico que explique la incidencia, aparentemente muy elevada, de cardiopatías congénitas en Iberoamérica comparativamente con Europa?

Prof. García Sagredo

Mis felicitaciones por una exposición brillante y didáctica sobre la embriología y la genética del desarrollo cardiaco y la clasificación de las cardiopatías. Estoy de acuerdo con usted en la importancia de la escuela mejicana, encarnada en la doctora Victoria de la Cruz, quien estuvo un tiempo trabajando en la embriología del corazón en mi hospital, el Ramón y Cajal.

Como bien ha demostrado son multitud de genes los que intervienen en la embriología del corazón por lo que la genética de las cardiopatías congénitas es heterogénea y cuando son aisladas se considera que es multifactorial con la acción de multitud de genes aditivos. En estos casos el consejo genético acerca de la recurrencia de una cardiopatía congénita en una familia se hace de forma empírica utilizando tablas como las suministradas por el matrimonio Nora. La sorpresa fue, y esta es mi pregunta, observar que los riesgos de recurrencia de una cardiopatía para los hijos era mucho mayor de lo esperado cuando el progenitor que tenía la cardiopatía era la madre. ¿Tiene alguna explicación para esto?

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias Prof. Berrazueta y Prof. Rubia, solamente dos palabras, es difícil hacer unos comentarios sobre temas tan complejos como los que han tocado hoy nuestros dos queridos Académicos. Prof. Berrazueta, yo diría que esa anécdota que ha contado de ese opositor podría haber sido también dicho lo contrario, hoy es cate-

drático, es decir es lo que habrían dicho otros. Ha sido una conferencia muy bonita y sobre todo ha expuesto las dificultades de una investigación, sobre todo realizadas a treinta y cinco años y que de alguna forma mantiene la vigencia, por lo que nos ha dicho y como viene en esta referencia en esta publicación que nos ha puesto, de manera que enhorabuena aunque sea treinta y cinco después por esa magnífica investigación. Es verdad que es muy difícil estudiar este tipo de pacientes en toda su patogenia de la alteración congénita que se va a produciendo, pero que seguramente en el futuro habrá técnicas que permitan no ser tan fino como se fue hace treinta y cinco años pero que las posibilidad técnicas que pueda haber en un futuro que pueda permitir estudiarlo mejor. En cualquier caso muchas gracias porque ha hecho una magnífica exposición en muy poco tiempo y seguro que se ha quedado con muchas más ganas de comentar cosas como se ha visto.

La conferencia del Prof. Rubia, ha sido muy interesante. Es una novedad como él ha dicho en estos últimos treinta años, el descubrimiento de las neuronas espejo. Es verdad que siempre decíamos que los monos imitan y los loros repiten, que son dos conceptos que parecen iguales pero que son muy diferentes, y esa imitación que se ha visto que también existen en el ser humano y que él ha relacionado muy bien como se relacionan las neuronas espejo con el mundo de la empatía, y además lo que resulta curioso es si todo eso que se aprende en los primeros meses de la vida, se sigue aprendiendo a lo largo de toda la vida o llega un momento en que esa práctica de la empatía se pierde, aparentemente no, por la experiencia que tenemos cada uno en nuestras vidas particulares. La empatía es algo que no desaparece nunca, incluso aquellos pacientes que tienen enfermedades neurodegenerativas, que sin embargo siguen manifestando y haciendo o aparentemente poniendo en marcha sus neuronas espejo. Yo creo que ha sido una conferencia tremendamente interesante, que también estoy seguro que nos traerá y profundizará en ello porque nos hemos quedado con las ganas de saber muchísimo más. Muchísimas gracias a todos, a todos los que han intervenido, se levanta la Sesión.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR**

DÍA 10 DE MAYO DE 2011

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico de Número

INTERVENCIONES:

- Prof. Cruz Hermida
- Prof. Castillo Ojugas
- Prof. Reinoso Suárez
- Prof. Vázquez de Quevedo
- Prof. Sánchez García
- Prof. Martínez-Fornés
- Prof. Lucas Tomás
- Prof. Valtueña Borque

SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR
(† 11 DE ENERO DE 2011),
IN MEMORIAM

Por el Excmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, queridísima familia del Prof. Tamames, señoras y señores.

La Real Academia Nacional de Medicina tiene la buena costumbre de rendir un homenaje de recuerdo a cada uno de los académicos fallecidos, con un doble objetivo: expresar a su familia el dolor de la pérdida sufrida, lo que hago ya en este momento, y al mismo tiempo, dejar constancia escrita de la vida y obras del académico desaparecido, así como de la impronta que dejó en la medicina española y, como es natural, en nuestra propia Institución.

Hoy, 10 de mayo de 2011, nos corresponde honrar la memoria del Excmo. Sr. D. Santiago Tamames Escobar, fallecido el 11 de enero de 2011, que ingresó en esta Academia el 5 de diciembre de 1989 para ocupar el sillón número 4. La Junta Directiva me concede el inmenso honor de designarme como ponente de esta Sesión Necrológica y presentar ante ustedes el discurso de precepto en recuerdo de nuestro compañero de Corporación. En el cumplimiento de esta tarea he puesto un gran empeño y todo mí anhelo.

Conocí al Prof. Tamames exactamente el 13 de Enero de 1969, fecha de mi incorporación al Hospital Clínico de San Carlos acompañando al Prof. Durán, cuando un grupo de entonces muy jóvenes colegas vallisoletanos, decidió seguir al Maestro y acompañarle en su

nuevo destino. En efecto, el Prof. Durán acababa de obtener, por concurso de traslado, la I Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, vacante tras la jubilación del Prof. Martín Lagos, de la que en esta fecha estaba encargado el Prof. Tamames. Es así como en el mismo comienzo de 1969, un nutrido grupo de cirujanos madrileños junto con un mucho menos numeroso componente vallisoletano, quedaron integrados y fundidos en un solo Servicio dirigido por el Prof. Durán.

Las relaciones entre ambos grupos fueron muy cordiales y amistosas y, en particular, las del Prof. Tamames, en aquel entonces Profesor Adjunto, y las mías, Jefe Clínico de Traumatología en esa época, excelentes, pues desde el primer momento gozaron de una perfecta sintonía y empatía. No puedo olvidar de esa etapa, las muchas enseñanzas que me proporcionó en facetas de mi actividad quirúrgica menos desarrolladas, como en cirugía cardíaca y en la práctica de anastomosis portocava para el tratamiento de la hipertensión portal, amén de cualquier otro tipo de intervenciones quirúrgicas, que ejecutaba con rapidez, seguridad y brillantez técnica. En contrapartida, tuve la satisfacción de enseñarle algunas técnicas, como la cirugía de la hernia discal o la artroplastia parcial de cadera, entonces al uso, que no habían sido objeto de su dedicación, ante la posibilidad de que en el práctico de operación en vivo en las oposiciones a Cátedra pudieran ser tema de examen.

Y ¿cómo no recordar aquellas sesiones clínicas del servicio? Presididas por el Prof. Durán, tenían lugar los jueves a las 12 de la mañana y eran ejemplo de bien hacer. Comenzaban con una sesión anatomopatológica a cargo del Prof. Gómez Sánchez; se seguía con la exposición y discusión de casos clínicos de difícil diagnóstico o de tratamiento complejo o discutible y, a continuación, se exponían los resultados del tratamiento de enfermos previamente comentados en sesiones anteriores. De estas sesiones siempre recordaré las acertadas aportaciones del Prof. Tamames y su ofrecimiento a operar casos complejos o de difícil solución. La sesión clínica terminaba con una certera síntesis a cargo del Catedrático o, en su ausencia, del Prof. Tamames.

Otro entrañable recuerdo de esa época se refiere, cuando la actividad asistencial y sobre todo de quirófano lo permitía, al café de media mañana en una sala próxima a la Secretaría de la Cátedra o en el despacho del Prof. Durán, con asistencia del Jefe, de los Pro-

fesores Adjuntos, incluido el Prof. Gómez Sánchez, y de algún privilegiado más, entre los que, ocasionalmente, me encontraba; allí se comentaban los acontecimientos políticos, culturales, literarios, sociales y de cualquier otra naturaleza y siempre recordaré la amenísima conversación de Tamames y lo mucho que nos hacía disfrutar con sus divertidas anécdotas.

Desde que se marchó a Salamanca, como es natural, perdimos el contacto diario, pero siempre fue objeto de mi admiración, y he seguido con mucha atención su devenir en el mundo de la cirugía. Afortunadamente nos reencontramos en Madrid, desde mi regreso en 1982, en actos científicos, profesionales y académicos.

En definitiva, conocí y traté al Prof. Tamames durante más de cuarenta años y, además, él me distinguió con su amistad durante todo este tiempo. Este hecho y nuestra común profesión me legitiman para tratar de bucear en su vida y en su obra, y exponer ante ustedes algunas facetas con ellas relacionadas.

Santiago Tamames nació en Noblejas (Toledo), el 22 de Noviembre de 1928. Tras el traslado familiar a Madrid, empezó los estudios de bachillerato en el Instituto San Isidro y los terminó en el Ramiro de Maeztu en 1946, obteniendo la calificación de Premio Extraordinario en el tan temido y duro Examen de Estado que daba fin a los estudios de Bachiller.

