



Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN Y
CIENCIA

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

Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Cuaderno 2.º

2007

INSTITUTO DE ESPAÑA



ANALES
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO SEGUNDO

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO SEGUNDO

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

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

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE MARZO DE 2007

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

**ENTERITIS PARATUBERCULOSA Y ENFERMEDAD
DE CROHN**

***PARATUBERCULOSE ENTERITIS AND CROHN'S
DISEASE***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Presentación del libro

**GUÍA CLÍNICA EN PATOLOGÍA Y CIRUGÍA
DE LA MAMA**

***CLINIC GUIDE IN BREAST PATHOLOGY
AND SURGERY***

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico Correspondiente

ENTERITIS PARATUBERCULOSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

PARATUBERCULOSE ENTERITIS AND CROHN'S DISEASE

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

La enteritis paratuberculosa es una enfermedad infecciosa, contagiosa de carácter crónico que afecta con preferencia a los rumiantes. Se manifiesta clínicamente por una diarrea periódica y enflaquecimiento progresivo, y anatómicamente por un engrosamiento y fruncimiento de la mucosa entérica y es producida por *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

La Enfermedad de Crohn tiene idéntica caracterización clínica y anatomopatológica con ileitis, colitis, engrosamiento de la mucosa intestinal, con una marcada infiltración inflamatoria de carácter transmural, extendiéndose a la submucosa. La similitud de ambos procesos, enfermedades de Crohn y de Johne, hace sospechar que el agente causal sea el mismo, o sea *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, sin poder probar este supuesto.

Sin embargo, en el momento actual se estima con fundamento que *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* está presente con gran frecuencia en los enfermos de Crohn como se demuestra repetidamente con hemocultivos, PCR o hibridación *in situ*.

Abstract

Paratuberculosis enteritis is an infectious and contagious chronic disease of the ruminants. It is characterised by periodic diarrhoea and progressive emaciation and loss of condition, intestinal ileitis and oedematous mucosa with circumvolutions. The disease is caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

Crohn's disease or inflammatory bowel disease has identical characterization with ileitis, colitis with oedematous state and enlarged intestinal

mucosa. Inflammatory infiltration of the intestinal mucosa has a transmural character, affecting the submucosa. The similarity between Crohn's disease and Johne's disease is the reason for considering an identical etiology for both diseases, but in the 75 years of the natural history of Crohn's disease it has been impossible to demonstrate this hypothesis.

However, actually the predominant idea is that *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* is frequently present in patients with Crohn's disease. This has been demonstrated by hemocultures, PCR and *in situ* hybridization.

La enteritis paratuberculosa de los animales rumiantes es una enfermedad infecciosa de carácter crónico, que se manifiesta clínicamente por diarrea periódica y enflaquecimiento progresivo y anatomopatológicamente por engrosamiento y fruncimiento de la mucosa entérica y es que producida por *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

La enfermedad fue descrita por Johne y Frothingham en 1895, que la consideraron como una forma de tuberculosis intestinal producida por un bacilo próximo al hoy denominado *Mycobacterium tuberculosis* productor de la tuberculosis humana.

La caracterización de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en cuanto a sistemática, cuadro clínico y diagnóstico se resume y esquematiza a continuación.

TABLA 1

ETIOLOGÍA

Familia *Mycobacteriaceae* / Género *Mycobacterium*

- Complejo *Mycobacterium avium* (MAC):
 - M. avium* subspecies:
 - M. avium* subespecie *avium*
 - M. avium* subespecie *hominissuis*
 - M. avium* subespecie *paratuberculosis*
 - M. intracellulare*
 - M. chimaera*
- Características
 - Gram +
 - Bacilos rectos o ligeramente curvados
 - Tamaño: 1-1,5µm por 0,3-0,5µm de grosor
 - Lípidos complejos en pared celular
 - Acido-alcohol resistentes
 - Supervivencia en ambientes desfavorables
 - Inmóviles
 - Aerobios estrictos
 - Aporte externo de micobactina

HISTIOGÉNESIS Y ALTERACIONES ANATÓMICAS

En la historia natural de la enfermedad, el estudio y descripción detallada de las lesiones ha jugado un papel relevante, tanto en el área de la patología comparada como en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la tuberculosis, lepra, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Las fases iniciales del proceso lesional serían semejantes a las originadas por otras micobacterias patógenas, para diferenciarse en las fases finales. La patogenia se explica porque en el punto donde se fija el *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* previo paso por células epitelioides M y macrófagos, se inicia un proceso inflamatorio caracterizado, en parte, por una proliferación celular y, en parte, por un proceso exudativo que es el que, finalmente, predomina en la paratuberculosis. A consecuencia de una proliferación local de carácter celular unida al proceso exudativo surge el tubérculo, primero microscópico (folículo de Köster), que se desarrolla al agruparse en torno al bacilo células epitelioides que son fibroblastos inmaduros e histiocitos de núcleo vesicular. Dentro del núcleo celular aparecen células epitelioides polinucleares o células gigantes y a continuación se forma un anillo denso de linfocitos, aislando el grupo de células formado en torno a *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Al mismo tiempo, penetra en el granuloma gran cantidad de exudado.

TABLA 2

CUADRO CLÍNICO

Período de incubación: 2-4 años de edad

- Adelgazamiento progresivo
- Diarrea crónica intermitente (pequeños rumiantes 10-20%)
- Aparición de casos de forma esporádica o por goteo.

Estadio IV (avanzada): Sintomatología manifiesta. Muerte por deshidratación y caquexia.

Estadio III (clínica): sintomatología clínica. Positivo a cultivo fecal y pruebas serológicas.

Estadio II (subclínica): animales portadores. Cultivo bacteriológico heces (15-25%). Eliminación de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en el medio ambiente.

Estadio I (latente): animales < 2 años. No se detectan en el laboratorio. Eliminación mínima de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en el medio ambiente.

La mucosa intestinal sufre una marcada infiltración inflamatoria. La inflamación es transmural, extendiéndose ampliamente a la submucosa y pudiendo apreciarse la existencia de granulomas. Pueden observarse ileitis o colitis con aspecto «empedrado» de la mucosa y ulceritas, con fuerte engrosamiento de la mucosa del intesti-

TABLA 3

DIAGNÓSTICO

1. Epidemiológico y clínico.
2. Anatomopatológico.
 - Hipertrofia linfonodos, linfagiectasia, engrosamiento de la mucosa.
 - Hematoxilina-Eosina / Ziehl-Neelsen.
3. Microscópico.
 - Ziehl-Neelsen (rápido, sencillo, barato).
 - Discrepancia cultivo-tinción: eliminación de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, otros géneros, estado clínico, integridad pared celular, tratamiento, tipo aislado.
4. Cultivo bacteriológico.
 - Largo período de incubación (4 semanas a 1 año).
 - Aislado de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* -muestra clínica- fase clínica.
 - Fase de descontaminación (ácido oxálico - HPC).
 - Medios: Huevo (HEYM - LJ), suero (D), sintéticos (M-WR).
 - Identificación: análisis macroscópico y microscópico de las colonias, velocidad de crecimiento, dependencia de micobactina, identificación genética.
5. Extracción directa de ADN
 - Aislados difíciles de cultivar.
 - Inhibidores de PCR.
 - Marcadores del genoma de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: fragmentos de inserción IS900 e IS1311.
 - Centrifugación y tratamiento térmico - extracción con xileno-hidróxido sódico - captura de ADN - separación inmuno-nagnética.
6. Respuesta inmune.
 - Inmunidad celular.
 - Test intradérmico.
 - Gamma-inteferón.
 - Transformación linfocitaria.
 - Inhibición de la migración leucocitaria.
 - Expresión del receptor de la interleuquina 2
 - Inmunidad humoral
 - Fijación del complemento
 - Inmunodifusión en gel de agar.
 - Técnica inmunoenzimática.

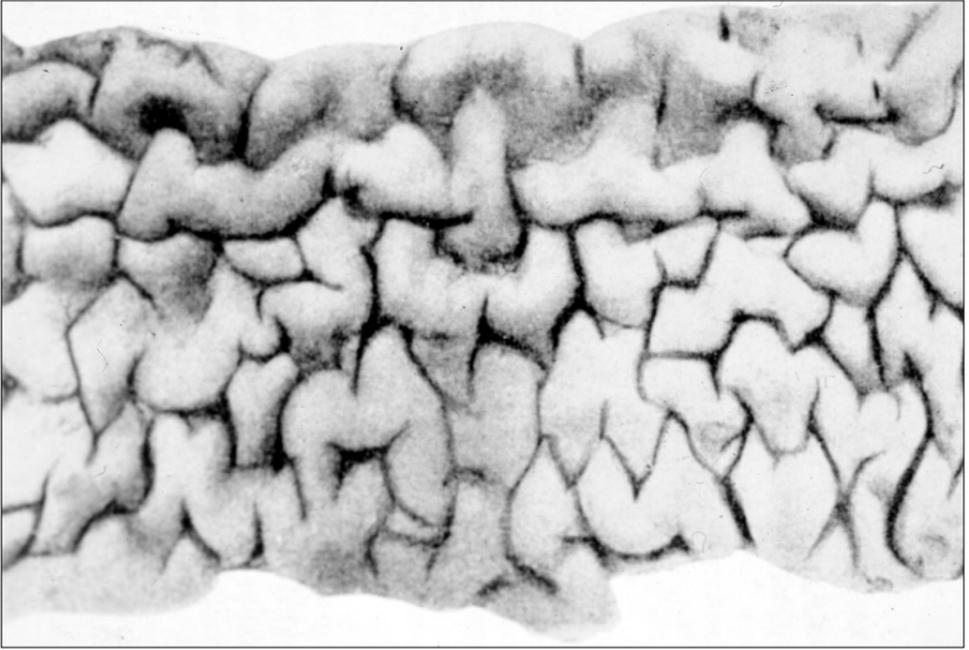


FIGURA 1. Enteritis paratuberculosa. Engrosamiento y fruncimiento de la mucosa intestinal por infiltración inflamatoria de tipo exudativo.

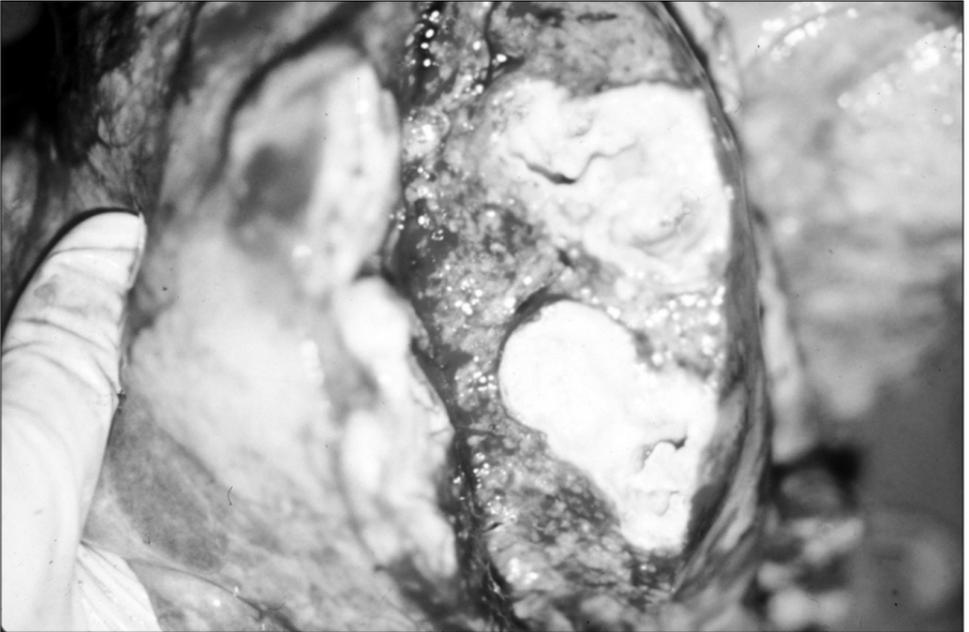


FIGURA 2. Infarto ganglionar mesentérico e hiperemia intestinal en la Enteritis paratuberculosa.

no delgado, con la formación de pliegues que se asemejan a circunvoluciones cerebrales.

En la enteritis paratuberculosa se pueden afectar los diferentes tramos intestinales pero con un orden de preferencia que es el siguiente: ileon, yeyuno y duodeno y más raramente ciego, colon y recto. La mucosa es 4 a 5 veces más gruesa de lo normal y presenta pliegues longitudinales y transversales y en el fondo de las anfractuosidades la superficie interna es de forma frecuente finamente verrugosa. Los ganglios mesentéricos correspondientes a las zonas intestinales afectadas presentan mayor volumen y están infiltradas de serosidad. Todo este cuadro lesional coincide punto por punto con la descripción anatomopatológica que se hace de la enfermedad de Crohn en las diferentes obras de Medicina Interna, y justifica que desde hace poco menos de cien años se haya sospechado repetidamente de una relación etiológica entre la Enteritis Paratuberculosis y la Enfermedad de Crohn, sin que se haya podido demostrar de forma concluyente la relación de causa efecto entre *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* y la Enfermedad de Crohn.

Reservorios de la fauna silvestre para *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, agente de la Enfermedad de Johne o enteritis paratuberculosa

La Enteritis Paratuberculosa, enfermedad infecciosa, contagiosa de carácter crónico afecta, en primer lugar, a los animales de renta, bovinos, ovinos y caprinos. También al camello y dromedario y ocasionalmente al cerdo. Sin embargo, el papel de la fauna salvaje como reservorio de la enfermedad es del máximo interés epidemiológico en la presentación de nuevos brotes de la enfermedad tanto a nivel silvestre como doméstico.

Es este un aspecto intensamente investigado. Destacan como reservorios los animales artiodáctilos, bóvidos y cérvidos silvestres, principalmente. También se incluyen primates, mustélidos, roedores, lagomorfos y aves. En la Tabla 4 se relacionan 44 especies, con la cita del autor y año en que fue comunicado el papel de reservorio.

TABLA 4

Reservorios de la fauna silvestre y otros para *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, excluyendo a los rumiantes domésticos

Clasificación	Nombre común (Género y Especie)	Referencias bibliográficas
Artiodáctilos Bóvidos	Alpaca (<i>Lama pacos</i>)	Ridge <i>et al.</i> , 1995; Miller <i>et al.</i> , 1990
	Antílope (<i>Antelope</i> sp.)	Katic, 1961
	Arruí sahariano (<i>Ammotragus lervia</i>)	Boever y Peters, 1974
	Cabra alpina (<i>Capra ibex</i>)	Ferroglio <i>et al.</i> , 2000
	Cabra de las rocosas (<i>Oreamnos americanus</i>)	Williams <i>et al.</i> , 1979
	Cebú (<i>Bos indicus</i>)	Katic, 1961
	Gran Kudú (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)	Pavlas <i>et al.</i> , 1997
	Íbice alpino (<i>Capra ibex ibex</i>)	Von Weber <i>et al.</i> , 1992
	Jimela topí (<i>Damaliscus lunatus jimela</i>)	Steinberg, 1981
	Llama (<i>Lama glama</i>)	Miller <i>et al.</i> , 1990; Appleby y Head, 1954
	Muflón (<i>Ovis musimon</i>)	Boever y Peters, 1974; Von Weber <i>et al.</i> , 1992; Pavlik <i>et al.</i> , 2000a
	Muflón de las Rocosas (<i>Ovis canadiensis</i>)	Williams <i>et al.</i> , 1979
Artiodáctilos Cérvidos	Nú (<i>Connochaetes albojubatus</i>)	Rankin, 1958
	Yak (<i>Bos grunniens</i>)	Almejan, 1958
	Alce (<i>Alces alces</i>)	Soltys <i>et al.</i> , 1967
	Ciervo Axis (<i>Axis axis</i>)	Riemann <i>et al.</i> , 1979
	Ciervo común (<i>Cervus elaphus</i>)	De Lisle <i>et al.</i> , 1993; Manning <i>et al.</i> , 1998; Rohonczy <i>et al.</i> , 1996; Pavlik <i>et al.</i> , 2000a; Godfroid <i>et al.</i> , 2000
	Ciervo de cola blanca (<i>Odocoileus virginianus</i>)	Libke y Walton, 1975; Chiodini y Van Kruiningen, 1983
	Ciervo key o de Virginia (<i>Odocoileus virginianus clavium</i>)	Quist <i>et al.</i> , 2002
	Ciervo pudú (<i>Pudu pudu</i>)	De Meurichy <i>et al.</i> , 1985
	Ciervo sika (<i>Pseudaxis sika</i>)	Temple <i>et al.</i> , 1979; Thoen <i>et al.</i> , 1977
	Corzo (<i>Capreolus capreolus</i>)	Pavlik <i>et al.</i> , 2000a; Katic, 1961
Artiodáctilos Suidos	Gamo (<i>Dama dama</i>)	Temple <i>et al.</i> , 1979; Riemann <i>et al.</i> , 1979; Pavlik <i>et al.</i> , 2000a;
	Reno (<i>Rangifer tarandus</i>)	Katic, 1961
	Jabalí (<i>Sus scrofa</i>)	Machackova <i>et al.</i> , 2003; Álvarez <i>et al.</i> , 2005
Artiodáctilos Camélidos	Camello bactriano o camello asiático de dos gibas (<i>Camelus bactrianus</i>)	Katic, 1961 ; Thoen <i>et al.</i> , 1977
	Dromedario (<i>Camelus dromedarius</i>)	Amand, 1974
Orden Primates	Macacos de cola de cerdo (<i>Macaca arctoides</i>)	McClure <i>et al.</i> , 1987
	Mandrill (<i>Papio sphinx</i>)	Zwick <i>et al.</i> , 2002
Carnívoros Mustélidos	Armiño (<i>Mustela erminea</i>)	Beard <i>et al.</i> , 1999
	Comadreja (<i>Mustela nivalis</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
	Hurón (<i>Mustela putorius furo</i>)	De Lisle <i>et al.</i> , 2002
Carnívoros Cánidos	Tejón (<i>Meles meles</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
	Zorro (<i>Vulpes vulpes</i>)	Beard <i>et al.</i> , 1999
Roedores Múridos	Rata común (<i>Rattus norvegicus</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
	Ratón de campo (<i>Apodemus sylvaticus</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
Lagomorfos Lepóridos	Conejo (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Angus, 1990; Greig <i>et al.</i> , 1997, 1999
	Liebre (<i>Lepus europaeus</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
Aves	Cuervo (<i>Corvus corone</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
	Grajo (<i>Corvus frugilegus</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a
	Grajilla (<i>Corvus monedula</i>)	Beard <i>et al.</i> , 2001a

Enfermedad de Crohn

En este punto nos parece indicado abordar una breve reseña de la Historia Natural de la enfermedad o síndrome de Crohn. La enfermedad fue descrita en detalle por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en 1932, pasando a denominarse con el nombre del primer autor de la publicación o Enfermedad de Crohn. Lo mismo había ocurrido con la Enteritis Paratuberculosa o enfermedad de Johne 37 años antes, al olvidar el nombre de Frothingham, codescubridor del agente patógeno. El nombre ha sido sancionado por el uso, ignorando que Dalziel en 1913 había descrito la enteritis intestinal crónica, con parecida sintomatología y lesiones.

Caracterizados ambos procesos, Enfermedad de Crohn y Enfermedad de Johne, la semejanza del cuadro clínico y lesional llevó a pensar que ambas enfermedades estaban relacionadas siendo producidas por un mismo agente infeccioso, el hoy llamado *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Durante 73 años se han alternado los periodos a favor y en contra del origen micobacteriano de la Enfermedad de Crohn, en tanto que aparecían otras explicaciones y teorías que intentaban aclarar el problema etiológico en cuestión:

- La teoría genética, infecciosa, ampliando el papel de las micobacterias a otros grupos microbianos como *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Pasteurella*, *Shigella*, etc;
- La teoría inmunológica o autoinmune.
- La psicósomática, hoy no reconocida como causa principal que ayude a esclarecer la etiopatogenia de la Enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa.

El autor de esta comunicación ha vivido hace unos pocos años una experiencia, a un alto nivel científico aplicado, sobre la relación entre ambos procesos: Enfermedad de Johne y Enfermedad de Crohn, que paso a descubrir:

«A comienzos del año 1999, siendo representante español como experto en Microbiología y Enfermedades Trasmisibles o zoonosis en la Federación de Industrias Lácteas y Comité Nacional Lechero Español, se nos convoca desde Bruselas, sede de la Federación Internacional de Lechería (FIL), organismo internacional, para una *Brainstorming Session* sobre el *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, pasando a ser considerado como un peligro para la Salud públi-

ca, al comprobarse su presencia en la cadena alimentaria, principalmente en leche, carne y agua potable. Tras varias sesiones se acordó crear una *Task Force*, formada por 35 científicos de diferentes países. Se formaron 7 grupos de trabajo de 5 miembros cada uno y se distribuyeron las tareas de estudio, con el compromiso de publicar los trabajos de revisión e investigación, y aprobar un informe final en Diciembre del año 2000. Se trabajó intensamente en la mencionada *Task Force*; los grupos de trabajo estuvieron muy bien coordinados y los informes de cada grupo se publicaron en forma de artículo científico en la Revista Oficial de la *International Dairy Federation*. En nuestro grupo no se pudo demostrar, a pesar de los numerosos ensayos experimentales, que *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* sobreviviese a la temperatura de pasteurización de 71,7°C durante 15 segundos (pasteurización rápida), o relaciones de calentamiento tiempo/temperatura equivalentes en cuanto a una acción bactericida, por ejemplo 62,5°C aplicados durante 30 minutos (pasteurización lenta).

La resistencia de la micobacteria agente de la Enfermedad de Johne pasó a ser el tema estrella de la *Task Force*, lo que convertía a la leche pasteurizada en un claro peligro para la Salud Pública en caso de hallar supervivencia de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. A pesar de los muchos y pesados ensayos (dado el lento crecimiento que requería el cultivo de la micobacteria) paralelos en varios laboratorios, no se pudo demostrar que esta micobacteria fuese capaz de superar los tratamientos térmicos a los que se somete la leche. En los informes internos y en las publicaciones en el Boletín de la FIL, los tópicos de Prevención, Control y Diagnóstico, en todos sus matices, fueron los predominantes.

La actuación de la *Task Force* que siguió a las *Brainstorming Sessions* fue muy intensa y comprimida en el tiempo. Quizá por ello no se pudo añadir mucha información a la ya conocida, ni aclarar concluyentemente varias incógnitas referentes al contagio humano, relación con la Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa humana o ciertos procesos catalogados como formas de tuberculosis intestinal.»

Lo cierto es que ese peligro que representa la presencia de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en alimentos básicos de la cadena alimentaria, tales como carne, leche y agua, no pudo confirmarse y la FIL fue abandonando el patrocinio de la investigación aplicada a la etiopatogenia, prevención y control del posible agente patógeno humano y su carácter zoonótico. La posible relación cau-

sal de la micobacteria y la enfermedad de Crohn, nunca olvidada, fue languideciendo hasta el año 2004, cuando aparece publicado en la prestigiosa revista *Lancet* un artículo científico en el que se expone la presencia de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en cultivos de sangre procedente de enfermos de la Enfermedad de Crohn. En el citado artículo, firmado por Nasser y colaboradores, se especifica que las muestras de sangre de 14 enfermos de Enfermedad de Crohn dieron cultivo positivo (50%). El microorganismo fue identificado en muestras no cultivadas, tejidos intestinales de enfermos, mediante PCR, empleando el marcador específico, fragmento de inserción IS900, y se confirmó por esta técnica un 46% de positividad.

Este artículo y sus espectaculares resultados dieron lugar a un creciente número de publicaciones sobre la etiología y patogenia de la enfermedad de Crohn. Y como siempre ha sucedido, unos autores están a favor de la etiología micobacteriana (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) de la enfermedad y otros en contra.

Recientemente aparece «on line» una excelente publicación firmada por Autschbach y colaboradores sobre la elevada prevalencia del fragmento IS900, marcador del ADN de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en los tejidos lesionados de Enfermedad de Crohn. El 52% de las muestras sospechosas de Crohn (N=100) fueron positivas a IS900 ADN de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

Quedan pocas dudas sobre la intervención de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en alguna fase del síndrome inflamatorio intestinal hoy conocido como Enfermedad de Crohn.

Ante la imposibilidad de realizar una referencia detallada de las numerosas publicaciones sobre el tema elegido, y ante la limitación del espacio (número de folios) y tiempo (30 minutos), más intervenciones, vamos a resumir en las Tablas 5 y 6 la discusión de algunos artículos recientes sobre diversos aspectos de la Enfermedad de Crohn.

En los puntos resumidos en la Tabla 5 destacaríamos dos: la similitud clínica y anatomopatológica de ambos procesos, paratuberculosis y Enfermedad de Crohn y el cultivo positivo, en elevada proporción, de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* a partir de muestras de tejidos con lesión, amén de la conformación directa de secuencias de ADN con fragmentos como IS900 y la IS1311.



FIGURA 3. Granulación proliferativa con engrosamiento intestinal en la Enfermedad de Crohn.



FIGURA 4. Enfermedad de Crohn con engrosamiento intestinal por infiltración inflamatoria de tipo exudativo.

La similitud de las dos enfermedades de Johne y de Crohn hizo pensar muy tempranamente que ambos procesos podían tener una relación causal. El cultivo positivo a partir de lesiones y la confirmación directa por PCR hacen buena la predicción inicial.

TABLA 5

***Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (Map)
CAUSA del Crohn**

1. Similitud clínica y anatomopatológica, en alto grado, entre las enfermedades de Johne y de Crohn.
2. Presencia de Map en la cadena alimentaria, leche, carne y agua.
3. Creciente hallazgo del agente en tejidos afectados por la enfermedad de Crohn, mediante cultivo, PCR o hibridación «in situ».
4. Hemocultivo positivo de Map en enfermos de Crohn.
5. Respuesta serológica positiva a Map en pacientes de Crohn.
6. Detección de Map en muestras de leche de mujer.
7. Aparición de linfadenopatía cervical en un enfermo con inflamación del íleon por Map.
8. Respuesta positiva de Crohn a la terapia antituberculosa con antibióticos macrólidos.

De la Tabla 6 seleccionaríamos la falta de apoyo epidemiológico al no transmitirse la paratuberculosis de los bóvidos a las personas

TABLA 6

***Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (Map) NO CAUSA del Crohn**

1. No existe apoyo epidemiológico propio de una enfermedad transmisible como es la paratuberculosis animal.
2. No hay evidencia de transmisión al hombre en contacto con animales infectados con Map.
3. Los genotipos aislados de la enfermedad de Crohn no son idénticos.
4. Variabilidad en la detección de Map por PCR en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
5. No hay evidencia de la pared celular de microbacterias mediante tinción histoquímica.
6. La enfermedad de Crohn no empeora con agentes inmunosupresores o ante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).
7. No se conoce respuesta inmune celular a Map en enfermos de Crohn.
8. No hay respuesta terapéutica al uso de antibióticos de probada actividad antimicobacteriana.

en contacto con animales enfermos en las explotaciones ganaderas y, en segundo término, que los genotipos aislados de la Enfermedad de Crohn no son idénticos a los aislados de casos de Enteritis Paratuberculosa.

Toda la doctrina acumulada con referencia a la Enfermedad de Crohn podríamos sintetizarla de la siguiente forma: Hay sobradas evidencias de que *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* tiene algún tipo de relación con la Enfermedad de Crohn. Probablemente *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* no es el agente primordial de la enfermedad pero se suma una vez comenzado el proceso inflamatorio gastrointestinal, y ello explicaría la parquedad en el contagio del animal enfermo al personal que lo cuida.

El que no sean genotipos idénticos los encontrados en el Crohn o la enteritis no desmiente nada porque el superar la barrera de especie requiere pequeños cambios por mutaciones puntuales.

Probablemente, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* actúa en una fase avanzada del proceso inflamatorio, incrementando la agresión, ya que los enfermos de Crohn mejoran con el tratamiento antibiótico con macrólidos, muy activos en el tratamiento de la enteritis paratuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. AUTSCHBACH, F.; EISOLD, S.; HINZ, U.; ZINSER, S.; LINNEBACHER, M.; GIESE, T.; LOFFLER, T.; BUCHLER, M.W.; SCHMIDT, J. (2005): «High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease». *Gut*. 54: 944-9.
2. SARTOR, R.B. (2007): «Does *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* cause Crohn's disease?»- Downloaded from *Gutbmj*. com. 23 January 2007.
3. BUXTON, A.; FRASER, G. (1977): *Animal Microbiology*. Editorial Blackwell Scientific. Oxford.
4. CROHN, B.; GINZBURG, L.; OPOENHEIMER, G. (1932): «Regional ileitis: a pathologic and clinical entity». *JAMA* 99: 1323-1329.
5. DALZIEL, T. (1913): «Chronic intestinal enteritis». *BMJ* 2: 1068-1070.
6. ELLINGSON, J.L.; CHEVILLE, J.C.; BREES, D.; MILLER, J.M.; CHEVILLE, N.F. (2003): «Absence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* components from Crohn's disease intestinal biopsy tissues». *Clin Med Res*. 1: 217-226.
7. HUTYRA - MAREK - MANINGER - MOCSY (1967): *Spezielle Pathologie der Haustiere*. Band I. Edit. Labor. Barcelona.
8. JONES, P.H.; FARVER, T.B.; BEAMAN, B.; CETINKAYA, B.; MORGAN, K.L. (2003): «Crohn's disease in people exposed to clinical cases of bovine paratuberculosis». *Epidemiol Infect*. 134: 49-56.

9. KENNEDY, D.; HOLMSTRÖM, A.; FORSCHEL, VINDEL, F.; SUAREZ, G. (2000): «On farm management of paratuberculosis (John's disease) in dairy herds». Edit. International Dairy Federation (IDF). Task Force on *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. Brussels. Belgium.
10. LIÉBANA, E.; ARANAZ, A.; MATEOS, A.; GÓMEZ-MAMPASO, E.; SUÁREZ, G.; DOMINGO, M.; DOMÍNGUEZ, L. (1994): «Development of a DNA amplification method and its application to diagnosis of bovine tuberculosis». *Actas VIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology Division*. IUMS. Praga.
11. LIÉBANA, E.; ARANAZ, A.; PICKERING, J.; MATEOS, A.; GÓMEZ, E.; SUÁREZ, G.; DOMÍNGUEZ, L. (1994): «Diagnosis of tuberculosis in dogs and cats by PCR». *Actas Australian Society for Microbiology Annual Scientific Meeting*. Melbourne 26-30 Sept.
12. LIÉBANA, E.; ARANAZ, A.; MATEOS, A.; SUÁREZ, G.; DOMINGO, M.; DOMÍNGUEZ, L. (1995): «Efectos del método de descontaminación y medios de cultivo sobre el aislamiento de *Mycobacterium bovis* a partir de tejidos animales». *Actas XV Congreso Nacional de Microbiología*. Madrid, 25-28 Sept.
13. LIÉBANA, E.; ARANAZ, A.; MATEOS, A.; GÓMEZ-MAMPASO, E.; SUÁREZ, G.; DOMINGO, M.; DOMÍNGUEZ, L. (1995): «Simple and rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms on bovine tissue samples by PCR». *J. Clin. Microbiol.*: 33-36.
14. NASER, S.A.; GHOBRIAL, G.; ROMERO, C.; VALENTINE, J.F. (2004): «Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease». *Lancet* 364 (9439): 1039-1044.
15. STABEL, J.; PEARCE, L.; CHANDLER, R.; HAMMER, P.; KLIJN, N.; HEGGUM, G.; MURPHY, P.; SUÁREZ, G. (2000): «Destruction by heat of *M. avium* subsp. *paratuberculosis* in milk and milk products». International Dairy Federation (IDF). Task-Force on *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. Brussels, Belgium.
16. SUÁREZ, G. (1997): *Patógenos emergentes y zoonosis*. Curso Universidad de León. Secretariado de Publicaciones.
17. ZANETTI, S.; MOLICOTTI, P.; CANNAS, S.; ORTU, S.; AHMED, N.; SECHI, L.A. (2006): «"In vitro" activities of antimycobacterial agents against *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* linked to Crohn's disease and paratuberculosis». *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 15; 5: 27.

INTERVENCIONES

Prof. Piédrola Angulo

En primer lugar, quería decir dos cosas a nuestro amigo y compañero Guillermo Suárez. La primera, lo acertado de traer el tema por la importancia actual que tiene y, la segunda, lo bien que lo ha presentado y nos hemos quedado con la idea de que existe claramente una relación entre esta enfermedad animal y la enfermedad humana.

Quiero pedirle una aclaración aparte de felicitarle. He echado de menos el tercer y cuarto postulado de Koch, que siguen siendo tan importantes como a finales del siglo XIX. Si a partir de ese *Microbacterium paratuberculosis*, que se ha aislado en humanos a partir de hemocultivos fundamentalmente, no se ha seguido el tercer y cuarto postulado de Koch, que dicen una inoculación experimental, y a partir de las lesiones en el animal obtener otra vez ese *Microbacterium* correspondiente.

O hay resultados controvertidos o falta por comprobar este tercer y cuarto postulado de Koch. Como en tantos otros microorganismos, y sobre todo en las bacterias, el paso de bacterias o virus desde animales a humanos conlleva ciertos cambios en el propio microorganismo y eso podría explicar esas alteraciones, por ejemplo, de resistencia a antibióticos que serían genotípicas. ¿Se ha investigado ese tercer y cuarto postulado de Koch?, ¿se ha inoculado a partir del *Microbacteria paratuberculosis* humanas y se han obtenido lesiones en animales?

Prof. Pérezagua Clamagirand

Naturalmente, oír al Prof. Guillermo Suárez es oír narrar ciencia. Hoy día los clínicos interpretamos la enfermedad de Crohn junto con la colitis ulcerosa como la enfermedad inflamatoria intestinal. Quiero saber si él con su grupo en sus experiencias hacen distinción entre lo que es la etiología por la microbacteria de la paratuberculosis en el Crohn clínico o en el Crohn anatomopatológico y si hacen algún tipo de investigación de etiología en la colitis ulcerosa con las lesiones que son muy características, aunque lo englobemos todo hoy día en la enfermedad inflamatoria.

Los clínicos sabemos cómo la enfermedad intestinal tiene una base genética. Si otros agentes etiológicos que pertenecen al campo de la Microbiología, como es el Helicobácter o el virus del sarampión, tienen alguna correlación.

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Me sumo a las felicitaciones por la magnífica exposición del Prof. Guillermo Suárez. Creo que ha traído un tema de enorme interés y además de actualidad, porque precisamente este año se cumple el

75 aniversario de la primera descripción de la enteritis regional, que inicialmente se vinculó al bacilo tuberculoso y que posteriormente, desgraciadamente, nunca se pudo confirmar que hubiera una relación entre la enfermedad en humanos y ese bacilo.

Cuando aparecieron los tratamientos antituberculosos el fracaso era absoluto, salvo en aquellos casos que tenían enteritis tuberculosa, que era la tuberculosis intestinal. El problema ha sido que conforme han pasado los años nos hemos dado cuenta que no cumplen los postulados de Koch; tampoco los cumplía el *Helicobacter pilori* y no los cumple; sin embargo, luego se ha demostrado que ha habido una relación causa-efecto y lo que muy posiblemente haya que hacer en un futuro será revisar los postulados de Koch de acuerdo a la luz que actualmente tenemos los nuevos conocimientos. El *Helicobacter pilori* ha sido una revolución tanto desde el punto de vista bacteriológico como desde el punto de vista clínico.

Al considerarse que no se intuía una etiología bacteriana o viral para mixovirus e incluso el propio *Helicobacter*, fue cuando se desarrolló la teoría de que se trataba de una enfermedad ligada a los linfocitos T, y durante muchos años hemos estado con esta inmunidad ligada a los linfocitos T hasta que se empezaron a hacer los estudios genéticos, y en esta Academia, el compañero Emilio de la Concha, con el cual colaboramos en el Clínico, ha expuesto hace unos meses todos los estudios que hemos realizado tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa, sobre todo en aquellos genes que están vinculados a determinados cromosomas, concretamente el cromosoma 16, que está sobreexpresado y la sobreexpresión que hay del DR1 en el caso de la colitis ulcerosa, el DR2, DQ51 en el caso de la enfermedad de Crohn. Sabemos en este momento que el defecto fundamental que hay en la enfermedad de Crohn, al menos en humanos, es un defecto de la inmunidad innata muy vinculada a la mucosa intestinal y con unos trastornos posiblemente de los neutrófilos y de los macrófagos. Esta inmunidad innata en base a esta expresión anómala de estos genes está haciendo que se comporten los linfocitos T de una manera determinada y que esto nos cree problemas desde el punto de vista clínico y problemas desde el punto de vista terapéutico. Nosotros no curamos ningún paciente con tratamiento antituberculoso.

Lo que sí es cierto, y esto es otro estudio que tenemos en marcha actualmente en vigor, es el retraso en el crecimiento que hay del *Microbacteria* en los cultivos. Nosotros tenemos un estudio que lo estamos

comparando con un grupo de control y estamos viendo cómo hay un porcentaje de pacientes, pero también de sujetos sanos, que el *Microbacteria paratuberculosis* crece, pero estamos encontrándonos con sorpresas, que están creciendo a partir del tercer y cuarto mes, pero desgraciadamente también en el grupo de control, con lo cual nos crea unas dudas y unos problemas de interpretación muy difíciles.

En el proyecto que tenemos vamos a esperar hasta seis meses, e incluso en algunos casos se puede esperar hasta un año, para que pueda crecer un *Microbacteria paratuberculosis*. Por una parte, a uno le incita a pensar que estamos ante la enfermedad de Crohn en humanos, ante una enfermedad infecciosa, pero desgraciadamente, por otro lado, lo que sabemos de verdad es que hay un movimiento genético; la prueba está que el 10 % de los pacientes que tienen enfermedad de Crohn sabemos que su descendencia va a tener enfermedad de Crohn. Seguramente, en base a esta expresión que estamos viendo o estos genes vinculados a determinados cromosomas, que no es solamente el 16, también hay genes vinculados al cromosoma 7, al 13, al 3 y al 1. Estos estudios los está realizando de una forma magistral y ejemplar nuestro compañero de la Academia, el Prof. Emilio Gómez de la Concha, y nos queda la duda en un futuro de lo que nos vamos a encontrar.

Posiblemente, la enfermedad de Crohn sea de esas enfermedades que nos va a deparar sorpresas en un futuro. Es una enfermedad desgraciadamente mucho más frecuente de lo que creemos, sobre todo en las formas con poca clínica, pero es una enfermedad, una enorme mala calidad de vida en estos pacientes. Hay asociaciones de pacientes con enfermedad de Crohn que son tremendamente activas porque tienen que convivir con esa calidad de vida, puesto que es una enfermedad fisturizante, afecta a las tres paredes, una enfermedad transmural en la cual la aparición de fístulas es prácticamente la norma a partir del momento evolutivo.

Mi pregunta es si en el modelo humano se ha estudiado estos cromosomas, la expresión de determinados genes y si hay alguna alteración que hayan podido comprobar.

Prof. Rey Calero

Quiero expresar, ante todo, mi felicitación a la excelente e interesante comunicación del Prof. Guillermo Suárez en su estudio com-

parativo de la Enteritis paratuberculosa y la enfermedad de Johne y de Crohn.

En la clásica terminología de Runyon, que clasifica a las Mycobacterias de crecimiento rápido y lento. Dentro de éstas: I, las *Fotocromógenas* como el *Mycobacterium kansasii*; II, las *Escotocromógenas*, como el *M. scrofulaceum* y el *M. ulcerans*, agente de la úlcera de Buruli, y III, las *no cromógenas* como el *M. tuberculosis complex* (con el *M. tuberculosis*, el *M. bovis*, el BCG, el *M. africanum*, el *M. microti* de los roedores, el *M. canetti*, etc.) y dentro del *complejo MAC*, el *M. avium*, subespecie *avium*, el *M. avium subsp. hominissuis*, el *M. avium subsp. paratuberculosis*, etc.

Cuando se realiza la investigación microscópica con las tinciones clásicas de las bacterias ácido-alcohol resistentes como el Ziehl-Nielsen, se requiere la presencia de unos 100.000 microorganismos en la muestra para detectarlos, que con los métodos de fluorescencia serían unas 10.000, pero el «gold estándar» es el cultivo, como el Loewenstein-Jensen con o sin piruvato, o con los métodos radiométricos, que acortan los tiempos con palmítico 14C.

A partir de 1986 se utiliza la PCR con captura de híbridos y adecuada selección de secuencias, que para el *M. tuberculosis complex* es el IS 6110, y para el MAC IS 900. En la actualidad interesa mucho el genotipo de los microorganismos y la creación de Genetic Biobank, para realizar estudios epidemiológicos de microorganismos de origen humano y animal, para establecer procedimientos diagnósticos y referencias en cuanto a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, y establecer sistemas de referencia. Interesan muchos los test basados en la genética molecular como el GMD, Genotype Mycobacterium Direct, con los sistemas de amplificación desde 1999 AMTD (Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct), como el COBAS Amplicor (con iniciadores de biotina/inactivación/extracción/amplificación y detección), el NASBA-AMTD (que utiliza la transcriptasa inversa, una RNA polimerasa del $\phi 7$, y una ribonucleasa).

A veces presentan problemas las infecciones mixtas con el *M. tuberculosis* y el *M. avium-intercellulare*.

La extracción de productos, previo lisado con acoplamiento de bolas magnéticas y la detección de tiras de nitrocelulosa nos aclara las bandas correspondientes a cada microorganismo.

Recientemente he estado en un tribunal de una tesis dirigida por el Prof. Casal en Córdoba, un gran experto en mycobacterias, y con

estos métodos de GMD en diferentes infecciones por mycobacterias típicas y atípicas encontraban una S del 88 %, E del 100 %, VP+ 100 %, Vp- 68 %.

Por todo ello, sería de gran utilidad en estos procesos utilizar la metodología basada en la Genética molecular GMD con que podrían aclararse la etiología de dichos procesos. Repito una vez más mi felicitación por el tema elegido y el desarrollo tan bien planteado de su interesante comunicación. Muchas gracias.

CONTESTACIÓN DEL PROF. SUÁREZ FERNÁNDEZ

Al Prof. Piédrola Angulo:

Gracias por su elogio. Me declaro devoto de la doctrina de Koch y sus postulados. Estos postulados, a pesar de algunas críticas, se han venido actualizando con los avances científicos hasta situarlos en clave genética y molecular, pero la idea original permanece.

En la enfermedad de Crohn las cosas se complican por intervenir factores genéticos e inmunitarios junto al agente etiológico micobacteriano. Los animales de experimentación de pequeño tamaño no reproducen el proceso con fidelidad y en la ternera se reproduciría algo así como una enteritis paratuberculosa semejante al Crohn humano de donde habría que aislar idéntico genotipo de *Micobacterium avium* subesp. *paratuberculosis*. Tarea larga y pesada dada una larga incubación del proceso y, a nuestro juicio, poco definitoria en el Crohn.

Al Prof. Pérezagua Clamagirand:

Gracias por sus palabras que nacen de un afecto añejado.

En el grupo de investigación de micobacterias, en el Departamento de Sanidad Animal, de la Universidad Complutense, se coordinan 38 laboratorios europeos y existen programas concertados o coordinados que se ocupan de manera general de la problemática de diagnóstico, prevención, erradicación y lucha de las micobacteriosis animales, con algunos hechos puntuales como la enteritis paratuberculosa de los rumiantes, objeto de una Tesis Doctoral realizada bajo nuestra dirección por doña Lucía de Juan Ferré.

Personalmente nunca me he planteado diferenciar el Crohn clínico y el Crohn anatomopatológico. Nos hemos centrado más en la cuestión etiológica debido a la posible zoonosis encubierta que podría significar la Enteritis paratuberculosa bovina.

Al Prof. Manuel Díaz-Rubio:

Gracias por su felicitación y con el agradecimiento que supone para el ponente, que actúa con el tiempo limitado, la muy interesante intervención de un gran clínico que vive en primera línea las vicisitudes científicas del Crohn humano. Hasta dónde puede llegar un microbiólogo y especialista en Patología Infecciosa, estoy de acuerdo en cuanto a lo que ha expuesto el Prof. Díaz-Rubio y viene a ser un excelente complemento a nuestra exposición limitada.

Al Prof. Rey Calero:

Muchas gracias por su condescendencia y sabia intervención.

Como maestro de ilustres microbiólogos y profundo conocedor de la Micobacteriología quiero agradecerle de forma especial la oportuna aportación que se complementa muy bien con la ponencia que hemos presentado hoy en esta Real Institución.

Presentación del libro

**GUÍA CLÍNICA EN PATOLOGÍA Y CIRUGÍA
DE LA MAMA**

***CLINIC GUIDE IN BREAST PATHOLOGY
AND SURGERY***

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

El autor ha realizado esta obra por encargo de la Asociación Española de Cirujanos para que este libro sirva de guía para todos los especialistas que tratan la Patología de la mama. En este libro están recogidos todos los aspectos de esta patología realizados en colaboración con los más importantes especialistas del país en esta materia, que tanta importancia tiene en la Medicina actual y en la vida de la mujer.

Abstract

The book is made on request of Surgeons Spanish Association, to carry out a clinic guide for the surgeons specialized on breast pathology and surgery. The book has five sections and 44 chapter. It shows the last diagnosis and therapeutics newness, that the breast surgeons must know.

Es la primera vez que el director de esta obra presenta un libro desde esta tribuna de la Real Academia en los más de veintisiete años que lleva perteneciendo a est ilustre corporación (Fig. 1).

A diferencia de otros libros escritos en estos últimos años, realizados por iniciativa propia, este manual, su confección, nos ha sido encargado por la Asociación Española de Cirujanos para que la obra



Real Academia Nacional de Medicina

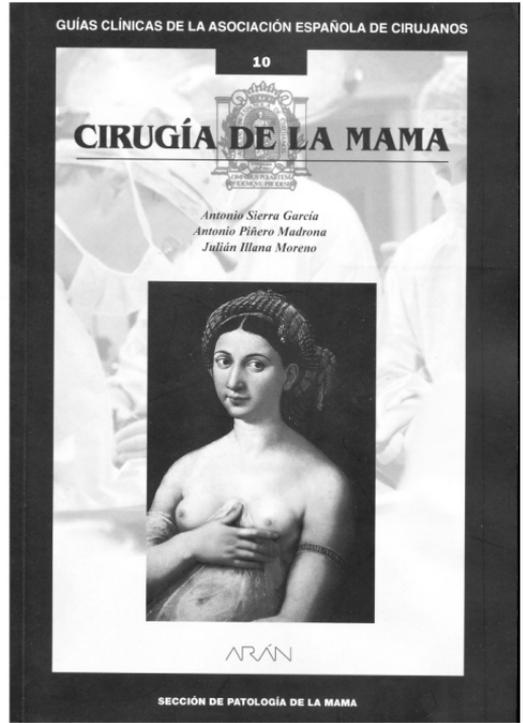


FIGURA 1.

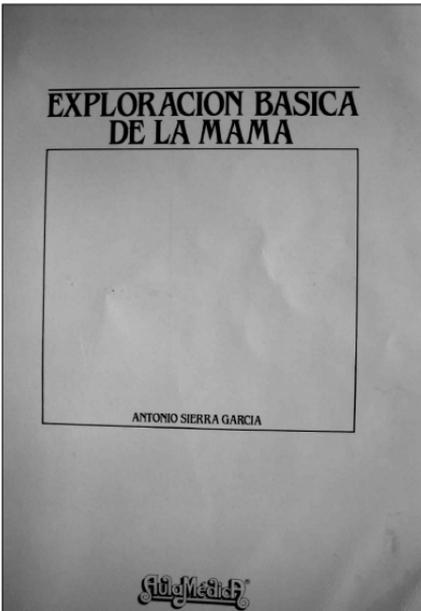


FIGURA 2.

que ahora presentamos sirva de Guía Clínica dentro de la Patología de la Mama, para ser libro orientativo a todos los especialistas que se dedican al diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Hace ya algunos años presentábamos el Manual de Exploración básica de la Mama (Fig. 2), y hoy, pocos años después, presentamos una obra mucho más extensa y completa en la que hemos pretendido incluir todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos de este apartado de la medicina actual.

Hasta no hace mucho tiempo, decir que en el parte de quirófano se operaba una mama, significaba

Índice

Según el tipo de contenido:

Capítulo 1 Anatomía quirúrgica de la mama

Embriología y desarrollo	28
Anatomía	28
La pared torácica y sus músculos	30
El hueso axilar	32
Flujo linfático	34

Capítulo 2 Fisiología de la glándula mamaria

Introducción	40
Desarrollo normal de la mama (mamogénesis)	40
Lactogénesis y lactopoyesis	43
Lactocección	44
Regulación hormonal del desarrollo mamario y la lactancia	44
Otras funciones	47

Capítulo 3 Conceptos anatomopatológicos de interés para el cirujano

Introducción	50
Identidad morfológica de las lesiones según su origen	50
Niveles de actuación y repercusión en el diagnóstico	52

Capítulo 4 Exploraciones complementarias no invasivas en patología mamaria

Introducción	56
Mamografía	57
Ecografía	60
Tomografía computarizada	62

Resonancia magnética nuclear	62
Gammagrafía con Sestamibi	65
Tomografía por emisión de positrones	66
Termografía	66
Ductoscopia y lavado ductal	68
Determinaciones de laboratorio	68

Capítulo 5 Estructura y metodología de trabajo de las unidades funcionales de mama

Concepto	74
Antecedentes históricos	74
Requisitos generales para una unidad funcional de mama	76
Composición	76

Capítulo 6 Formación del cirujano en patología mamaria

Introducción	82
Factores influyentes	82
Situación actual	83
La formación en Cirugía General	84
Propuesta de formación	84

Capítulo 7 Cirugía mayor ambulatoria en patología mamaria

Cirugía mayor ambulatoria. Introducción. Conceptos	88
Tipos de unidades de Cirugía Mayor Ambulatoria	89
Criterios de exclusión de los pacientes	89
Selección de procedimientos en patología mamaria	90

Capítulo 8 Las vías clínicas para procedimientos quirúrgicos de la mama

Introducción	96
Vías clínicas para procedimientos quirúrgicos de la mama	96
Indicadores	96

Capítulo 9 Núcleo palpable de mama

Introducción	104
Datos relevantes de la historia clínica	104
Condutera ante el nódulo de mama	104

Capítulo 10 Lesión no palpable

Definición e importancia	110
Tipos	110

Capítulo 16 Patología tumoral benigna del pezón y del sistema ductal principal

Introducción	150
Caracteres anatómico-quirúrgicos	150
Quistes del pezón	151
Adenomas del pezón	151
El papiloma intraductal	151
Papilomatosis múltiple	153

Capítulo 17 Mastitis

Introducción	156
Concepto y clasificación	156
Mastitis del neomato	157
Mastitis de la lactancia	160
Mastitis fuera de la lactancia	160
Mastitis necrotizante	160
Mastitis crónicas específicas	161

Capítulo 18 Galactoforitis crónica supurativa recidivante

Introducción	164
Incidencia	164
Etiopatogenia	164
Clínica	165
Diagnóstico y diagnóstico diferencial	168
Tratamiento	171

Capítulo 19 Condición fibroquística

Concepto	178
Frecuencia	178
Etapas evolutivas	178
Etiología	179
Clínica	179
Anatomía patológica	180
Metodología diagnóstica	181
Tratamiento	181

Capítulo 20 Tumores benignos de la mama

Introducción	186
Lesiones sudotumorales	186
Lesiones tumorales benignas	189

Capítulo 21 Lesiones premalignas y de riesgo

Introducción	194
Alto riesgo de cáncer de mama	194

Anatomía patológica	111
Factores de riesgo	111
Criterios diagnósticos. Indicaciones quirúrgicas	111
Actitud, técnica y técnica	111
Tratamiento complementario	113
Pronóstico	113

Capítulo 11 Telarrears

Introducción	116
Frecuencia	116
Tipos de secreción	117
Diagnóstico	120
Tratamiento	121

Capítulo 12 Dolor mamario

Introducción	126
Etiología	126
Diagnóstico clínico	127
Diagnóstico diferencial	127
Tratamiento	128

© 2010 Elsevier España, S.L. y Ediciones Díaz de Santos

Capítulo 13 Alteraciones congénitas de la mama

Concepto y etiopatogenia	134
Clasificación	134
Diagnóstico y tratamiento	135

Capítulo 14 Ginecomastia

Concepto	140
Frecuencia	140
Etiología	140
Sintomatología	142
Evaluación diagnóstica	142
Diagnóstico diferencial	143
Anatomía patológica	143
Tratamiento	143

Capítulo 15 Traumatismos de la mama

Concepto	146
Contusiones de la mama	146
Heridas de la mama	147
Quemaduras y caustificaciones	147

Capítulo 37 Calidad de vida de la mujer operada de cáncer

de mama	
Introducción	334
Linfedema	334
Limitación funcional de la cintura escapulo-humeral	337
Manipulación precoz	337
Incremento de peso	338
Apoyo psicológico	338

Capítulo 38 Biopsia mamaria

Introducción	344
Indicaciones	344
Posibilidades técnicas para realizar biopsia mamaria	345

Capítulo 39 La cirugía conservadora del cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos

Concepto	362
Indicaciones	362
Contraindicaciones	363
Técnica operatoria	363
Tratamiento complementario	364

Capítulo 40 Mastectomías: indicaciones y aspectos técnicos

Concepto	368
Tipos de mastectomía	368
Indicaciones generales	369
Contraindicaciones generales	370
Indicaciones actuales de los distintos tipos de mastectomía	370
Mastectomía profiláctica	371
Aspectos técnicos	372

Capítulo 41 Linfadenectomía y biopsia del ganglio centinela

Introducción	376
Linfadenectomía	376
Biopsia del ganglio centinela	382

Capítulo 42 Reconstrucción mamaria posmastectomía

Introducción	400
¿Qué motiva a las mujeres para su reconstrucción mamaria después de la mastectomía?	400
¿Cuál es el mejor momento para la reconstrucción?	401
¿Cómo reconstruimos el volumen mamario?	401

¿Cuál es el tratamiento de la mama contralateral?	403
Y del complejo areola-pezones, ¿qué?	403

Capítulo 43 Complicaciones de la cirugía de la mama

Introducción	406
Hemorragia	406
Linforragia	408
Seromas, Abscesos e infecciones de la herida	408
Lesiones nerviosas	410
Lesiones vasculares	411
Linfedema	411
Cuerdas cutáneas	412
Lesiones pleurales	412
Complicaciones de la cirugía de las lesiones no palpables	413

que se trataba de un cáncer, en la mayoría de los casos avanzado, y que de cualquier forma la operación se trataba de una mastectomía radical, de una amputación. Ni que decir tiene que, para la mujer, ser diagnosticada de un cáncer de mama y seguidamente practicarla una amputación del seno, con la desfiguración corporal que esto supone, significaba un acontecimiento terrible que cambiaría su silueta femenina y, por qué no decirlo, también su vida de relación y su propia autoestima.

Hoy las cosas, gracias a Dios, son totalmente diferentes y mucho más halagüeñas para la mujer actual. El cáncer de mama es diagnosticado tempranamente gracias a las campañas de cribaje y a la concienciación del problema por parte de la mujer. De esta manera, el cáncer es detectado en sus estadios más iniciales, en la inmensa mayoría de los casos se cura con cirugías conservadoras que dejan la mama prácticamente como estaba y que en los escasos casos en que sea necesario realizar una mastectomía total, se puede seguidamente, muchas veces en la misma intervención, proceder a una reconstrucción, que de esta forma evite la falta del seno.

La Senología del año 2000 es muy diferente. Son muchos y muy diversos especialistas los que trabajan dentro de este campo. Así, existen especialistas en Diagnóstico por Imagen, que sólo se dedican al diagnóstico de las enfermedades de la mama. Hacen mamografías, ecografías, resonancias magnéticas, técnicas con radioisótopos, y también se dedican a señalar con estereotaxia lesiones no palpables colocando arpones, haciendo punciones radioguiadas con aparatos altamente sofisticados como el mamotomo, etc. En lo que se refiere al diagnóstico anatomopatológico, igualmente en casi todos los centros hay un patólogo especializado en mama que sepa y sea experto en diagnosticar epiteliosis, hiperplasias típicas y atípicas, carcinomas lobulillar y ductal *in situ*, que pueda reconocer la infiltración y la microinfiltración tumoral, que diagnostique el ganglio centinela con hematosilina-eosisna, o por el método de improntas, o bien con las citoqueratinas en las técnicas de inmunohistoquímica. También los oncólogos médicos o físicos están en muchos casos destinados a tratar el cáncer de mama con adyuvancia o neoadyuvancia, con quimioterapia u hormoterapia. Las modernas técnicas radioterapéuticas nos van a permitir con seguridad realizar un cirugía conservadora.

Pues bien, el cirujano que en la actualidad se dedica a la patología de la mama tiene que conocer, amén de su profesión como ciru-

jano de mama, todos estos aspectos anteriormente expuestos, para así saber qué método diagnóstico debe de utilizar en cada caso, a qué pruebas debe someter a la mujer. Igualmente, conocerá la anatomía patológica para que el bisturí no actúe a ciegas, sino que sepa ir dirigido a curar según los casos dependiendo de las características morfológicas de la lesión y de la extirpe anatomopatológica de las mismas. Así, pues, no actuará lo mismo si se trata de una adenosis esclerosa, que si se trata de una hiperplasia atípica, no será igual si es un carcinoma *in situ* ductal a veces multicéntrico que no nos queda más remedio que amputar, que si el carcinoma *in situ* es lobulillar que no hay que hacer nada, pues sólo es un marcador de riesgo. En caso de amputación, tendrá que saber hacer una reconstrucción con colgajos o prótesis y, por supuesto, saber realizar la extirpación de lesiones ocultas guiadas con arpón y la biopsia del ganglio centinela que en muchos casos está localizado en la axila o en la mama interna y que hay que extirpar para ser analizado. No olvidemos que, si bien la mama está relacionada con el ovario, también lo está con la suprarrenal y la hipófisis, y que el cirujano que opera una mama no tiene que olvidar que se trata de un órgano torácico situado en el tórax y con relación con órganos torácicos internos. Así, pues, al extirpar un ganglio de la mama interna, al hacer una linfadenectomía axilar, o bien al extirpar un tumor más o menos adherido a la parrilla costal, si se hiere la pleura y se produce un pneumo o hemoneumotórax, el pericance no tiene ninguna importancia si el cirujano domina las técnicas basadas en cirugía torácica y con una simple pleurotomía y la colocación de un tubo en cavidad pleural el tema queda solucionado. Pero toda esta simplicidad se puede convertir en un drama si el médico que opera esta mama no sabe realizar estas técnicas básicas.

El cirujano de mama, en la actualidad, tiene que ser consciente que tiene que estar al tanto del saber actual dentro de esta materia, que está cambiando continuamente e incorporando aportaciones y novedades, descubrimientos y aparición de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas, que no sólo debe conocer, sino también adquirir la destreza necesaria para poder aplicarlas. Ahí están las técnicas como el manejo del ABBI, el mamotomo, la cirugía de las lesiones ocultas, bien con la colocación de arpones o la técnica de ROLL. Todo esto debe conocerlo y la mujer, cada día más exigente al respecto, le exige al especialista cada vez más garantías con técnicas cada vez más conservadoras, y en el caso de que por diversas causas, como el cáncer multicéntrico, por poner un ejemplo, si hay

que realizar una amputación, se realice y, si puede ser, en el mismo tiempo la técnica de reconstrucción.

Nosotros, en los últimos años, hemos asistido a este cambio radical de actitud de la ginecología. Así, formamos parte durante más de diez años de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria de la que fuimos Socio Fundador, y entramos a formar parte también en el Consejo Editorial de su Revista. Años más tarde, creamos en la Asociación Española de Cirujanos la sección de Patología de la Mama, de la que fuimos el primer presidente y dentro de la cual organizamos anualmente reuniones en las distintas ciudades de nuestra geografía, dando la posibilidad, que hasta ahora no existía, de que cualquier cirujano español plasmara su experiencia en Patología de la Mama y expusiera también sus resultados. Hoy día esta Sección está formada por más de cuatrocientos miembros y es una de las más numerosas dentro de la Asociación Española de Cirujanos. Organiza cursos de capacitación y expertización en diversos campos de la patología quirúrgica de la mama.

El libro que ahora presentamos está formado por cinco secciones y cuarenta y cinco capítulos (Figs. 3, 4, 5 y 6). En la primera sección están contenidas las Generalidades, y así están expuestos temas tan importantes como la Anatomía Quirúrgica descriptiva y topográfica de la mama, sus vasos, sus nervios y la descripción de sus conductos (Fig. 7). Estos aspectos, junto con la axila, son muy importantes para su conocimiento por parte del cirujano a la hora de intervenir a una paciente con una cirugía mínimamente agresiva y que nunca deje secuelas yatrogénicas ni alteraciones estéticas. La fisiología y la fisiopatología de la mama son desarrolladas, ya que su conocimiento es muy importante, sobre todo a la hora de tratar determinadas afecciones de etiología hormonal, como son las displasias y todo tipo de mastopatías funcionales. La Anatomía Patológica es de vital importancia para el cirujano. Difícilmente puede operar con éxito una fístula mamaria si no conoce y no extirpa la metaplasia existente en el conducto dañado. Pero es que, además, en el quirófano, ante un diagnóstico intraoperatorio, tendrá que conocer la importancia de las lesiones y su quehacer quirúrgico en ese momento será distinto de su se trata de una epiteliosis, de una adenosis esclerosante, de una papilomatosis múltiple o de una hiperplasia atípica. Ante un caso de carcinoma ductal *in situ* multicéntrico es posible que no le quede más remedio que hacer una amputación; sin embargo, si se trata de un

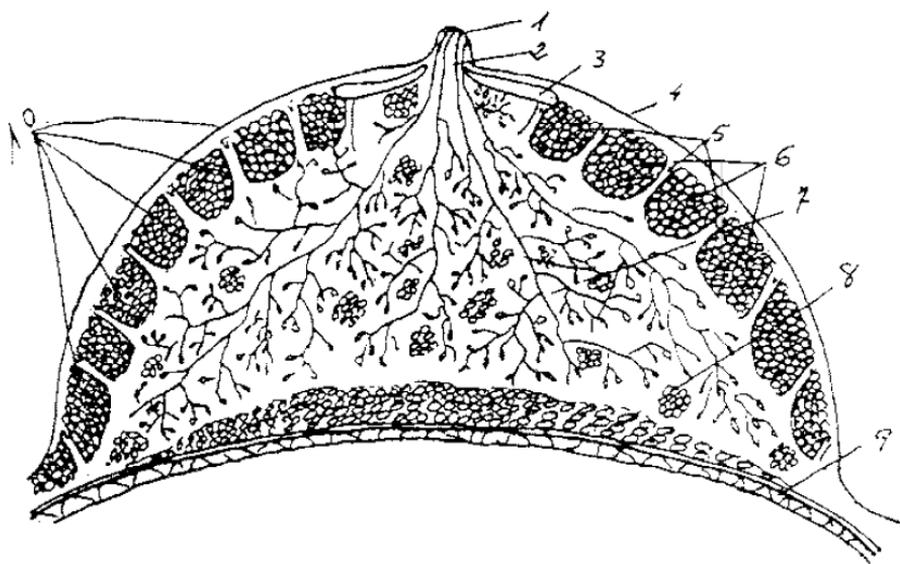


FIGURA 7.

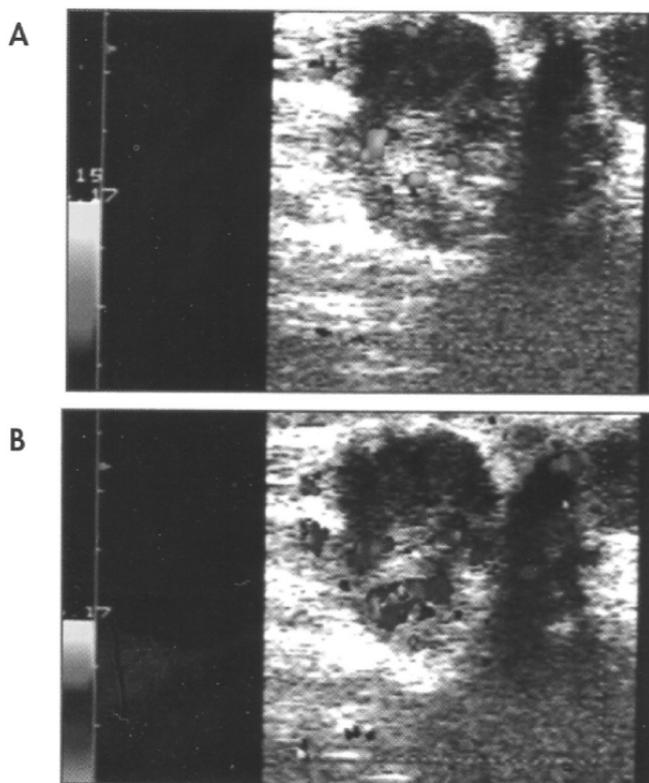


FIGURA 8.

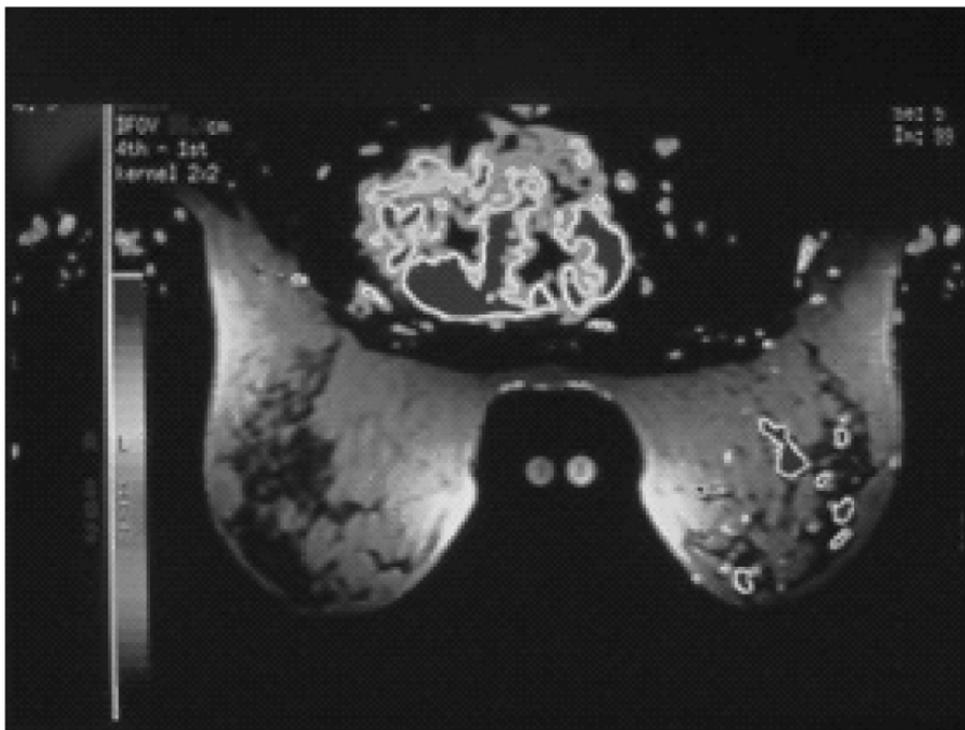


FIGURA 9.

carcinoma lobulillar *in situ* lo que le diagnostiquen, nada tendrá que hacer pues esta lesión no se considera un cáncer propiamente dicho, sino simplemente una lesión de alto riesgo. Por todo ello, el cirujano de mama debe conocer a la perfección la Anatomía Patológica de las distintas patologías.

El capítulo de las exploraciones es interesante porque existe una amplia batería en la actualidad de exploraciones en Patología Mamaria. Así, hoy día tenemos las ecografías, mamografías, resonancias magnéticas, exploraciones isotópicas, PET, etc. El médico debe saber, según los casos, qué tipo de exploración hay que realizar en el apartado de diagnóstico con imagen o en otros apartados como son la ductoscopia, el lavado ductal, la citología de derrames por el pezón, las determinaciones en laboratorio, etc. (Figs. 8 y 9).

Las Unidades de Patología de la Mama son hoy de vital importancia para la mujer y su comodidad y correcto tratamiento. La mayoría de los Centros importantes tienen Unidades de Patología Mamaria formadas por todos los especialistas que intervienen en esta patología. Así, están los Cirujanos, Cirujanos Plásticos, ginecó-

TABLA 8.1
VÍA CLÍNICA PARA PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE MAMA EN RÉGIMEN DE CMA

ACTIVIDAD/FASE	CONSULTA EXTERNA	DÍA DE LA INTERVENCIÓN
Actuación médica	<ul style="list-style-type: none"> - Cirujano: evaluación completa, aplicación de consentimiento informado. - Anestesta: evaluación. Informe preanestésico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Realización del procedimiento quirúrgico. - Informe de alta.
Comprobaciones		<ul style="list-style-type: none"> - Indicación de intervención. - Historia clínica y preoperatorio completo. - Consentimiento informado. - Informe preanestésico.
Cuidados de enfermería		<ul style="list-style-type: none"> - Rasurado/recorte del vello axilar. - Constantes.
Medicación	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis TEP (si procede, según protocolo) - Premedicación de anestesia. - Medicación habitual del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis TEP (si procede, según protocolo). - Profilaxis antibiótica antes de la intervención (si procede, según protocolo). - Analgesia oral. - Antieméticos si precisa.
Actividad	<ul style="list-style-type: none"> - Libre. - Aseo personal/ducha la noche anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reposo en cama 2 horas. - Deambulación.
Dieta/Fluidos	<ul style="list-style-type: none"> - Normal. - Ayuno a partir de las 24:00 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar tolerancia oral a las 2-4 horas. - Noche (en domicilio): dieta blanda.
Información	<ul style="list-style-type: none"> - Entrega del Manual de acogida de la UCMA. - Información sobre el proceso. 	<ul style="list-style-type: none"> - A familiares al finalizar la intervención. - Informe de alta. - Hoja de recomendaciones. - Cita a consulta externa de cirugía. - Cita a Oncología, si procede.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio preoperatorio completo. - Información exhaustiva a la paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta a las 4-8 horas de la intervención con buena tolerancia oral, constantes adecuadas, control del dolor y deambulación. - Cita a consulta.