Hizo con toda brillantez su carrera en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, culminando la reválida de Licenciatura en 1952 con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario. Ya durante la carrera recibió los premios Cajal en 1947 y Ribera y Sans de Cirugía en 1951, y al finalizarla le fue concedido el primer accésit al Premio Nacional Fin de Carrera por su brillante expediente académico. Durante sus estudios de Licenciatura fue Alumno Interno en el Servicio de los Profesores Bermejillo y Jiménez Díaz, y también trabajó en el Servicio del Dr. Benzo González-Novelles, eminente cirujano y pionero de la cirugía torácica en España.

En unas memorias inéditas, que escribió cuando comenzó su postrera enfermedad y que generosamente me han sido cedidas por su familia para la confección de este recuerdo, el Profesor Tamames, con toda claridad, deja constancia del planteamiento de su futuro al terminar la carrera; y lo hace en forma de objetivos a cumplir, de entre los que, en estos momentos, destacaré los siguientes: 1) hacerse

cirujano general y profundizar en una especialidad, sintiéndose atraído desde el principio por la cirugía torácica y la cirugía cardiovascular; 2) ser catedrático de cirugía, y a ser posible de Madrid; 3) trabajar en una clínica privada y tener un sanatorio propio; 4) escribir un tratado de Cirugía; y 5) casarse con Saíta y formar una familia. Y concluye: «como se ve cinco bagatelas sin importancia que me han tenido entretenido toda la vida».

Veamos cómo se desarrollaron los objetivos propuestos.

1. HACERSE CIRUJANO

Comenzó su actividad quirúrgica, ya siendo estudiante, como ayudante de su padre, el Dr. D. Fermín Tamames, que fue su verdadero maestro y mentor en el arte de la cirugía, y quien le enseñó los fundamentos de la especialidad, la manera de comportarse ante el enfermo, la importancia del esfuerzo y del trabajo, así como la necesidad del estudio permanente.

En 1952, al terminar la carrera, entró en el Servicio del Prof. Martín Lagos, que como el propio Tamames relata «era un servicio muy exigente y muy bien organizado, en el que trabajaba un excelente equipo humano y profesional». En marzo de 1953, quedó vinculado a la I Cátedra de Patología Quirúrgica como Médico Ayudante Temporal al superar con el número uno la correspondiente oposición.

Durante el curso 1953-54 ocupó parte de su tiempo en el equipo de Traumatología y Ortopedia de La Equitativa con los Dres. Hernández Ros y Olaguibel, para conocer de cerca esta especialidad; pero no le entusiasmó y se decantó por la cirugía general.

En el verano de 1954 asistió a un Curso Internacional de Cirugía cardiovascular en el Hospital Marqués de Valdecilla, de Santander, y a continuación realizó una estancia en Londres, donde asistió en los mejores hospitales de la ciudad a las sesiones quirúrgicas de los más destacados cirujanos cardiovasculares del momento, como Brock, Holmes Sellors, Cleland, Barret, Ross y Drew.

De vuelta en Madrid, inició su tesis doctoral, titulada «*Estudio experimental del clampaje de las cavas, ácidos libre, en normotermia, como procedimiento de cirugía intracardiaca a cielo abierto*». El tema de tesis surgió de sus vivencias del verano anterior y de los consejos de su padre, quien, con gran visión de futuro, le orientó hacia la especialidad de cirugía cardiovascular, que era entonces una faceta poco desarrollada de la cirugía. El trabajo, que supuso un im-

portante avance para la práctica de cirugía en corazón exangüe, obtuvo por unanimidad, la calificación de Sobresaliente en 1955 y, posteriormente, la de Premio Extraordinario, así como el Premio Marquesa de Pelayo de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Julio de 1955 obtuvo una Beca de la Dirección General de Asuntos Culturales con la que realizó una estancia en Estocolmo en el Servicio de Cirugía Cardiovascular de Craaford, y también conoció a Bjork y a Kjelberg. Aprendió del propio Craaford la resección del istmo en la coartación de aorta seguida de anastomosis término terminal, y de los cirujanos americanos De Bakey y Cooley, figuras vanguardistas de la cirugía cardiovascular que visitaban el Servicio de Craaford, la resección de un aneurisma de aorta abdominal y la restitución de la luz vascular mediante un homoinjerto arterial, operaciones ambas muy novedosas. Al terminar esta estancia pasó un mes en Copenhague, en el Servicio de Cirugía Cardiovascular de Husfeldt, donde vio que el mejor valvulotomo, entonces, era la uña crecida del dedo índice del cirujano, y después en Düsseldorf en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Prof. Derra, donde tuvo la oportunidad de ver el cierre de la comunicación interauricular a corazón abierto con hipotermia.

En Madrid, desarrollaba su actividad quirúrgica en San Carlos, en la Cátedra del Prof. Martín Lagos, y en la clínica privada con su padre y su hermano Fermín. Por las tardes, cuando no operaba, se dedicaba a la cirugía experimental en perros, y ensayaba la hipotermia sistémica, que permitía recuperar la función cardiaca después de media hora de parada. Después utilizó la hipotermia cerebral con el mismo fin y valoró la viabilidad de homoinjertos y heteroinjertos arteriales conservados en formol. Más adelante realizó trasplantes heterotópicos y ortotópicos de corazón, y después trasplantes de pulmón e injertos valvulares en la aorta descendente con vistas al tratamiento de determinadas cardiopatías. Fruto de estas experiencias surgieron diversos trabajos que recibieron importantes premios, como el Premio Sánchez de Toca, de esta Real Academia en 1956, el Premio del Patronato Nacional Antituberculoso y de las Enfermedades del Tórax, en su sección de Cardiología, en 1961, y en dos ocasiones, 1959 y 1963, el Premio Nacional de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos.

Con esta preparación evidentemente el primer objetivo propuesto quedó perfectamente enfocado, la base estaba bien construida y

asentada. Sin embargo, esta profesión de cirujano exige una actualización continua, lo que se consigue con el esfuerzo diario de su ejercicio, el estudio permanente, la asistencia y participación activa en congresos y reuniones científicas nacionales e internacionales, la visita a otros centros nacionales y extranjeros, etc., aspectos que el Prof. Tamames nunca descuidó.

En 1961 obtuvo por oposición una plaza de Médico numerario de la Beneficencia Municipal de Madrid. En el curso 1962-63 fue nombrado Jefe de la Sección de Cirugía Cardiovascular en el Hospital Clínico de San Carlos. En 1966, también por oposición y con el número 1, obtuvo la plaza de Jefe del Equipo Quirúrgico número 3 de la Beneficencia Municipal de Madrid, aunque ya había hecho guardias en los veranos desde 1956 a 1961 en el Equipo Quirúrgico de Montesa, ya que, antes de que surgieran los grandes hospitales madrileños, la actividad quirúrgica en estos centros era muy importante y contribuiría a su formación como cirujano. También con el número 1 y por oposición, en 1970, fue Jefe de Servicio de Cirugía General del S.O.E., puestos todos ellos que compatibilizó en su horario hospitalario.

Nadie puede dudar de que Santiago Tamames consiguió el objetivo de ser cirujano, pero no un cirujano cualquiera, sino un cirujano de categoría, extraordinariamente hábil y rápido, innovador y excelente técnico, que cultivó con eficacia todos los campos de la cirugía general y digestiva, de la cirugía torácica y de la cirugía cardiovascular. Pionero en España en esta última especialidad, el 3 de junio de 1964 practicó la primera operación a corazón abierto con circulación extracorpórea en el Hospital Clínico de Madrid, y lo mismo haría en Salamanca en 1972, y en 1978, montó el actual Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid. Se incorporó a la práctica de la cirugía laparoscópica desde que empezó a practicarse, y también fueron campos preferentes de su atención la cirugía de la obesidad, la cirugía esofagogástrica, la cirugía del colon, la cirugía de la mama, la cirugía de la hipertensión portal y la cirugía de la hidatidosis.

2. SER CATEDRÁTICO

Desde que acabó la carrera, Tamames siempre tuvo en mente la idea de ser catedrático. Para ello fue entrenándose como Ayudante de Clases Prácticas en la Cátedra del Prof. Martín Lagos, en la que

se ocupaba, además de las tareas asistenciales, de las prácticas a los alumnos y de algunas clases teóricas, durante sus primeros años como postgraduado.

Fue nombrado Profesor Adjunto interino de la I Cátedra de Patología Quirúrgica en 1957 y cumplió con gran ilusión y eficacia sus funciones. En 1958, se convocó una plaza de Profesor Adjunto en la Cátedra del Profesor Martín Lagos para la que el Dr. Tamames era considerado favorito indiscutible. Sin embargo, después de unos brillantes ejercicios, al no obtener la plaza sufrió un profundo desengaño y decepción, y la amargura del momento le llevó a pensar en replantearse su futuro. No obstante, por consejo de su padre y de su tío Manolo, hermano de su padre y también cirujano, experto en cirugía taurina, permaneció en el Servicio del Prof. Martín Lagos.

Compaginó su fecunda actividad quirúrgica e investigadora con sus tareas docentes y, en este terreno, preparaba a conciencia las clases como gran estudioso que era y, pensando en el futuro, confeccionaba un guión actualizado de cada una de ellas, que guardaba en un sobre con la correspondiente bibliografía e iconografía.

En diciembre de 1963 se convocó una nueva oposición para cubrir la plaza de Prof. Adjunto de Patología Quirúrgica de la Cátedra del Prof. Martín Lagos y esta vez, tras una brillante actuación en todos los ejercicios, le fue adjudicada la plaza en enero de 1964.

En 1966, tuvo lugar la oposición para cubrir las Cátedras de Cádiz y Zaragoza a la que concurrió nuestro homenajeado. Superó todos los ejercicios y al final obtuvo dos votos del tribunal. Este mismo año, recién inaugurado el Hospital La Paz, rechazó el ofrecimiento de la Jefatura del Cirugía Cardíaca que le hiciera el Prof. Ortiz Vázquez, en aquel entonces Director médico de la institución, pues su objetivo fundamental era conseguir una cátedra y no quería despegarse de la Universidad.

También ese año, como hecho poco habitual, pues era frecuente que transcurrieran varios años entre convocatorias, se convocó otra Cátedra de Cirugía para Barcelona, a la que también concurrió, pero al final, después de pasar los seis ejercicios, sólo obtuvo un voto en la primera votación.

Y sin desmayar ni cejar en su empeño, continuó con su actividad quirúrgica al máximo nivel tanto en el hospital como en la clínica privada, así como con su labor docente e investigadora, participando en numerosos eventos científicos y recibiendo nuevos premios y galardones en reconocimiento a su tarea.

En septiembre de 1968, al jubilarse el Prof. Martín Lagos, Tamames fue nombrado Prof. Encargado de la cátedra, puesto que ocupó hasta la llegada del Prof. Durán. Afortunadamente para quienes acompañamos al Prof. Durán desde Valladolid, Tamames, en uso de sus funciones de Encargado de la Cátedra y en contestación a una consulta de la Dirección del Hospital, había solicitado una ampliación de plantilla, por lo que desde el primer momento los recién llegados tuvimos un puesto remunerado en el hospital.

En junio de 1970 dieron comienzo los ejercicios para cubrir las Cátedras de Cirugía de Granada y Salamanca, a los que concurrí con renovada ilusión. La lección magistral sobre «Cirugía de las suprarrenales» fue extraordinaria y el ejercicio práctico en cadáver, la ligadura de la arteria lingual en el triángulo de Pirogoff, operación con poca frecuencia propuesta en oposiciones a cátedra de cirugía, lo realizó con gran brillantez. Concluidos los ejercicios Santiago Tamames fue propuesto por unanimidad y en primera votación, para la provisión de la primera cátedra y eligió la de Salamanca. Al fin había conseguido una de sus legítimas aspiraciones: la de ser catedrático de Cirugía, una de sus mayores ilusiones. Tomó posesión de la cátedra en el Rectorado de Salamanca en julio de 1970 y se instaló provisionalmente en el Colegio Mayor Cardenal Fonseca, al lado del viejo Hospital Provincial y de la Facultad de Medicina.

Nada más llegar a su nuevo destino acondicionó un aula para las sesiones clínicas, en las que se discutían los enfermos que iban a ser operados; montó un quirófano para cirugía experimental y empezaron a hacer trasplantes de hígado en cerdos primero y después de pulmón, que ya había realizado en Madrid, en perros; éstos sirvieron para la tesis doctoral del Dr. Fernández-Zúmel Tapia, que sería calificada con Sobresaliente y después Premio Extraordinario. Sus clases, magistralmente expuestas, eran tan buenas que el aula siempre estaba repleta, con alumnos de su curso y de otros cursos que iban a escucharle, lo que le llenaba de satisfacción. Pasaba visita a los enfermos de su Servicio y operaba la cirugía más importante y difícil de los pacientes ingresados. El 20 de enero de 1972 operó una estenosis pulmonar valvular con circulación extracorpórea, que fue la primera operación a corazón abierto practicada en Salamanca, lo que tuvo una gran repercusión mediática. Poco después montó una UCI e instaló un riñón artificial, realizándose la primera hemodiálisis de Salamanca en su Servicio en abril de ese mismo año. En 1973 implantó una válvula artificial en posición aórtica. También estable-

ció un concierto con la Seguridad Social para atender a los enfermos de cirugía cardiovascular de Salamanca en su Servicio del Hospital Provincial y Clínico.

Dos días a la semana, los miércoles y los viernes, se desplazaba por las tardes a Madrid, para atender a su clientela privada y realizar un larguísimo parte quirúrgico en el Sanatorio de San Ignacio, en el que contaba con un buen equipo de colaboradores, para regresar a Salamanca, donde ya residía con su familia, cuando finalizaba.

El primer día de 1972, como resultado de una vida tan ajetreada, sufrió un primer aviso en forma de *angor* que aconsejó su ingreso en Puerta de Hierro; pero después de unos días se incorporó a su actividad habitual y, como el mismo dice con humor «seguí con mi actividad normal, que de normal no tenía nada».

En junio de 1972, con el impulso de Santiago Tamames y algunos otros cirujanos, se fundó la Academia de Cirugía de Salamanca, que reúne a los cirujanos de Salamanca, Cáceres, Avila y Zamora, de la que fue su primer presidente por unanimidad.

En agosto de ese mismo año, con una beca del Convenio de Cardiología Houston-Madrid, visitó en Houston el Servicio de Cirugía Cardiovascular de Denton Cooley y el de Michel De Bakey, a quienes había conocido muchos años antes durante su estancia en Estocolmo, y en el viaje, en el aeropuerto de Nueva York, tuvo un *angor* de esfuerzo, lo que no le impidió proseguir hasta su destino y finalizar su estancia.

En 1973 fundó las Escuelas Profesionales de Cirugía General y de Aparato Digestivo, de Cirugía Cardiovascular, de Cirugía Torácica, de Traumatología y Ortopedia y de Urología y fue nombrado Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Clínico Universitario de Salamanca desde su inauguración en 1975.

En 1976, tuvo un infarto de miocardio que le obligó a retirarse temporalmente —solo durante un mes— de la actividad quirúrgica.

A lo largo de su permanencia en la Universidad de Salamanca, impartió cursos de Cirugía cardiaca, de Cirugía endocrinológica y de Trasplante de órganos, dictó numerosas conferencias, dirigió diversas tesis doctorales y tesinas de licenciatura, y potenció la investigación quirúrgica. Su estancia en Salamanca, como muchas veces le oí decir, le resultó muy gratificante.

Allí permaneció hasta 1977, fecha en la que por concurso de traslado obtuvo la III Cátedra de Patología Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid que previamente

había ocupado el Profesor Vara López. Tomó posesión de la misma en junio de 1977 y al asentarse en la planta 7ª del Ala Norte del Hospital Clínico —la hasta entonces planta de D. Rafael—, haciendo gala de una elemental cortesía y exquisita educación, uno de los primeros gestos del nuevo catedrático fue el de ir a saludar a su predecesor en la Cátedra y ponerse a su disposición. Veía así colmada su segunda aspiración dentro del objetivo de ser catedrático: serlo de Madrid.

Y en noviembre de ese mismo año 1977, tras el oportuno concurso, también ganó la plaza de Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico, con lo que continuaba su antigua andadura de Jefe de Sección de Cirugía Cardiovascular en este hospital. En 1978 fue nombrado miembro de la Comisión Nacional de Cirugía Cardiovascular del Ministerio de Sanidad (1978-85) y en 1979, Director de la Escuela Profesional de Cirugía Cardiovascular del Clínico de San Carlos.

A su llegada al Clínico, Tamames defendió la idea de desempeñar la jefatura de un gran servicio —a modo del *chairman* de los hospitales americanos— que englobara la Cirugía General y de Aparato Digestivo, la Cirugía Torácica y la Cirugía Cardiovascular, sus tres grandes preferencias, y poner al frente de cada parcela a un especialista —que bien podría haber sido un Profesor Agregado de no haberse extinguido tan prematuramente esta figura— dependiente del catedrático, que quedaría así como coordinador y jefe del conjunto. Con enorme ilusión y bajo esta perspectiva empezó la reorganización del Servicio dividiendo el espacio físico de que disponía. A base de gestiones personales consiguió el dinero necesario para la reforma de los quirófanos con un diseño moderno y adecuado a las nuevas ideas de la arquitectura sanitaria, y de su propio bolsillo los dotó de hilo musical. Después de muchas vicisitudes, los nuevos quirófanos fueron inaugurados en noviembre de 1978, fecha en la que se realizó en las nuevas instalaciones la primera operación con circulación extracorpórea.

Su labor, como antes, fue incesante operando en el Clínico y en la clínica privada. Su actividad docente fue reconocida por la promoción de Alumnos 1977-1980, con una placa en el aula 7ª del Hospital de San Carlos. Organizó de 1978 a 1986 nueve cursos de Cirugía Cardiovascular, y de 1981 a 1996, dieciséis cursos de Avances en Cirugía General y del Aparato Digestivo, en muchos de los cuales tuve el honor de participar. También fue Director del Depar-

tamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid en dos ocasiones.

El año 1986 fue calificado por él mismo como el peor año de su vida por varios motivos, como el cierre en enero del Sanatorio de San Ignacio, en el que tantas operaciones había realizado, y la muerte de su padre en diciembre; también ese año le apartaron de las plazas de Jefe de Equipo de la Seguridad Social y de Jefe de Equipo de la Beneficencia Municipal por considerarlas incompatibles con la Cátedra de Cirugía. Y por si fuera poco, en esta época, el Clínico pasó a depender de la Seguridad Social y empezaron a convocarse y cubrirse plazas de servicios de especialidades, desgajados de las cátedras e independientes de ellas, con lo que el Servicio de Cirugía Cardíaca, como otros más, quedó separado de su Cátedra de Patología Quirúrgica.