FIGURA 10.

logos, Radiólogos, Patólogos, Oncólogos médicos y físicos, Psicólogos y un largo etcétera de facultativos que actúa conjuntamente mediante un protocolo consensuado único y en donde la mujer que entra en la unidad, sin moverse de ésta, es diagnosticada y tratada correctamente con las técnicas de mayor actualidad.

La formación del Cirujano en Patología mamaria, la Diplomatura y los Cursos y capacitaciones que tiene que seguir constituyen otro capítulo del libro. También las vías clínicas ante procesos y procedimientos que nos son conocidos y planificados van a conseguir que todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos se hagan de la forma más correcta, más rápida, con mejores resultados y menores costes (Fig. 10).

En la segunda Sección nos dedicamos a la Semiología general de la mama. Así, tocamos temas de la forma de actuar ante lesiones palpables y no palpables, ante síntomas como pueden ser el tumor, las telorreas o el más frecuente de todos, que suele ser el dolor mamario. En todos estos apartados se analiza la etiología, el diagnóstico clínico, los procedimientos que tenemos en nuestra batería diagnóstica y el diagnóstico diferencial junto con la orientación terapéutica (Figs. 11, 12, 12, 14, 15 y 16).

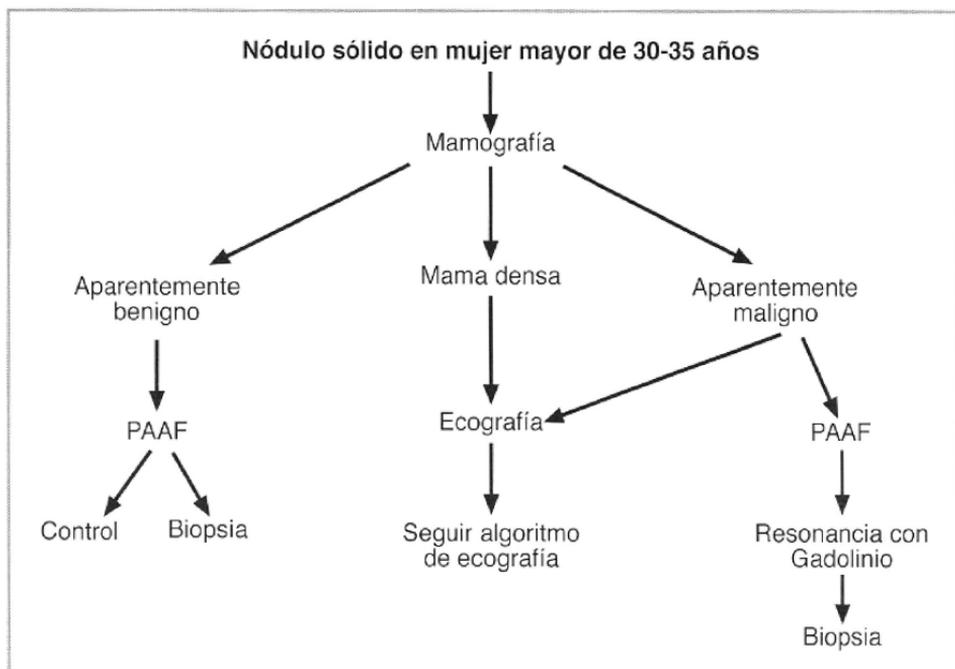


FIGURA 11.

TABLA 10.1

TIPOS DE LESIONES NO PALPABLES

1. Microcalcificaciones.
2. Nódulos.
3. Imágenes estrelladas.
4. Desestructuraciones del parénquima.
5. Asimetrías.
6. Lesiones mixtas.

FIGURA 12.

En la Sección tres se exponen los Capítulos de Patología benigna como son las alteaciones congénitas, las ginecomastias, los traumatismos, las infecciones, las mastitis, las galactoforitis y toda la patología benigna del árbol canalicular, para terminar con las mastopatías fibroquísticas, los tumores benignos y las lesiones premalignas y de riesgo (Figs. 17 y 18).

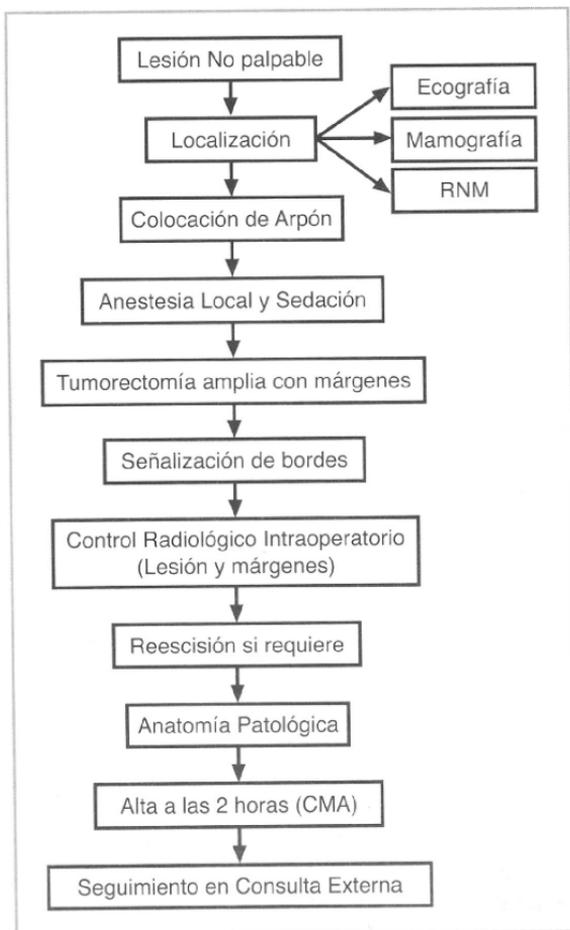


FIGURA 13.

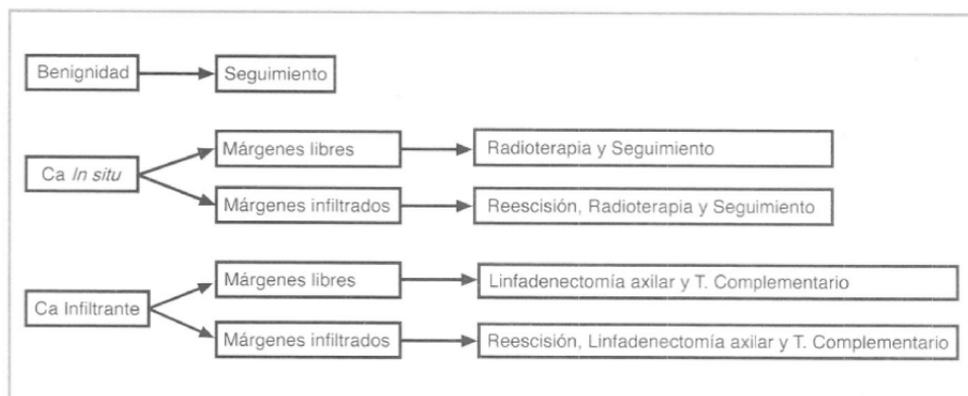


FIGURA 14.

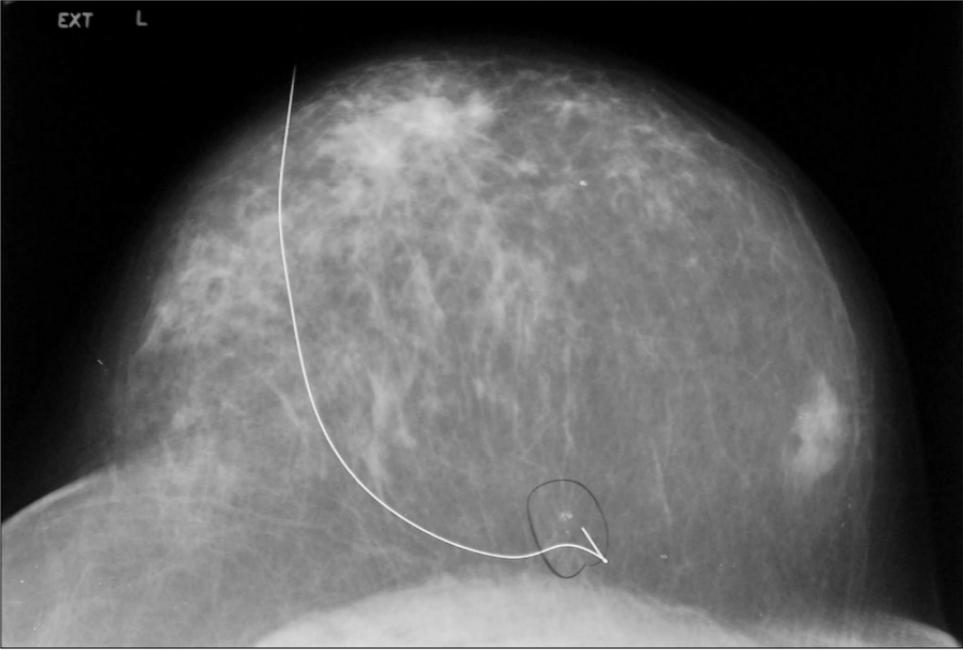


FIGURA 15.

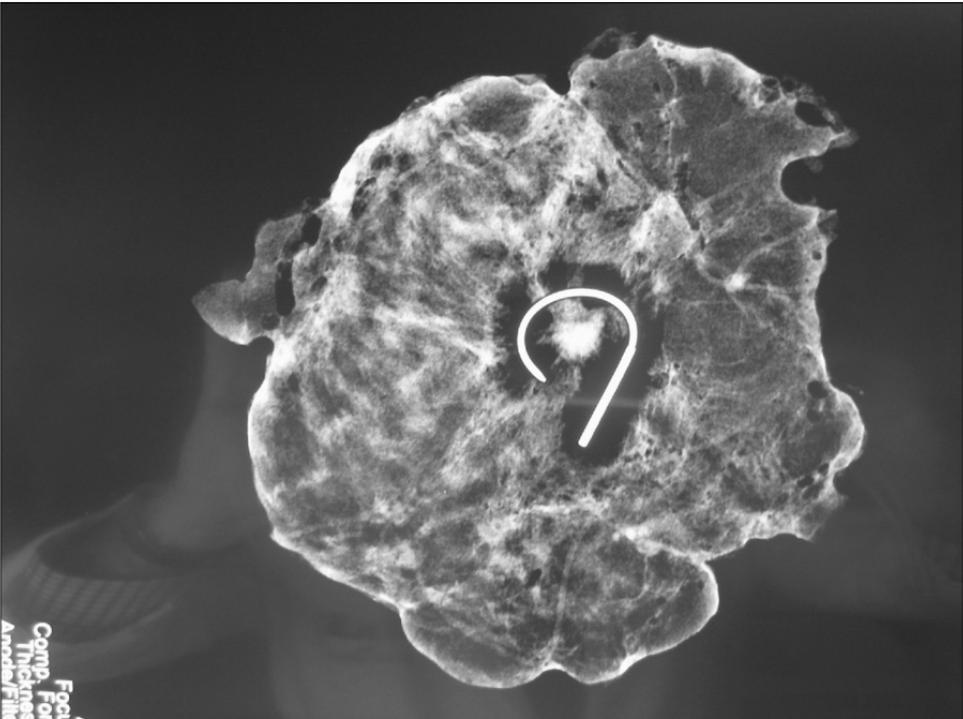


FIGURA 16.

TABLA 36.2

**PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
(BASADO EN EL TRATAMIENTO RECIBIDO)**

Opciones terapéuticas	Exploración física	Mamografía ipsilateral/contralateral	Test de laboratorio	Otras pruebas
Segmentectomía	Cada 3-6 meses	6 meses/1 año	No precisa	No precisa
Segmentectomía y radioterapia	Cada 3-6 meses	6 meses/1 año	No precisa	No precisa
Mastectomía simple	Anual	Nada/1 año	No precisa	No precisa
Mastectomía simple y radioterapia	Anual	Nada/1 año	No precisa	No precisa

FIGURA 17.

TABLA 36.3

**SEGUIMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA INVASIVO
CON GANGLIOS NEGATIVOS**

Examen físico cada 6 meses 2-3 años. Después anualmente.

Estudio óseo, gammagrafía, radiografía de tórax y/o TAC: sólo si hay síntomas.

Anualmente CEA, Ca 27.29, pruebas de función hepática.

Mamografía:

Ipsilateral cada 6 meses (si se ha conservado mama).

Contralateral anualmente.

Examen pélvico anual, y ecografía ovárica y colonoscopia:

Una vez dentro de los primeros 5 años del diagnóstico en mujeres tratadas con tamoxifeno.

FIGURA 18.

En la Sección cuatro está incluida la Patología maligna. Hay capítulos dedicados a epidemiología, factores pronósticos, estratificación, cáncer hereditario y factores genéticos. También se analizan las formas de actuar ante los distintos tipos anatomopatológicos de cáncer, el cáncer infiltrante, el carcinoma *in situ*, el cáncer oculto, el cáncer multifocal, multicéntrico y bilateral; la enfermedad de Paget, el carcinoma localmente avanzado, el inflamatorio, el cáncer

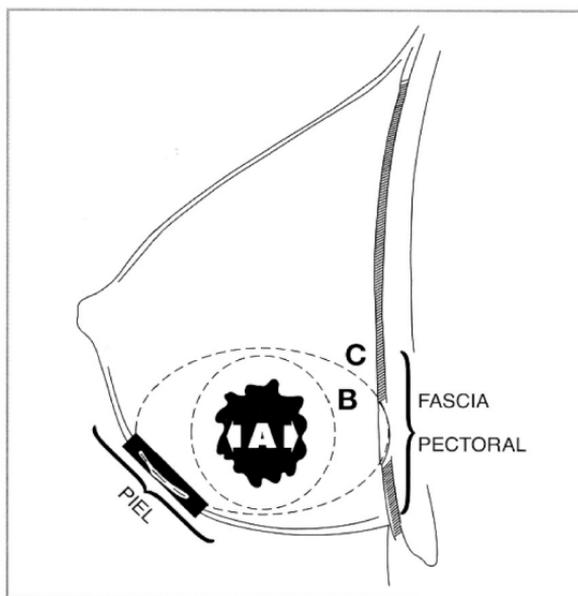
de mama en el varón y el cáncer asociado al embarazo. También son comentados capítulos sobre el tratamiento oncológico médico y el tratamiento radioterápico, así como el seguimiento y la calidad de vida en la mujer operada de cáncer de mama.

En el Capítulo quinto se dedica a consideraciones técnicas. Así se indican las normas de cómo deben de hacerse las biopsias mamarias, la cirugía conservadora en el cáncer de mama, las mastectomías, las

linfadenectomías y la exploración y exéresis del ganglio centinela. Se termina con los capítulos dedicados a la reconstrucción mamaria postmastectomía y al análisis de las complicaciones en la cirugía de la mama, su profilaxis, su diagnóstico y sus normas de tratamiento (Figs. 19 y 20).

Pensamos que este libro que hoy ve la luz llena un vacío dentro de la literatura médica actual en lengua castellana, ya que se trata de una guía que va a orientar a todos los profesionales que tratan a la mujer de las afecciones y enfermedades de sus mamas. De todos es conocida la importancia que la mujer de hoy da al estado

de sus senos. Y es que el cáncer de mama es el más frecuente en la mujer. Sabemos que una de cada once mujeres harán a lo largo de su vida un cáncer de seno; por ello la mujer demanda a la sociedad un diagnóstico y tratamiento temprano, conocedora de que sólo de esta forma puede salvar su vida y también



Tipos de tumorectomía con distintos márgenes.

FIGURA 19.

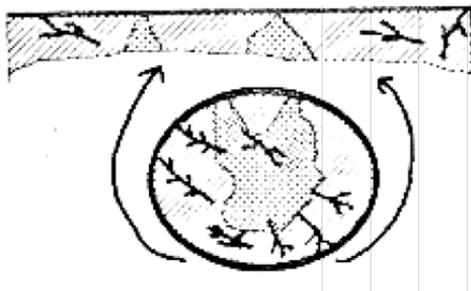


FIGURA 20.

salvar su seno. Pero exige que la práctica quirúrgica no desfigure la mama o lo haga, al menos, de la mejor forma posible.

La importancia del seno en la mujer actual, su significado en su estética, su moda y en la propia estima, es de todos conocida. Cualquiera persona que lea la prensa, oiga la radio o vea televisión se dará cuenta de la enorme cantidad de anuncios dedicados a la estética de la mama. Así, la mujer paga con más satisfacción una operación de aumento, remodelación o reducción de su seno que una intervención interna en la que puede de ella depender la vida. Por todo ello, es hoy esta mujer la que pide unos procedimientos diagnósticos y terapéuticos actuales y correctos demandando al cirujano que la trate todo tipo de responsabilidades de las que tendrá que dar cuenta, ya que su actuación dependerá de los conocimientos, experiencia y destreza que ese cirujano posea. Este libro pretende actualizar los conocimientos del experto y formar a cirujanos novatos en este campo de la medicina de tanta trascendencia en la sociedad actual.

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Me levanto para felicitar al Prof. Sierra, porque realmente es un libro muy interesante y, tal como está sistematizado todo, creo que es una posibilidad de seguir y ponerse al día para los cirujanos jóvenes en la situación actual del tratamiento del cáncer de mama. Para los cirujanos que ya no somos tan jóvenes hemos vivido unas épocas totalmente distintas.

Comprendo perfectamente los avances que se fueron produciendo y había que estar lógicamente con ellos. Hay muchos aspectos que con el libro en la mano se pueden discutir; por ejemplo, ¿quién debe operar a las mujeres? Para mí, sin duda ninguna, los cirujanos. Es un error frecuente en las mujeres creer que quienes deban hacerlo son los ginecólogos. Éstos lo pueden hacer igual de bien que los cirujanos, pero no por el hecho de ser ginecólogos, sino porque han aprendido la técnica que les han enseñado los cirujanos.

Cuando se empezó a hacer la cirugía supraradical, que yo nunca la hice porque me parecía un disparate, hubo un período de 10-12 años en que todos los cirujanos hacían cirugía supraradical, y

si no se hacía parecía que no se estaba al día. Cuando después vino la cirugía conservadora se apuntaron todos los cirujanos porque parecía más sencillo y que estaba al alcance de cualquiera, pero había que saber lo que era una axila, hacer una extirpación de los ganglios linfáticos, saber lo que eran los niveles 1, 2 y 3, hacer una limpieza de los ganglios axilares.

El libro que ha hecho me parece muy importante y debe ser valorado, pero echo de menos la importancia de la radioterapia, que ha permitido hacer mucha cirugía conservadora. El precisar cómo debe ser la radioterapia, cuándo se debe hacer, son aspectos importantes que no están tratados en el libro.

Prof. García-Sancho

Quiero dar mi enhorabuena al Dr. Sierra por la presentación de esta guía que es una más de las que viene patrocinando la Sociedad Española de Cirujanos. La cirugía de la mama pasa por ciclos, desde la cirugía supraradical, que era muy mutilante para la mujer, hasta la cirugía conservadora, cuando la deformidad tras la amputación mamaria era menor.

Teniendo en cuenta la biología del cáncer de mama, un número no despreciable de mujeres, cuando se le hace el diagnóstico en una de las mamas, si se hacen biopsias en espejo en el lado contrario, llegan a alcanzar el 8 % de tumores bilaterales en ambas mamas. Hay quien piensa, cirujanos generales y otros especialistas, que es preferible ante un cáncer de mama el hacer la mastectomía completa y no la cirugía conservadora y hacer la reconstrucción mamaria inmediata que cada día reclaman más las pacientes. Quien así piensa, es una filosofía del cáncer de mama, piensa que si se hace la mastectomía completa con reconstrucción mamaria inmediata, esa mujer quedará exenta de revisiones periódicas que no en vano viene a ser una preocupación para la paciente durante un largo período de su vida, e incluso aquellos que detectan ese 8-10 % de cánceres bilaterales, apuntan ahora a hacer la mastectomía simple bilateral con reconstrucción mamaria de ambos senos en el mismo acto operatorio; quienes así piensan dicen que se le quitan ambas mamas a la paciente, se le reconstruyen, esto desde el punto de vista estético la mujer lo tolera muy bien, porque no hay que olvidar que una de las funciones de la mama era la maternidad; todas las mu-

eres pueden ser madre en alguna ocasión, pero todas las mujeres siguen siendo mujeres hasta que se mueren; en consecuencia, el aspecto estético les preocupa mucho. Como consecuencia de esta postura filosófica hay quien hace la mastectomía bilateral con la reconstrucción mamaria inmediata, con lo cual esa mujer queda exenta de recidivas, etc. Quizás sea ésta una cirugía excesiva, pero yo creo que no hay que olvidar esta posibilidad.

También he echado en falta dentro de esta patología tan importante del cáncer de mama los tratamientos complementarios, porque evidentemente hoy se hace el tratamiento integral del cáncer de mama; la cirugía es importante, pero todas las demás medidas complementarias son tan importantes como la cirugía o más.

Quería conocer su opinión al respecto de algunos colegas que postulan la mastectomía bilateral o cuando menos la mastectomía completa en el lado enfermo, en el lado en el que se ha diagnosticado el cáncer de mama.

Prof. Cruz Hermida

Me siento obligado a intervenir, primero por afecto al conferenciante y segundo por una doble alusión directa recordando los muchos años que llevamos aquí en la Academia. Otra alusión indirecta ha sido su queja o lamento ante la diáspora de todos los ginecólogos que se han marchado y, como soy el único ginecólogo que queda en la sala, tengo la obligación de levantarme. Creo que no ha habido ningún conplot contra usted, sino que ha habido un cúmulo de circunstancias de desconozco que les ha unido a todos y se han machado, pero que seguro que les interesaba su disertación y en una pena porque todos son cualificados expertos en la materia y hubieran dicho cosas interesantes de haber estado aquí.

Aprovecho para felicitar muy de veras por este libro, que yo veo extraordinariamente completo, es decir, muy monográfico. También quiero decir, y con ello no es que rebata al Prof. Tamames, que tajantemente ha dicho que el cáncer de mama debe ser operado por el cirujano y no por el ginecólogo; creo que el cáncer de mama debe ser operado por el cirujano que sabe operar el cáncer de mama o por el ginecólogo que sabe operar cáncer de mama, porque ni todos los cirujanos ni todos los ginecólogos son expertos en esta materia.

Para mí es un tándem importante la dicotomía entre cirujano y ginecólogo, que cuando en mis tiempos de docencia activa en el programa de ginecología del departamento yo incluía siempre esta patología mamaria, y de hecho he invitado a dar clases a prestigiosos cirujanos, igual que los cirujanos nos han invitado a los ginecólogos a participar en congresos y simposios.

Ojeando el libro que ha llegado a mis manos, y por lo tanto puedo hablar con conocimiento de causa, por mi afición a la historia de la medicina he buscado entre sus páginas a ver si había un capítulo que le diera lustre cultural histórico a esto, y he comprobado que en un capítulo se habla sobre la evolución histórica del tratamiento quirúrgico de la mama. Me ha gustado, lo veo muy completo de protagonistas, pero echo en falta una especial y singular figura, la del francés Jean Louis Petit, quien a los 18 años era ya médico cirujano militar, daba clases de Anatomía en la Facultad de Medicina de París y además publicó en el año 1680 sus estudios y llegó a la conclusión de que el cáncer de mama se propagaba al organismo a través de la vía linfática y específicamente de los ganglios axilares, cosa en la que todos estamos de acuerdo ahora pero no en el año 1680.

Prof. Jiménez Collado

Lamentablemente, antes de felicitarle, no podremos ver aquí su libro como es costumbre y norma en la Real Academia Nacional de Medicina; esperemos que pronto lo podamos tener y, como han dicho algunos intervinientes, tengamos un mejor conocimiento de su contenido, que indudablemente ha de ser excepcional.

Usando el método clásico de Gerota modificado por Calvet y nosotros, sabemos que la difusión vía linfática de los diversos cuadrantes mamarios es en principio diferente, aunque, por desgracia, no específica; no obstante, cuando logramos un ganglio o acúmulo ganglionar axilar «centinela», la difusión del colorante es ascendente, supraclavicular, mientras que la localización en la cadena de la mamaria interna de este/os linfáticos «centinela», lo es descendente, transdisfragmática abdominal, con rápida captación linfática mesentérica y omental..

Mi pregunta es: ¿acontece así en la clínica?, ¿existe o conoce algún criterio que así lo condicione? Una vez más, gracias por su magnífica intervención.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicitar a los dos conferenciantes por la importancia y por el desarrollo de los temas que han traído. Son indiscutibles a tenor de la bibliografía mundial de las sesiones clínicas de diversas e importantes instituciones.

Las dos conferencias han sido muy importantes y muy bien desarrolladas. Espero que no decaiga de modo alguno el interés de esta temática al traer a esta Academia las cosas más trascendentes de la medicina y la cirugía. Deseo manifestarles que es una gran satisfacción para nosotros ver que nuestro Salón de Actos se llena. Gracias por su interés y por lo que a nosotros nos supone el ver el interés social, público y médico de estos temas.

Se levanta la sesión.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. JOSÉ AGUILAR PERIS**

DÍA 27 DE MARZO DE 2007

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

INTERVENCIONES:

- Prof. Domínguez Carmona.
- Prof. Pérez Pérez.
- Prof. Jiménez Collado.

IN MEMORIAM

Sesión necrológica en memoria del
Excmo. Sr. D. JOSÉ AGUILAR PERIS

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

Palabras protocolarias

La Real Academia Nacional de Medicina celebra hoy, 27 de marzo de 2007, solemne Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. **José Aguilar Peris**. La Junta Directiva de la Academia me ha concedido un nuevo **honor** con el encargo de leer, en su nombre y representación, el *Discurso de precepto* de recuerdo y homenaje a mi maestro.

A la consideración de tan alto honor, uno, rápidamente, la manifestación de mi **satisfacción** por la nueva oportunidad de glosar la figura de don José, a quien di, también en nombre de la Academia, la bienvenida en la ocasión solemne de su ingreso, con expresión de una singular alegría infrecuente: la del discípulo introduciendo al maestro. En el acto presente parece que se sigue el curso natural de la vida: el discípulo despide con dolor pero con entusiasmo al maestro, glosando su vida y su obra. ¡Han sido tantos los momentos compartidos, tantas las tareas comunes, tantísimas las horas de diálogo!

Y asumo con gusto una especial **responsabilidad**, la que corresponde al conocimiento, tras larga experiencia, de que lo que hoy quede escrito será elemento clave para el recuerdo histórico —en el futuro— acerca de la persona del profesor Aguilar y de su contribución a la ciencia española. Las *necrológicas académicas* de **Blas**

Cabrera, Julio Palacios, Ángel del Campo, Enrique Moles, y de tantos otros, como autores o como biografiados, han sido —y son— fuente primordial para el paso a la literatura histórica de estos científicos a los que he dedicado numerosos eventos mediante congresos, libros, ensayos, exposiciones y ciclos de conferencias.

En esta ocasión existen dos antecedentes complementarios: el citado *Discurso de contestación*¹ a su recepción en esta Real Academia Española de Medicina y la «noticia biográfica» —en forma de «voz» o de «término»— escrita para el *Diccionario Biográfico Español* que prepara la Real Academia de la Historia, textos que se completarán así con estas palabras de merecido tributo póstumo.

A modo de prólogo: académico feliz

La nota significativa de la trayectoria vital de don José que deseo transmitirles hoy es la del halo de **felicidad** que orlaba su persona en su condición académica: trascendente que se actualizaba como inmanencia en sus asistencias y actuaciones académicas.

El 13 de mayo de 2003 leía su discurso de ingreso en esta Academia española de Medicina. Este hecho significó para él el máximo logro de su vida. Había puesto en ello su mayor ilusión. Y a ella se entregó. Es cierto que la Academia es lugar para el encuentro y el debate científicos, y que entre sus fines no figura el otorgar felicidad a sus miembros, pero yo me anticipo diciendo que en esta ocasión hizo feliz, inmensamente feliz, a un hombre sabio, bueno e íntegro. Nunca faltó, su presencia constituía un compromiso sagrado como expresión de gratitud, de responsabilidad y de respeto a los compañeros de corporación.

Señora doña Concepción Civera Cotanda, muy querida Conchita, su esposa, y queridos amigos, sus hijos, María Amparo, Inmaculada, José Miguel y Ana. Hemos pasado muchas horas juntos durante la larga enfermedad de vuestro marido y padre, en nuestros intentos de atenderlo, animarlo, distraerlo y darle ánimos. Vosotros conocisteis y disfrutasteis de su felicidad académica.

Este máximo de dicha, culminación de su vida científica y universitaria, lo alcanzó precisamente entre nosotros, aquí, en esta Real

¹ Aguilar Peris, J. (2003): *El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra*. Discurso de recepción en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

Academia Nacional de Medicina, que allá por los años de 1730, en sus orígenes², en el tránsito de Tertulia Literaria Médica a constituirse como Academia Médica Matritense, consideró necesario introducir la Física en ella. Y en lo que respecta a esta disciplina, en esa época, conviene hacer dos consideraciones: por una parte, propiamente no existía (eran tiempos de la expansión intelectual de la Mecánica newtoniana y del imparable proceso de su matematización); y, por otra parte, en España la Inquisición aún perseguía, tras dos siglos del *De revolutionibus* de **Nicolás Copérnico**, el sistema copernicano, y consecuentemente la obra de **Isaac Newton**³. Una década más tarde no sería posible crear la Academia de Ciencias para la que se había encargado a **Jorge Juan** que preparara las Ordenanzas correspondientes⁴ y ello hizo que el ilustre marino creara, como remedo y a la espera de mejores tiempos, una Academia científica en Cádiz que denominó Asamblea Amistosa Literaria. La Física como quehacer científico ingresó, pues, en la Academia de Medicina. El profesor Aguilar, como en sus orígenes la ciencia que cultivó, no encontró la integración académica en otro lugar, sino precisamente aquí; de manera análoga a lo que había ocurrido antes con mi primer mentor entre vosotros, el profesor **Luis Bru Villaseca**, del que tan grato recuerdo pervive.

Noticias biográficas: de la cuna a la cátedra en Madrid

José Aguilar Peris nació en Valencia el 26 de marzo de 1924, quedando huérfano de padre a los cinco años.

En su discurso de ingreso en esta Real Academia quiso recordar con cariño a D. Dionisio, su maestro de primaria, y del Bachillerato, en el Instituto «Luis Vives» de dicha ciudad, a D. Severiano Goig, el primero que le mostró, con sus abundantes experiencias de cátedra, las maravillas de la Física.

Realizó los estudios de Ciencias Químicas, única rama de las ciencias que podía cursarse entonces en la Universidad de Valencia, alcanzando la licenciatura en 1947.

² «Origen de la Real Academia Nacional de Medicina», en *Anuario 2006*, pp. 3-4.

³ González de Posada, F. (2005): *Jorge Juan y su Asamblea Amistosa Literaria (Cádiz, 1755-58)*. Madrid: Instituto de España.

⁴ *Ibidem*.

Se incorporó a la cátedra de Física que ocupaba en dicha Universidad el profesor **Joaquín Catalá de Alemany**, «la persona que más influyó en su futuro» —según diría—, como ayudante, primero, y después como adjunto, de Mecánica y Termología, durante unos diez años (1949-1960). Y desarrolló un creciente interés por la Física.

En 1950 el profesor Catalá concibe el proyecto de creación de un Instituto de Física Corpuscular (IFIC) marchando a formarse en la Universidad de Bristol (UK) durante un curso para trabajar con el profesor **C.F. Powell**, que recibió el Premio Nobel de Física en dicho año, por su descubrimiento de mesones π (piones) en la radiación cósmica mediante una nueva técnica que permitía el estudio de procesos nucleares utilizando como detector emulsiones fotográficas. Las partículas nucleares constituían tema de vanguardia en aquellos años. (El recuerdo de esta fugaz presencia española en la Inglaterra de 1950, *ida* del profesor Catalá en su relación con la radiación cósmica, nos acerca a la memoria el caso de ese otro gran español, pionero precisamente en estudios de radiación cósmica, **Arturo Duperier**, de larga estancia en Inglaterra tras su exilio científico, en unos momentos en que se plantea su *vuelta* a España para continuar aquí su importante tarea de investigación). Las emulsiones se expondrían al bombardeo de las partículas resultantes de los procesos nucleares utilizando los aceleradores de Birmingham o Liverpool y el reactor de Saclay (París), y el estudio de las placas se realizaría en el «modesto laboratorio de Valencia mediante un microscopio binocular» —según palabras de Aguilar—, con escasez de medios materiales pero «con inmensa vocación docente e investigadora, con imaginación y constancia».

Eugenio Villar y **Aurelia Bonet**, integrantes de dicho grupo, profesores colegas, y amigos, en la Universidad de Cantabria, han recordado con frecuencia el quehacer ilusionado de dicho grupo pionero de la Facultad de Ciencias de Valencia a partir del año 1951 y durante el decenio 51-60: **Joaquín Catalá**, **José Aguilar**⁵, **Fernando Senent**⁶, **José Casanova**⁷, y con ellos, los citados Eugenio Villar⁸ y

⁵ Obtendría cátedra en Murcia en 1960 y posteriormente en Madrid.

⁶ Obtendría cátedra en Valladolid en 1960 y posteriormente en Valencia.

⁷ Obtendría cátedra en Santiago de Compostela en 1961 y posteriormente en Valladolid.

⁸ Obtendría cátedra en Santiago de Compostela en 1970 y posteriormente en Santander.

Aurelia Bonet, marido y mujer. Se convirtieron en pioneros de «hacer física» —que diría el maestro **Pedro Laín Entralgo**— en España en unos tiempos iniciales de recuperación de la *convergencia europea*, tras la guerra civil y la autarquía, anterior a los aires que empezaron a circular en torno a 1953, y, en su caso, fuera de Madrid, en lo que entonces y a estos efectos, a pesar de la grandiosidad de la ciudad de Valencia, constituía realmente lo que denominábamos «universidad de provincias».

Cuatro cuestiones principales ocuparían esta década de quehacer universitario valenciano del grupo. Primera, el trabajo de investigación, prioritario: estudio de la distribución energética de las partículas producidas en las reacciones nucleares referidas, los estados excitados de los productos resultantes, sus distribuciones angulares, secciones eficaces, etc.; en síntesis, espectroscopia nuclear. Segunda, la necesidad, con sus inconvenientes, de realizar los Cursos de doctorado en Madrid⁹. Tercera, las primeras publicaciones científicas en los *Anales* de la Real Sociedad Española de Física y Química¹⁰. Y cuarta, establecer unos primeros contactos con Institutos Europeos de investigación para participar en proyectos internacionales de Física Nuclear según la técnica de emulsiones fotográficas en la que se había especializado el equipo. El profesor Aguilar disfrutó de una beca en la Universidad de Birmingham (UK) por la *Internacional Atomic Energy Agency*, de Viena, para ampliar estudios en el *Physics Department* de dicha universidad, bajo la dirección del profesor **W.C. Burcham** (FRS) durante seis meses.