En 1987 participó en varias reuniones científicas y dictó conferencias en Buenos Aires, Santiago de Chile y Río de Janeiro. Y al año siguiente en Roma, y al siguiente en Amsterdam, y con frecuencia en distintas ciudades españolas... Y siempre, como mensajero de la cirugía y de la ciencia, hablando y exponiendo sus trabajos de investigación, sus proyectos y su experiencia en el ejercicio de la actividad quirúrgica.

En 1991, tras un nuevo dolor retroesternal, sometido a las pruebas correspondientes, ingresó en la UVI de San Carlos y al día siguiente, en el que había sido su Servicio de Cirugía Cardiovascular, fue operado practicándosele un triple *by-pass* o derivación aortocoronaria, que le permitió reintegrarse a su vida habitual en poco tiempo.

Y así continúa, sin descanso, hasta que por haber cumplido la edad reglamentaria, el 30 de septiembre de 2000 —como él mismo decía— le jubilan y pasa a la categoría de Profesor Emérito de Cirugía, cuando todavía podría haber dado mucho más a nuestra profesión.

3. TRABAJAR EN UNA CLÍNICA PRIVADA Y TENER UN SANATORIO

Fue otro de sus objetivos que, como todos los que se planteó, cumplió. Como ya he comentado, en sus primeros años de cirujano trabajó con su padre y después por su cuenta en diversos sanatorios de Madrid, que simultaneó con su actividad pública.

En 1962, presentó en Sevilla, en las VII Jornadas Angiológicas de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía vascular, sus experiencias con homoinjertos y heteroinjertos arteriales, conservados en formol, y colocados en la aorta torácica y abdominal del perro. Para poder hacer la presentación era necesario pertenecer a la Sociedad, para lo cual debía ser avalado por dos socios; uno de ellos fue el Dr. D. José Luis Saénz, con quien pronto entabló una sólida amistad. Como ambos manejaban una estimable cantidad de enfermos privados y de sociedades de seguro libre, y Tamames, además de recibir enfermos de cirugía general, era de los pocos cirujanos torácicos y cardiovasculares que figuraba en el cuadro facultativo de esas sociedades, se lanzaron a la empresa de hacerse un sanatorio propio. Para tal fin, adquirieron en la calle Serrano un par de chalets y sobre ellos construyeron la Clínica San Ignacio, que tenía algo más de 100 camas, tres quirófanos y un paritorio, que fue inaugurada en 1966.

Su actividad fue intensa y continuada y pronto se quedó pequeña, por lo que adquirieron otro chalet vecino para ampliarla. Antes de cumplirse los veinte años el Sanatorio se iba quedando obsoleto, por lo que Santiago, ya catedrático en Madrid, hacia la cirugía torácica y cardiovascular en el Clínico. El 31 de Enero de 1986, fue su último día en San Ignacio, para volver a La Milagrosa, donde, veinte años antes, había operado mucho; y en este último sanatorio se jubiló como cirujano y allí murió.

4. ESCRIBIR UN TRATADO DE CIRUGÍA

Ya Catedrático en Salamanca, Santiago pensó que el material elaborado para la preparación de oposiciones podría ser la base para editar un tratado de Cirugía, en el que tanta ilusión había depositado. Y de hecho comenzó la tarea, pero su afán perfeccionista pronto dio al traste con el proyecto, pues actualizar algunos temas, modificar algunos contenidos, añadir algún esquema, etc., era una tarea mucho más lenta de lo inicialmente previsto y la obra resultaría mucho más extensa de lo que había pensado. En efecto, el resultado de los primeros capítulos de la obra primigenia acabó siendo un libro de 544 páginas, de autor único, que dedicó a su padre. Fue publicado en 1980, siendo ya Catedrático de Madrid, con el título de «*Cirugía Básica. Generalidades*», con la idea —como así hace constar en el prólogo— de que este tomo de generalidades fuese el inicio de los

correspondientes a un Tratado de Cirugía referido a los diferentes aparatos y sistemas.

Como fruto del I Curso de Cirugía cardiaca celebrado en Salamanca, publicó un libro de 489 páginas, *Cirugía Cardiaca*, editado por Pfizer en 1973.

Me parece de justicia recordar aquí, de entre los muchos capítulos de libros que escribió, uno muy especial publicado en el libro «*Trasplante de órganos*», editado por Josep María Caralps en 1987, que es quien el 8 de mayo de 1984 realizó con éxito el primer trasplante de corazón en España; tal capítulo, titulado «*Trasplante experimental de corazón en 1960*» es un reconocimiento expreso al trabajo pionero de Tamames en este terreno. Y los trece capítulos de cirugía cardíaca en el *Tratado de Cirugía* de 1989, dirigido por el Prof. Balibrea, son una muestra más del prestigio del que gozaba Santiago en esta especialidad, su gran pasión.

En 1994, Glaxo publicó una obra de 1750 páginas, en siete tomos, dirigida por el Prof. Tamames y el Prof. Martínez Ramos, titulada «*Avances, Controversias y Actualizaciones en Cirugía General y del Aparato Digestivo*», ampliamente difundida entre los cirujanos españoles, escrita con la colaboración de los participantes en los Cursos de Avances en Cirugía General y del Aparato Digestivo anualmente organizados por su Cátedra.

Sin embargo, no es hasta los años próximos a su jubilación, cuando con la puesta en marcha de un nuevo plan de estudios en la mayoría de las facultades de medicina, surge en 1997 la obra «*Cirugía. Fisiopatología general. Aspectos básicos. Manejo del paciente quirúrgico*», dirigida por los Profesores Tamames y Martínez Ramos, en la que colaboran más de un centenar de autores, que está orientado como libro de texto a los estudiantes de medicina y como libro de consulta a residentes y especialistas en cirugía.

En el año 2000, bajo la misma dirección se publica un segundo volumen titulado «*Cirugía. Aparato Digestivo. Aparato Circulatorio. Aparato Respiratorio*», en la que colaboran 170 profesores y profesionales de la cirugía, meticulosamente seleccionados, pertenecientes a 27 Universidades y 39 hospitales, tanto nacionales como hispanoamericanos. Esta obra, que ha tenido una gran acogida y difusión, por fin, da cumplimiento a la vieja aspiración de la autoría de un Tratado de Cirugía.

5. FORMAR UNA FAMILIA

En 1957 contrajo matrimonio con Saíta Pérez Roig y pronto vinieron los hijos: Santiago, Patricia, Silvia, Mónica y Fermín. Entre abril de 1958 y julio de 1964, cinco hijos: objetivo cumplido. El rápido aumento de la familia les obligó a mudarse de piso, desde la Avenida de América a Fernán González; como anécdota, el día de la mudanza coincidió con su primera operación por estenosis mitral, precisamente en una embarazada.

El matrimonio, muy unido, siempre estuvo pendiente de la educación de sus hijos. Cuando empezaron a ir al colegio, Santiago, siempre que podía, iba a buscarles a la salida y con frecuencia les compraba un cuento en una librería próxima que veían y leían juntos. Cuando se iban a acostar pasaban por el despacho de su padre, que siempre estaba estudiando, para jugar un ratito imitando, sentados en el suelo, el deslizamiento a derecha e izquierda de un *bobsleigh* y cuando éste volcaba se iban a la cama.

Y la familia progresivamente creció hasta alcanzar las dimensiones actuales, con quince nietos, y todos recuerdan los cuentos que les relataba el abuelo Santiago, sus consejos y los ratos y días que pasaban con él.

Tamames, gran defensor de la familia y de sus valores, cuenta en sus memorias lo mucho que disfrutaba en los viajes, muchos de ellos profesionales, con Saíta que casi siempre, como matrimonio muy bien avenido, le acompañaba. A ella le muestra su agradecimiento por el papel que ha desempeñado en su vida: como el mismo dice «le aguantó once oposiciones, estuvo a su lado en los malos momentos profesionales y en la atención a sus problemas de salud; es muy cuidadosa y tiene la rara habilidad de hacerlo todo bien; pendiente de los demás se hace querer por todo el mundo que la rodea, y su buen sentido invita a la confianza en ella». Su atención, dedicación y cuidados durante sus tres últimos años de vida, me consta, ha sido verdaderamente ejemplar.

En una apretada síntesis de su trayectoria profesional, podemos decir que Santiago Tamames hizo extraordinarias aportaciones científicas: fue pionero de la cirugía en corazón exangüe, del trasplante cardiaco experimental, de la cirugía vascular directa y del uso de injertos arteriales, y además cultivó todas las parcelas de la cirugía general con gran brillantez, aportando algunas técnicas originales. Su

interés por los nuevos procedimientos le llevó a incorporarse con ilusión y eficacia a la cirugía laparoscopia y a la cirugía de la obesidad.

Su labor asistencial, alcanzó altas cotas, tanto en calidad como en número, con más de 11.000 intervenciones quirúrgicas realizadas personalmente en enfermos hospitalizados. Por primera vez entre los cirujanos universitarios españoles, hizo la implantación en clínica de injertos arteriales (1962), la primera intervención, a corazón abierto, con circulación extracorpórea en el Cínico (1964) y el primer implante de una válvula artificial en posición aórtica (1973).

En su faceta docente recorrió toda la escala académica hasta conseguir su máxima aspiración: la Cátedra de Cirugía. Ha sido un auténtico profesor universitario, pues no sólo informaba sino que además formaba a sus alumnos, no sólo enseñaba sino que además educaba, con las características de un verdadero Maestro, pues como decía Aranguren, «el verdadero maestro no es el que se limita a transmitir una enseñanza, sino el que, a través de ella, imparte una forma de vida».