En 1959 don José se doctoró en Ciencias Físicas por la Universidad Complutense de Madrid. Recordaba frecuentemente sus clases de las asignaturas de doctorado, unido a las dificultades del desplazamiento a la capital, pero aislando los buenos momentos, para el recuerdo, de los malos, para el olvido. Muchas veces, en las diversas ocasiones compartidas de homenaje al profesor **Arturo Duperier**, cuya biografía, escrita en colaboración con Luis Bru, titulamos «mártir y mito de la ciencia española»¹¹ —en las que

⁹ Recuerdan a los profesores Armando Durán, Carlos Sánchez del Río y Arturo Duperier.

¹⁰ Estudios que fueron citados en Demmers, P. (1955-58) *Ionographie. Les emulsions nucleaires: Principes et applications*. Ottawa: Presses Universitaires de Montreal, pp. 248 y 409.

¹¹ González de Posada, F. y Bru Villaseca, L. (1996): *Arturo Duperier: mártir y mito de la ciencia española*. Ávila: Institución Gran Duque de Alba. CSIC.

le gustaba participar a don José—, recordaba aquellos años de doctorado y especialmente al profesor regresado del exilio y no bien integrado en la Facultad.

En 1960 obtiene por oposición, con el número 1, cátedra de «Termología para impartir Física General», convocadas para Sevilla, Cádiz y Murcia, eligiendo la Facultad de Ciencias de la Universidad de Murcia por proximidad a Valencia. Recordaba él, con satisfacción, que ante un tribunal presidido por **Juan Cabrera Felipe**, hermano menor de don Blas y rector de la Universidad de Zaragoza, y entre cuyos miembros se encontraban **Julio Palacios** y **Luis Bru**, sus antecesores en el sillón académico. En esa Universidad, que para él fue de paso, dejó huella. A su alumno de allí, hoy catedrático de la Universidad de Alcalá, **Antonio Ruiz de Elvira**, le dejó el recuerdo de un magnífico profesor caracterizado por dos notas fundamentales: a) dejar de lado los detalles inútiles; y b) concentrar la atención en lo esencial que debe enseñarse y que deben aprender los alumnos¹².

Se oye con alguna frecuencia la siguiente sentencia «la física se hace en laboratorios, no con elucubraciones matemáticas». No está de más afirmar que la física se hace también con elucubraciones matemáticas; sí, y más aún, además, sin ninguna duda, con presupuestos filosóficos, que de ordinario se olvidan, y por eso conviene recordar reiteradamente el «credo del físico ingenuo» que con tanta claridad elaboró el maestro universal —no sólo mío— **Mario Bunge**¹³.

Acerca de la ciencia física, que el profesor Aguilar cultivó, y en esta línea de pensamiento, pueden hacerse tres consideraciones. Primera, que tiene ciertamente su base en las insustituibles observación y experimentación, tales que éstas, además, una vez utilizada la correspondiente teoría, servirán también como contraste, por sus consecuencias y/o predicciones, permitiendo su establecimiento o rechazo, parcial o total. Segunda, que siempre ha existido una hoy demasiado olvidada fundamentación filosófica subyacente, más o menos explícita. Y tercera, que la a veces considerada «inevitable matemática» ha constituido la razón primordial de su éxito. El proceso de matematización sugerido con enorme fe científica por **Galileo Galilei** y llevado a una primera cumbre por **Isaac Newton**, la

¹² De su intervención oral en el Homenaje póstumo al Profesor Aguilar celebrado en la Facultad de Física de la Universidad Complutense el día 15 de enero de 2007.

¹³ Bunge, M. (1973): *Philosophy of Physics*. Dordrecht-Boston: Reidel.

elevó a la consideración de «ciencia por excelencia», para su construcción, su desarrollo y su aplicación, «la gloria de Occidente» y «la gran aportación de Europa a la historia de la humanidad», según expresiones del filósofo español **José Ortega y Gasset**.

En 1962, por concurso de traslado, ocupa la cátedra de Termología de la Universidad de Madrid, que desde 1916 había desempeñado hasta su jubilación en 1961 don **Julio Palacios**. Don José manifestó siempre admiración y respeto hacia su predecesor, el «españolazo de Paniza» —de acuerdo con la expresión de nuestro compañero **Pedro Laín Entralgo**—, piropo de aragonés a aragonés. En su despacho colgó una fotografía de don Julio, relacionada con los numerosos homenajes que le organizamos en Amigos de la Cultura Científica, y en los que el profesor Aguilar quiso estar siempre presente y activo.

El nuevo catedrático de Termología fue físico por transición desde la química, físico en la transición española y físico de transición, desde el ayer a la actualidad. En aquellos años 60, sin medios, sin dineros, sin escuelas científicas, todo requería grandes esfuerzos. Su preparación, como corresponde a un químico, era prioritariamente experimental, pero alcanzó, en esos años que fueron de efervescencia de lo teórico y de los teóricos (físico-matemáticos), la condición de **maestro**. Su actividad investigadora en los primeros años se centró en la Física Nuclear de bajas energías usando la ya referida técnica de las emulsiones nucleares, introducida en España por Catalá. Al llegar a Madrid obtuvo una subvención del Instituto de Estudios Nucleares, para aplicar dicha técnica en la difusión elástica de partículas α por núcleos ligeros en colaboración con las universidades de Birmingham, Dacca¹⁴ y Valencia. Así, nos recordó el día de su ingreso que la última «misión nuclear» como becario del CERN de Ginebra (Suiza) la realizó durante tres meses (1963) bajo la dirección del profesor **Ramm** y el Dr. **Möllerud**, y que había tenido por objeto el estudio de la física de los neutrinos, poco después de que los investigadores **F. Reines** y **C. L. Cowan** demostrasen experimentalmente la existencia real de estas extrañas partículas.

Cristóbal Fernández Pineda, catedrático hoy de la Complutense, sucesor suyo en la cátedra, alumno que fue en el curso 1963-64 en la asignatura de Termodinámica Aplicada (que ese año incorporó la Mecánica Estadística) se convirtió en su principal colaborador

¹⁴ Hoy Dhaka, capital de Bangladesh.

al concluir la carrera en el año 64. Recientemente¹⁵ ha recordado que don José, basándose en la idea de su obligación de investigar en las materias de la disciplina de la que era titular, concibió los siguientes objetivos: 1) Incrementar el equipo de profesores para ampliar la oferta docente; 2) Montar, con sus colaboradores, un laboratorio de prácticas de Termología que mereciera tal nombre, laboratorio que en mi año docente pude disfrutar; y 3) Desarrollar equipos de investigación en «Fenómenos de transporte a través de membranas», según la Termodinámica de los procesos irreversibles, que introdujo precisamente el Profesor Fernández Pineda, y «Simulación analógica de la transmisión del calor» con la colaboración de **Juan de la Rubia, Ramón Ortiz** y **Ángel Osorio**, que evolucionaría hacia el estudio de los fenómenos de radiación térmica y hacia el aprovechamiento de la energía solar mediante superficies selectivas, destiladores de agua salina y concentradores solares, principalmente de la mano de **José Doria Rico**.

La ciencia, a cuya construcción y difusión tanto colaboré, presenta una perspectiva de vida, que se desarrolla basándose en lo anterior ... y continuará en el futuro, en la medida que éste exista y en él exista la especie humana actual. Todo lo de hoy se apoya en lo de ayer, como el mañana tendrá su fundamento en la continuidad de lo de ahora. La ciencia en España es hoy mejor que entonces. En este proceso, y en síntesis, se consideran tres niveles: investigación, docencia y divulgación; y tres tareas consecuentes que pueden expresarse en tres facetas vitales: hacer ciencia, enseñar-contagiar-transmitir ciencia y difundir-divulgar ciencia.

Conocí directamente al catedrático de Termología como alumno en el curso 1968-69. He aquí unas pinceladas acerca del **profesor** compartidas en lo esencial con las características sugeridas por mi compañero de entonces y colega hoy, **Gerardo Delgado**¹⁶. Las clases se desarrollaban en el Aula Magna, magna por gigantesca, con unos trescientos alumnos. La Facultad estaba tomada por las fuerzas de orden público. Don José aparecía con modales —andares y gestos— de caballero, impecable con bata limpiísima, perfectamen-

¹⁵ De su intervención oral en el Homenaje póstumo al Profesor Aguilar celebrado en la Facultad de Física de la Universidad Complutense el día 15 de enero de 2007, y del texto preparado para su publicación en la *Revista Española de Física* que ha puesto a mi disposición.

¹⁶ De su intervención oral en el Homenaje póstumo celebrado en la Facultad de Física de la Complutense el día 15 de enero de 2007.

te planchada, aparentemente distante pero con una permanente manifiesta entrega a sus alumnos. Una preparación exquisita y metódica de las lecciones le eximía del uso de notas escritas: ordenado, con una grafía lingüística y simbólica excepcional, y con las relevantes cualidades didácticas que todos hemos disfrutado en sus intervenciones aquí. Fue un excelente cultivador de las hoy denostadas lecciones magistrales. Constituyó un magnífico ejemplo del bien y del buen hacer universitario: finura, elegancia, orden, rigor y claridad.

Más adelante, en los cursos de doctorado, conocí al **maestro** de la mano del citado colega **Cristóbal Fernández Pineda**, su director, inmediato y fiel colaborador desde sus primeros tiempos en Madrid. Dictaba un curso de Didáctica de la Física que venía impartiendo en su condición de profesor de la Escuela de Formación del Profesorado de Enseñanza Media (1963-67). Colaboré con él, más tarde, en el Instituto de Ciencias Ambientales de la Universidad Complutense de Madrid en el curso que dirigía de Energías renovables y Contaminación ambiental desarrollando las lecciones de Energía Hidráulica, así como en un ciclo que dirigió en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

En el laboratorio de Hidráulica del CEDEX había aprendido técnicas de simulación analógica eléctrica para el estudio de problemas de hidráulica del medio permeable. En el Departamento de Termología de la Facultad conocí un uso más completo de las técnicas analógicas aplicadas a la ecuación del calor, que debo reconocer y agradecer. Este doble aprendizaje nos permitió constituir un equipo de investigación que fue requerido para los estudios de los diques secos que se proyectaban y construían en España o en el extranjero con participación de empresas españolas y para las obras de carácter internacional en las que intervenían alguna de ellas. ¡Cómo no recordar los trabajos del dique seco del Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz para buques de hasta un millón de toneladas, concebido antes de la reapertura del Canal de Suez, la presa de tierra de Hatillo en la República Dominicana, las tesis doctorales de los profesores **Joaquín Cruces de Abia** y **María Dolores Redondo Alvarado**; y los estudios de difusión del calor en grandes masas de hormigones para las presas de El Gergal en Sevilla y Daule-Peripa en Ecuador y, a partir de ellos, la tesis doctoral de la profesora **Mercedes González Redondo**! Estos trabajos dieron lugar también a numerosas comunicaciones y conferencias en centros de investigación y congresos.

El profesor Aguilar presidió numerosos tribunales de las tesis doctorales de mis hijos y discípulos, trataran de Análisis Dimensional, tema con el que adquirió fama mundial Julio Palacios, o de Simulación analógica, y fueran de filosofía, matemática, física, ingeniería o arquitectura.

En la cátedra de Madrid permaneció hasta su jubilación forzosa y prematura en 1989 a los 65 años, consecuencia de uno de aquellos *dislates* introducidos por la LRU [ley que a otros, precisamente por nuestra entrega a la carrera universitaria, nos condenaba al exilio académico perpetuo o a la realización de nuevas oposiciones contra la desatada endogamia más feroz, posibilitada por una ley de supuesta calidad]. Para él, en palabras oídas a **Carlos Sánchez del Río**¹⁷, esta jubilación anticipada constituyó una toma de *desposesión*. El acontecimiento le causó una gran decepción que recordaba con frecuencia como una de las peores situaciones que hubo de soportar en su vida. La citada ley hizo mucho daño, se nos hizo mucho daño, y lo que fue peor, estérilmente, contraproducentemente; la institución universitaria no ganó nada y demasiadas personas perdieron ilusiones y capacidad de entrega. El profesor Aguilar estuvo, pues, unos treinta años de catedrático de Termología en la Universidad Complutense.

Con motivo de su jubilación se preparó el libro *Lecciones de Física. Homenaje al Profesor D. José Aguilar Peris con motivo de su jubilación*, en el que se recogieron trabajos de 33 colegas y discípulos¹⁸.

Tras la *desposesión* desempeñó sucesivamente los puestos de catedrático emérito de la propia UCM, de catedrático extraordinario del Centro de Enseñanza Superior San Pablo-CEU, después Universidad San Pablo-CEU, de catedrático emérito de esta Universidad, y finalmente como profesor de la Universitas Senioribus. Soy testigo del interés con que preparaba estas lecciones y de la satisfacción que le producía esta integración en la citada Universidad privada, a la que yo, desde mi juventud universitaria veía con agrado, en mi condición asumida de «último discípulo» del cardenal **Ángel Herrera Oria**, en los primeros años 60 de Colegio Mayor Pío XII y de la Escuela de Ciudadanía Cristiana que el cardenal creara.

¹⁷ De su intervención oral en el Homenaje póstumo al Profesor Aguilar celebrado en la Facultad de Física de la Universidad Complutense el día 15 de enero de 2007.

¹⁸ Mengual Cabezón, J. I. (coord.) (1989): *Lecciones de Física. Homenaje al Prof. D. José Aguilar Peris*. Madrid: Dpto. Termología, Facultad Ciencias Físicas, Universidad Complutense de Madrid.

En torno a la Termodinámica

José Aguilar Peris fue catedrático de Termología, sucesor, como he recordado, de Palacios. De éste, para la historia de las publicaciones científicas de miembros de esta Real Academia Española de Medicina, conviene recordar una vez más sus importantes obras *Física para médicos* y *De la Física a la Biología*¹⁹.

La Termodinámica aparece en la historia de la Física a mediados del siglo XIX como una teoría sorprendente. Hasta ese momento, las teorías físicas eran construcciones que se referían exclusivamente a un determinado tipo de fenómenos naturales: el movimiento, la gravitación, la elasticidad, la luz, la electricidad, el magnetismo, etc. Y nace propiamente de la mente de un médico: **Julius Robert Meyer**, descubridor del Primer Principio, el denominado de conservación de la energía²⁰. En un viaje a la isla de Java, rodeado de libros de física —extraña afición en la época— que considera incoherentes, tiene que sangrar a unos cuantos tripulantes y observa que el color de la sangre de las venas es más roja que la correspondiente a latitudes más frías. Intuye como causa del fenómeno la mayor temperatura ambiente que facilita el mantenimiento de la temperatura corporal realizando menor combustión, de modo que la sangre de las venas tiene una mayor proporción de oxígeno, causa del rojo más intenso en los climas cálidos («La sangre caliente de los hombres del sur»). De manera sorprendente, concluye que el trabajo mecánico y el calor no son más que dos aspectos de misma realidad física, transformable el uno en el otro. Así se elevará la magnitud física energía a la condición de magnitud primaria y tal que, al estar presente como secundaria en las restantes teorías, dota a la Termodinámica de las propiedades que hemos diferenciado y caracterizado como de *universalidad, generalidad y totalidad*²¹, de modo que permitirá el tránsito de unas teorías físicas a otras, enriqueciendo el sustantivo *energía* con los múltiples y diversos adjetivos establecidos: cinética de traslación, cinética de

¹⁹ Palacios, J. (1942): *Física para médicos*. Madrid: Alcor. (4ª ed., 1952, Madrid: Hernando); (1947): *De la Física a la Biología*. Madrid: Ínsula.

²⁰ González de Posada, F. (1982): *Consideraciones históricas en torno al concepto de energía y a la evolución del principio de su conservación*. Santander: Aula de Cultura Científica, Universidad de Santander.

²¹ Se encuentra en fase de corrección de pruebas de imprenta el libro *Teorías termológicas*, escrito en colaboración con Mercedes González Redondo y M^a Dolores Redondo Alvarado. Editorial Pearson Educación.

rotación, potencial, eléctrica, magnética, hidráulica, nuclear, etc., etc. Siendo una teoría física clásica más, la Termodinámica se convirtió, entre ellas, en la teoría física por excelencia.

Carlos Sánchez del Río ha recordado recientemente que recibió del Profesor Aguilar clases particulares privadas de «Termodinámica, una ciencia muy sutil» durante los veranos que compartía en relación de vecindad con Aguilar en la playa de Gandía. ¿Por qué, presupuestadamente, las necesitaba? Afirmó, con fina ironía²², que Julio Palacios no pudo darle clase de Termología «por culpa de Franco» que lo desterró a Almansa. Recupero esta anécdota porque Julio Palacios, miembro de esta Real Academia, también por «culpa de Franco», pero él directamente, no pudo leer su discurso de ingreso en la fecha prevista. Su toma de posesión se había fijado precisamente para un día como hoy, 27 de marzo, de 1944, y así consta en su Discurso de recepción. Sin embargo, unos pocos días antes, D. Julio, que siempre fue un ferviente monárquico, firmó junto con otros intelectuales, **J. Pavón, A. García Valdecasas y J. J. López Ibor**, un breve escrito a D. **Juan de Borbón** en el que se adherían al Manifiesto de Lausanne solicitando la restauración de la monarquía. La consecuencia fue una orden de confinamiento en Almansa hasta finales de 1944, en cuyo castillo escribió el libro de *Electricidad y Magnetismo*, de modo que no leyó su discurso de ingreso en esta Academia, «De la miopía y de la presbicia nocturna», hasta el 15 de marzo de 1945.

A la Termodinámica dedicó sus esfuerzos el Profesor Aguilar. Y hacia ella orientó a muchos, entre los que me encuentro, como algunos de mis discípulos.

Trascendió su condición de profesor presencial por medio de la escritura de libros. El principal de ellos fue, lógicamente, su tratado de *Termodinámica*, que alcanzó 4 ediciones y varias reimpressiones²³, convirtiéndose en «un» clásico, en «el» clásico español, donde hemos aprendido varias generaciones. Y también de esta materia deben recordarse *Problemas de Termodinámica y Mecánica Estadística*²⁴, en colaboración con Juan de la Rubia y Cristóbal Fernández Pineda, y *Termodinámica y Mecánica Estadística*²⁵, en colaboración con Juan de la Rubia y **Javier Brey**.

²² De su intervención oral en el Homenaje póstumo al Profesor Aguilar celebrado en la Facultad de Física de la Universidad Complutense el día 15 de enero de 2007.

²³ En la actualidad se ofrece por Pearson Educación como *Curso de Termodinámica* (7ª edición).

²⁴ (1971). Valencia: Saber.

²⁵ (1976). Madrid: UNED.

En la Real Sociedad Española de Física y Química

La Sociedad Española de Física y Química se creó en 1903, con varias décadas de retraso sobre las análogas en otras disciplinas científicas en España y bastantes más con respecto a las de los grandes países europeos. En su constitución figuraron, entre otros, Blas Cabrera y Ángel del Campo, que posteriormente seguirían vidas paralelas en el Laboratorio de Investigaciones Físicas que dirigió el primero y en el que comenzó a «hacerse física y química» al modo europeo en la España de las primeras décadas del siglo xx. Fueron presidentes las grandes figuras de la época **José de Echegaray** y **Leonardo Torres Quevedo**, ingenieros de caminos, y los citados **Blas Cabrera**, **Julio Palacios**, **Enrique Moles**, **Ángel del Campo** y **Arturo Duperier**; también **Carlos Sánchez del Río** y **Gerardo Delgado**, y en la actualidad **Antonio Fernández-Rañada** que nos honra con su presencia.

Don José fue Presidente en 1970 y reelegido en 1972. Entre sus contribuciones se recuerdan: a) período de notable incremento de nuevos socios; b) la incorporación a Europa; y c) la creación de la figura del socio-estudiante. Se creó el Grupo especializado de Termodinámica, del que fue presidente en la etapa 1980-85.

En 1974 se le concedió la Medalla de Oro de la Real Sociedad Española de Física y Química por la labor investigadora realizada. En 1996 el título de Presidente de Honor. Y en 2000 el Premio «Enseñanza de la Física», siendo así el primero que reunió los premios de investigación y de enseñanza.

El amigo de la cultura científica

Debo hacer un poco de memoria personal. En 1977 obtuve la cátedra de Fundamentos Físicos de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de la entonces Universidad de Santander que después, en 1986, en las postrimerías de mi rectorado, pasaría a denominarse de Cantabria.

Encontré una ciudad culturalmente excelsa, sin duda la *joya* del verano español. Pero esta cota de excelencia la alcanzaba en las artes plásticas, la música y la literatura; y presentaba otra cara de una tradición chata en racionalidad: ni filosofía ni ciencia integraban ese monumental mosaico cultural de que podía hacer gala -y

la hacía- la ciudad de Santander. Y lo más sorprendente era que, al margen de los deseos y aspiraciones de las fuerzas vivas y culturales de la ciudad, se creaban, obviamente desde el poder central, las Facultades de Medicina y de Ciencias, tras la citada Escuela de Caminos. Pero la Ciencia y la Técnica, como quehaceres culturales, así como estos centros universitarios, estaban aislados de la tradición y de los impulsos y deseos de la ciudad. Constituían, ciudad y ciencia, ámbitos paralelos y en consecuencia no podrían concurrir; y si hacemos caso a la perspectiva clásica matemática y física en línea temporal, sólo se alcanzarían en el infinito, es decir, en la eternidad, o, con otras palabras, nunca.

Con la colaboración de unos cuantos discípulos, creamos el **Aula de Cultura Científica** de la cátedra de Fundamentos Físicos que ocupó con notable éxito actividades plurales en la Fundación Marcelino Botín en Santander y en la Fundación Santillana, en Santillana del Mar, principalmente, entre otras instituciones y poblaciones de Cantabria. Y se alcanzó un apreciable e inolvidable encuentro sociedad-ciencia, para sorpresa de muchos, quizás también de nosotros mismos. Tanto que en 1983 el entonces Rector manifestaba que nuestra Universidad de Santander tenía dos grandes problemas: Uno, la existencia de la Universidad de Verano, la Internacional Menéndez Pelayo; y otro, la existencia de la «Universidad de Invierno del Profesor González de Posada». Contra el primero no podía actuar, pero sí decidió que el Aula de Cultura Científica, que tanto aportaba a la propia Universidad, no utilizara los símbolos y la pertenencia a ella. El cierre de una puerta pequeña, a veces, abre otras de mayores dimensiones. De inmediato se creó la Asociación **Amigos de la Cultura Científica** abierta a toda la geografía nacional y que tantos frutos de diversas índoles ha ido dejando por tantos lugares.

Esta *memoria fugaz* recuperada sirve de introducción al hecho relevante de que el profesor Aguilar fue uno de los pilares de aquellas experiencias en la que tantos nos forjamos. Fue conferenciante, animador, difusor: Santander, Santillana del Mar, Laredo, Torrelavega y Reinosa, primero; y después, Universidad Internacional de la Axarquía (Vélez-Málaga, Costa del Sol Oriental), Universidad en el Real Valle de Camargo, Cursos Universitarios de Verano en Canarias. Lanzarote, Homenajes a Julio Palacios en Paniza (Zaragoza), a Arturo Duperier en Pedro Bernardo y Ávila; a Blas Cabrera en Arrecife y Yaiza (Lanzarote), etc., etc.

Hoy, la expresión *cultura científica* es atractiva; hace treinta años era quimera. Dos décadas después se fueron estableciendo programas y secciones de esta naturaleza y con esta denominación, entre otras, en las instituciones cabeceras de la Ciencia española.

En el **Aula** y en **Amigos** de la Cultura Científica José Aguilar Peris desarrolló una tarea extraordinaria como divulgador de ciencia y, prioritariamente desde ellas, difundió su saber magistralmente adquiriendo un notable prestigio. Son también conocidas sus colaboraciones en la página *web* «A pie de aula» (www.process.net) de divulgación científica de temas de actualidad, tarea iniciada en 1999 y continuada hasta poco antes de su muerte. A la perspectiva pluridisciplinar de licenciado en Químicas, doctor en Físicas y hombre progresivamente culto culminaría esta trayectoria con su ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina. En resumen, también desde esta perspectiva cultural científica, don José se constituyó en uno de los grandes activos de la Física española.

Poseía la Encomienda con Placa (1970) y la Gran Cruz de la Orden de Alfonso X el Sabio (1972) y la insignia de oro de la Fundación San Pablo-CEU.

Aguilar, académico

Con fecha 7 de junio de 2002, unido a los Académicos **Ángel Santos Ruiz** y **Manuel Domínguez Carmona**, firmábamos la propuesta de cubrición de la vacante para Dr. en Física que convocaba el BOE el día anterior. Se trataba del sillón nº 20 que habían ocupado **Julio Palacios** y **Luis Bru**, eminentes físicos de grato y extendido recuerdo en esta Academia.

José Aguilar, Luis Bru y Julio Palacios han constituido un trío de ejemplares académicos cuya memoria nos obliga a perpetuar la asignación del sillón a científicos de esta disciplina, presente en sus orígenes como recordé anteriormente.

El día 13 de mayo del 2003 leyó su discurso de ingreso: «El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra»²⁶, ofreciéndonos un estudio científico sobre esos temas de suma actualidad en el momento presente, expuestos con el máximo rigor y presentado con la belleza y pulcritud de lengua-

²⁶ Aguilar Peris, J. (2003), referido en nota anterior.

je que lo caracterizaba. Tema apasionante y controvertido, objeto de numerosos estudios multidisciplinares y del que nos dejó una muestra antológica, precisamente por la naturaleza pluridisciplinar de su trabajo.

Había recibido numerosos honores, pero el que consideró máximo, culminación de su vida universitaria y científica, fue el ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina. Su gratitud, su entrega y su felicidad, nota con la que inicié este discurso, alcanzaron cotas relevantes.

La Academia —decía al principio— no tiene como finalidad el logro de la felicidad de sus miembros, pero si como efecto secundario lo logra, tanto mejor también para ella. En el caso del profesor Aguilar, y me apresuro a reiterar con renovada gratitud —queridos compañeros— que también en el mío, así fue y así ha sido. El profesor Aguilar se sentía aquí enormemente feliz. No había recibido de nuestra Academia sólo un título regio, una medalla y la asignación de un sillón, sino, ante todo y sobre todo, una integración que implicaba un compromiso de presencia en las manifestaciones académicas y de participación en sus sesiones y actividades.

En 2004 disertó sobre «Hacia una teoría unificada de las fuerzas básicas del Universo (Teoría del Todo)»²⁷, y en 2005 sobre «La materia y la energía oscuras del Universo»²⁸.

Su afán de trabajo y su dedicación se orientó también al *Diccionario*, tarea de especial envergadura en la que está implicada e ilusionada la Academia. Tras esta manifestación he de confesar mi dejación por la que hoy, en este acto de Homenaje póstumo a mi maestro, pido comprensión: dejé la tarea de elaboración de los términos de Física en sus manos de experto —autor de un *Diccionario de física*²⁹—, tarea que ahora he de retomar con el esfuerzo que esta importante e interesante obra colectiva merece.

No faltó nunca a las sesiones y actos especiales hasta que la enfermedad se cebó en él. Escuchó a todos y agradecía que lo escucharan a él en la sesión anual correspondiente. La condición de académico la concibió como una responsabilidad a compartir con los demás, y así entendió que su presencia era obligada y su participación constante como compromiso vital. No entendía —no enten-

²⁷ *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXXI, c. 2º, pp. 209-231.

²⁸ *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXXII, c. 2º, pp. 233-247.

²⁹ Aguilar Peris, J. (1986): *Diccionario de Física*. Madrid: Alhambra.

díamos— otra actitud: era mucho el honor que se nos había concedido y ... ¡qué menos podíamos ofrecer!

Yo creo acertar si afirmo con convicción que en el breve tiempo que ha estado con nosotros se ha ganado la admiración, el respeto y el cariño.

En la enfermedad: un año de lucha en paz y con esperanzas

En noviembre de 2005 se le anuncia la enfermedad. Padeciendo una fuerte afonía se le presenta cáncer de pulmón. En diciembre se hospitaliza por primera vez.

He tenido la suerte de pasar numerosos ratos humanos, entrañables, profundos, intensos, abiertos con Pepe, como quería don José que lo llamara desde hacía muchísimos años.

Por una parte, los temas profesionales centrados en nuestra Academia, a la que tanto amó y en la que tan dichoso se sintió, y la Medicina, de su esperanza en la lucha contra la enfermedad que analizaba con detalle desde nuestra común ignorancia anatómica, fisiológica, histológica, bioquímica y de proliferación celular de la malignidad. Y ello en paz, en su sosiego natural, y sobre todo con una esperanza siempre renovada en el triunfo.

Por otra parte, con harta frecuencia, del Dios de las grandes religiones, del Jesús de los cristianos, del más allá, de su esperanza en el más allá. De la Iglesia de Santo Domingo de la Calzada, de la Parroquia del Bautismo del Señor, de sus diálogos con D. Fernando Fernández, el párroco.

En su condición de investigador solicita información a los médicos que lo tratan, quería saberlo todo, y, con las limitaciones del no especialista, lo mejor posible para su análisis sereno. Mostró en todo momento una gran valentía y, como he dicho, una clara manifestación de esperanza en la continuidad de su vida.

En este contexto nos fijábamos tan pequeñas como importantes metas para su *estar activo*, siempre en relación con la Academia: la principal, su comunicación anual; la primera, su presencia en la comida fraternal anunciadora del verano, a la que asistió pletórico en fase de recuperación aparente; para, a continuación, centrarnos en el ciclo de conferencias que me habían solicitado dirigir para el verano en Gandía; y, finalmente, la *laudatio* a nuestro compañero **Félix Pérez y Pérez** para la recepción de la Medalla de Honor al Fomento de la Invención.

En todo momento, Conchita junto a él, y sus hijos siempre pendientes. Una y otros saben, pero queremos expresárselo de nuevo, que aquí su marido y padre ha sido muy apreciado, querido y admirado por todos nosotros. Siempre fiel, siempre atento, siempre feliz cumplidor. Entregado a su felicidad académica, deseoso de mayor entrega.

En la Asamblea Amistosa Literaria

En el verano de 2005 fue elegido asambleísta de esta Academia histórica, la creada en Cádiz por **Jorge Juan** en 1755, tras el fallido intento de constitución de una Real Academia de Ciencias española para la que había sido encargado de redactar las correspondientes Ordenanzas.

Pedro Virgili, el primer gran cirujano español, fue el principal colaborador de Jorge Juan en aquel Cádiz, emporio económico, marítimo, científico y cultural de la España de 1755-58, y el más prolífico de aquellos académicos gaditanos³⁰. En su memoria esta Real Academia Nacional de Medicina, con el patrocinio del Ayuntamiento de Cádiz y la colaboración de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz crearon el Premio Nacional de Cirugía «Pedro Virgili», enmarcado en los Premios «Cortes de Cádiz», anunciadores del bicentenario de la primera constitución española promulgada el día de San José –*La Pepa*– de 1812, premio que el pasado día 16, en su primera edición, ha sido otorgado a nuestro presidente de honor **Hipólito Durán Sacristán**. Aguilar vivió los acontecimientos de su creación y puesta en marcha con ilusión.

A principios de agosto de 2006, se celebró en Gandía un ciclo de conferencias científicas sobre la Ilustración, nueva tarea en la que participó en esa fase de cierta y esperanzada recuperación tras las largas sesiones de quimioterapia. Primeros de agosto, fuerte calor. Al comienzo de su disertación sobre **Galileo Galilei** anuncia, con ciertos aires de triunfo sobre la enfermedad: «Me han de perdonar ustedes pero por primera vez en mi vida debo dictar una conferencia sentado y con micrófono». Magnífica, como tantas otras; constituyó un deleite para quienes la oímos.

³⁰ González de Posada, F. (2005): «La Asamblea Amistosa Literaria (Jorge Juan, Cádiz, 1755): Academia científica española con alto contenido médico». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXXII, c. 1º.

Su último discurso en esta Real Academia Española de Medicina

Su comunicación anual, sobre un tema de actualidad, orientado hacia el futuro, lo retrotraería hacia el pasado, su pasado de relación con el CERN, al que tanto aprecio tenía, desde sus primeros trabajos en Valencia con Catalá y colaboradores.

Todavía hoy tenemos presente esta última presencia suya entre nosotros del pasado 7 de noviembre. Aún perdura la imagen del ilustre profesor, ilusionado por la satisfacción de cumplir un compromiso y un deseo, pero ya muy mermado por la enfermedad. Algo nervioso salió al estrado y cumplió, agotado, pero firme. Las apariencias ofrecían cierto patetismo, pero la realidad íntima y última era de firmeza, de cumplimiento, de dicha: había ofrecido a la Academia un último trabajo, preparado desde hacía un año, y meticulosamente medido en tiempo, en páginas para su edición, y con las figuras precisas³¹. ¿Por qué «El CERN y la Megaciencia»? El CERN, centro europeo de física por excelencia, es hoy primero del mundo en algunos aspectos. Don José expresaba su deseo de hilvanar este momento con sus orígenes de investigador científico. Y expresar sus convicciones en el progreso de la ciencia, en los avances previsibles en el conocimiento del mundo de la microfísica, de nuevas generaciones de partículas elementales, y del acuerdo de este conocimiento con el también progresivamente creciente acerca de los primeros instantes del Universo.

En la Fundación García Cabrerizo

La entrega del Profesor Aguilar a esta Academia también se manifestó externamente desde su integración en el Comité Científico de la Fundación García Cabrerizo. Lo último que escribió –manuscrito– fue la citada *laudatio* de la entrega de la Medalla de Honor al Fomento de la Invención concedida a nuestro compañero Félix Pérez y Pérez.

³¹ A la dicha de la colaboración con el Profesor Aguilar para dar los últimos retoques a su texto y a su intervención oral, se ha añadido en estos días la de la corrección de las pruebas de imprenta que verán próximamente la luz en nuestros *Anales*.

Cuando creía, en su firme esperanza, que podría superar la enfermedad, una caída precipitó el proceso y por causa inmediata de una embolia pulmonar³² nos abandonó el 26 de noviembre.

En su nombre leí la breve *laudatio* tradicional en el Solemne acto de entrega de las medallas en el CSIC, acto que ocupa lugar de honor entre las manifestaciones científico-sociales anuales de la capital del Estado.

Nos acercamos al final y me permito introducir un párrafo de reiteraciones, por el valor que les doy. Creo que es bien sabido, queridos compañeros, pero no está mal recordarlo y repetirlo: no faltó a una sola sesión científica o reunión formal, se entregó a la redacción del *Diccionario*, y preparó sus intervenciones con cuidado exquisito, precisión, rigor e ilusión.

Una consideración final: el hombre y sus creencias

Don José Aguilar Peris fue un hombre ejemplar: inteligente, bueno, educado, sereno, amable, espiritualmente ascético, fiel y familiar. Y también hombre de fe religiosa.

He afirmado que la Academia no tiene como finalidad el logro de la felicidad de sus miembros, pero complementariamente que aquí alcanzó don José la máxima cota a la que, en nuestra trayectoria universitaria, pueda aspirarse. La Academia tampoco tiene como finalidad el logro de la (real o hipotética) vida eterna de sus miembros. Don José fue un hombre de fe. No lo entendemos sin esta otra nota caracterizadora de su personalidad. En las largas sesiones que hemos pasado juntos, en numerosas ocasiones, con la discreción y el respeto con que suelen tratarse estos temas, y más entre científicos, estaba presente siempre un hálito de esperanza, que paliaba la desilusión ante la no superación de la enfermedad, en la que también tenía sus anhelos.

En y desde la Ilustración surge con fuerza una pregunta aparentemente doble: «¿cómo es posible la fe y en qué creen quienes dicen creer?», pero tal que, en una somera aproximación, la primera queda inmersa en la segunda. Las respuestas que se observan en los creyentes se refieren a la existencia de Dios y de una vida más allá

³² Según el certificado de defunción, la muerte se produjo por «parada cardiorrespiratoria tromboembolismo pulmonar» a las 22 horas del 26 de noviembre de 2006.

de la muerte; y observan los críticos reconocedores de este hecho que esta fe no es tanto producto del miedo a la muerte cuanto afán de inmortalidad. Y esto resulta para algunos irreconciliable con la ciencia que, en principio, debería eliminar las cuestiones de índole religiosa por inverificables.

El problema es tradicional y se presenta con una versión intrapersonal individual y otra social, en tanto que convivencia entre Religión y Ciencia. Son muchas las personas inteligentes y sinceras que no entienden que otras, también inteligentes y sinceras, crean de veras en Dios y en el más allá, y, recíprocamente, éstas que aquellas no crean.

Galileo no sólo manifestó una inmensa fe científica sino, también y quizás sobre todo, por lo que tuvo que soportar y sufrir, una impresionante fe religiosa. **Descartes** y **Newton**, las máximas luces respetivamente de la filosofía y de la ciencia del siglo preluminoso, y **Kant**, la luminaria excelsa de la Ilustración, eran creyentes, grandes creyentes, aunque formuladores de otras preguntas. Tras **Darwin**, **Nietzsche** y **Freud** parecería que el rumbo del siglo xx cambiaría de dirección.

En 1916, recién concluido el magno edificio de la Relatividad General por **Albert Einstein**, también públicamente creyente, se hizo una encuesta entre los más destacados científicos del mundo centrada en la pregunta «¿Cree Ud. en Dios?». La respuesta afirmativa fue del 40%.

El extraordinario progreso científico y técnico del siglo xx no ha sido óbice para el *adiós a la razón* y la *vuelta —más o menos alocada, difusa y dispersa— a las creencias* en el período posmoderno en que vivimos. En 1996, repetido el sondeo entre científicos actuales de primera línea, se ha obtenido resultado análogo: no ha variado la respuesta al problema.

La sociedad moderna occidental presenta como característica unas manifiestas heterogeneidad de creencias y pluralidad ideológica y axiológica y exhibe un paulatino y creciente desplazamiento desde la aceptación de la autoridad de los cargos hacia la de los argumentos: no se piensa ni se cree en función de quién dice sino en conexión con las razones que sirven para aproximar o rechazar unas u otras directrices, mandamientos o doctrinas. El muy plural (por los diferentes ámbitos) pluralismo (distintas ideas y creencias) de las sociedades modernas, está considerado por la Iglesia Católica como manifestación de un notable relativismo moral, altamente preocupante para ésta.

No se trata aquí, obviamente, de plantear, de actualizar un problema ni mucho menos de abrir una discusión sobre él; sólo de situar y de conocer, lo mejor posible, al Profesor Aguilar Peris.

Perteneció al subconjunto de científicos, que se consideran y se manifiestan creyentes en Dios, en el Dios creador del Universo y de la Vida, de los que entienden como realidad –es decir, hecho- lo que en ámbitos científicos, desde perspectivas más suaves, se denomina «Principio Antrópico»³³ y en los sociales hoy con otra expresión, a veces menos grata por su contenido formal externo de cierta agresividad, «Diseño inteligente». Y, en su caso, en la versión de ese Dios que se completa con el exuberante desarrollo teológico de la Trinidad, la Encarnación en Jesús de Nazaret, su Resurrección y la instauración histórica de la Iglesia católica.

Don José, en su firme fidelidad tradicional, nos ofrecía una adscripción coherente, sin fisuras, al modelo teológico tradicional en el ideal de unanimidad de creencias, que podría sorprender a algunos por su condición de científico. En resumen, don José creía en Dios y en el más allá desde la ortodoxia de la Iglesia Católica.

* * *

«Concha, dame un beso» fueron sus últimas palabras aquel 26 de noviembre de 2006. Y se durmió en la paz que había construido, cuidado y enriquecido. Y tomó la senda en la que había creído y esperaba. Descansa en su Paz acogido por la bienaventuranza divina. Que se encuentre con Él en el merecido descanso eterno. Así sea.

³³ González de Posada, F. (2004): «El Principio de los Primeros Principios: el Principio Antrópico». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXXI, c. 1º, pp. 23-53.

INTERVENCIONES

Prof. Domínguez Carmona

Después del magnífico discurso de precepto que acaba de pronunciar nuestro compañero el Prof. González de Posada resumiendo los méritos y valores del Prof. Aguilar, no debería haber solicitado la palabra, pues nada voy a añadir a lo ya expresado. Pero cuando un amigo se ha ido, además de rezar o hay que llorar o hay que hablar.

El Prof. Aguilar y yo hemos tenido vidas a grandes rasgos parecidas. Vocación docente primero en la Complutense y luego en la Universidad de San Pablo, primero en la Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas y posteriormente él en la de Farmacia y yo en la de Medicina, en las que hasta la actualidad hemos participado como Catedráticos Eméritos, él atendiendo además a la Universidad de Mayores del CEU. Años inolvidables compartiendo con magníficos profesores en un clima de amistad y compañerismo las actividades docentes a no menos distinguidos y magníficos alumnos. He sido testigo a lo largo de esos años del enorme prestigio del Prof. Aguilar, que se concretaba en los llenos de las aulas en las que él daba sus clases y conferencias.

Nuestra amistad se consolidó aún más en nuestro encuentro en la Real Academia Nacional de Medicina. Yo ya conocía a varios Académicos amigos de mi padre, y sabía de sus excelencias, pero para Aguilar el encuentro con la Academia de Medicina fue un acontecimiento gozoso. Quiero destacar las alabanzas que en la intimidad dedicaba a nuestros compañeros; estaba entusiasmado con lo que aquí se decía y el modo en el cual se desarrollaban los debates científicos.

Un añadido. Aguilar no era médico. Podrá extrañar que en una Academia de Medicina haya Académicos no médicos, los llamados «afines». Quiero manifestar que tanto o más aportan a la Medicina los «afines». La Medicina no es una ciencia como sostenía ante el inolvidable Académico Prof. Santos Ruiz, sino una actividad que se apoya en la ciencia para mejorar la salud de la población. De ahí la importancia de esos afines, que como los que fueron Académicos de esta casa, Profesores Costa, Cortés, Bru, Sanz, Cadórniga y Santos Ruiz, nos dieron sus lecciones y su ejemplo. A esta magnífica nómina se ha incorporado hoy Aguilar.

Las vidas no serían paralelas si no lo fueran las familias. José y yo hemos tenido la suerte de tener magníficas esposas, familias numerosas con hijos magníficos que honran a sus padres y queridos por ellos, y, como renuevo de olivos, numerosos nietos.

Cuando se muere se entra en otra dimensión; no hay que recordar que Aguilar era físico, eminente físico, pero ha aprendido algo que él y todos nosotros no sabíamos. Se dice descansar para siempre, pero yo, ni seguramente José Aguilar, queremos descansar tanto, tal vez un poco, pero sí nos gustaría seguir estudiando, enseñando, conversando con los amigos y compañeros, amando a los que Dios nos ha dado como nuestra familia y a nuestros amigos, y éstos a los suyos, a los miembros de la familia humana.

Sabemos que en la vida futura no se necesita la sexualidad, pues no habrá reproducción, pero sabemos que Jesucristo resucitado comió y bebió, es decir, no era un espíritu incorpóreo, tenía músculos, vísceras, corazón y cerebro. Por ello no debemos pedir el descanso eterno, sino la vida con Dios, o sea, la vida eterna incluyendo los trabajos y las penas.

La función docente se ejerce en las aulas, en los laboratorios y en los hospitales, pero sobre todo se ejerce con la conducta. Probablemente, la mejor lección del Prof. Aguilar haya sido su última conferencia en esta Academia, cuando con voz débil leía su discurso resistiendo a la necesidad de sentarse hasta el extremo; era su última clase, él y nosotros lo sabíamos, pero quiso dejar su amistad y su ejemplo.

A Conchita, su mujer, y a sus hijos nuestro afecto y enhorabuena. Adiós, Pepe, hasta el próximo martes si Dios quiere.

Prof. Pérez Pérez

Quiero felicitarte, profesor Francisco González de Posada, por ese magnífico discurso necrológico que nos ha llegado a lo más profundo del corazón a todos. Evidentemente, yo conocía mucho al Prof. Aguilar Peris. A partir de los primeros años de este siglo tuvimos mucha relación. Él nos quería mucho a los burgaleses. Veraneaba en Gandía junto a una serie de familias burgalesas que eran entrañables. De ahí venía mi amistad, ya que quería conocer la Casa de Burgos y colaboró varias veces con conferencias realmente maravillosas y extraordinarias.

Era un hombre serio, sencillo y brillante; era un profesor inimita-

ble, un investigador profundo, un hombre ilusionado con la ciencia. Le atraía mucho dentro de nuestra amistad el porvenir de las biotecnologías; me decía que le hablara de inseminación, de trasplante de embriones, de clonación, de células madre. Cuando tuvo la idea de ingresar en esta Real Academia, con qué fuerza todos le apoyamos porque era un Académico extraordinario e impresionante.

Todavía tengo la emoción de los últimos días cuando me decía: «Félix, que Dios me guarde la vida porque tengo escrito tu discurso en la Fundación Cabrerizo, no sé si podré». Esto ocurrió tres días antes de su muerte. Me dijo que si él no podía lo haría su discípulo González de Posada.

Estoy realmente emocionado porque pocas personalidades como ésta llegan a lo hondo. Era un hombre profundo, un hombre creyente y a todos nos ha emocionado el discurso.

Prof. Jiménez Collado

Poco, muy poco podría ya decirse de lo que fue y nos recuerda la figura del Prof. José Aguilar Peris, una vez oída la hermosa necrológica de precepto dictada por González de Posada.

Cuando los años con su lento pero inexcusable avanzar nos condicionan, filtran y reconocen a aquellos que con la razón de la sencillez y el entusiasmo por la vida generan cultura, palabra que infunde conocimiento y esperanza.

Por ello, Aguilar Peris siempre consideró que la vida no está hecha, es obligado hacerla; ése fue su programa y compromiso proyectado en el futuro racional en lo que todavía no es.

Eminente físico, persona entrañable, logró entre nosotros admiración, respeto y cariño, una aceptación humana que le hizo inmensamente feliz. Soy feliz, me decía, desde lo más hondo de mi corazón, del lugar en donde Dios y el hombre dan los latidos de la vida.

Su actitud fue siempre abierta, expresada en una singular capacidad docente, experiencia en la ciencia física a la que tanto amó y dedicó, fiel siempre a sus principios.

Fue un hombre bueno: ser su amigo fue y seguirá siendo un privilegio inapreciable por lo grande.

Hoy a los suyos con nuestro cariño y respeto, el sentir de esta Corporación y el nuestro propio.

Descanse en paz.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Me uno totalmente a los que han intervenido y felicito al Prof. González de Posada por su magnífica exposición, en cierto modo lógica porque le conocía muy bien y convivió mucho con él. Has puesto en ello tus sentimientos y tu alma a favor del amigo que ya está en mejor sitio.

Conocí al Prof. Aguilar Peris en una serie de cursos donde coincidimos. Fue un hombre extraordinario, de un conocimiento científico como evidenció siempre, con una sinceridad, con un entrañable afecto a las personas en general y muy especial a sus amigos.

Coincidimos en épocas estivales por muchos lugares. Tenía todas las virtudes, y lo digo con claridad, de un gran cristiano. Lo evidenciaba de manera continua. Es uno de los motivos por los que muchos de los que fuimos sus amigos le queríamos muchísimo. Le seguimos queriendo en el recuerdo.

Querida familia, era un hombre especial, peculiar, pocas veces repetible, para vosotros irrepetible. Él ocupa un sitio singular en nosotros como otros muchos. Para vosotros que ya no le tenéis, debéis de tener la felicidad de un gran hombre que sigue con vosotros. Cualquier cosa que decía era un consejo. Con el gran recuerdo del extraordinario complutense, del gran amigo que sigue con nosotros, en nuestro sentimiento, en nuestro pensamiento, en nuestro corazón.

Esta Academia disfrutó muchísimo con el físico que se incorporó a ella. Todas sus intervenciones eran una enseñanza universitaria y humana.

Sirvan estas palabras con el recuerdo, el afecto y el cariño que sobre él teníamos para dejar presente en esta Academia su persona.

Querida familia, en esta Academia existe un lugar peculiar, aquellas que no estando ahora han estado en ella, han pensado en ella, han sentido en ella. Uno de ellos, distinguido e importante, fue el Prof. Aguilar Peris.

Se levanta la sesión.

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE ABRIL DE 2007

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

Presentación del libro:

**HISTORIA DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA**

***HISTORY OF THE NATIONAL ACADEMY
OF MEDICINE***

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

**NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO
DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

***NEW STRATEGIES IN THE TREATMENT
OF ATRIAL FIBRILLATION***

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ

Académico Correspondiente

Presentación del libro:

**HISTORIA DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA**

***HISTORY OF THE NATIONAL ACADEMY
OF MEDICINE***

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

Resumen

Se rehace el pasado de la Institución (1733-2000) con la información de las Actas y la documentación del Archivo. Se relaciona su evolución con las etapas de auge y decadencia de la vida social española. Supone una contribución al conocimiento de la Medicina superado al Antiguo Régimen.

Abstract

The past of the institution is recovered (1733-2000) by means of the information included in the Minutes and the documents gathered in the Archives. The evolution of this institution is related to the stages of growth and decadence of the Spanish way of life. This is a real contribution to the knowledge about Medicine, once the Old Regime was over.

Creo oportuno iniciar esta presentación de mi libro *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina* con una breve referencia a lo que podría considerarse 'historia de esta Historia'.

Cuando en el año 2004 la Junta de Gobierno me eligió para cumplir el cometido de atender a la Biblioteca tuve acceso al Archivo de la Institución, a las Actas de las Juntas directiva y de gobier-

no y a los legajos, en buena parte aun no catalogados. Viví una tentación a la que creo no podía sustraerse un historiador. Algo más de dos años de trabajo han hecho posible, con ayudas que en la obra quedan reconocidas, recomponer la historia real de la Academia, un volumen de casi 400 páginas que la Junta directiva ha querido tenga una digna presentación tipográfica.

No voy ahora a recordar su contenido. Pero si ofrecer las claves que facilitarán su lectura y desearía resultasen útiles.

La información en la obra procede, casi exclusivamente, del fondo documental de la Institución: los 57 volúmenes de Actas y los 250 legajos conservados en el Archivo y que reúnen varios millares de documentos.

Cumplida la primera fase de la pesquisa histórica, la que técnicamente se conoce como 'vaciado de las fuentes', se ha utilizado, para su manejo e interpretación, criterios válidos para conseguir la finalidad impuesta: dotar a la Academia del recuerdo veraz de su pasado.

La Historia de la Academia que hoy se presenta no cumple la que puede considerarse norma imperativa del quehacer historiográfico. En el remate de la obra confieso que mi pretensión ha sido componer una crónica, rehuyendo la erudición que haría enfadosa la lectura. Podría añadir que en la redacción se han 'retirado los andamios' en los que se ha apoyado la reconstrucción histórica.

Las referencias documentales han sido recluidas a las 'notas' que acompañan a los ocho capítulos del libro, con un total de aproximadamente un millar de menciones de las Actas y los documentos del Archivo; este aparato erudito y los casi setecientos nombres de médicos relacionados con la Academia y recogidos en el 'Índice onomástico', permiten otorgar al libro la categoría de 'fuente secundaria', válida para ulteriores pesquisas y para sumar información a la vida de los médicos españoles de los siglos XVIII al XX.

Mi pretensión ha sido situar los avatares de la vida de la Academia en la cambiante realidad política y social española, escenario de su devenir histórico. Sociedad con etapas de bonanza y situaciones críticas que han tenido expresión en fases delicadas y en ocasiones dramáticas en las que estuvo en juego la propia existencia de la Institución.

Para introducir método en el relato de la vida de la Academia se han delimitado los campos de actuación que fueron atendidos o resultaron vulnerados en las distintas etapas de su historia. Su presencia en la vida de la Academia justifican su parcelación diferenciada de modo bien tajante en la historia de la Institución.

El primer criterio lo proporciona el examen de la norma reguladora para el cumplimiento de la actividad académica.

Me refiero a los sucesivos Estatutos y Reglamentos que han gobernado el quehacer de la Academia.

El segundo criterio atañe a los órganos rectores del cumplimiento de dicho quehacer: las Juntas directivas y de gobierno, con mención de la composición del cuerpo académico.

A este primer grupo de criterios que hacen referencia a la organización de la Academia se añaden los referidos a los cometidos de la Institución.

Es el primero su participación en el quehacer profesional, con particular referencia a las enfermedades causantes de graves situaciones sanitarias.

Es el segundo la valoración de la actividad propiamente científica cumplida por la Academia: sus reuniones semanales en las que fueron objeto de estudio y controversia las novedades científicas conquistadas por la Medicina europea, participando la Academia en el enriquecimiento y actualización de los saberes médicos.

Es el tercero el estudio del cumplimiento, impuesto por normas estatutarias, de cometidos de información y asesoramiento requeridos por la autoridad política, el poder judicial y de modo más amplio por los órganos administrativos provinciales o locales.

La efectividad del cumplimiento de tales exigencias o la imposibilidad de atenderlas, permite introducir en el relato la parcelación de etapas que, queda indicado, son objeto de atento examen en el cuerpo de la obra.

Ajustándome a los límites temporales de esta presentación me limitaré a puntualizar los hechos que permiten individualizarlas.

* * *

El primer hallazgo importante de la pesquisa histórica fue el descubrimiento de la fecha exacta del origen de la Academia, que surge, como las restantes Academias del siglo XVIII, del seno de una tertulia privada que alcanzaría sanción real.

La Academia se crea en junio de 1733 en una tertulia de médicos, cirujanos y boticarios, todos vinculados profesionalmente a la Corte, que se reunía en la botica de José Hortega y que decidió, en la fecha indicada, consagrarse al estudio de la problemática sanitaria. Lo atestigua el primer volumen de Actas en el que se transcribe la decisión de crear la 'Tertulia Médica Matritense', dotándola de un Estatuto que regula, con pormenor, sus fines y establece una Junta directiva integrada por un Presidente, un Secretario y un Fiscal. El texto de aquel Estatuto se reproduce, íntegro, en el volumen de Actas citado.

El mantenimiento económico de la Tertulia lo asumieron los propios tertulianos con aportaciones mensuales. Esta autofinanciación se mantuvo posteriormente, convertida la Tertulia en Academia, y no se superó hasta 1861, fecha en la que la Academia figura en los Presupuestos del Estado.

La ayuda económica siempre resultó precaria y en ocasiones la Academia vivió estados de penuria; lo reconoce, entre otros testimonios, el socorro que le otorgó Isabel II recurriendo al fondo de 'calamidades públicas'.

La vida de la Tertulia médica se prolonga hasta septiembre de 1734, cuando consigue aprobación real transformándose en Academia. La Tertulia siguió el trámite que cumplieron las tertulias origen de las Academias Nacionales, primero la de la Lengua y en fecha que se cruza con nuestra Institución, la de la Historia.

El proceso de conversión de la Tertulia en Academia lo inician los propios tertulianos en agosto de 1734, redactando un nuevo Estatuto, en realidad ampliación del de 1733, que fue presentado al Consejo Real. Su aprobación por Felipe V fue conocida por la Tertulia en sesión de septiembre de dicho año. Esta fecha es la que erróneamente viene figurando como origen de la Institución.

El reconocimiento real y la concesión de mercedes que otorga Felipe V a la Academia en 1738, confieren a la Institución autoridad para disponer de sello propio y otros beneficios que no alcanzan a mejorar la precariedad de medios para cumplir los fines establecidos en el Estatuto. Carente de sede propia, la que en la obra llamo 'casa de la Academia' fue primero la botica de José Hortega y tras su muerte el hogar de los Vicepresidentes de turno. El inevitable trasiego de la documentación administrativa y los libros de Actas fueron causantes de pérdidas, la más grave la de las Actas de los años 1752 a 1791.

Felipe V, en su aprobación del Estatuto introdujo los que llamó 'aditamentos', transgresiones graves de lo que establecía el Estatuto que aprobada.

Fue la primera la decisión de otorgar la presidencia de la Academia, con carácter de perpetuidad, al primer médico de Cámara. Fue la segunda el sometimiento de la actividad de la Academia a la autoridad del Protomedicato.

* * *

La etapa que enmarcan las fechas de 1734 y 1752, descrita en el libro con el rótulo 'la Academia de Cervi y Suñol', corresponde al gobierno de la Institución por los médicos de Cámara, José Cervi reinando Felipe V y José Suñol con Fernando VI. El incumplimiento por ambos médicos cortesanos de los deberes que correspondían a su condición de Presidentes obligó a la Academia a crear el cargo de Vicepresidente que nombraba el cuerpo académico con autoridad temporal como los restantes cargos de la Junta directiva.

* * *

La pérdida de las Actas de los cuatro décadas que distancian las fechas de 1752 y 1791 permiten delimitar otro periodo, que en la obra se encabeza con el título de 'Los años oscuros'. Nada se sabe, con testimonio documental, de aquellos años, en cuyo transcurso si se han podido documentar, con hallazgos hechos en el Archivo, sucesos a los que hay que otorgar distinta valoración.

Es el primero la crisis que condujo a la Academia a su casi desaparición, por la decisión de Fernando VI de otorgar la Vicepresidencia, con carácter vitalicio, al médico Andrés Piquer, incorporado a la Cámara real. La protesta de la Academia por aquella vulneración de una norma estatutaria no obtuvo satisfacción y el abandono de la actividad académica se prolonga hasta la muerte de Piquer.

De la década de los años ochenta hay información documental de dos importantes logros.

El primero la creación por Fernando VI de un Jardín Botánico puesto bajo la autoridad de la Academia.

El segundo la concesión por la Inquisición de autoridad a la Academia para leer y poseer libros incluidos en el Índice de prohibidos.

La prueba efectiva de que la Academia había superado la crisis que suscitó el nombramiento de Piquer como Vicepresidente la ofrece la edición del primer Catálogo de académicos.

En aquella fecha componían el cuerpo académico 31 miembros numerarios con residencia en Madrid y en su mayor número vinculados a la Corte; el carácter nacional de la Institución lo reconoce la incorporación a la Academia de 50 académicos correspondientes con ejercicio en un total de 40 ciudades y villas españolas y 6 académicos residentes en la América hispana.

La vinculación a Europa, empeño cultural de la política borbónica y evidente en la Academia desde su fundación, queda reconocida en el Catálogo que cito con la presencia en el mismo de 32 académicos franceses en su mayoría y en menor número con residencia en Holanda, Inglaterra e Italia,

* * *

La siguiente etapa en la historia de la Academia, dilatada en tiempo y de complejo contenido, se examina en el libro con el título 'Años de esplendor y ocaso', y abarca la última década del siglo XVIII para prolongarse en la siguiente centuria hasta 1860.

Es etapa de acusados contrastes, escenario de la primera gran crisis de la Academia motivada por sucesos políticos, que la conducen a su desaparición en 1824 y a la reaparición en 1828 de otra Academia que poco tiene de semejante con la que tuvo reconocimiento real en el siglo XVIII.

En 1791 la Academia aborda una profunda renovación que amplía el ámbito de competencias a la totalidad de la problemática sanitaria y el control de la actividad profesional. Al cumplimiento de esta actividad que se atribuye la Academia se suma una labor científica ciertamente importante recogida en el primer volumen de unas *Memorias* editadas en 1797.

En los años de tránsito al siglo XIX las intrigas en la Corte de Carlos IV influyen en la Academia por su vinculación al poder real, frustran el afán renovador, y son inicio de una crisis en la que colabora desde 1808 la presencia en Madrid de las tropas napoleónicas.

La Academia se vio forzada a aceptar como miembros numerarios a médicos franceses que llegan acompañando al ejército y la actividad académica se deteriora hasta casi desaparecer.

El Vicepresidente, Ruiz de Luzuriaga, es detenido y amenazado de destierro en enero de 1809; y en esta fecha quien era Secretario de la Academia, Martínez San Martín huye de Madrid para incorporarse a una guerrilla y que en 1813 reaparece como general San Martín. En la vicepresidencia sustituye a Luzuriaga José Mociño, un afrancesado, que fue desterrado en 1813.

Es cierto que reinando José I se programó un proyecto de reforma de la Academia con estudio de un nuevo Estatuto, pero la mayoría de los académicos rehusaron acudir al requerimiento real y en el Archivo se conservan las excusas que firmaron para justificar sus ausencias.

El retorno de Fernando VII no supuso la restauración de la Academia pues acentúa su decadencia en la primera etapa de gobierno absoluto. En el trienio liberal se hizo un intento, malgrado, de restablecer la actividad científica.

Dominaba a los académicos el pesimismo, la conciencia de precariedad del cambio ideológico.

Y cuando el trienio concluye, confirmando lo presentido, Fernando VII firma en 1824 la Real cédula que disuelve la Academia, a la que acusa de haber mantenido desde 1808 doctrinas que califica de 'sectarias' y propagadoras de 'principios revolucionarios'.

* * *

El cirujano Pedro Castelló, que consiguió seducir a Fernando VII con su pericia profesional, conquista autoridad suficiente para hacer posible la restauración de la Academia en 1828. A Castelló la Medicina le debe una reorganización de la vida profesional con la creación del Consejo Supremo de Sanidad, heredero de los poderes del extinto Protomedicato.

Este reconocimiento a la obra de Castelló no puede aplicarse a su actuación en la Academia, para la que compuso nuevo Estatuto en 1830. Esta renacida Academia pocos rasgos de semejanza presenta con la que creó el Estatuto de 1734.

Castelló sometió la Academia a las necesidades de control sanitario del Consejo de Sanidad y la labor que ahora cumple se limita a tramitar requerimientos del Consejo y transmitir normas de actuación a los Subdelegados. La Academia queda reducida a mero organismo administrativo en el que prácticamente se halla ausente la actividad que habían cumplido las 'juntas literarias'.

El rumbo impuesto por Castelló a la Academia fue objeto de reiteradas impugnaciones de académicos que no consiguieron ser atendidas hasta promediar el siglo, cuando ya se había desvanecido el recuerdo del absolutismo fernandino, suplantado ahora por un clima de apertura ideológica que abre paso a la Academia a una nueva etapa en historia, en la que la Institución conquista autonomía que se institucionaliza con el Reglamento firmado por Isabel II en 1861.

* * *

En la fecha que cito, la Academia logra independizarse del poder real que le impuso Felipe V; queda restablecida en su totalidad la autoridad que le otorgaba el Estatuto de 1734 y es ahora la Junta de gobierno la que designa, por periodos de dos años, con una única renovación, la totalidad de los cargos de la Junta directiva.

Esta etapa es descrita en el libro con el título de 'Academia Nacional' pues atestigua el reconocimiento de su autoridad. Al cuerpo académico se incorpora el Claustro de la Facultad de Medicina, heredera del Colegio de San Carlos y los médicos cortesanos son ya una minoría incapaz de imponer rumbo a la actuación de la Academia.

La Academia sigue cumpliendo la labor de órgano consultivo que había potenciado Castelló, pero no desatiende el cumplimiento de una labor científica con sus reuniones semanales. Esta aportación es recogida, desde 1879, en unos *Anales* que permiten difundir la contribución de la Academia como actualizadora de las conquistas doctrinales y técnicas que tan decisivamente modifican el saber médico y su ejercicio en el transcurso del siglo XIX.

Pero la Academia sigue careciendo de sede propia y durante todo el siglo la dotación presupuestaria apenas alcanza a abonar los alquileres de las habitaciones que acogieron los servicios administrativos de la Academia y su Biblioteca. Este azaroso deambular por distintos edificios de Madrid es objeto de examen en el libro con el ya citado encabezamiento de 'la casa de la Academia'.

* * *

La historia de la Academia en el siglo XX es analizada en la obra partiendo de una inicial y obligada parcelación temporal impuesta por el trágico tajo de la guerra civil a la sociedad española.

Las décadas que anteceden a la guerra fueron sin disputa las de mayor esplendor de la Institución y para diferenciarla utilizó en la obra el rótulo de 'Edad de plata', título ya reconocido por la historiografía médica y científica y que se corresponde con el uso que de él hacen los estudiosos de las actividades culturales y literarias coetáneas.

La Academia en estas décadas del siglo modifica su norma estatutaria en 1917 y en 1932; los dos Estatutos siguen en su articulado fieles a la herencia ochocentista.

La Academia recoge esta herencia y la enriquece con una ya total identificación con la medicina europea y la aportación personal de una brillante generación de médicos que la historiografía médica titula 'generación Marañón'; la componen profesionales e investigadores a quienes la guerra civil sorprende en años de plenitud creadora y provoca en la generación una ruptura que penosamente pudo ser superada en la segunda mitad del siglo.

La Academia consigue lo largamente aspirado, una sede propia, la verdadera 'casa de la Academia'. Lo hizo posible primero una intervención del doctor Cortezo, que supo utilizar un temporal poder político y más tarde el empeño puesto por el anatomista Julián Calleja. Las obras en el solar de la calle de Arrieta, concedido por Alfonso XIII, se inician en 1904 y el primer acto académico se realizó en 1914. El coste del edificio no alcanzó la cantidad de las 600.000 pesetas presupuestadas.

* * *

En los años treinta la Academia se vio afectada por el clima de crispación política y social que sigue al derrocamiento de la Dictadura y la implantación del régimen republicano y se materializa en posicionamientos ideológicos que alteran gravemente el quehacer docente en la Facultad de Medicina.

El que fueran catedráticos en la Facultad buen número de académicos explica se trasladase a la Institución el choque ideológico provocando situaciones críticas que se evidencia en la elección de la Junta directiva en 1932, en la que contienden dos grupos encabezados por Recasens y el conde Gimeno.

El suceso que mejor descubre aquella situación conflictiva en la Academia fue el que provocó la elección de quien debía ocupar el sillón vacante por la muerte de Cajal. En el libro se hace el pertinente

relato de lo que sucedió y que tuvo como consecuencia el alejamiento de Río Hortega del ámbito académico; quien defendió su candidatura, Rodríguez Lafora, renunció a su condición de académico.

* * *

La guerra civil y lo que a ella siguió sume a la Academia en la más grave crisis de su historia. Su relato compone en el libro capítulo que era obligado titular 'Guerra y postguerra'.

El Gobierno de Madrid, en septiembre de 1936, disuelve por decreto las Academias nacionales y priva a sus miembros de su condición de académicos. Una nueva Institución englobaría a las Academias y quienes en ella fuesen designados lo serían por la autoridad ministerial. El curso de la guerra impidió que el proyecto cobrara realidad.

El Gobierno de Burgos, lo expuso en una intervención en esta Academia del pasado curso, en diciembre de 1937, impone una reordenación de las Academias, que en cierto modo resulta similar por su intención, a la proyectada por el Gobierno de Madrid. La finalidad era reducir la autonomía de las Academias incorporándolas a una entidad cultural superior, el Instituto de España, pero conservando cada Academia su estructura propia.

Se ordenó la constitución de Comisiones encargadas de establecer relación con los académicos residentes en la llamada 'zona nacional'; por decreto este cometido fue encomendado al académico Enrique Suñer con la colaboración de los también académicos Leonardo de la Peña y Santiago Carro.

La Academia tuvo su sede en San Sebastián y los académicos, para recuperar su título, quedaron sometidos a prestar juramento en el Instituto de España, lo que suponía una aceptación de los principios ideológicos que gobernaron la vida nacional concluida la guerra.

El término de la contienda permite el regreso de la Academia a su sede de Madrid y la reanudación de la actividad interrumpida por la guerra. Para el gobierno de la Institución fue aprobado un nuevo Estatuto en 1941, que supuso la pérdida de la autoridad y la independencia que le otorgó el Estatuto de 1861 y confirmaron los de 1917 y 1932.

La Junta directiva renovaba su composición y nombraba nuevos académicos por votaciones con 'papeletas abiertas', quedando la

Junta de gobierno privada de toda capacidad decisoria. La autoridad ministerial ejerció una estricta vigilancia en todas las manifestaciones de la vida académica.

En el cuerpo académico se hizo efectiva las consecuencias de la legislación depuradora programada por el Gobierno de Burgos con los decretos de Responsabilidades políticas y de represión de la Masonería y el Comunismo.

Antes de finalizar la guerra ya habían sido desposeídos de sus puestos docentes en la Facultad de Medicina cinco catedráticos que eran académicos. Cuatro (Márquez, Sánchez-Covisa, Pittaluga y José Giral) se exiliaron y el quinto, Teófilo Hernando, que regresa en 1943, no recobró su puesto docente y en la Academia tuvo una tardía rehabilitación al ser designado Académico de Honor.

Varios académicos fueron apartados de la Institución por sanción de los Tribunales depuradores. El doctor Goyanes pierde la condición de académico al negarse a prestar juramento en el Instituto de España; los académicos Criado Aguilar y Sarabia Pardo fueron declarados excedentes; Vital Aza, Pedro Cifuentes y Pedro Ara vieron sobreseídos sus expedientes ante el Tribunal represor de la Masonería y el Comunismo. Eduardo García del Real fue expedientado, con apartamiento de dos años de la vida académica, por la oración fúnebre que pronunció en el sepelio de Sarabia y Pardo. El único académico asesinado durante la guerra fue el doctor Villaverde, académico electo desde 1934 y que no había aún pronunciado su discurso de ingreso.

Reducida a cifras se constata que la guerra afectó a algo más del veinticinco por ciento del cuerpo académico.

* * *

El capítulo final de la obra, que he titulado 'La Academia ayer', recoge el relato del inmediato pasado de la institución. Se inicia con la aprobación del Estatuto de 1954, que sería objeto de reformas posteriores y supone el inicio de una recuperación de la autoridad e independencia perdidas en 1941. A la Junta de Gobierno se le restituye su protagonismo y el quehacer académico reanuda la actividad que tan gravemente había perturbado la guerra y las consecuencias políticas derivadas de la contienda.