Fue un fecundo y eficaz organizador y gestor de cursos propios en las Universidades de Salamanca y Complutense de Madrid, con muy diversos contenidos, así como en nuestra Academia.

Su actividad investigadora también fue fecunda e importante y ha quedado plasmada en más de 200 publicaciones, más de 100 libros o capítulos de libros, más de 350 comunicaciones en congresos, 40 ponencias, participación en numerosas mesas redondas, más de 150 conferencias y 35 películas científicas.

Ocupó puestos de responsabilidad, y además de las cátedras, je-faturas de servicio y otros anteriormente comentados, fue Presidente del Capítulo Español de la *International Society of Diseases of the Esophagus*, Presidente de la Sociedad Médica Hispano-Mexicana y Académico de Número de esta Real Corporación.

Como reconocimiento a su tarea fue acreedor a numerosos premios y distinciones, entre los que destacan, además de los ya citados previamente, el de Miembro de Honor y Medalla de Oro de la Asociación Española de Cirujanos, Premio a «Toda una vida profesional» de la Fundación Mapfre y Medalla de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. Y una distinción de la que se sentía especialmente satisfecho fue de la asignación de su nombre a una calle en su pueblo natal.

Como puede verse, el Prof. Tamames tiene méritos más que su-

ficientes como para que su nombre pase a la historia como uno de los cirujanos más brillantes y distinguidos de su tiempo.

Y para acercarme al final e ir terminando, me gustaría hacer algunas consideraciones sobre Tamames como Académico y como persona.

Tamames como académico

El primer contacto con esta Academia tuvo lugar en 1956, cuando recibió el Premio Sánchez de Toca por un extenso trabajo titulado «*Cirugía en corazón exangüe*».

Fue nombrado Académico correspondiente de esta Institución el 21 de febrero de 1989 y como Académico de Número, medalla número 4, leyó su discurso de ingreso el 5 de diciembre de 1989. Tal discurso, «*Pasado, presente y futuro de la cirugía cardíaca. Vivencias de un cirujano*» es una pieza de gran valor científico y de obligada consulta para los estudiosos y cultivadores de esta especialidad.

Fue un asistente asiduo a las sesiones de la Academia. Desde su sillón siempre seguía con extraordinaria atención la exposición del orador de turno y con frecuencia hacía atinadas observaciones sobre el contenido de lo expuesto.

Aparte de su discurso de toma de posesión dictó 20 conferencias, de contenidos muy diversos, y además hizo la necrológica del Prof. Figuera y pronunció el discurso inaugural del curso 2003. Éste fue una interesantísima reflexión sobre «*Sufrimiento y responsabilidad del cirujano. Recuerdos y comentarios*», en la que deja entrever muchas de las características de su personalidad y de sus sentimientos. Su última intervención desde el atril tuvo lugar el 1 de abril de 2008, en la que destacó la importancia de algunos aspectos de la compleja embriología del corazón en la cirugía de este órgano.

También dictó doce cursos en esta casa, dos de cirugía cardíaca, ocho de actualizaciones en cirugía y los dos últimos, ya administrativamente jubilado, sobre cirugía de la obesidad.

Igualmente quiero destacar aquí su importante contribución a la elaboración de lemas en el Diccionario de Términos Médicos, de inminente aparición; sus definiciones, de gran precisión, son claras, sencillas y de fácil comprensión.

Fue además fundador y Presidente de la Academia de Cirugía de Salamanca, Académico de Honor de la Academia Médico Quirúrgi-

ca de Orense y Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Cantabria (1999).

Tamames como persona

Hasta aquí el personaje, es decir, como «persona de distinción, calidad o representación en la vida pública» o como «persona singular que destaca por su forma peculiar de ser o de actuar», según dos de las acepciones del Diccionario de la Real Academia Española sobre el término. Pero me gustaría penetrar un poco más, si es que soy capaz, en su personalidad, en el sentido del «conjunto de características o cualidades originales que destacan en algunas personas».

Era un hombre, además de honesto y trabajador infatigable, simpático, divertido y con gran sentido del humor, con una amena e interesante conversación, muy sociable en el trato y tenía gran facilidad para atraer y persuadir a los demás, es decir, tenía don de gentes. Muy inteligente y dinámico, siempre muy despierto a lo que es nuevo o desconocido, estudioso impenitente para estar al día y ofrecer a sus pacientes lo mejor y más adecuado en cada momento, docente vocacional, claro y ordenado, con una tremenda fuerza de voluntad, gran espíritu de sacrificio, entrega diligente al enfermo a cualquier hora del día o de la noche y una dedicación sin límites al ejercicio de su profesión, son algunas de las cualidades que adornaban su personalidad.

Poseía sin duda los atributos necesarios para ser un buen cirujano, que son de tres tipos: manuales, intelectuales y morales, las tres H de los cirujanos anglosajones (*Hand, Head y Heart*), mucho más bellamente definidos por nuestro Laín Entralgo en la contestación al discurso del Prof. Vara López en esta Academia al calificarle como cirujano cabal, es decir, el que utiliza sus manos con *eurritmia*, que tiene tres componentes: *eucinesia*, *eunoia* y *eubolia*. La *eucinesia* se refiere a la destreza y agilidad en el movimiento de las manos, que se adquiere mediante un adecuado adiestramiento y garantiza la necesaria seguridad en los gestos que la mano quirúrgica realiza durante las operaciones. La *eunoia* equivale a la «inteligencia» de la mano quirúrgica, pues ésta no es un simple órgano prehensil y motor, sino que también es un órgano ejecutor de lo que la mente le dicta; es así cómo la mano del cirujano no sólo hace, sino que además «sabe lo que hace», pues se rige mediante unos conocimientos adecuados y un saber científico. La *eubolia* (término derivado de

Eubolé, diosa de la buena voluntad y del buen consejo, que es como Píndaro llamaba a Themis, madre de la paz y de la justicia) representa la buena voluntad del cirujano, representa el vínculo del amor que liga al médico y al enfermo cuando aquel busca algo más que lucro y prestigio en el ejercicio de su profesión.

Sin duda, la cirugía es una especialidad dura, a veces, incómoda, estresante, generalmente gratificante, pero no exenta de ocasionales disgustos, de sufrimientos y privaciones, que exige unas determinadas condiciones personales para ejercerla. Como dice Durán, la cirugía, desde un punto de vista descriptivo, es un conjunto de ciencia, técnica, arte, empirismo y humanismo y quien la ejerce, el cirujano, debe ser poseedor, en proporciones equilibradas, del saber —la ciencia— y del saber hacer —la práctica, que engloba técnica, arte y empirismo—, y todo ello con un sentido de entrega absoluta al enfermo (humanismo). Sin duda, Tamames poseía todos estos componentes en grado sumo. «Hice lo que pude, lo mejor que pude y puse el corazón en ello» era su lema. ¿Pueden resumirse mejor su personalidad y sus sentimientos?

Santiago tenía una fina sensibilidad y como muestra, además de su profundo humanismo, me gustaría comentar algún detalle más. En sus pocos ratos libres practicaba la pintura al óleo, orientado por Saíta, no solo como entretenimiento sino como expresión de sus sentimientos. También era muy aficionado a la historia en general y a la de la cirugía en particular: le gustaba conocer no solo el nombre del autor de una técnica, sino indagar, además, sobre su vida y su obra. Otro rasgo que me gustaría destacar es su gran amor a los animales y su oposición, siempre que no sea imprescindible, a la cirugía experimental que tanto practicó en su etapa inicial; y todo por evitar el sufrimiento y el sacrificio innecesario de los animales.

En los últimos cuatro años de su vida estuvo atezado por una cruel enfermedad, que comenzó poco después de ser operado de un aneurisma roto de la aorta abdominal en la Navidad de 2005. Conocía perfectamente la evolución del proceso y era consciente de su progresión implacable. Sin embargo, supo aceptarla con resignación, dado su profundo sentido religioso inculcado por su madre, y hacer una vida acorde con las posibilidades de cada momento. Hace pocos días vi una entrevista en televisión a la madre de un joven de 29 años con la misma enfermedad, entregada de forma permanente al cuidado de su hijo absolutamente inválido, y decía «la vida es un infierno para mí, pero el comportamiento de mi hijo no me deja ver

las llamas». Algo así ha debido suceder con Santiago y su familia. Para mí ha sido verdaderamente ejemplar como me contaba en las llamadas telefónicas que periódicamente le hacía «he perdido la pierna izquierda», «he perdido la pierna derecha», «no puedo comer solo», «he empezado con problemas respiratorios»... y, sin embargo, siempre me preguntaba y me animaba por la evolución de mi propia enfermedad —nada comparada con la suya— desde hace casi dos años, ¡y me daba ánimos!

De una calidad humana extraordinaria, buscador de valores intrínsecos, con sólidas y profundas creencias, educado en la ortodoxia católica, supo enfrentarse a la muerte con la convicción de que ésta, sólo aparentemente, es lo contrario de la vida ya que el espíritu persiste después de la muerte, y de que el hombre, a diferencia de las demás criaturas, es un ser nacido para una vida sin fin. Bajo esta perspectiva, la muerte, como afirma García Díaz, «es la puerta estrecha y temerosa que hay entre la vida y Dios». Por otra parte, como dice Vara López, «quien ha tenido una vida recta y ordena su alma con la templanza, con la justicia, el valor, la libertad y la verdad, no debe temer a la muerte, porque ésta se transformará entonces en un premio maravilloso, en la esperanza infinita». Y esto es lo que hizo Tamames.