* * *

Queda fuera de la frontera impuesta a esta presentación resumir la actividad académica de los últimos decenios del pasado siglo; al hacer de ella examen y recuerdo he tenido que superar el escollo de la proximidad que tanto afecta a la necesaria independencia e imparcialidad del historiador.

Lo he pretendido, como en toda la obra; ignoro en que medida ha sido logrado.

INTERVENCIÓN DEL PROF. GRACIA GUILLÉN

Quiero felicitar al Prof. Granjel; todavía no he leído el libro, pero lo haré en cuanto pueda. Por la exposición que ha hecho me parece que es tremendamente interesante y que además salda una deuda que tenía la Academia con su propia historia, que teníamos todos los Académicos y especialmente los que profesionalmente nos dedicamos a la Historia de la Medicina. En este sentido me parece que es un momento importante para la historia de la propia Academia de Medicina.

De la expresión que ha hecho hay un tema que ha resaltado varias veces que me parece muy importante. Él dice que las fases de crisis de la Academia y de esplendor se deben siempre a factores externos a la propia actividad académica. No sé si esto se podría reformular de otra manera diciendo que en una institución como ésta, en el fondo como en todas las Academias, probablemente hay siempre una tensión entre el objetivo propio de la Academia, que es la ciencia, y la política por otra parte.

Aquí se ve muy bien que una Acadmeia, que de algún modo tiene que estar apoyada por la institución real, porque es Real Academia, por lo tanto por el poder político, siempre tiene el peligro de la intervención *manu militari* del propio poder político, y lo que es muy curioso en la periodización que ha hecho el Prof. Granjel en que cuanta mayor intervención de la actividad política en la vida de la Academia, mayor crisis de la Academia o menor importancia científica de la actividad de la Academia. No sé si podría decirse que entre este factor la ciencia, que para eso surgen las Academias en el siglo XVIII, como centros de comunicación de novedades científicas y de discusión científica; de una parte la ciencia y de otra la política, los avatares entre estas dos dimensiones de la vida humana explican bastante bien todos estos momentos de crisis y de esplendor que ha ido describiendo.

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

NEW STRATEGIES IN THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ

Académico Correspondiente

Resumen

La fibrilación auricular (FbA) es la arritmia más frecuente. Una vez iniciada, modifica las propiedades eléctricas y estructurales de la aurícula de tal forma que se facilita su mantenimiento y recurrencia. El tratamiento va dirigido a restaurar y mantener el ritmo sinusal, controlar la frecuencia ventricular y prevenir los accidentes tromboembólicos. Recientemente, se ha observado que los inhibidores de la enzima de conversión, los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II y las estatinas modifican el remodelado auricular y reducen la incidencia de FbA, pudiendo representar una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de esta arritmia.

Abstract

Atrial fibrillation (AFb) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Once initiated, AFb alters atrial electrical and structural properties (remodeling) that promotes its maintenance and recurrence. Treatment is directed to restore and maintain the sinus rhythm, to control the ventricular rate and to prevent thromboembolic complications. Recent evidence indicates that angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin AT1 receptor antagonists and statins modify atrial remodeling and reduce the incidence of AFb, thus possibly representing a new alternative in the treatment of the arrhythmia.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FbA) es la arritmia con mayor prevalencia en la población general y la que más hospitalizaciones origina (1). Esta prevalencia aumenta con la edad, pasando de un 2.3% en personas de más de 40 años a un 8-10% en las de más de 80 años, por lo que es de esperar que el progresivo aumento de población geriátrica incremente la prevalencia de la FbA (1-3). La FbA aparece con frecuencia en pacientes con hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o sometidos a cirugía cardiaca y representa un factor de riesgo que duplica la mortalidad del paciente y quintuplica la incidencia de eventos tromboembólicos e ictus (1). Como consecuencia, la FbA conlleva una importante carga para el sistema sanitario derivado del coste del tratamiento (farmacológico o no, pruebas repetidas para valorar la coagulación), las repetidas hospitalizaciones y un alto coste laboral y familiar derivado de la incapacidad secundaria a tromboembolismos e ictus.

Tres nuevos conceptos han modificado el tratamiento de la FbA: 1) la existencia de múltiples mecanismos implicados en su génesis, 2) el concepto de remodelado auricular y 3) la demostración de que hasta en un 30% en la FbA se observa una base genética asociada a mutaciones (*gain-of-function*) en los genes *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2* y *KCNH2* (2), que acortan la duración de los potenciales de acción (DPA) y de los periodos refractarios auriculares (PRA).

GÉNESIS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN AURICULAR HUMANO

El potencial de acción auricular (Figura 1) es la resultante de múltiples cambios secuenciales de la permeabilidad de la membrana a diversos iones (3). La *fase 0*, de rápida despolarización, es debida a la activación (0.5-2 msec) de la corriente de entrada de Na (I_{Na}); su inactivación es un proceso biexponencial, que presenta un componente lento, que se prolonga durante varios decenas de msec y contribuye al mantenimiento de la fase 2. La *fase 1*, de rápida repolarización, es consecuencia de la inactivación de la I_{Na} y de la activación de dos corrientes de salida de K, una transitoria (I_{to}), que se activa e inactiva rápidamente y el componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kur}). La *fase 2* representa un balance entre corrientes de entrada de Na y Ca (I_{Ca} a través de canales tipo L o $I_{Ca,L}$) y tres co-

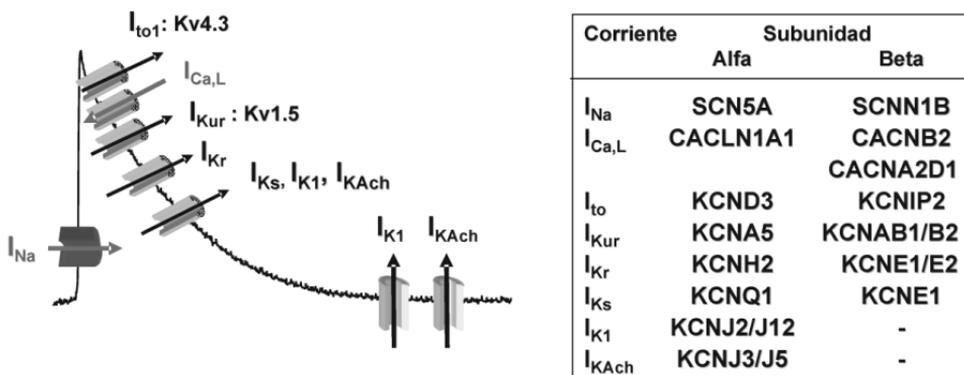


FIGURA 1. Representación esquemática del potencial de acción cardíaco y de las corrientes iónicas que participan en su génesis, así como los genes que codifican las subunidades α y β que forman los canales responsables de las mismas.

corrientes rectificadoras tardías de salida de K de: activación ultrarrápida- I_{Kur} , rápida- I_{Kr} y lenta- I_{Ks} . Durante la fase 3, la repolarización se acelera debido a la inactivación de las corrientes de entrada, lo que produce un predominio de las corrientes repolarizantes de K activadas durante la fase 2. Al final de la fase 3, se activa una corriente de salida de K, que presenta rectificación interna (I_{K1}) y que participa tanto en la fase final de repolarización como en el mantenimiento del potencial de reposo. El intervalo comprendido entre el final de la fase 3 y el siguiente potencial de acción (fase 4) es isoelectrico y viene determinado por la activación de la I_{K1} , de la ATPasa Na/K-dependiente y del intercambiador Na-Ca. Existen otras dos corrientes de K, cuya activación acorta la DPA auricular: a) la activada por acetilcolina y adenosina (I_{KAch}) y la activada por la isquemia al disminuir los niveles celulares de ATP (I_{KATP}).

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Tres son los mecanismos que se han propuesto para explicar la génesis y mantenimiento de la FbA (1). Durante décadas se ha considerado que la FbA es consecuencia de la activación continua de la aurícula por múltiples frentes de onda (*multiple wavelets theory*) de longitud y dirección variables. Para que la activación auricular se haga continua es necesario que el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito exceda la duración del PRA. Por tanto, la pre-

sencia de PRA cortos y no uniformes y de una velocidad de conducción intraauricular lenta, aumentaría el número de circuitos de reentrada, facilitaría el automantenimiento de la FbA y disminuiría la posibilidad de reversión a ritmo sinusal (1,4). Aquellas situaciones que acortan el PRA (hipertiroidismo, dilatación auricular), disminuyen la velocidad de conducción intraauricular (fibrosis asociada a envejecimiento, HTA, valvulopatías, insuficiencia cardiaca, miocarditis) o producen ambos efectos (isquemia, aumento del tono simpático y/o vagal) facilitan la coexistencia de múltiples frentes de onda y el automantenimiento de la FbA. Los fármacos antiarrítmicos (FAs) que prolongan el PRA (grupos IA, IC y III) podrían suprimir los circuitos de reentrada, facilitar la conversión de la FbA a ritmo sinusal y prevenir las recurrencias de la FbA.

La FbA también puede ser inducida/mantenida por uno o más *microcircuitos de reentrada funcional con forma helicoidal (rotores)*, localizados en la pared posterior de la aurícula izquierda y en el *ostium* de las venas pulmonares, que giran de forma ininterrumpida a frecuencias muy altas (15-20 Hz), siguiendo una dinámica determinada por su pivote organizativo o rotor (5). El pivote se crea tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. En el punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, creándose un rotor de activación. Los impulsos generados a altas frecuencias se fragmentan al interactuar con obstáculos funcionales y/o anatómicos formándose nuevas ondas de propagación. Se produce así una conducción "fibrilatoria", desorganizándose la activación, tanto más cuanto más se aleja del foco que la genera. Por último, la FbA también puede ser iniciada y/o mantenida por *focos automáticos*, generalmente localizados en los puntos de embocadura del músculo auricular con las venas pulmonares (o en la pared posterior de la aurícula izquierda, vena cava superior, crista terminalis, ligamento de Marshall o el seno coronario), que generan impulsos a frecuencias rápidas.

REMODELADO AURICULAR

La FbA modifica las propiedades eléctricas y estructurales de la aurícula (proceso denominado "*remodelado auricular*") (1,4,6). La FbA altera en las primeras 48 horas las propiedades electrofisioló-

gicas auriculares (*remodelado eléctrico*), produciendo un acortamiento no uniforme de la DPA y de los PRA. Este acortamiento se debe a una menor expresión de las subunidades α de los canales de Ca tipo-L y a un aumento rápido, pero transitorio, de la amplitud de la I_{Kur} ; posteriormente, disminuye la amplitud de otras corrientes de salida de K (I_{to} e I_{Kur}), un mecanismo que intenta, sin éxito, contrarrestar el acortamiento de la DPA. Al cabo de varias semanas, también disminuye la velocidad de conducción, debido a una reducción de la I_{Na} y a un desacoplamiento intercelular secundario a una menor expresión de conexinas. Pero la FbA produce también cambios estructurales en la aurícula (dilatación, hipertrofia miocitaria, fibrosis, inflamación, pérdida de miofibrillas, acúmulo de glucógeno, reducción de las crestas mitocondriales), que constituyen el sustrato anatómico de las arritmias que aparecen en pacientes con cardiopatía isquémica, HTA, hipertrofia cardíaca, valvulopatías o insuficiencia cardíaca, ya que producen una dispersión de la DPA y de los PRA y deprimen la velocidad de conducción intraauricular.

Por tanto, el remodelado eléctrico y estructural explican por qué: a) un gran porcentaje de pacientes que presentan FbA paroxística acabará desarrollando una FbA permanente o persistente; b) la fácil aparición de recurrencias en los primeros días tras la conversión de la FbA a ritmo sinusal y c) la cardioversión farmacológica es menos efectiva cuando la FbA persiste más de 72 horas. Dado que la propia FbA disminuye la expresión de los canales de Na y K, que constituyen la diana terapéutica de los FAs de los grupos I y III, éstos son efectivos para revertir la FbA de reciente comienzo (primeras 48 horas), pero pierden su efectividad cuando la arritmia se hace persistente. Es decir, que la FbA crea, a través del proceso de *remodelado auricular*, las condiciones necesarias para que la arritmia se perpetúe y recurra con facilidad tras su conversión, eléctrica o farmacológica, a ritmo sinusal.

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Tres son los objetivos del tratamiento: 1) restaurar el ritmo sinusal y evitar recurrencias utilizando para ello FAs de los grupos IA, IC y III; 2) controlar la frecuencia ventricular, utilizando FAs que deprimen la conducción a través del nodo aurículo-ventricular (AV)

(β -bloqueantes, diltiazem, verapamilo, digoxina y amiodarona) y 3) prevenir los accidentes tromboembólicos utilizando fármacos anti-coagulantes.

Los ensayos clínicos controlados que han analizado la utilidad de los FAs en el control del ritmo sinusal han demostrado que (1,7): a) los FAs de los grupos I y III presentan una pobre efectividad clínica, de tal forma que sólo un 50-65% de los pacientes revertidos a ritmo sinusal persisten en él a los 6 meses de iniciar el tratamiento; b) ningún FA es superior a los restantes para revertir la FbA a ritmo sinusal (aunque la amiodarona parece ser más efectiva, reservándose para cuando otros FAs fracasan o no se toleran) y c) todos los FAs producen efectos proarrítmicos ventriculares que pueden poner en peligro la vida de los pacientes de más alto riesgo y minimizar sus posibles beneficios.

Cuando la reversión a ritmo sinusal no es posible o ha fracasado, el control de la frecuencia ventricular (60-80 latidos/min en reposo y 90-115 latidos/min durante el ejercicio) con fármacos que deprimen la conducción a través del nodo AV, permite minimizar los síntomas asociados a una frecuencia ventricular excesiva (hipotensión arterial, mareos, angina, deterioro de la función ventricular, cardiomiopatía). En pacientes con FbA persistente/permanente, β -bloqueantes, verapamilo y diltiazem controlan la frecuencia cardiaca, tanto en reposo como durante el ejercicio, y la digoxina sólo en reposo (óptima en ancianos sedentarios). La combinación de estos fármacos mejora el control de la frecuencia cardiaca, pero aumenta el riesgo de bradicardia. Los β -bloqueantes son de elección en pacientes con cardiopatía isquémica, HTA, insuficiencia cardiaca, hipertiroidismo o sometidos a cirugía cardiaca; verapamilo y diltiazem en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA y angina de pecho, pero están contraindicados en presencia de insuficiencia cardiaca. La amiodarona es de elección en todos estos pacientes.

Los estudios (PIAF, STAF, RACE, AFFIRM y HOT CAFE) que han comparado ambas estrategias (control del ritmo vs control de la frecuencia) no han podido demostrar que existieran diferencias en su capacidad para reducir la mortalidad o la incidencia de ictus, insuficiencia cardiaca o complicaciones tromboembólicas (1,7). Incluso se observó que el control del ritmo se acompañaba de una tendencia a un aumento de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o > 65 años, quizás porque los posibles beneficios de los FAs podrían haber sido contrarrestados por sus re-

acciones adversas y el riesgo de proarritmia. Por tanto, la elección entre ambas estrategias vendrá determinada por el tipo de FbA (paroxística, permanente, persistente), la edad, la sintomatología, la cardiopatía de base y la incidencia de reacciones adversas.

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Grupo IC. Flecainida y propafenona son fármacos de elección para revertir la FbA a ritmo sinusal en pacientes sin cardiopatía estructural, restaurando el ritmo sinusal hasta en un 85% de los casos en las primeras 24 horas (38% si la FbA persiste más de 72 horas). En ritmo sinusal apenas si modifican la DPA y el PRA, pero aumentan ambos parámetros en pacientes con FbA; es decir, que exhiben propiedades antiarrítmicas del grupo III en la aurícula que fibrila. El concepto de la *"píldora en el bolsillo"* consiste en que el paciente con FbA paroxística utilice uno de estos FAs cuando la arritmia aparece con el fin de revertirla rápidamente a ritmo sinusal, evitar la necesidad de cardioversión eléctrica (mejorar sus resultados) y prevenir las recurrencias tempranas (8). Esta práctica exige una primera administración en medio hospitalario para comprobar si el paciente es candidato al uso de estos FAs, estando contraindicada en pacientes con disfunción sinusal o del nodo AV, bloqueo de rama, cardiopatías estructurales o síndrome de Brugada. En pacientes con flúter auricular, los FAs del grupo IC disminuyen la frecuencia auricular y facilitan la conducción 1:1 a través del nodo AV, pudiendo producir un marcado aumento de la frecuencia ventricular; para evitarlo, es necesario asociarlos con fármacos que deprimen la conducción AV.

Fármacos con selectividad auricular. La I_{Kur} es la principal corriente repolarizante en la aurícula humana, aunque no participa en la repolarización ventricular; además, en modelos experimentales, su activación parece jugar un papel importante en el acortamiento del PRA que aparece en las primeras horas de iniciarse la FbA (9). Por tanto, los fármacos que bloquean la I_{Kur} (NIP-142, RSD1235, AVE0118) podrían representar una nueva alternativa terapéutica de la FbA (3). En un modelo porcino de FbA, inducido tras estimulación auricular rápida, el AVE0118, un bloqueante de I_{Kur} e I_{to} , prolonga el PRA (más en la aurícula izquierda que en la derecha) sin

modificar la velocidad de conducción intracardiaca, el intervalo QT del ECG o los periodos refratarios ventriculares, por lo que sería de esperar que presentara un mínimo riesgo de producir efectos proarrítmicos ventriculares (10). A diferencia de la dofetilida, que prolonga el PRA en la aurícula normal, pero no en la remodelada, el AVE0118 prolonga marcadamente la DPA y el PRA también en la aurícula remodelada.

Fármacos que bloquean diversos canales iónicos. La azimilida y la dronedarona, bloquean las corrientes de Na, Ca y varias de K, así como los receptores β -adrenérgicos y muscarínicos, prolongando la DPA auricular a cualquier frecuencia de estimulación (1,4).

La azimilida es un fármaco activo por vía oral y semivida prolongada (100 horas), que prolonga la DPA y los periodos refractarios auriculares y ventriculares (QT del ECG), pero no modifica la frecuencia cardíaca o la presión arterial (11). La azimilida (100 y 125 mg/día) revierte la FbA a ritmo sinusal, mantiene éste tras cardioversión y prolonga el tiempo para la recurrencia de la arritmia (11). Además, en pacientes con infarto de miocardio, fracción de eyección deprimida (15-30%) y variabilidad anormal de la frecuencia cardíaca, la azimilida no modifica la mortalidad frente a placebo, aunque menos pacientes tratados con ella desarrollaron FbA y más se convirtieron a ritmo sinusal de forma estable (12). Sin embargo, la azimilida produce neutropenia (< 500 células/ml en un 0.9%) y *torsades de pointes* (0.5%), reacciones adversas que ponen en peligro su comercialización.

La dronedarona, un derivado desyodado de la amiodarona, deprime la conducción a través del nodo AV y prolonga la DPA y el periodo refractario de los tejidos cardiacos (13). Es menos lipofílica que la amiodarona, lo que reduce su acúmulo a nivel tisular en tratamientos crónicos y el riesgo de toxicidad orgánica. Varios estudios (DAFNE, EURIDIS, ADONIS) han demostrado que dronedarona (800 mg/día) prolonga el tiempo hasta la recurrencia de la FbA y disminuye la frecuencia ventricular durante las recurrencias. En estos estudios, dronedarona no producía efectos proarrítmicos o alteraciones visuales o tiroideas, pero sí reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos). El estudio ANDROMEDA realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca fue suspendido al observarse un aumento de mortalidad en el grupo de dronedarona. Ello fue debido a que en este grupo se suspendió la administración de inhi-

bidores de la enzima de conversión (IECA) al observarse un aumento en los niveles plasmáticos de creatinina.

Fármacos que inhiben el remodelado cardiaco Hasta ahora todos los FAs se diseñaron para suprimir las alteraciones electrocardiográficas arritmogénicas y no para modificar el sustrato arritmogénico que genera y mantiene la arritmia. Si la FbA implica una reducción en la expresión y/o actividad de los canales iónicos y/o receptores sobre los que los FAs actúan, sería de esperar que fueran menos efectivos cuando la arritmia persiste. Por ello, el tratamiento antiarrítmico debe ir dirigido a modificar el sustrato arritmogénico que genera/mantiene la FbA utilizando para ello fármacos capaces de prevenir la evolución de la cardiopatía hasta un límite en el que se genera la FbA o prevenir los factores que la desencadenan. A continuación, analizaremos tres grupos de fármacos que han demostrado, en ensayos clínicos controlados, que modulan el remodelado auricular y reducen la incidencia de FbA.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La activación del SRAA juega un importante papel en la génesis y en el remodelado (dilatación, fibrosis, hipertrofia) que aparece en los pacientes con FbA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes o HTA (14). La angiotensina II (AII) facilita la aparición de arritmias cardíacas porque (14-16): a) aumenta la frecuencia, la contractilidad y las demandas miocárdicas de O₂; b) produce vasoconstricción arteriovenosa (que aumenta la poscarga y el volumen de las cavidades cardíacas) y coronaria, que incrementa la isquemia cardíaca; c) aumenta el tono simpático y produce hipopotasemia; d) estimula la hipertrofia cardíaca, directamente o a través de la liberación de aldosterona, y la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca, lo que disminuye la velocidad de conducción intracardíaca; por último, e) modifica diversas corrientes cardíacas y acorta la DPA y el PRA de forma no uniforme y facilita la aparición de pospotenciales tempranos y tardíos.

Diversos hallazgos confirman que la activación del SRAA juega un importante papel en el remodelado estructural auricular (1,17): 1) en la FbA aumentan la expresión de la enzima de conversión (ECA), los niveles auriculares de AII y de cinasas activadas por mitógenos (MAPKs: ERK1/2, JNK y p38) y la expresión de los receptores AT1. Este aumento de los niveles de AII estimularía el remo-

delado eléctrico y estructural. 2) La expresión de la ECA y la síntesis de AII aumenta en pacientes con hipertrofia cardíaca, HTA, posinfarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o senescencia y 3) polimorfismos del gen ACE predisponen a la FbA (18).

Los IECA y los antagonistas de los receptores AT1 de la AII (ARAI) inhiben las recurrencias de la FbA en pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Los IECA disminuyen la presión intraauricular, la frecuencia de extrasístoles auriculares, la incidencia de recurrencias tras cardioversión y las readmisiones hospitalarias por FbA y facilitan la cardioversión eléctrica a ritmo sinusal; por otro lado, la supresión del IECA aumenta la incidencia de FbA en pacientes sometidos a cirugía coronaria y administrados en combinación con otros FAs tras un primer episodio de FbA paroxística ayudan a mantener el ritmo sinusal (1,4,19). En pacientes con FbA persistente y función ventricular normal tratados con amiodarona, la adición de irbesartán (20) o enalapril (21) disminuye las recurrencias y facilita el mantenimiento del ritmo sinusal tras cardioversión eléctrica. Los ARAI también reducen significativamente la incidencia de FbA en pacientes con HTA, hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio (22). Un reciente meta-análisis de 11 estudios que incluían 56.308 pacientes, demostró que IECA y ARAI disminuían en un porcentaje similar (28%) el riesgo relativo de FbA; esta reducción era muy evidente en pacientes con disfunción ventricular o hipertrofia ventricular (44%) y mínima (9%) en pacientes con HTA (23).

Las acciones antiarrítmicas de IECA y ARAI serían debidas a la capacidad para (1,14,15,17): 1) normalizar las presiones intracardíacas y reducir la tensión parietal y las demandas miocárdicas de O_2 (reducen pre y poscarga); 2) inhibir el remodelado eléctrico y estructural producidos por la AII; 3) estabilizar alteraciones electrolíticas (hipopotasemia); 4) controlar la presión arterial y retrasar la progresión de la insuficiencia cardíaca; 5) inhibir la activación neurohumoral (tono simpático y SRAA) y la producción de radicales libres y 6) aumentar el flujo coronario. Sin embargo, es necesario disponer de estudios controlados antes de que IECA y ARAI puedan recomendarse en el tratamiento de la FbA.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa. Evidencias recientes han demostrado que las estatinas facilitan el mantenimiento del ritmo sinusal y previenen la recurrencia de la FbA tras cardioversión

en pacientes con o sin cardiopatía isquémica y normo o hipercolesterolémicos (24). Este efecto es independiente de su capacidad para reducir los niveles de LDL-colesterol, ya que no aparece en pacientes tratados con otros fármacos hipolipemiantes, como gemfibrozilo, colestiramina, colestipol y probucol (25). En modelos experimentales de FbA, las estatinas prolongan la DPA auricular y reducen la frecuencia de la FbA, a la vez que reducen el componente inflamatorio y la fibrosis auricular (26). Son múltiples los posibles mecanismos implicados en los efectos antiarrítmicos de las estatinas, incluyendo una reducción en la progresión y la estabilización de la placa de ateroma, la mejoría de la función endotelial y sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antitrombóticos y cardioprotectores, así como un efecto directo sobre las propiedades físicoquímicas de la membrana celular, que se traducen en cambios en las propiedades de los canales iónicos cardiacos (27).

CONCLUSIONES

Los FAs siguen siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con FbA. Sin embargo, su eficacia es menor de lo deseable y producen una alta incidencia de reacciones adversas, algunas de las cuales (proarritmia) pueden ser fatales. Por ello, es necesario disponer de nuevos FAs, más eficaces y seguros que los actuales. Nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a diseñar otros que sean capaces no sólo de modular las propiedades eléctricas del miocardio, sino que modifiquen el sustrato arritmogénico que dispara y/o mantiene la arritmia.

BIBLIOGRAFÍA

1. FUSTER, V.; RYDÉN, L.E.; CANNOM, D.S.; CRIJNS, H.J.; CURTIS, A.B.; ELLENBOGEN, K.A.; *et al.*: *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
2. ROBERTS, R.: *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 9-21.
3. TAMARGO, J.; CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; VALENZUELA, C.; DELPÓN, E.: *Cardiovasc Res* 2004; 62: 9-33.
4. TAMARGO, J.; CABALLERO, R.; DELPÓN, E.: *Curr Med Chem* 2004; 11: 13-28.
5. JALIFE, J.; BERENFELD, O.; MANSOUR, M.: *Cardiovasc Res* 2002; 54: 204-216.
6. ALLESIE, M.; AUSMA, J.; SCHOTTEN, U.: *Cardiovasc Res* 2002; 54:230-246.
7. WYSE, D.G.: *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 125-138.

8. ALBONI, P.; BOTTO, G.L.; BALDI, N.; LUZI, M.; RUSSO, V.; GIANFRANCHI, L.; *et al.*: *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-2391.
9. YAMASHITA, T.; MURUKAWA, Y.; HAYAMI, N.; FUKUI, E.; KASAOKA, Y.; INOUE, M.; *et al.*: *Circulation* 2000; 101: 2007-2014.
10. BLAAUW, Y.; GOGELIN, H.; TIELEMAN, R.G.; VAN HUNNIK, A.; SCHOTTEN, U.; ALLESSIE, M.A.: *Circulation* 2004; 110: 1717-1724.
11. VERNOOY, R.A.; MANGRUM, J.M.: *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 75-84.
12. PRATT, C.M.; SINGH, S.N.; AL-KHALIDI, H.R.; BRUM, J.M.; HOLROYDE, M.J.; MARCELLO, S.R.; *et al.*; ALIVE Investigators: *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1211-1216.
13. ZAREBA, K.M.: *Drugs Today* 2006; 42: 75-86.
14. DELPON, E.; CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; NÚÑEZ, L.; TAMARGO, J.: *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 155-161.
15. LÓPEZ-SENDÓN, J.; SWEDBERG, K.; McMURRAY, J.; TAMARGO, J.; MAGGIONI, A.P.; DARGIE, H.; *et al.*: *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470.
16. CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; MORENO, I.; NÚÑEZ, L.; GONZÁLEZ, T.; ARIAS, C.; *et al.*: *Cardiovasc Res* 2004; 62: 86-95.
17. GOETTE, A.; LENDECKEL, U.: *Pharmacol Ther* 2004; 102: 17-36.
18. TSAI, C.T.; LAI, L.P.; LIN, J.L.; CHIANG, F.T.; HWANG, J.J.; RITCHIE, M.D.; *et al.*: *Circulation* 2004; 109: 1640-1646.
19. PATLOLLA, V.; ALSHEIKH-ALI, AA.; AL-AHMAD, A.M.: *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1006-1012.
20. MADRID, A.H.; BUENO, M.G.; REBOLLO, M.G.; MARÍN, I.; PENA, G.; BERNAL, E.; *et al.*: *Circulation* 2002; 106: 331-336.
21. UENG, K.C.; TSAI, T.P.; YU, W.C.; TSAI, C.F.; LIN, M.C.; CHAN, K.C.; *et al.*: *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-2098.
22. AKSNES, T.A.; FLAA, A.; STRAND, A.; KJELDSSEN, S.E.: *J Hypertens* 2007; 25: 15-23.
23. HEALEY, J.S.; BARANCHUK, A.; CRYSTAL, E.; MORILLO, C.A.; GARFINKLE, M.; YUSUF, S.; *et al.*: *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839.
24. TAMARGO, J.; CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; NÚÑEZ, L.; VAQUERO, M.; DELPÓN, E.: *Pharmacol Ther* 2007; 114:107-126.
25. YOUNG-XU, Y.; JABBOUR, S.; GOLDBERG, R.; BLATT, C.M.; GRABOYS, T.; BILCHIK, B.; *et al.*: *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-1383.
26. KUMAGAI, K.; NAKASHIMA, H.; SAKU, K.: *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-111.
27. GÓMEZ, R.; VAQUERO, M.; CABALLERO, R.; NÚÑEZ, L.; TAMARGO, J.; DELPÓN, E.: *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 931-945.

INTERVENCIONES

Prof. Sánchez García

Quiero felicitar efusivamente al Prof. Tamargo al que conozco desde hace muchos años cuando empezaba su andadura en Valladolid haciendo ya cosas importantes.

La pregunta sigue siendo la misma que se hacía en aquel momento: ¿en qué consiste la fibrilación auricular? En Valladolid no lo pudo resolver, marchó a América donde tampoco lo resolvió, luego en México no lo consiguió y en Madrid está a punto de resolverlo.

Me ha maravillado mucho que tanto el óxido nítrico como el calcio están en todas partes; el problema está en buscarlo, pero si uno lo busca lo encuentra. Las estatinas también están en todas partes y ahora se habla de una polipíldora que tendrá una estatina, tendrá un medicamento que modifique los niveles de glucosa, tendrá otro medicamento que actúe sobre el óxido nítrico, etc... Tomando esta píldora hasta la fibrilación auricular se podrá resolver.

Mi pregunta es: ¿la atorvastatina acabará siendo la aspirina del siglo XXI?

Prof. Berrazueta Fernández

Muchas felicidades, Prof. Tamargo por su excelente exposición, sobre todo la introductoria y más importante por su excelente investigación que siempre es tan estimulante para todos los cardiólogos de este país. Le quiero felicitar porque siempre abre nuevos horizontes para todos.

Lo que me gustaría saber es dónde van a quedar los fármacos antiarrítmicos, porque cuando administramos un fármaco antiarrítmico producimos muchas veces más problemas de los que resolvemos. Sin embargo, no clasificamos como antiarrítmicos otros fármacos que están teniendo un enorme potencial y que nos resistimos a emplear los clínicos cuando tenemos delante un problema tan común como la fibrilación auricular con o sin organicidad debajo, y que, sin duda alguna, por los trabajos que usted ha presentado, debería emplearse con más facilidad y con más ahínco como posibles potenciadores de la acción antiarrítmica de otras drogas.

Prof. López Timoneda

Quiero felicitar al Prof. Juan Tamargo y quisiera hacer una pregunta clínica. En una situación durante una cirugía, cuando un paciente entra en una fibrilación auricular que no se acompaña de

alteraciones hemodinámicas importantes, ¿lo más correcto es cardioversión y a continuación administración de fármacos antiarrítmicos o, al contrario, antiarrítmicos y posteriormente cardioversión?

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicito a ambos conferenciantes del día de hoy. Problemas distintos de gran interés ambos y que nos han deleitado con sus aportaciones. La historia en general de todas las enfermedades de evolución histórica de las mismas sigue teniendo un gran interés, como es evidente en la primera comunicación que hoy hemos oído al Prof. Sánchez Granjel.

En la historia se deben seguir fundamentando muchas de las aportaciones fisiopatológicas. Le felicito muy vivamente, ha hecho un resumen histórico excelente del problema tratado. De igual manera quiero felicitar al Prof. Tamargo porque lleva años sorprendiéndonos con importantes trabajos de fisiopatología cardíaca... Sus trabajos permiten comprender muchos de los problemas que nos encontramos en la clínica. Estoy seguro que en un futuro inmediato nos traerá importantes aportaciones en la denominada fibrilación auricular de gran frecuencia, de patocronia muy diversa y de gran interés.

Creo que nos felicitamos todos por estas aportaciones en esta Real Academia. Es así como se mantiene y progresa el conocimiento de los procesos patológicos en el hombre.

Se levanta la sesión.

XI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE ABRIL DE 2007

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

**MENINGIOMAS. NUEVOS FACTORES
PRONÓSTICOS**

MENINGIOMAS: NEW PROGNOSTIC FACTORS

Por el Excmo. Sr. D. JULIÁN SANZ ESPONERA

Académico de Número

Presentación del libro

**LAS MATRONAS EN LA HISTORIA
(desde la Mitología a nuestros días)**

MIDWIVES IN HISTORY
(from Mythical Times to the Present Day)

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ Y HERMIDA

Académico Correspondiente

MENINGIOMAS. NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS

MENINGIOMAS: NEW PROGNOSTIC FACTORS

Por el Excmo. Sr. D. JULIÁN SANZ ESPONERA

Académico de Número

Resumen

Aunque hoy todavía los meningiomas se definen por la O.M.S. como tumores benignos, sin embargo, si se hace un seguimiento a lo largo de los años se observa que a los 25 años han recidivado el 25%. En el año 2000 la O.M.S. ha propuesto clasificarlos en tres grados de malignidad: el grado I sería el meningioma convencional, el grado II el atípico y el grado III el anaplásico. Junto al grado de malignidad se han reconocido formas histológicas más agresivas como el meningioma de células claras, el rabdoide o el papilar. Actualmente la aplicación de técnicas de biología molecular, como los tissue arrays, permiten reconocer nuevos factores pronósticos. Nosotros hemos estudiado con ésta técnica 250 casos de meningiomas en los que hemos analizado 30 marcadores de la función celular, llegando a la conclusión de que actualmente se puede utilizar un grupo de éstos para determinar el pronóstico y para un correcto manejo terapéutico de los pacientes.

Abstract

Meningiomas are still defined as benignant tumours although 25% of those tumours will have local recurrence in the follow-up period. The WHO (2000) classification divides meningiomas in three groups: Grade 1 for conventional meningioma. Grade 2 for atypical meningioma and Grade 3 for Anaplastic meningioma. Specific histological variants of meningiomas have been included in grade 2 tumours. Clear cell, rabdoid and papillary meningiomas.