Santiago ya no estará físicamente entre nosotros y le echaremos mucho de menos, pero los que fuimos sus amigos y compañeros, siempre le tendremos en nuestro corazón y en nuestro pensamiento, y él y su obra permanecerán en nuestro recuerdo.

Para terminar, en nombre de la Real Academia Nacional de Medicina y en el mío propio quiero reiterar mi más sentido pésame a todos sus familiares, especialmente a Saíta, su mujer, a sus hijos Santiago, Patricia, Silvia, Mónica y Fermín, y a sus nietos. ¡Podéis sentirlos orgullosos del legado moral e intelectual de vuestro marido, padre y abuelo!

Excmos. e Ilmos. Sres. académicos, señoras y señores, finalizo mi intervención haciéndoles un ruego que he aprendido de nuestro Presidente, el Prof. Díaz-Rubio. Su generosidad, cortesía y buena educación les llevaría a aplaudir mi disertación, pero en esta ocasión quisiera pedirles que el aplauso se trocase en silencio, silencio que cada uno de nosotros puede llenar con los recuerdos y sentimientos que en todos dejó nuestro compañero y amigo el Excmo. Sr. D. Santiago Tamames Escobar.

He dicho.

INTERVENCIONES

Prof. Cruz y Hermida

Perdonadme que la emoción que em embarga en estos momentos dificulte mi palabra, pero voy a hablar de un gran amigo desaparecido, y a mis años, desde los que observo que ya se han ido tantos de ellos, no me puedo permitir el lujo de olvidar a ninguno y menos al profesor Santiago Tamames Escobar.

Recordaba el periodista y escritor Alfonso Ussía no hace mucho, en uno de sus escritos, que su gran amigo Juan Antonio Vallejo Nájera, le pidió que escribiera una necrología anticipada de su persona, para poder experimentar la sensación de leer en vida lo que se hubiera dicho tras su muerte.

Santiago Tamames, fino perceptor del que ya descendía los últimos peldaños de la escalera de su vida, también me habló en parecidos términos, pero yo, al igual que Ussía con Vallejo, me negué a complacerle porque aún, su final de existencia, contenía más vida que muerte. Éramos de “quintas” similares, y a esas edades nuestro concepto de la Vida y de la Muerte, se identificaba con inevitable sentido de triste despedida. Hoy, querido Santiago, que sigues *estando con nosotros sin estarlo*, desde ésta Academia tan querida para ambos, me dirijo a ti en voz alta brindándote el homenaje que te debía. Pero no voy a hablar de los muchos méritos profesionales que tenías, y que otros se encargarán de resaltar, sino de algunos entrañables retazos de la etapa final de tu vida.

Pero antes, me retroraigo a los pasados años cincuenta: aquella importante saga de los Tamames, cualificados cirujanos, a la que tuve el honor de tratar, me mostraba a don Fermín, el patriarca, desde mi admiración y respeto. Al mismo tiempo conocí a Joaquín, mi entrañable amigo y discípulo, quien, tras su prematura muerte, me hizo pasar el testigo de la amistad y la permanente colaboración profesional a tu persona. Desde entonces, y durante más de veinticinco años, tuve la suerte de vivir a diario contigo, lecciones de bondad con los enfermos, sabiduría científica y humanística, depurada técnica en ese difícil arte que es la cirugía, y ética sobrada en todas tus actuaciones. del trío de ésa inolvidable saga, solo quedabas tú vivo, pero me dicen que «te has muerto». No es cierto, para mí, y para muchos, Santiago Tamames no ha muerto, *se nos ha muerto*, porque nos ha dejado huérfanos de amistad, ayuda y consejo a cuantos le conocíamos.

Como hace cinco años me anunciaste, serena y estoicamente, el fatal diagnóstico de tu enfermedad, me dejaste torpemente confundido, sin poder asimilar la brutal noticia que, más que noticia, era una firme sentencia de muerte a no muy largo plazo. Me estabas hablando de la ELA, ésa cruelísima enfermedad que, cronológicamente se enseñoorea en la juventud, y en ti demoró su aparición para hacer más difícil y penosa tu vejez. Una terrible enfermedad que, cual «serpiente de cascabel», clava su arpón venenoso en el cuerpo de su víctima, y lo va paralizando progresivamente hasta que logra inmovilizar totalmente el cuerpo de su «presa», para acabar despiadadamente con su vida.

Me contabas jocosamente entonces, restando trascendencia al asunto, tus serias dificultades para caminar y tus frecuentes caídas. También me sorprendías cuando me comunicabas que tus manos ya no tenían fuerza, y el liviano peso de una carta de 30 gramos sobre ellas se te antojaba como si fuesen 30 kilos. Era el principio del fin.

Luego, al dejar de acudir a la Academia, donde nos veíamos en las Sesiones, y en otros eventos, hubimos de relacionarnos por teléfono. Tu voz seguía fuerte, tan especial y sugeridora, pero con un deje de lamento: *«Esto va a a peor. Menos mal que Saíta es mi total apoyo físico y espiritual. Pero no todo es triste en este mundo de tristeza, hay también cosas agradables: como mis 8 perros (muchos de ellos, chuchos recogidos por mí de la calle). Ya te comenté en su día que sacrifiqué tantos perros durante mis trabajos experimentales, que ahora debo una compensación de cariño a esa especie animal. Saíta les abre la puerta del dormitorio y, como una entrañable jauría alborozada, me despiertan retozando conmigo en la cama»*. Te puedo asegurar, querido Santiago, que al recordar este suceso, se me antoja como una preciosa escena franciscana que no me resisto a dejar de contar a quienes la desconocen.

Llegó un momento, en que el «parte clínico» que me dabas, se acababa. Tu voz, cada vez más apagada, se hacía ininteligible, pero todavía podías hacerme llegar tu situación: *«Amigo Julio, ya no puedo mover ni brazos ni piernas, solamente la cabeza y con dificultad. Estoy prisionero de mi propio cuerpo»*.

El pasado mes de septiembre, fui a verte a tu casa, ¿recuerdas? Aceptaste mi breve y anunciada visita, y Saíta, generosamente, la permitió. Debo confesarte que me apenó ser testigo del que fue nuestro último encuentro. Estabas sentado, e inmóvil, en un sillón. Tu cuerpo, totalmente paralizado y la mirada un tanto apagada, que

nada tenía que ver con aquellos ojos vivos de antaño que expresaban inteligencia y vida. A tu lado, Saíta, tu permanente cuidadora, intentaba hacer más fácil tu difícil vivir. ¡Qué gran mujer y qué ejemplo de esposa!

No te volví a ver frente a frente. Quizá para que mi retina conservase la imagen de esplendor vital de antaño y no esa imagen triste del final. Todavía resuena en mis oídos tu quejumbrosa voz que trataba de dar ánimo a los amigos. Luego, ni eso. Se acabó la interlocución contigo, que pasaba a la mediación de Saíta, quien te transmitía mis palabras y mis abrazos como bálsamo de amistad en la distancia. Tú, que tantas veces derrotaste a la muerte, arrancando a tus pacientes de sus garras, ahora has tenido que rendirte a ella. Y has perdido la batalla porque ella ha usado, con malas artes para vencerte, de una de las más despiadadas enfermedades.

El pasado mes de enero, durante la misa funeral en que te rodeamos en la Basílica de La Milagrosa, junto a la Clínica del mismo nombre, en donde tantos miles de pacientes pasaron por tus reparadoras manos, el sacerdote que oficiaba, en su Homilía nos recordó sus conversaciones contigo, llenas de esperanza y fe cristiana. Creo adivinar tus palabras con el sacerdote, porque en pasadas conversaciones contigo, también creía oírlos: «*Mientras mi cuerpo va empequeñeciéndose, el espíritu crece gracias a la fe*».

Amigo Santiago: sé que descansas ya en la Paz que tanto ansiabas. Tu marcha nos ha dejado inmersos en una tristísima orfandad. Personas como tú jamás debieran morir, porque necesitamos su calor y su ejemplo, pero me queda el consuelo del pensamiento de Marañón: «*La mayoría de los hombres mueren para ser enterrados. Solo una parte, los elegidos, mueren para resucitar*». Y hoy, los académicos, con nuestras palabras de recuerdo, estamos resucitando tu memoria.

Quiero imaginar que, desde el *Quirófano Celestial*, donde los grandes cirujanos operáis las alas enfermas de los ángeles y arcángeles, estarás contemplando orgulloso la trayectoria de vida familiar que diseñaste: una esposa ejemplar, que te dio 5 hijos, quienes te recuerdan y admiran, especialmente Santiago, que tan dignamente sigue tu senda profesional. Son ellos también los que te han regalado 15 nietos, que revolotean aquí abajo en torno a tu recuerdo, orgullosos del abuelo que conocieron, quisieron y admiraron.

Perdone Presidente, que me haya extendido, quizá en exceso, pero debía cumplimentar el deseo que me hizo nuestro gran amigo, de

comentar los postreros momentos de su vida en nota necrológica. Además he de esgrimir, como disculpa, que los sentimientos no tienen controles de tiempo y espacio.

Termino haciendo míos los versos de Miguel Hernández, al fallecimiento de su íntimo amigo Ramón Sige (enero de 1936), en los que trata de seguir hablando con el amigo, que enmudeció con su muerte.

A mí me ha pasado contigo como a Miguel Hernández con su amigo. Te has ido, cuando todavía teníamos que contarnos muchas cosas.