We obtained 250 meningiomas from our files and we analyzed 30 immunohistochemical markers. Several markers can be actually used as prognostic indicators in meningiomas and may allow a more individualized management of patients.

En éstos últimos 15 años se ha producido un crecimiento exponencial de los conocimientos de las bases moleculares del cancer. Uno de los retos principales que tenemos actualmente es trasladar dichos avances a la práctica clínica. Por tanto, aunque prosigue la vertiginosa carrera de descubrimientos moleculares, debemos dedicar parte de nuestros esfuerzos a analizar, concienciar e implantar las aplicaciones de éstos estudios que realmente sean beneficiosas para nuestros pacientes (6).

Las modernas técnicas moleculares, como los tissue arrays, estudian en series tumorales amplias, perfiles de expresión génica que nos permiten conocer mutaciones de genes que intervienen en la regulación del ciclo celular la apoptosis y su posible participación en el proceso de la transformación maligna (17).

El fascículo de la O.M.S. sobre tumores de sistema nervioso define los meningiomas como: tumores benignos, unidos a la dura, que habitualmente crecen lentamente y están constituidos por células neoplásicas derivadas de la aracnoide (10).

Constituyen alrededor del 13 al 26% de los tumores intracraneales y una cuarta parte de los tumores espinales, tienen su máxima incidencia en personas adultas y son muy pocos frecuentes en niños. Tienen una mayor incidencia en mujeres con una relación 3:2 o incluso 2:1 con respecto a los hombres y el 8% pueden ser tumores múltiples. Puede localizarse a cualquier nivel de las meninges y siempre están asociados con la dura. Las formas intracraneales se localizan por orden de frecuencia en: el área sagital a lo largo del seno longitudinal superior, sobre la convexidad lateral del cerebro, en la región paracénar, en las salas del esfenoides, en el surco conforatorio y en la fosa posterior a nivel del ángulo pontocerebeloso. En el canal espinal se localizan por orden de frecuencia, en la región torácica, cervical y lumbar (2).

Macroscópicamente tiene un aspecto globuloso, bien delimitado, con una delgada cápsula, excepto en los meningiomas planos que se localizan sobre las alas del esfenoides. El tumor crece lentamente comprimiendo el cerebro y pudiendo erosionar estructuras vecinas, invadir la dura y el hueso dónde produce grados variables de hiperostosis. Se han descrito un gran número de variantes microscópicas de los meningiomas, que reflejan el potencial histogénico, epitelial o mesenquimal de las células de la aracnoides (8).

Los meningiomas del tipo histológico convencional se conside-

ra que se curan cuando se realiza su extirpación quirúrgica completa, sin embargo, si se hace un seguimiento a lo largo de los años, se observa que un número de casos pueden recidivar. Un estudio realizado por Jaaskelainen y colaboradores en 1986, observaron que cuando se realiza un seguimiento de 5, 15 y 25 años, el porcentaje de recidivas fue del 3%, el 15% y el 25%. Es indudable que la posibilidad de recidiva es mayor en los tumores menos accesibles al neurocirujano, como los que están situados a nivel del surco olfatorio o en las alas del esfenoides, pero junto a la localización, hoy sabemos, que ciertas formas morfológicas nos permiten definir, de forma independiente, subtipos de meningiomas que tienen un gran número de posibilidades de recidivar después de la cirugía (7-19).

Se han propuesto diferentes clasificaciones para identificar el potencial agresivo de los meningiomas. Actualmente la más utilizada es la que propuso la Clínica Mayo en 1999 que hizo suya la O.M.S. en el año 2000 y que clasifica los meningiomas en tres grados, con un aumento progresivo de su potencial maligno en cada grado: El grado I sería el meningioma convencional, el grado II el meningioma atípico y el grado III el meningioma anaplásico (fig. 1) (10).

El meningioma atípico se define como: 1. cuándo existen cuatro o más figuras de mitosis x 10 C de gran aumento. 2. cuándo presenta al menos 3 de las siguientes formas:

A: hipercelularidad. B: un crecimiento difuso. C: macronúcleos y D: focos de necrosis espontánea o geográfica.

Los meningiomas anaplásicos se definen por:

1. Tienen 20 o más figuras de mitosis x10 campos de gran aumento.

2. Presentan una pérdida completa de la diferenciación celular.

Se han descrito diferentes variantes microscópicas del meningioma convencional. La variante meningoteliomatosa se caracteriza por una disposición lobulillar de la microarquitectura y por estar constituido por células que tienen núcleo oval o redondeado, nucleolo pequeño, citoplasma ligeramente eosinófilo de bordes mal definidos que le confiere un aspecto sinticial. Pueden existir pseudoinclusiones nucleares por invaginación de citoplasma y la presencia de cuerpos de psamoma. Los meningiomas fibrosos están constituidos por fascículos de células fusiformes que forman fibras colágenas y pueden tener una estructura en espiral y presentar cuerpos de psamo-

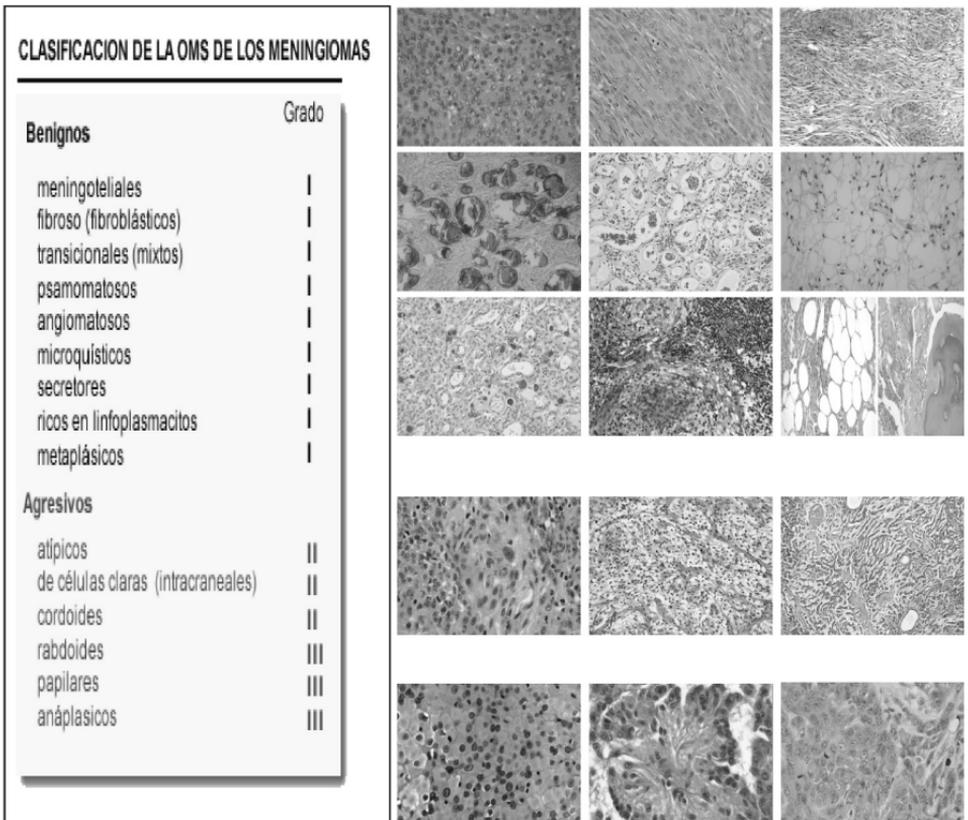


FIGURA 1. Clasificación de la OMS.

ma. La forma transicional está constituido por una mezcla de los tipos meningotelial y fibroso. La variante psamomatosa muestra un gran número de cuerpos de psamona, en los que se encuentran proteínas de tipo óseo como la osteopontina que son producidas por los macrófagos CD 68, tiene su máxima incidencia en mujeres de edad media y muestran una predilección especial por su localización intraespinal. Los meningiomas microquisticos muestran quistes llenos de mucina eosinófila. La formación de éstos microquistes puede ser debida a la secreción de las células tumorales, a su degeneración, o a la penetración de líquido cefalorraquídeo. El meningioma secretor es una variante del subtipo meningoteliomatoso y se caracteriza por la presencia de cuerpos pseudosamomatosos que aparecen como inclusiones hialinas globulares intensamente eosinófilas, son PAS positivas y diastasa resistente. Con el microscopio electrónico se observa que están situadas dentro de luces intra-

celulares revestidas por microvellosidades y con técnicas de inmunohistoquímica son positivas para el CEA. El subtipo linfoplasmocitario se caracteriza por la presencia de un marcado infiltrado de éste tipo de células y el metaplásico por la presencia de hueso cartilago ó tejido adiposo.

Se reconocen varias formas morfológicas más agresivas de los meningiomas: el de células claras, las formas rabdoideas o el meningioma papilar. El primero está caracterizado por su predilección en sujetos jóvenes, incluyendo niños, por su localización de forma más frecuente a nivel del canal espinal, el ángulo cerebelopontino y la región del foramen mágnum. Están constituidos por grupos de células claras, ricas en glucógeno y separadas por bandas de colágeno hialinizados. Esta variante presenta un alto número recidivas y un incremento de la mortalidad, sin que se observe la existencia de un aumento en el número de mitosis o de la necrosis. Los meningiomas rabdoideas son muy pocos frecuentes, son tumores agresivos que se incluyen dentro de los meningiomas atípicos y están constituidos por masas sólidas de células de aspecto rabdoide que tienen forma redondeada, núcleo excéntrico con nucleolo prominente y un citoplasma eosinófilo, que con técnicas de inmunohistoquímica se demuestra que contienen filamentos de vimentina. El meningioma papilar es también una variante maligna poco frecuente que afecta a niños y jóvenes adultos, tiene una gran capacidad de invasión, recidiva y frecuentemente produce metástasis, histológicamente el tumor es altamente celular está constituidas por células de aspecto epitelial que tienen forma cuboidea y citoplasma con límites bien definidos, las células se disponen de forma frecuente formando estructuras papilares alrededor de los vasos de forma similar a la metástasis de un adenocarcinoma.

Actualmente junto a éstos criterios morfológicos se están empezando a utilizar, para establecer el pronóstico de los meningiomas, técnicas de biología molecular como los «Tissue array» que son un método eficaz para estudiar en series tumorales amplias, de perfiles de expresión génica, mediante el análisis de ADN con el FISH, el ARN con el ISH o de expresión de proteínas mediante las técnicas de inmunohistoquímica. Con ésta última se pueden analizar cientos de marcadores tumorales en secciones consecutivas del tumor con un mínimo de requerimiento tisular. Toda la serie tumoral es analizada a la vez de modo que se garantiza la homogeneidad de la técnica entre las muestras y se evitan la presencia de sesgos.

La construcción de los arrays es una operación precisa y sencilla. Del denominado «bloque donador» se obtiene un cilindro de tejido del área tumoral previamente seleccionado, éste cilindro tiene un diámetro de 6 mms. Y se construye un nuevo bloque de parafina a modo de recipiente.

En éste bloque receptor se incluyen una serie de cilindros con una aguja de menor diámetro y se traslada el cilindro del bloque donador al receptor. Acabado el bloque con los «arrays» se procede al corte seriado y su tinción con técnicas de inmunohistoquímica.

El «Tissue arrayer» consta de un armazón metálico que contiene un receptáculo para el bloque del Array (1), una platina para el bloque donador (2) y un instrumento dinámico dónde se sitúan las diferentes agujas y el soporte metálico que permite su movimiento.

Hemos realizado un estudio con la técnica de T.A. de 250 casos de meningiomas diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital clínico de San Carlos, desde el 1969 hasta el año 1997, para tratar de establecer nuevos factores pronósticos en estos tumores, una mejor gradación de los mismos y determinar su posibilidad de recidiva (Tabla 1).

Todos los casos tuvieron un seguimiento mayor de 10 años y se revisaron las historias clínicas para hacer una estratificación de acuerdo con la edad, la localización y los grados de Simpson. Se considera que existía una recidiva cuando aparecía un nuevo tumor

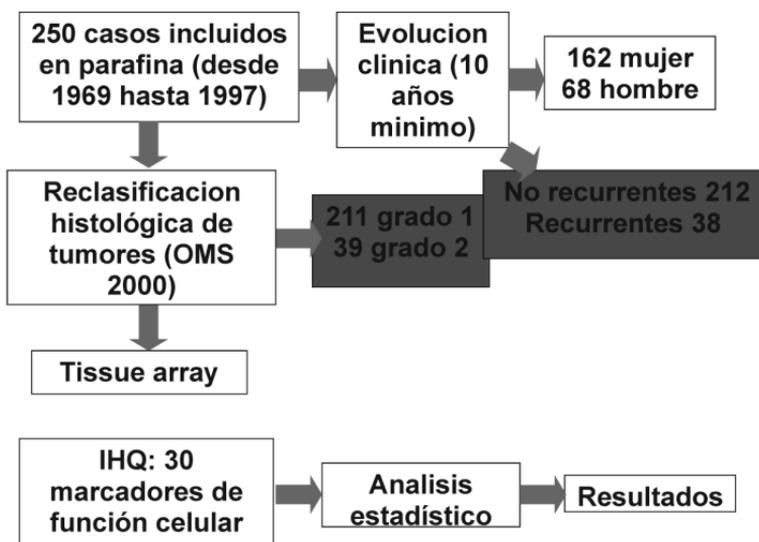


TABLA 1. Diseño.

del mismo grado después de 6 meses de la intervención. Se hizo una estratificación histológica de acuerdo con los grados de la O.M.S. y se construyeron las matrices de tejidos, tomando del área seleccionada del tumor dos cilindros de 1 mm de diámetro. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica utilizando 30 marcadores de función celular. Dos patólogos de forma independiente realizan el estudio de las preparaciones y se hizo una valoración estadística mediante el Test del Chi-cuadrado de aquellos marcadores que se asociaban con la presencia de recidivas, del grado de la O.M.S. y se valoró la supervivencia con Test de Kaplan-Meier (Tabla 2).

Proteína	Clon	Proveedor	Dilución (1/x)	Punto de corte	p grade 2 OMS	p recurrencia	p infiltración SNC
ApopDETEK	-	Enzo Life Sciences	-	> 75 % de células positivas	NSS	NSS	NSS
beta Catenina	1	DAKO	200	Pérdida de expresión	NSS	NSS	NSS
Bcl2	124	DAKO	100	> 10 % de células positivas	NSS	NSS	NSS
Caspasa 3a	C92-605	BD Biosciences	20	4+ or > 75 % de células positivas	NSS	NSS	NSS
Catepsina D	DB2000	DAKO	50	Débil o < 20 % de células positivas	< 0.05	NSS	NSS
CD44	DF1485	Novocastra	50	Cualquier % de células positivas	< 0.05	NSS	NSS
Cyclina A	6D6	Novocastra	50	> 5 % de núcleos positivos	NSS	NSS	NSS
Cyclina D1	DCS-6	DAKO	50	> 5 % de núcleos positivos	NSS	NSS	NSS
Cyclina E	13A3	Novocastra	10	> 5 % de núcleos positivos	NSS	NSS	NSS
Cox2	RB-9072-R7	Lab Vision	Prediluido	Cualquier % de células positivas	NSS	< 0.05	NSS
e cadherina	NCH-28	DAKO	100	Cualquier % de células positivas	NSS	NSS	NSS
EGFR	2-18C9	PharmDx™	10	3+ or > 90 % de membrana positiva	NSS	NSS	NSS
gamma Catenina	15	Transduction Lab	750	Pérdida de expresión	NSS	NSS	NSS
HER2	Herceptest	DAKO	1	> 1+	NSS	NSS	NSS
MDM2	5B10C	Novolink	50	Pérdida de expresión	NSS	NSS	NSS
MIB1	MIB1	Master Diagnostica Química	100	> 5 % de células positivas	NSS	NSS	NSS
MMP2	A gel VC2	Diagnostica Química	25	Fuerte y sobreexpresión	NSS	NSS	NSS
MMP9	2C3	Novocastra	25	Fuerte y sobreexpresión	NSS	NSS	NSS
p16	E6H4	DAKO	Prediluido	> 10 % de núcleos positivos	< 0.05	NSS	NSS
p21WAF1/Cip1	SX118	DAKO	25	> 10 % de núcleos positivos	< 0.05	NSS	< 0.05
p27	57	BD transduction Lab	1000	Sobreexpresión	NSS	NSS	NSS
p53	D07	DAKO	40	> 10 % de células positivas	< 0.05	NSS	NSS
PDGF beta	2B3	Cell Signalling	100	Expresión fuerte	NSS	< 0.05	NSS
PTEN	28H6	Novocastra	50	> 75 % de núcleos positivos	NSS	NSS	NSS
RP	OM1D	DAKO	20	> 33 % de células positivas	< 0.05	NSS	NSS
Survivina Ab-6	RB-1629-P	Neomarkers	2000	Fuerte o > 50 % of cells	NSS	< 0.05 *	NSS
TGFb	RB-9246-R7	Neomarkers	Prediluido	Pérdida de expresión	NSS	NSS	NSS
TIMP2	3A4	Santa Cruz	500	Pérdida de expresión	NSS	NSS	NSS
Topoisomerasa II	3F6	Novocastra	20	Sobreexpresión	NSS	NSS	NSS
VEGFA	AR360-5R	Biogenex	Prediluido	Expresión fuerte	NSS	< 0.05	NSS

Tabla 2. Resultados.

Los resultados que obtuvimos comparando los tumores que eran un grado II con respecto al grado I de la O.M.S. es que los primeros presentaban una sobre expresión de P21, WAF y CD 44 y una baja expresión de RP, P16, catepxina D y P53. Los tumores que recidivaron presentaban una sobreexpresión de Cox2, survivina, VEGFA y PDGFB. El Test de Kaplan Meyer demostró que los RP eran los únicos biomarcadores que se asociaban con una supervivencia global (Tabla 3).

Marcador	Grado OMS 2	Recurrencia
p21WAF1/Cip1	<0.05	
CD44	<0.05	
RP	<0.05	
p16	<0.05	
Catepsina D	<0.05	
p53	<0.05	
Cox2		<0.05
Survivina Ab-6		<0.05
VEGFA		<0.05
PDGF		<0.05

TABLA 3. Resumen.

Las conclusiones que se sacan de este estudio es que las TAA son una técnica barata y fiable en orden a analizar en grandes series de tumores diferentes marcadores de función celular.

El análisis de la expresión de la Catepxina D, CD 44, Cox 2, P16, P21, P 53, survivina y VEGF, junto con los habituales RP y MIB 1, pueden ser útiles en la valoración pronóstica diaria de los meningiomas.

Se necesita sin embargo la validación de un panel que incluyera varios de estos marcadores para un correcto manejo terapéutico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMATYA, V.J. *et al.*: «Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas». *Hum Pathol* 2001 Sep; 32(9): 970-5.
2. BURGER, P.C.: «Intracranial meninges. In Churchill Livingstone (eds):

- Surgical pathology of the nervous system and its coverings». *Elsevier Science* (USA), fourth edition, 2002, pp. 49-71.
3. DAS *et al.*: «Overexpression of mdm2 and p53 and association with progesterone receptor expression in benign meningiomas». *Neuropathology* 2002 Sep; 22(3): 194-9.
 4. DAS *et al.*: «Expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin in benign meningiomas». *Cancer Lett* 2003 Apr 25; 193(2): 217-23.
 5. GURSAN, N. *et al.*: «Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of meningiomas». *Int J Neurosci* 2002 Apr; 112(4): 463-70.
 6. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A.: «The hallmarks of cancer». *Cell* 2000; 100: 57-70.
 7. JÄÄSKELAINEN, J., *et al.*: «Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis». *Surg Neurol* 1986 Nov; 26(5): 461-9.
 8. LAMSZUS, K.: «Meningioma pathology, genetics and biology. *Journal of Neuropathology and experimental Neurology* 2004; 63(4): 275-287.
 9. LIN, C.C. *et al.*: «Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in human meningioma as a function of tumor grade». *Am J Clin Oncol* 2003 Aug; 26(4): S98-102.
 10. LOUIS, D.N. *et al.*: «Meningiomas». In Kleihues, P.; Cavanee, W. (eds.): *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics-tumours of central nervous system*. Lyon, 2000, IARC Press, pp. 175-184.
 11. LUSIS, E.; GUTMANN, D.H.: «Meningioma: an update». *Curr Opin Neurol* 2004; 17(6): 687-692.
 12. LUSIS, E.A.; CHICOINE, M.R.; PERRY, A.: «High throughput screening of meningioma biomarkers using a tissue microarray». *J Neurooncol.* 2005 Jul; 73(3): 219-23.
 13. NAGASHIMA *et al.*: «Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF, and P_gR expression». *Brain Tumor Pathol* 2001; 18(1): 1-5.
 14. OKADA, M.: «Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with the recurrence of intracranial meningiomas». *J Neurooncol* 2004 Jan; 66(1-2): 29-37.
 15. PERRY *et al.*: «Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: a correlative immunohistochemical study of 175 cases». *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 Oct; 59(10): 872-9.
 16. ROESSLER: «Topoisomerase IIa as a reliable proliferation marker in meningiomas». *Neurol Res* 2002 24(3): 241-3.
 17. SANZ-ORTEGA, J.: «Molecular markers for prognosis in tissue microarrays in lung cancer». *Lab Invest* 2005; 85(1).
 18. SANZ-ORTEGA, J. *et al.*: «Molecular markers of metastasis in T3N0 colon cancer». *Lab Invest* 2004; 84(1).
 19. SIMPSON, D.: «The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957, 20: 22-39.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Tan sólo unas palabras de agradecimiento por haber traído este tema y haberlo expuesto de forma tan brillante. El diagnóstico morfológico natomopatológico ha sido, es y seguirá siendo decisivo a la hora del diagnóstico de un tumor. A través de estas técnicas que ha presentado y que creo que son muy útiles, ¿realmente esto puede tipificar las metástasis de determinados tumores como piedra fundamental para el diagnóstico futuro para una posible terapia?

Prof. Carreras Delgado

Le quiero felicitar por esta presentación de tanto nivel y altura científica, presentado además con una claridad extrema y hemos podido seguirla todos con gran facilidad. Nosotros, en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico, estamos haciendo imagen molecular en los meningiomas, concretamente gammagrafías con análogos de receptores de somatostatina, llamados optreótide. Está visto cómo en algunos meningiomas hay receptores de somatostatina, al igual que sucede, por ejemplo, en tumores neuroendocrinos como los carcinoides y otros. Nosotros lo vemos en vivo; en algunos casos en los que la cirugía es complicada o difícil y al cirujano le interesa saber, al tomar sus decisiones, si es un meningioma u otro tipo de tumor, puesto que las metástasis no expresan receptores de somatostatina.

¿Estos tumores tienen relación con los tumores neuroendocrinos, que también expresan receptores de somatostatina? ¿Esta expresión de receptores podría tener alguna relación con lo que nos ha explicado hoy aquí y podría tener algún valor pronóstico en estos tumores?

Prof. García-Sancho

Quiero sumarme a las felicitaciones para el Prof. Sanz Esponeira por su magnífica comunicación, la belleza de las imágenes, la claridad de ideas... Me ha sorprendido la definición de la OMS de

tumor benigno, cuando realmente el meningioma, en algunas ocasiones, tiene características de tumor no tan benigno, como es por ejemplo la infiltración de tejidos vecinos, la posibilidad de metastatizar... Quizá esto lleva a tener que revisar el concepto de tumor benigno y tumor maligno.

¿Qué influencia pueden tener los traumatismos en la génesis del meningioma? Hemos encontrado antecedentes de traumatismo craneoencefálico de cierta consideración en algunos meningiomas.

Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Me sumo a las felicitaciones por esta magnífica conferencia y además por el trabajo tan precioso que realiza en el día a día sobre los meningiomas. Nosotros, los oncólogos médicos, no vemos los meningiomas porque son considerados en general como tumores benignos en manos de los cirujanos y los radioterapeutas.

Hemos tenido observaciones de casos que, al cabo de 10-15 años, hemos visto formas agresivas de tumores residuales de meningiomas. ¿Existe alguna relación desde el punto de vista molecular con esas formas más agresivas o con capacidad de transformación maligna al cabo de los años desde un punto de vista molecular?

Prof. Poch Broto

Me quiero unir a las felicitaciones al Prof. Sanz Esponera y significar que la historia de la definición morfológica del meningioma es una de las más apasionantes de la anatomía patológica. Raramente se puede encontrar un tumor que tenga 15, 16 ó 18 fenotipos histológicos distintos, y que sea al mismo tiempo relativamente fácil de caracterizar desde un punto de vista macroscópico y muy complejo desde el punto de vista microscópico. Esto nos ha explicado de una forma soberbia el Prof. Sanz Esponera y al mismo tiempo lo ha conectado muy bien con lo que es la patología del presente.

¿Hasta qué punto esta clasificación realmente compleja histopatológica de los meningiomas tiene una correlación molecular que realmente nos permita ver en un futuro que el diagnóstico deje de ser tanto histológico y morfológico cuanto molecular? ¿En qué punto crees que estamos en estos momentos?

Prof. Jiménez Collado

Felicitarle, Julián, por la magnífica conferencia que nos has dado. Se viene aceptando que las envolturas del sistema nervioso tienen un origen doble, pía y aracnoides son derivados de la cresta neural, mientras que la duramadre lo es del ectomesénquima o mesectoblasto cefálico.

En la diapositiva de la lesión macroscópica que nos has puesto la lesión respeta la duramadre, mientras que la invasión se hace a sistema nervioso. Desde el punto de vista experimental, ¿podrían identificarse anticuerpos específicos crestaes o bien proteínas de membrana específicas para esta aceptada como cuarta hoja embrionaria?

Si así fuera, los meningiomas atípicos y meningiomas papilares, ¿podrían ser etiquetados como originarios o metastásicos de origen ectomesenquimal, dural, en dependencia a su potencial histogénico?

Muchas gracias por la magnífica conferencia que nos has presentado; una vez más, enhorabuena.

Presentación del libro

LAS MATRONAS EN LA HISTORIA (desde la Mitología a nuestros días)

MIDWIVES IN HISTORY (from Mythical Times to the Present Day)

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ Y HERMIDA

Académico Correspondiente

Resumen

El libro está escrito desde la admiración y el respeto que merecen las Matronas de la vieja Historia y las contemporáneas (con especial afecto de las españolas, con las que me relacioné profesionalmente) en un largo viaje a través de los tiempos, buscando las huellas de las Comadronas como protagonistas, desde el Olimpo mitológico hasta nuestros días; recordando a las primitivas Matronas egipcias, hebreas, griegas y romanas y a las inglesas, francesas, alemanas y españolas de los pasados siglos.

En esta Monografía que tenemos el honor de presentar en la Real Academia Nacional de Medicina priman los perfiles anecdóticos y biográficos de sus protagonistas y el deseo de que pueda convertirse en referente historiográfico de la Medicina, en general, y de la Obstetricia, en particular.

Abstract

This book is written from the profound respect to both old and modern midwives deserve; a special mention is made to Spanish midwives, with whom I developed a long professional relations ship. The book follows the traces of these women from the early Egyptian, Hebrew, Greek and Roman midwives to the English ones, not forgetting the women who worked in France, Germany and Spain during the last centuries, and emphasizing the biographical profiles of the characters.

It is our sincere wish that this monographic study we present here today at the National Royal Academy of Medicine may turn into reference point among the studies on the history of Medicine and Obstetrics.

La figura de la **comadrona** ha tenido en la Medicina un singular relieve. Desde la más lejana Historia se ha erigido en la principal colaboradora de la mujer en el trance de parir, robándole al varón todo protagonismo, relegándole a un ostracismo asistencial.

De las matronas, en general, y de su condición biográfica y anecdótica, en particular, se han publicado breves artículos y reseñas, dispersos en variados medios de comunicación escrita. Nuestro viejo anhelo de historiarlos, en forma de tratado monográfico, se ha cumplido con el logro de esta publicación, que entiendo se ajusta al cometido de erigirse en un libro, acaso único, como referencia histórica.

El que este autor enfoque a esta noble profesión —quizá el oficio más antiguo de la humanidad— desde su condición de enseñante y formador de las mismas a través de la dirección de la Escuela Oficial de Matronas de la Cruz Roja española, unido a su vocación de historiador ginecológico, creo ha sido impulso más que suficiente para el logro de esta aventura bibliográfica.

El libro está escrito desde la admiración y el respeto que me merecen las matronas de la vieja Historia, y el afecto de las comadronas españolas contemporáneas con las que me relacioné, especialmente con aquellas con las que colaboré en simposios nacionales e internacionales y publicaciones, y aquellas otras que me prestaron su directa colaboración y ayuda en «mis partos», con las que conviví, reí, me emocioné y, a veces, lloré, al afrontar la apasionante y responsable aventura de ayudar en los nacimientos.

Lo he escrito también con el especial deseo de que las actuales matronas pudieran disponer de una publicación monográfica que recogiera el largo tránsito de su profesión a través de los tiempos, desde un ángulo de visión histórica, con perfiles biográficos y anecdóticos de las grandes comadronas de la Historia Universal.

He de constatar que no sólo está dirigido a las matronas, sino también a los ginecólogos, viejos y jóvenes. A estos últimos, yo me permito un viejo consejo mío que publiqué hace algunos años: **«Nunca despreciéis el saber de una vieja matrona. Con su experiencia puede, en algún momento, enseñarte y ayudarte mucho más de lo que te imaginas».**

También puede ser lectura apropiada a médicos ajenos a la ciencia obstétrica, y al público profano para el que el contacto con estas profesionales, en sus propias vivencias directas de paternidad, le ha permitido tratarlas y conocerlas en un plano humano, y con este libro podrán también conocer históricamente a sus predecesoras.

Las matronas en la historia

(Desde la Mitología a nuestros días)



Julio Cruz y Hermida

Para ilustrar la portada del libro, hemos escogido el viejo grabado de madera (1554) de Jost Amman, propiedad hoy del Museo de Arte de Filadelfia, en el que se contempla la asistencia a un parto por tres comadronas, en el que la principal adopta la posición *ob stare* frente a la parturienta, equivalencia del término latino *estar delante*, para así dominar y actuar en el campo obstétrico. Como escenografía de fondo se aprecia a un astrólogo que trata de ver en las estrellas el futuro vital del niño que va a nacer.

El *Sumario*, amplio como no podría ser menos en un repaso histórico de siglos y milenios, está encabezado por un Prólogo, firmado por el Dr. José Zamarriego Crespo, último director de la primera Escuela Oficial de Matronas de nuestro país, radicada en la madrileña Maternidad de Santa Cristina, y en el que vierte, con emocionado acento, sus vivencias de rector de la Institución y el afecto por esta emblemática profesión.

Se continúa con una amplia Introducción nuestra, justificativa de la elaboración del texto y su contenido, que explica el «por qué» de su génesis y desarrollo. Al finalizar, da paso al primer capítulo, correspondiente sinóptico del término *matrona* y sus diferentes acepciones:

obstetrices: voz latina que equivale a «persona experta que asiste a partos».

cum matre (comadrona): experta en asistencia a los partos, que está con la madre.

comadre: ayuda a parir (sinónimo peyorativo: «alcahueta» o «chismosa»).

examinadora: comadrona en su función de «examinar a las preñadas».

partera: comadrona primitiva (término usado en la antigüedad o aplicado a rústicas comadronas rurales).

Matrona (de origen romano). Principal acepción con actual vigencia. Derivado de la palabra *mater* (asistente a la madre). Según el *Diccionario Ideológico* de Casares Gil: «dama noble con edad media de vida y experiencia en trances obstétricos».

Se continúa el Sumario con el capítulo de **Las parteras mitológicas**, deidades egipcias, griegas y romanas que actuaban ambigualmente como diosas y como entes terrenales a favor de las mujeres y sus fenómenos reproductivos. Se recuerda entre las del olimpo egipcio a: **Isis**, **Meskent** y **Tueris**, en su condición de matronas y nodrizas. Entre las griegas a **Artemisa** (que nació junto a su hermano Apolo en primer lugar en el parto, por lo que tuvo la oportunidad de ayudar a su madre en el nacimiento de su hermano, convirtiéndose así en comadrona de su progenitora). Otra fue **Alcmena** que, desde su posición intraútero, obligó a su padre a que retrasara su parto en varias semanas, para que así naciera Aristeo y heredase el trono, en perjuicio de Heracles. De las romanas, a **Lua** se la conoció como diosa de la esterilidad y a **Lucina** como favorecedora de los dolores y contracciones del parto.

El siguiente capítulo recuerda a las **Matronas de la antigüedad**. Éstas no tenían carácter divino, pero sí se mostraban grandes como mujeres profesionales terrenales. Las dos más relevantes fueron **Agnodike**, la gran matrona ateniense, y **Trotula**, la célebre médica y matrona de la Escuela de Salerno. Con sus trayectorias profesionales y sus escritos, ambas entraron por la puerta grande de la Historia.

Se sucede en el Sumario el amplio capítulo de **Matronas contemporáneas** clasificadas por sus diferentes nacionalidades: austríacas, norteamericanas, turcas, egipcias, centroafricanas, chinas, indochinas, japonesas y vietnamitas.

Mayor énfasis de personalización biográfica lo hacemos en las comadronas alemanas, inglesas, italianas y francesas, con protagonismo histórico por su brillante trayectoria profesional y sus saberes, perpetuados en notables publicaciones avaladas por los grandes obstetras de la época.

De las alemanas, la «perla» de las matronas fue **Justina Siegmundin**, comadrona principal en la Corte de Federico II de Prusia, asistiendo partos y dolencias a muchos miembros de la realeza. Fue autora de la célebre maniobra de «versión y extracción de pies, para sacar al feto en podálica».

Las más notables de las inglesas fueron: **Elisabeth Cellier**, fundadora del más importante colegio para formación de comadronas. **Sarah Stone**, la primera matrona que hizo necropsias en parturientas, al tiempo que se esforzaba en tachar públicamente de incompetentes a los «comadrones» de su época. **Joanne Drapper**, comadrona real que asistió el parto del futuro Jorge IV. **Elisabeth Phillips**, que murió a los 76 años, figurando en su epitafio la leyenda: «Con la bendición de Dios, trajo al mundo más de 3.000 niños».

Desconozco nominalmente a las matronas italianas, salvo **Margarita Veronese**, protagonista de un parto muy especial con feto anóxico, al que salvó la vida con su eficaz reanimación, tras lo cual le bautizó. Aquel feto agónico, recuperado merced a su pericia neonatológica, fue, con el tiempo, el gran compositor veneciano de fama mundial Antonio Vivaldi.

De las matronas francesas, cabe destacarse a **Louise Bourgeois**, comadrona de la corte de Enrique IV, que asistió el parto a María de Medicis, cuando dio a luz al futuro Luis XIII. Publicó cinco tratados de Ginecología, el más importante sobre *Esterilidad, partos y*

enfermedades de las mujeres. **Ana Victoria Boivin**, con un haber rico en publicaciones sobre «El arte de los partos», «El aborto hemorrágico», «La pelvimetría», «La cesárea» y «La ovariectomía». Pero lo más representativo de su obra fue el minucioso y serio estudio sobre «La mola hidatiforme», incluso superior al del famoso ginecólogo Alfred Velpeau.