Clama el poeta. Y yo le escucho:

**«Tanto dolor, se agrupa en mi costado,
que por dolor, me duele hasta el aliento.
Quiero minar la tierra hasta encontrarte.
Por las aladas almas de las rosas,
y la flor del almendro, te requiero,
que tenemos que hablar de muchas cosas,
compañero del alma, compañero».**

Prof. Antonio Castillo Ojugas

Estudiamos el 5º, 6º y 7º Curso de Bachillerato en el Instituto Ramiro de Maeztu de Madrid, tres médicos de esta Real Academia, Enrique Casado de Frías, Santiago Tamames y yo. No puedo dejar olvidado a otro compañero en estos días fallecido: Alberto Cerrolaza Asenjo, economista. Santiago Tamames y nosotros estábamos en el Grupo B, y su hermano Joaquín en el A. Santiago era un hombre brillante. No se las daba de sabio. Parecía, por su tranquilidad, que no estudiaba y lo hacía intensamente en su casa.

La carrera de Medicina, en San Carlos, también la hice junto con Casado y Tamames. En el penúltimo curso se convocaron las plazas de alumnos internos del Hospital Provincial. Allí es cuando estudiamos de firme. Unas veces, en temas quirúrgicos, iba yo a casa de Santiago, a su casa de Moreto, 17 y en otros momentos, a nuestra casa de Marqués de Cubas, 9. Nuestros padres, el Dr. Fermín Tamames y el Dr. Castillo de Lucas, se conocían. Yo obtuve el número dos de la Opisición, acogiéndome al Servicio del profesor Marañón, donde nuestro amigo el Dr. Martínez Fornés estaba ya en las Consultas. ¿Y quién sacó el número uno? Pues Santiago Tama-

mes con ejercicios brillantísimos, orientándose al Servicio del profesor Benzo.

Después de la carrera nos tratamos poco, él dedicado a su Cátedra de Cirugía y yo con mis reumáticos del 12 de Octubre. Algunas tardes nos veíamos en esta Real Academia. A veces me preguntaba algún pequeño problema articular que padecía. «Antonio, me decía, tengo algunas molestias en las articulaciones distales de los dedos, ¿cómo me ves?». Yo le contestaba: «Nada Santiago, son fenómenos involutivos sin importancia. Tus dedos jamás se deformarán como los de Renoir, Dufy o Jawlensky; podrás operar siempre». Otras veces me consultó sobre sus rodillas que a veces le crujían «¿Cómo me ves, Antonio? «Nada, son pequeñas alteraciones de tus cartílagos. Tú, por tus problemas cardiológicos andas mucho y eso puede resentir». Y ese «Cómo me ves, Antonio» me lo preguntó varias veces, cuando hablábamos de nuestras aficiones a la Pintura y a la Historia.

Y en la última ocasión, tristísima. Estaba en esa esquina del Salón de Actos sentado en una silla de ruedas. Me acerco para saludarle y me dice «¿Cómo me ves, Antonio?». Yo salí hacia la Sala con las lágrimas brotando de mis ojos.

Perdonad, he transmitido emociones que salieron de mi corazón sin pasar por mi mente. Queridos amigos, hemos venido esta tarde para recordar a Santiago Tamames Escobar. Gracias a todos.

Prof. Reinoso Suárez

Gracias Sr. Presidente.

Comienzo por unirme a todo lo que ha dicho el Prof. García-Sancho en su magnífico discurso. (Un inciso: mi primera Cátedra fue también en Salamanca). Mi intervención desea sólo rendir un sencillo y sentido Homenaje de cariño y admiración al Profesor y amigo Santiago Tamames.

El Profesor Tamames es para mí un ejemplo paradigmático de cirujano, universitario, académico y caballero. Defensor a ultranza de la dignidad de toda vida humana —desde su inicio en la fecundación hasta su muerte natural—, dio siempre ejemplo de cómo debe actuar un verdadero médico. Hombre inteligente, culto, generoso y extraordinariamente trabajador fue en toda ocasión muy delicado y educado en su trato, e hizo que todos los académicos nos considerásemos sus amigos. Con profundas convicciones humanas y cristia-

nas estoy seguro goza ahora de la presencia de su Dios, en un principio de felicidad eterna.

Queridos: Saíta —su fiel, delicada y fuerte esposa—, hijos y nietos, contar siempre con mi amistad, y sentimiento por tan sensible pérdida.

Prof. Vázquez de Quevedo

Uno mis palabras a las de los Señores Académicos en nombre propio y en el de la Real Academia de Medicina de Cantabria a la cual hoy represento y donde el finado era Miembro de Honor y muy apreciado por todos.

Al oír ahora su vida y trayectoria científica de forma tan exhaustiva he quedado abrumado por su extraordinaria valía. A la pena de su pérdida se une el no haber sabido yo aprender más de él y haber disfrutado más de su amistad.

Creo firmemente que los muertos viven en la memoria de los vivos y su espíritu anida en el corazón de cuantos le han querido. Así es el caso del Dr. Tamames cuyo recuerdo y obra escrita perdurará en la historia de la cirugía española.

Prof. Pedro Sánchez García

Querido Santiago. ¡Nos haces falta! Te recuerdo con fraternal afecto. Cada tarde me parece verte llegar, escalera arriba, al Salón Amarillo con tu chaqueta azul y pantalón gris, elegante por naturaleza y con esa personal sonrisa y alegría tuyas que siempre nos regalabas. Te divertías en la Academia.

De repente, sin esperarlo, comenzaste a llegar los martes con bastón. Yo no lo entendía. Santiago, me decía, «*tú no necesitas bastón a pesar de que lo portas con señorío*». Y me contestabas. «*Sí, Pedro, lo necesito y lo entendí*».

Recuerdo las muchas veces que me sentaba a su lado, fuera de mi sillón académico y le solía comentar: «*Me siento a tu lado, entre otras razones, para aprender, de un sabio cirujano, como tú, a cirujanear*». Se reía con esa su franca sonrisa que a tantos cautivó, sanos y enfermos, y me decía: «*Tú no lo necesitas Pedro*». Razón la tenía toda. Si lo hubiera necesitado, ahí estaba él. ¡Como dudarlo!

Me encantaban sus intervenciones en las sesiones científicas de la Academia, a porta gayola, con una maestría poco usual. Eras de los que uno escuchaba sin mirar el reloj. Yo no sentía el paso del tiempo y siempre me apuntaba al grupo de los que decían. «¿Pero ya terminó?».

Ahora que ya te fuiste, un día de Invierno cuando yo paseaba por las rocosas cumbres de mi tierra, te recuerdo con ese señorío y elegancia innatos, como si vinieras a la Academia el martes a las siete y media. Eras de los que no faltaban. En palabras del poeta a uno le gustaría decir: «¡no nos dejes!, ¡valor!, ¡vuelve a la vida!».

Para tu familia mi condolencia y un fraternal abrazo. Descansa en paz querido Santiago. Amén.

Prof. Santiago Martínez-Fornés

El Gobierno de la República de Sudáfrica encargó a Juan Ávalos una estatua de 3-4 metros del Dr. Christian Barnard para honrar su memoria y estímulo de las generaciones venideras.

Casi concluida la escultura y aprovechando el paso del Dr. Barnard por España, quiso Juan Ávalos mostrarnosla a los profesores Barnard, Tamames y a mí.

Se trata de una estatua bellísima con las manos más volanderas de cuantas ha tallado el incomparable Artista y Académico de Bellas Artes. Manos casi femeninas.

No podíamos sospechar que quince años después una grave artritis reumatoide le incapacitaba para seguir operando, como el Premio Nobel portugués Egas Moniz por un proceso gotoso.

Al confesar Ávalos a Barnard el honor que suponía para él esculpir en piedra a un futuro Premio Nobel, Barnard le cortó sonriendo: «Si me conceden el Premio Nobel tendré que compartirlo con el Prof. Tamames». Yo me he limitado a repetir y repetir la técnica diseñada por el Prof. Tamames, para dominar en Cirugía experimental el trasplante de corazón en perros.

«La técnica quirúrgica está resuelta, ya que la mortalidad operatoria y postoperatoria inmediata es casi nula».

«Pero todos los perros intervenidos fallecían en pocas semanas por el rechazo inmunológico».

«A no ser por la tremenda campaña internacional contra nuestra política del *apartheid* y la presión del Gobierno de Sudáfrica para

quemar etapas y demostrar al mundo que no somos un país de colonos explotadores de la raza negra, habría pospuesto el trasplante humano».

«A la presión del Gobierno se unió la de mi hermano, que había creado el primer Instituto de Investigación Inmunológica, en dura competición con el joven francés Prof. Jean Dausset». Por cierto, casado con una española encantadora.

El descubrimiento en la Sorbona del sistema HLA, fue decisivo en el logro de compatibilidad entre donante y receptor, por lo que concedieron a Dausset el Premio Nobel en 1980.

Por fin Barnard se decide y realiza el primer trasplante de corazón humano: diciembre de 1967. Washkansky falleció a las pocas semanas por el rechazo inmunológico.

La única esperanza del odontólogo Philip Blaiberg era volver a intentar un trasplante cardíaco.

Cuando Barnard le comunica que su único paciente de trasplante había fallecido, Philip —el primer trasplantado que obtuvo una prolongada supervivencia— le animó con lágrimas en los ojos: «Hágalo, Dr. Barnard. No por mí, sino por usted, para la posteridad».

Alentado por el éxito y por el Gobierno de su país, Barnard visitó casi todas las universidades europeas y americanas. Y con esta experiencia y subrayando sus palabras nos confesó que «no había contemplado en ningún quirófano unas manos tan hábiles y seguras como las del Prof. Tamames».

Y termino con los versos que me susurró José Luis Borges para aliviar el luto por la muerte de mi padre.

«Eres nube, eres mar, eres olvido.
Eres, también, aquello que has perdido».

Prof. Lucas Tomás

Tan solo dos palabras para recordar a Santiago Tamames y que están, sin duda, relacionadas con lo que Saita y yo habíamos hablado antes de la enfermedad que ha terminado con Santiago. Hablábamos de donde él se encontró más a gusto en la vida profesional, social y universitaria. Y nos contestó «sin duda en Salamanca porque allí tuve dos cosas que en ningún sitio he tenido. Operé cuanto, como y lo que quise, es decir en el área de conocimiento que en ese momento

más me interesaba como pudiera ser la cirugía cardiovascular. En segundo lugar porque en Salamanca tuve amigos universitarios profesionales etc. con los que nos reuníamos en el Castillo del Buen Amor a pocos kilómetros de Salamanca. Allí lo pasábamos muy bien, como jóvenes que éramos, Saita y yo».

Hay que recordar que Santiago hablaba como Su Majestad el Rey. Siempre decía «Saita y yo». No se puede pedir más, trabajo adecuado, entorno de amistad y afecto entre el mundo profesional y social.

Durante la enfermedad de Santiago yo intenté proporcionar medios para que pudiera venir a la Academia, y él me contestó que no venía «porque no me gusta que me vean así».

Una tercera cualidad que conviene resaltar de Santiago Tamames es el ejemplo de apostura, buena facha etc., etc. Hablé con Saita para que nos proporcionara una fotografía de Santiago, la que ella quisiera. Me mandó la que tenemos hoy en el atril diciéndome «mira Lucas, te voy a mandar la fotografía en la que Santiago está más guapo, siempre que me garantices que me la devolverás porque es la que está más próxima a mí».

Esta fotografía es la que tenemos hoy en el estrado y al entrar en este salón de actos Saita me ha dicho estar encantada y que por fin ha vuelto a sonreír.

Prof. Óscar Valtueña

Recuerdo con dolor el día que siendo Presidente de esta Institución, el Prof. don José Botella, se nos dio a un grupo de distinguidos médicos, y a mí, el Título de Académico Correspondiente.

Paradójicamente el Prof. Tamames formaba parte de este grupo, circunstancia esta última que a lo largo de nuestras sucesivas relaciones nunca olvidó, lo que no dejó de ser un halago para mí, sobre todo cuando a las pocas semanas fue nombrado Académico de Número, siendo desde entonces particularmente fluidas.

Conociendo como yo lo conocía su particular aprecio por la Puericultura y por la venerable figura del Prof. Bosch Marín que ocupó el sillón y la plaza de Académico de Número de Puericultura durante casi medio siglo le pedí en tres ocasiones sucesivas me distinguiese con su aval para presentarme a la plaza vacante, lo que no dudó en hacerme.

En una de las últimas ocasiones que acudió a la Academia, llevado en silla de ruedas se me ocurrió preguntarle qué era lo que le pasaba. Su respuesta sin abandonar la sonrisa que siempre le acompañaba, me hizo comprender que me encontraba ante una figura descomunal no sólo científicamente, sino y sobre todo humanamente, me dejó tan abrumado que tuve que salir a la calle para encontrarme conmigo mismo y para llorar amargamente de antemano al Prof. Santiago Tamames, para quién no puedo por menos que desearle una de las inscripciones que figuran a lo largo de la romana Vía Apia: Qué la piedra te sea benévola.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Solamente dos palabras, como Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina en un día de gran tristeza para nosotros. En primer lugar agradecer profundamente al Prof. García-Sancho el discurso necrológico, el elogio que ha hecho a nuestro compañero Santiago Tamames. Por supuesto a todos los presentes y especialmente también a la familia, de la misma forma que a todos los que han intervenido. Yo creo que seguramente no está dicho todo lo que se podía decir de Santiago Tamames bajo ningún concepto. Santiago Tamames era un universitario de un gran calado, era un hombre de una entereza tremenda, era un creador, era un hombre señorial absolutamente en todo, un hombre de una profunda tenacidad, de un profundo convencimiento de lo que hacía, lo hacía por él, por su grupo, por sus discípulos, por la grandísima escuela que creó, por todos los que le rodeaban. Es verdad que Santiago Tamames era un hombre que creía fundamentalmente en la excelencia y luchaba por debatir con la excelencia y condenaba claramente la mediocridad. Tuvo también, porque no decirlo porque forma parte de su historia personal, que luchar contra la mediocridad en multitud de ocasiones. Una parte importante de su vida transcurrida en el Hospital Clínico San Carlos, tuvo que encontrarse y luchar con personas tremendamente mediocres, que para nada tenían nada que ver con la capacidad y con la excelencia que él representaba. Yo creo que no es la única persona que ha sufrido esto, sino han sido también otros muchos compañeros que también han sido Académicos, que sufrieron la desinformación, la falta de cultura y cómo digo la mediocridad, incluso la envidia a la excelencia. Esta característica del respe-

to a la excelencia que tenía Santiago Tamames la veíamos y la disfrutamos en esta Real Academia. Creo que hoy todos los Académicos estamos auténticamente de luto porque hemos perdido a un gran Académico, un Académico ejemplar, un hombre no ya bueno como se ha dicho aquí, que lo era, sino como digo un hombre que luchaba y debatía por la excelencia. En su currículum han visto que era un hombre que creía profundamente en la investigación, que creía en la docencia, en el compañerismo, y creía desgraciadamente y eso le hizo sufrir, en que de la misma forma que él era una persona excelente que los demás también lo podían ser. A la familia simplemente decirle, el profundo sentimiento que todos los Académicos, los que están aquí y los que se han disculpado, que hoy no podían estar, que queda un recuerdo imperecedero de Santiago Tamames. Ha sido una persona tremendamente querida, tremendamente respetada por todas estas capacidades que han oído que tenía y que han sido reconocidas por todos los Académicos. Muchísimas gracias a todos. Ese sillón número 4, aunque un día sea ocupado por alguien porque así es la vida y la propia historia de la Academia, siempre quedará en el recuerdo de todos nosotros la figura de nuestro querido amigo Santiago Tamames Escobar. Muchísimas gracias, se levanta la Sesión.

SUMARIO

Páginas

VI SESIÓN CIENTÍFICA DÍA 8 DE MARZO DE 2011

«Efemérides y aportaciones de la medicina española en México», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero	205
Intervenciones:	
Del Prof. Pedro Sánchez	215
Del Prof. Miguel Lucas Tomás	216
«Queratoplastia lamelar anterior descemética (QLAD). Indicaciones, técnica quirúrgica y resultados, por la Ilma. Sra. D. ^a Marta Calatayud Pinuega ..	219
Intervenciones:	
Del Prof. García Sánchez	226
Del Prof. Seoane Prado	226
De la Prof. ^a Paricia Moya	226

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE MARZO DE 2011

«Generación de órganos bioartificiales. La córnea como modelo», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz y el Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance	229
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	238
Del Prof. García Sagredo	239

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE MARZO DE 2011

«El impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico o pandémico. repercusión en la gestión sanitaria del área de la salud», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández	245
Intervenciones:	
Del Prof. Manuel Escudero	259
Del Prof. Rey Calero	260
Del Prof. Piedrola Angulo	261
Del Prof. José Manuel Pérez y García	262
«Reflexionando sobre el dolor», por el Ilmo. Sr. D. Migul Ángel Nalda Felipe	265
Intervenciones:	
Del Prof. Enrique Casado de Frías	275
Del Prof. Calatayud Maldonado	276

	<u>Páginas</u>
Del Prof. José Manuel Pérez y García	276
Del Prof. Óscar Valtueña Borque	277
Del Prof. López Timoneda	278
X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE ABRIL DE 2011	
«La unidad anatomofuncional “tálamo-corteza cerebral” en el estado de vigilia», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	285
Intervenciones:	
Del Prof. Segovia de Arana	300
Del Prof. José Antonio Iriarte Ezcurdia	301
«¿Dónde comienza la enfermedad de Parkinson?», por el Prof. Dr. D. Juan José Zarranz Imirizaldu	303
Intervenciones:	
Del Prof. García Sagredo	312
Del Prof. Domínguez Carmona	313
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE MAYO DE 2011	
«Las neuronas espejo», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila ..	319
Intervención del Prof. Antonio Campos	331
«La clasificación segmentaria de las cardiopatías complejas o cómo la embriología simplificó el estudio de estas cardiopatías. Las morfologías de grandes arterias lado a lado», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	333
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	353
Del Prof. García Sagredo	353
SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 10 DE MAYO DE 2011 EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR	
«Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín .	357
Intervenciones:	
Del Prof. Cruz y Hermida	376
Del Prof. Castillo Ojugas	379
Del Prof. Reinoso Suárez	380
Del Prof. Vázquez de Quevedo	381
Del Prof. Sánchez García	381
Del Prof. Martínez-Fornés	382
Del Prof. Lucas Tomás	383
Prof. Valtueña Borque	384



Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN

www: ranm.es
e-mail: secretaria@ranm.es
biblioteca@ranm.es