La más significativa matrona francesa fue **María Louise Lachapelle**, el gran referente de las comadronas universales, respetada por los más notables obstetras de la época, sobre todo por el gran maestro Baudelocque. Su obra emblemática, de tres volúmenes, fue *La pratique des accouchements et observations sur l'Arte des parturitions*, de la que el propio Baudelocque extrajo abundante material para integrarlo en su famoso *Tratado de Partos*. Se la consideró como una de las mejores obras de la literatura médica francesa del s. XIX.

Fue Lachapelle Directora de la Maternidad del Hotel Dieu parisino y creadora de la célebre maniobra tocúrgica que lleva su nombre, para lograr la rotación de la cabeza fetal en posición occípito posterior, y que muchos docentes hemos explicado a nuestros alumnos, recordando a su autora.

* * *

En el capítulo siguiente se recogen aspectos de la **formación de Matronas**, citándose las primeras Escuelas de formación de las mismas en el pasado siglo: «La Casa de Salud de Santa Cristina» y «El Hospital Central de la Cruz Roja», de Madrid, y la «Maternidad Provincial de Barcelona».

Siguiendo el orden del Sumario, en otro apartado se pasa revista histórica a las **parteras y comadronas españolas que asistieron partos a la realeza**, desfilando por el mismo:

La Herradera y **María de Ulloa**, ayudando en el trance obstétrico a Isabel la Católica.

María de Velasco a Germana de Foix, segunda esposa del Rey Fernando el Católico.

María de la Concha, a Juana la Loca.

Quirce de Toledo, a Isabel de Portugal.

Beatriz de Mendoza y **María de Oviedo**, a la Reina María Manuela de Portugal.

Inés de Ayala, ayudada por la Duquesa de Gandía, a Isabel de Borbón Medicis, esposa de Felipe IV. Esta Inés de Ayala —fuera de

la legalidad cortesana— asistió el 7 de abril de 1629 a la amante del Rey, la actriz María Calderón (conocida por el apodo asrtístico de «La Calderona»). El bastardo nacido en ese parto fue llamado Juan José de Austria, pero en la partida bautismal figuró con el misterioso nombre de «Juan, hijo de la Tierra». Al negarse todas las damas de la Corte a amadrinarlo, por lealtad con la reina, la matrona Inés de Ayala tuvo la valentía de hacerlo.

La última matrona española que prestó servicios a la Casa Real es **D.^a Elvira Morera Arranz** —felizmente viva entre nosotros—, que ayudó al prestigioso tocólogo Dr. Manuel María Mendizábal Amézaga, en la madrileña Clínica de Loreto, los partos a la futura Reina de España Doña Sofía de Grecia, trayendo al mundo a las Infantas Elena y Cristina y al Príncipe de Asturias Felipe de Borbón.

En el desfile histórico de **Matronas españolas del siglo xx**, surgen nombres de comadronas que, junto a mí, compartieron historia profesional e historia de sentimientos, al ayudarme a los miles de partos que asistí a mis pacientes, y algunos muy especiales como los de mis hijos y nietos. Sus nombres: **M.^a del Carmen Mendizábal, Leonor Aguilera, Liberada Furones e Inés Gonzalo Escribano**. Las dos primeras tristemente fallecidas, mientras que las dos últimas, con edad avanzada, esgrimen el protagonismo de sus recuerdos.

En la década de los 60, la Presidenta del Consejo General de las Matronas españolas fue la singular comadrona **María García Martín**, que dirigió la actividad corporativista de sus compañeras, y en el ámbito profesional ayudó al Prof. Jesús García Orcoyen en los partos de su clientela privada, y muy especialmente en aquellos que asistió a la hija y nietas del anterior Jefe del Estado, General Franco.

María García Martín, recientemente fallecida, fue la cabeza representativa de la Organización Corporativa de las Matronas españolas. Hoy ocupa su lugar otra competente matrona, **María Ángeles Rodríguez Rosalenz**, actual Presidenta de la Asociación Nacional de Matronas, fundada en 1978, que se incorpora a esta Historia escrita del pasado con la tinta fresca del presente.

La actual Asociación Nacional de Matronas Españolas vela por el carácter independiente de la profesión y sus funciones, participando en programas formativos y de reciclaje de las profesionales y la edición de revistas propias de educación y formación tecnológica.

La Asociación llena eficazmente el vacío que se produjo en abril

de 1977 con la desaparición de sus Colegios profesionales, dejando a las matronas en la más absoluta indefensión colegial. Dados los fuertes vientos que corren del asociacionismo autonómico, se está elaborando la creación de una Asociación de Matronas por cada Comunidad, posiblemente a modo confederativo para no perder la unión entre todas.

Ángeles Rodríguez Rosalenz, nacida en Albacete y formada profesionalmente en la misma ciudad bajo la tutela del prestigioso ginecólogo Dr. José María Sánchez Ibáñez, completó su formación en Madrid en los Hospitales de La Paz y Gómez Ulla. Su capacidad rectora en la gestión corporativa brinda apoyo a todas sus compañeras.

La Asociación Nacional de Matronas Españolas, con ella a su frente, está escribiendo, con sus proyectos y logros, un activo y presente capítulo en la Historia de las comadronas españolas que, sin duda, cuando se torne en pasado, habrá dejado la huella que merece su gestión y dedicación.

* * *

Cierran el nomenclátor de matronas españolas dos singulares comadronas, ya fallecidas, que dieron ejemplo con su trayectoria profesional, en la segunda mitad del siglo pasado. A ambas tuve la fortuna de conocer y tratar, y por especiales características, la Historia les ha reservado un especial puesto y recuerdo en este libro que presentamos.

Isidra Sualdea Páez, mujer de caparazón rústico y bello interior humano, cuasi analfabeta, nacida en un pequeño pueblo burgalés en el año 1905, y que, en su deseo de llegar a ser comadrona, ingresó a los 16 años como asistenta encargada de limpieza, en la histórica Maternidad Provincial madrileña de la calle de Mesón de Paredes. Allí perfeccionó su lectura y escritura, hasta el punto de poder estudiar el temario oficial formativo de matronas y conseguir, tras examen brillante en el año 1931, el anhelado título oficial de Matrona.

Conviví profesionalmente largos años con ella en la Clínica maternológica de La Milagrosa, pudiendo comprobar cómo su experiencia y visión clínica la llevaron a ser una reconocida y competente comadrona que, a más de un tocólogo joven, nos supo aleccionar en el hermoso arte de partear, con anécdotas humanas que he dejado impresas en el libro.

Su admirable trayectoria profesional me impulsó a escribir y publicar años más tarde un breve pensamiento: «*A las matronas jóvenes las deben enseñar los médicos viejos, para que cuando sean viejas, ellas sean las que enseñen a los médicos jóvenes*». Justamente lo que hizo Isidra Sualdea.

La segunda comadrona se llamó **Dionisia Repila Tetilla**. Se formó en Salamanca con el profesor Casimiro Población y su título oficial fue firmado por el Rey Alfonso XIII.

Ejerció en la localidad de Ciudad Rodrigo y sus aledaños, desde 1922 a 1969, en que falleció a los 77 años de edad. Según las anotaciones del Registro Civil, atendió más de 20.000 partos, con nacidos que luego fueron personas distinguidas socialmente (abogados, militares, médicos, ingenieros y... «hasta algún ministro»). Pero su neonato más famoso fue el tristemente célebre delincuente (luego rehabilitado) Eleuterio Sánchez («El Lute»), asistiendo a su madre en una mísera chabola del modesto barrio de El Cruce, llevándola sábanas, toallas y lienzos para vendar el ombligo de la criatura, en una hermosa simbiosis de pericia obstétrica y caridad con el prójimo necesitado.

* * *

El Sumario se cierra con un sentido corolario al libro. Es un Epílogo escrito por María Eugenia Pacha, una de mis más cualificadas alumnas de la Escuela de Matronas de la Cruz Roja Española. Creí oportuno que en un libro con exclusivo protagonismo de las matronas, se oyera la voz de una de ellas, y por eso la invité a que escribiera el Epílogo. Con su fina sensibilidad y preparación profesional, ha redactado unas líneas que entiendo representan a las matronas del pasado y del presente, y cuya lectura merece una especial atención por el lector.

* * *

Un libro no es sólo el esfuerzo del autor, es también fruto del apoyo de personas e instituciones que cooperan en el logro de la empresa bibliográfica. Por ello, y ajustándome a la sentencia de que «de bien nacidos es ser agradecido», cierro el libro con un **capítulo de Agradecimientos**, que me complace hacer público.

Vaya mi sentida gratitud a:

— A mi gran amigo y prestigioso ginecólogo, Dr. Zamarriego Crespo, ex Director del Hospital de Santa Cristina y su Escuela Oficial de Matronas, que ha tenido la generosidad de prologar el libro con evocadoras vivencias personales y humanas.

— A Trótula, Agnodike, Quirce de Toledo, La Herradera, Justina Siegemundin, Luisa Bourgeois, madame Lachapelle y nuestra autóctona Isidra Sualdea, entre otras, por engrandecer con sus trayectorias la categoría biográfica de nuestra monografía.

— A mis editores, Jesús y Javier Zoreda Belmond, que me han prestado su inestimable colaboración con la Editora Habe que dirigen, conciliando profesionalidad con amistad.

— A Pilar, mi mujer, mi gratitud por haberse integrado en la creación del libro, con sus serenas apreciaciones y consejos, fruto de la sensibilidad con que juzga a otras mujeres, dentro del maravilloso y común mundo de la maternidad.

— A la otra Pilar, mi hija, que ha sabido transformar mi rudimentaria caligrafía de primitivo manuscrito en la letra impresa del ordenador, cambiando, por un momento, su excelente condición de escritora por la cálida de amanuense informática del siglo XXI.

— A la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), en la persona de su Presidente, Prof. Bajo Arenas, que ha avalado nuestra publicación, con lo que el libro cobra así un superior valor ginecológico e historiográfico.

— A María Eugenia Pacha, a la que he pedido se subiese al vagón de cola del libro, y allí se ha subido escribiendo, al final del mismo, un breve pero cálido Epílogo, evocando a sus ilustres antepasadas y sus actuales compañeras.

— Finalmente, agradecimiento a mis propectas neuronas y a mi quebrantada mácula retiniana, a la que hago llorar con la pena del esfuerzo en la lectura y escritura, y a las que he sometido a una dictatorial exigencia para este trabajo. Neuronas y mácula han sabido cumplir aceptablemente en el empeño, por lo que, públicamente, me siento obligado en estos momentos a expresarlas mi reconocimiento.

INTERVENCIÓN DEL PROF. CASTILLO OJUGAS

Como siempre, el Dr. Cruz Hermida ha hecho un trabajo que no hay por dónde cogerlo en el buen sentido de la palabra, porque no

tiene ningún fallo, porque es completísimo, es muy ameno, es un placer escucharle y pronto lo leeremos. Como modesto aficionado a la historia, me he interesado más sobre aquellas parteras del Siglo de Oro, de los reyes españoles. Ha citado a Quirce de Toledo, que fue la comadrona, la partera, de Felipe II, y esos personajes tenían una importancia enorme. En el cortejo que fue a bautizar al que sería Rey Felipe II desde el Palacio Pimentel a la Iglesia de San Pablo, llevaba al niño el Duque de Frías, a la izquierda iba el Duque de Alba y a la derecha D.^a Quirce de Toledo, la partera. Detrás iban los padrinos del niño y detrás la que fue la nodriza, la famosa María Sarmiento.

Supongo que las dos parteras que actuaron con D.^a Manuela de Portugal, la primera mujer de Felipe II, no serían tan consideradas porque estuvieron dos días hurgando en aquel antro. D.^a Manuela de Portugal murió de una infección puerperal y a sus dos parteras seguramente las quemara la Inquisición.

Con M.^a Luisa de Orleáns, la primera mujer de Carlos II, llegó la matrona Quentina. Por muchas pócimas que ésta le diera para fecundar, muchas maniobras para alargar las menstruaciones con el fin de que se acoplaran las secreciones de ambos cónyuges, no pudo ser porque Carlos II era estéril.

PALABRAS FINALES DEL VICEPRESIDENTE

Esta tarde hemos asistido en la Academia a una sesión que ha quedado configurada con dos temas que son muy propios de esta Real Academia. Uno, en una vertiente pura y exclusivamente de debate científico sobre los avances de un campo muy concreto y el otro, que también es una misión muy importante de esta Real Academia, que es el conservar la historia de todo lo que rodea al mundo de la medicina.

La primera conferencia que nos ha dado nuestro compañero y Académico de Número, Prof. Sanz Esponera, creo que ha sido una delicia de conferencia. De una forma imperceptible nos ha ido metiendo desde lo macroscópico hasta lo inmunohistoquímico casi sin darnos cuenta; era como un pequeño viaje placentero en el que con una habilidad y una capacidad docente verdaderamente extraordinaria nos ha hecho comprender cosas que, si uno se lo hubiera planteado al principio de la conferencia, uno hubiera abandonado

seguramente al tercer minuto por no comprenderla. Tenemos que expresar todos la gratitud por esta capacidad de poder comunicar estos estudios tan importantes que ha realizado.

Ha abordado el tema de los meningiomas desde el punto de vista conceptual; incluso ha sido debatido por el Prof. García-Sancho la definición de la OMS, que luego él mismo ha corregido en el sentido de ser un concepto clásico de un tumor benigno, él ha explicado muy bien cómo es este concepto en la clínica, en el día a día. No es así; se ven tumores de una naturaleza benigna, se ven tumores de otra capacidad agresiva muy importante y también cómo es un tumor de alguna forma recidivante, es decir, llega a exponer como al cabo de 25 años hasta el 21 % de los meningiomas han recidivado, una cantidad tremendamente importante. Esa benignidad que atribuye la OMS en este concepto, será un concepto pura y exclusivamente histológico, pero seguramente será un concepto que esté en revisión y que desde el punto de vista clínico hemos visto que no es así, sino son pacientes muchos de ellos que recidivan. Si el concepto de benignidad hace abstracción de lo que es la recidiva y la progresión de la enfermedad, seguramente es un concepto anatomoclínico que puede ser mantenido. Si el concepto de benignidad es un concepto estático, un concepto puntual, es un concepto que puede ser mantenido en el tiempo, o por otra parte, hay que revisarlo.

Nos ha introducido verdaderamente de una forma muy bonita en cuáles son los métodos diagnósticos que actualmente tenemos para diagnosticar un meningioma, con independencia de los criterios clínicos a los que nos ha hecho referencia, y que todos conocemos, como son el síndrome de hipertensión endocraneal, los síntomas focales más o menos expresivos, el edema cerebral que da lugar a la hipertensión endocraneal, lo que facilita un diagnóstico a través de una técnica de imagen.

Él nos ha llevado, para centrarnos finalmente en el estudio que presentaba, por el camino de las técnicas de imagen, de la microscopía electrónica, de la microscopía óptica normal con las tinciones normales. Ha puesto unas presentaciones histológicas verdaderamente preciosas, auténtica y clásicamente de libro, porque son tremendamente expresivas, con tinciones muy diversas. Ha sido una exposición sobre 250 meningiomas que ha estudiado en su laboratorio y que ha expuesto sus resultados con una enorme cantidad de proteínas que ha estudiado.

El planteamiento que hace, qué mutaciones genéticas, cambio en estas proteínas o sobreexpresión de estas proteínas en el ciclo celular o en la apoptosis pueden tener un papel muy importante no solamente en la evolución de la enfermedad, sino lo que será el día de mañana, incluso ya en algunos casos y en algunos tumores el tratamiento específico y el tratamiento a la carta. Nos ha hablado de la sobreexpresión o baja expresión de determinadas proteínas. Ha sido una conferencia tremendamente ilustrativa, que nos hace ver por dónde va la medicina del futuro, que va a través de la biología molecular.

Esta Academia viene asistiendo en los últimos años a importantes comunicaciones y conferencias en torno a la biología molecular y al camino que nos espera en este reto de afrontar las nuevas formas de diagnóstico y, sobre todo, lo más importante, las nuevas formas de tratamiento de las enfermedades, y una de ellas es el meningioma. Tenemos que estar tremendamente agradecidos al Prof. Sanz Esponera porque nos ha hecho una exposición verdaderamente deliciosa, sin ningún esfuerzo para comprenderla y nos ha puesto encima de la mesa todo lo nuevo que está trabajando en este tipo de tumores con todo su equipo.

Por su parte, y de una forma muy inversa a lo anterior, el Prof. Cruz Hermida nos ha hablado de un pasado tremendamente hermoso, como es todo lo relacionado con lo que es la vida, traer a la vida a un ser humano. Lo ha hecho a través del mundo de las matronas haciendo una síntesis histórica muy bonita y muy ilustrativa. Ha hecho una referencia inicial a la mujer con la reflexión de Catalina «la historia soy yo». La mujer ha sido muy potente en el desarrollo de la humanidad, pero creo que la humanidad la conformamos todos. Creo que lo que hace es transmitir la importancia de la mujer en el desarrollo de traer al mundo a los seres humanos.

El sumario ha quedado perfectamente explicado y ha llamado la atención sobre la evolución de lo que son las matronas, de la nomenclatura que se ha ido empleando a lo largo del tiempo. Ha sido muy bonito y todos estamos deseando leerlo en el libro. Ha hecho una exposición verdaderamente magnífica de aquellas matronas ilustres que han adornado la historia de la aristocracia porque, cuando desgraciadamente hay que hablar de personajes ilustres, siempre los que salen beneficiados son los más ilustres, nunca los más humildes ni los más pobres. Esas mujeres solitarias que en los pueblos tenían ciertas habilidades y ciertos conocimientos, eran lo su-

ficientemente importantes para comportarse como matronas «aficionadas», realmente cumplían un papel importante.

El papel de la matrona, conjuntamente con el médico, ha sido muy importante, sobre todo en los últimos años, donde la simbiosis no puede ser separada. Hay episodios de la historia verdaderamente apasionantes, como son los relacionados con la asepsia y la antisepsia, y lo que ha podido cambiar el papel de traer al mundo a un ser humano, el sufrimiento, la mortalidad infantil y materna como consecuencia de la asistencia al parto. El trabajo que ha hecho el Prof. Cruz Hermida, desde luego, debe de satisfacer profundamente a la Sociedad Española de Ginecología, a las Asociaciones de Matronas y que será un libro de referencia para poder estudiar bien la historia de esta profesión, que cada vez ha tomado más auge a lo largo de la historia y que todos tenemos que agradecer de alguna forma, porque todos hemos estado en nuestro momento de nacer en manos de una matrona.

Muchas gracias. Se levanta la sesión.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE MAYO DE 2007

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

EL SÍNDROME DE WILLIAMS
WILLIAM'S SYNDROME

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

Académico de Número

EL RETO CLÍNICO DE LA FIBRILACIÓN
AURICULAR

THE CLINICAL CHALLENGE OF THE ATRIAL
FIBRILLATION

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

Académico de Número

EL SÍNDROME DE WILLIAMS

WILLIAM'S SYNDROME

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

Académico de Número

Resumen

El síndrome de Williams es de gran interés para los neurocientíficos porque se espera que ayude a entender los mecanismos genéticos y neurales que subyacen a nuestros sistemas cognoscitivos. A pesar de que los afectados por este síndrome tienen niveles moderados de retraso mental, sin embargo algunos enfermos se caracterizan por grandes ventajas en lenguaje, memoria auditiva, reconocimiento de caras, enorme empatía con los demás y amor por la música. La mejor teoría que explica este síndrome es la que plantea que el deterioro de las funciones del hemisferio izquierdo genera una compensación, un aumento de las funciones del hemisferio derecho.

Abstract

William's syndrome is of great interest to neuroscience as it is expected to help understand the genetic and neural mechanisms that underlie our cognitive systems. Although patients with this syndrome have moderate levels of learning disability, some of them, however, have superior skills in language, auditory memory, face recognition, empathy with others and a passion for music. The theory that best explains this syndrome is that the degeneration of the functions of the left hemisphere generates a compensation via an increase in the functions of the right hemisphere.

El síndrome de Williams (Diapositiva 1)

En los últimos años, el síndrome de Williams ha despertado el interés no sólo de los clínicos, sino también de los neurocientíficos,



El síndrome de Williams

F. J. Rubia

Instituto **ip** Juridisciplinar



DIPOSITIVA 1.

porque se espera de él que nos ayude a entender los mecanismos genéticos y neurales que subyacen a nuestros sistemas cognoscitivos. Fue descrito como entidad nosológica en 1961 por el cardiólogo británico J. C. P. Williams.

Se trata de una microsupresión del brazo largo del cromosoma 7, una región que incluye al menos 19 genes. Afecta a uno entre 20.000 nacimientos y tanto a niños como a niñas.

El síndrome de Williams se caracteriza por enfermedad cardiovascular, estenosis aórtica supravalvular, hipercalcemia, anormalidades dentales y del riñón, hiperacusia, anormalidades en el tejido conectivo, dismorfología craneofacial (caras parecidas a los elfos, duendes o gnomos de los cuentos de hadas) y una combinación de características cognitivas y conductuales. La mayoría de las personas afectadas tienen niveles moderados de retraso mental, pero en los test de coeficiente intelectual se muestran grandes diferencias dependiendo de qué facultades mentales se están midiendo.

Las típicas caras se deben a una nariz respingona, mayor longitud del labio superior, boca grande, labios gruesos, barbilla pequeña y región hinchada alrededor de los ojos (Diapositivas 2, 3 y 4).

Los enfermos se caracterizan por tener grandes ventajas en lenguaje, sobre todo en el vocabulario, la memoria rutinaria auditiva, el reconocimiento de caras, y un lenguaje muy expresivo. Otras facultades están deterioradas, como la construcción visual y espacial, la construcción de bloques o las tareas de dibujo. Se han descrito también la ansiedad, una atención deficiente, dificultades en el aprendizaje y una respuesta extraordinariamente amistosa, cortés, especialmente hacia extraños. Los enfermos son extre-



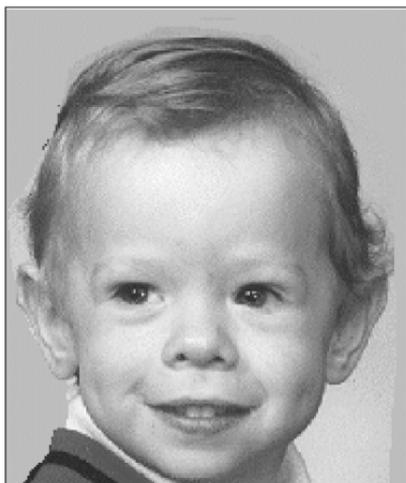
DIAPOSITIVA 2.



DIAPOSITIVA 3.

madamente sociables, extrovertidos, con gran participación afectiva en el trato con otras personas. Suelen tener un gran amor por la música.

El síndrome de Williams pone patas arriba el concepto de inteligencia. Siempre hemos pensado que la inteligencia era una y que podía medirse con el cociente de inteligencia; pero las personas con síndrome de Williams muestran mucha inteligencia en ciertas áreas, como el lenguaje, la música y las relaciones interpersonales, pero su cociente inte-



DIAPOSITIVA 4.

lectual está entre 50 y 70, lo suficientemente bajo como para calificarlo como retraso mental moderado. También son limitados en las habilidades espaciales y en el control motor; muchos no pueden atarse los cordones de sus zapatos o cortar algo con un cuchillo. También son muy deficientes en aritmética.

Una característica interesante desde el punto de vista cognoscitivo es la desconexión entre la capacidad lingüística y el entendimiento. Los pacientes hablan fluidamente, pero a veces parecen no captar lo que otras

personas están diciendo. Esta dificultad es la que interesó a la neurolingüista del Instituto Salk Ursula Bellugi a interesarse por este síndrome. Durante muchos años, esta investigadora comparó las personas afectadas por el síndrome de Williams con sujetos normales, pero también con otras personas con un cociente intelectual parecido, a saber con los afectados por el síndrome de Down.

Los resultados de estas comparaciones arrojaron resultados muy interesantes. En primer lugar encontró que los niños con síndrome de Williams tenían una enorme riqueza de vocabulario. Por ejemplo, si se le preguntaba a un niño con síndrome de Down que nombrase los animales que conocía, este respondió: «perros, gatos, pájaros, peces». Pero un niño con síndrome de Williams con la misma edad respondía: «brontosaurio, tiranodón, brontosaurio rex, dinosaurio, elefante, perro, gato, león, hipopótamo niño, ibice, ballena, toro, yak, cebrá, cachorro de perro, pollo, tigre, coala, dragón». Esta facilidad lingüística comienza, sin embargo, después de la edad normal en la que se inicia el lenguaje en niños normales.

Las capacidades espaciales están gravemente deterioradas. Los afectados por el síndrome de Williams no pueden dibujar un objeto que sea luego reconocible, porque generalmente las partes de ese objeto no están en una relación correcta unas con otras (Diapositiva 5).

Como el lenguaje es una capacidad normalmente lateralizada al hemisferio izquierdo y la habilidad espacial al hemisferio derecho, se pensó que este síndrome era una afectación del hemisferio dere-

Dibujo y descripción de un elefante
visto por una muchacha con síndrome de Williams



"Lo que un elefante es, es uno de los animales. Y lo que un elefante hace es vivir en la jungla. También puede vivir en el parque zoológico. Y tiene unas enormes orejas grises, orejas como abanicos, orejas que hacen soplar el viento. Tiene una trompa larga que puede atrapar hierba o atrapar heno. Si se ponen de mal humor, puede ser terrible. Si el elefante se enfada, puede dar trompazos. A veces los elefantes pueden atacar. Tienen unos colmillos grandes y largos. Pueden estropear un coche. Puede ser peligroso. Cuando están acorralados, cuando están de mal humor, puede ser terrible. No se tiene un elefante como animal doméstico. Se tiene un gato, un perro o un pájaro."

DIPOSITIVA 5.

cho; sin embargo, el reconocimiento de caras, que suele ser una habilidad localizada en el hemisferio derecho, está muy desarrollado en este síndrome. Por esta razón, sigue siendo un misterio qué estructuras están afectadas en el cerebro.

Una de ellas es el cerebelo, lo que diferencia a este síndrome del de Down. En el síndrome de Williams algunas regiones del cerebelo son más grandes que las correspondientes en el síndrome de Down, e incluso que en los cerebelos de sujetos normales, pero nadie sabe por qué y lo que ello significa.

El problema médico más serio es la estenosis supra valvular de la aorta, que suele requerir intervención quirúrgica; también se ha referido que los afectados suelen tener una presión arterial alta, así como problemas genitourinarios y gastrointestinales. Tanto la estenosis de la aorta como los problemas con el tejido conectivo se deben a un gen ELN que codifica la proteína elastina.

Respecto a la hipercalcemia se supone que está basada en un defecto genético en el metabolismo del calcio, con disminución de los niveles de calcitonina.

Todas estas contradicciones, los picos y valles en las facultades cognitivas han llevado a algunos autores a bautizar este síndrome con el nombre de «síndrome de cocktail party».

En pacientes autistas, aproximadamente uno de cada diez muestra también facultades extraordinarias, como cálculo matemático, memoria prodigiosa y otras habilidades.

La condición de algunas personas que poseen un cociente intelectual bajo, pero una especie de isla cerebral genial han sido agru-

padas bajo el llamado síndrome «savant», o sea síndrome del sabio o erudito, también llamados antiguamente «idiots savants» o idiotas sabios. Las facultades que algunas de estas personas alcanzan son verdaderamente extraordinarias. En 1964, en el encuentro anual de la Asociación Psiquiátrica Americana, se presentaron dos gemelos idénticos, ambos autistas que podían calcular un calendario de más de 40.000 años hacia atrás y hacia delante. Otro de estos «idiotas sabios», como también se le han llamado, fue preguntado cuántos segundos había vivido un hombre que murió con 72 años, 17 días y 12 horas, a lo que respondió en 90 segundos que 2.210.500.800 segundos habiendo corregido también los 17 años bisiestos implicados.

¿A qué se deben estas facultades extraordinarias de algunos autistas y pacientes con el síndrome de Williams?

La teoría que a mi entender mejor lo explica es la que plantea que existe un deterioro de las funciones del hemisferio izquierdo con una compensación, es decir, un aumento de las funciones del hemisferio derecho. Algo así como si en condiciones normales las funciones del hemisferio derecho estuviesen bajo el control inhibitorio del otro hemisferio.

En el autismo se ha mostrado una y otra vez que existe una disfunción del hemisferio izquierdo si se lo compara con la actividad del hemisferio derecho. Ya en 1975, antes de la existencia de la tomografía computadorizada y de la resonancia magnética, el pneumoencefalograma había mostrado anormalidades de este hemisferio izquierdo, especialmente del lóbulo temporal, en estos enfermos. Y en 1999 un estudio realizado con la tomografía de emisión de positrones pudo comprobar una disminución de la síntesis de serotonina en el hemisferio izquierdo de autistas.

La «*release of function*», o «liberación de funciones», como diría el neurólogo inglés Hughlings Jackson, del hemisferio derecho se ha producido a veces por lesión del hemisferio dominante, lo que se ha denominado el «savant» adquirido. En 1998, Miller y colaboradores informaron de un paciente con demencia fronto-temporal que adquirió habilidades artísticas visuales o musicales nuevas a medida que la demencia progresaba.

Es probable que la degeneración selectiva de la región temporal anterior del hemisferio izquierdo, así como la corteza órbito-frontal, ambas en estrecho contacto con el sistema límbico, produzca lo que Kapur ha denominado «facilitación funcional paradójica».

Respecto al origen de esta condición, se supone que es genética, cuando no es adquirida por lesión, y que el defecto afecta a la región 15q 11-13 del cromosoma 15.

Respecto a la relación entre los hemisferios, Snyder y Mitchell plantearon la hipótesis de que los procesos cerebrales que subyacen a los «savants» tienen lugar en cada uno de nosotros, pero que están inhibidos por los procesos más complicados de cognición conceptual, concluyendo que estos individuos tienen acceso a niveles más bajos o antiguos de información que normalmente no están accesibles por introspección en sujetos normales. Por esta razón, Snyder y colaboradores intentaron probar esta hipótesis utilizando la estimulación magnética transcraneal aplicada a la región frontotemporal izquierda con la que anulaban temporalmente la función del lóbulo temporal frontal. Algunos pacientes notaron una mejoría en la corrección de pruebas y en el reconocimiento de palabras dobles. Estos autores y otros que utilizaron también esta técnica concluyeron que era posible en algunos sujetos, no en todos, mejorar, aunque fuese ligeramente, sus capacidades con esta técnica.

De acuerdo con Jackson, padre de la neurología inglesa, y basándose éste en las enseñanzas de Herbert Spencer, el sistema nervioso está compuesto de diversos niveles evolutivos, que con el tiempo aumentan en complejidad y en el número de sus interconexiones. Por regla general, las regiones evolutivamente más jóvenes serían las dominantes, inhibiendo las funciones de las regiones más antiguas. Esto significaría que en la clínica, cuando se produce una lesión en una región del sistema nervioso muy compleja y más moderna evolutivamente hablando, no sólo tendrían lugar síntomas negativos en relación con la función de esa región, sino también signos positivos por liberación de la función de otras regiones que evolutivamente son más antiguas y que están inhibidas. Esto explica el hecho de que, por ejemplo, los reflejos de succión o de prensión que posee el niño de temprana edad, más tarde son inhibidos al desarrollarse estructuras más modernas, como la corteza cerebral, pero que si por un accidente se produjese una lesión en esa parte de la corteza, como suele ocurrir en enfermos con lesiones debidas a enfermedades degenerativas como la demencia de Pick o la de Alzheimer, estos reflejos aparecen de nuevo.

En el caso que nos ocupa de los síndromes de Williams o «savant», lesiones del hemisferio izquierdo producirían no sólo deficiencias cognitivas importantes en relación con las funciones de

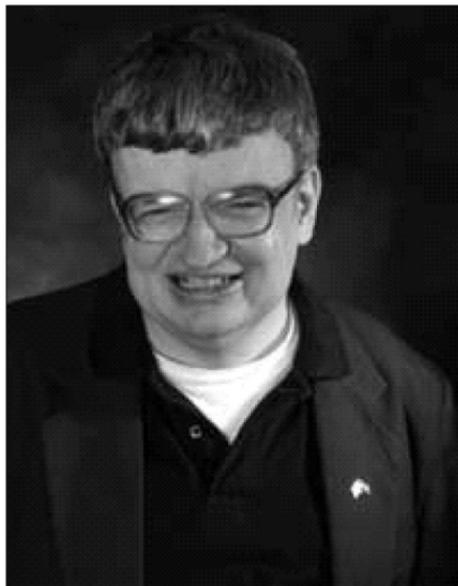
este hemisferio, sino también desinhibiciones del hemisferio derecho y sus funciones.

Ahora bien, de la nada no puede surgir nada, lo que quiere decir que la capacidad cerebral de estos enfermos, que supera con mucho las capacidades habituales de personas normales por lo que respecta a la memoria o a la capacidad de cálculo o a la musicalidad, debe ser también una capacidad que todos tenemos, pero que está normalmente inhibida por funciones adquiridas más tarde en la evolución.

A veces he pensado si la chabacanería y grosería que, al parecer, caracterizaba a Wolfgang Amadeus Mozart no era debida a un «fenómeno de liberación» «á la Jackson» que abarcaba también su extraordinaria capacidad musical. Para ello habría que haber medido su cociente intelectual a la búsqueda de alguna deficiencia de tipo cognoscitivo que justificase esa supuesta desinhibición.

En el síndrome del lóbulo frontal podemos observar también una liberación de funciones, sobre todo del sistema límbico, que hace que la persona cambie incluso de personalidad y se convierta en un ser amoral, desinhibido socialmente y absolutamente intratable.

Es interesante el caso de Kim Peek (Diapositiva 6), nacido en 1951 con una gran cabeza debido a un encefalocele. La resonancia magnética mostró una agenesia del cuerpo caloso, lo que significa que ambos hemisferios estaban separados, y una lesión del cerebelo. A la edad de 16-20 meses Kim era capaz de memorizar cualquier libro que leía. En la actualidad Kim puede memorizar unos 7.600 libros. Kim Peek fue el modelo utilizado en la película «Rain Man» en la que Dustin Hoffman representó el papel de Raymond Babbitt, un autista con una memoria extraordinaria, sobre todo para los números. Por este papel, Dustin Hoffman recibió un Oscar en 1989. Kim Peek no es autista. Hay que tener en cuenta que no todos los autistas son savant ni todos los savant son autistas.



DIAPPOSITIVA 6.

El caso de Kim Peek ha interesado a muchas instituciones de Estados Unidos como la NASA, entre otras cosas porque Kim Peek se hace cada día más sabio a medida que envejece. Ahora lo es en unos quince temas diferentes que abarcan desde la historia y la literatura hasta la geografía, los números, los deportes, la música y las fechas. Sin embargo, ni puede vestirse por sí mismo ni tampoco puede encontrar el cajón de los cubiertos en su casa.

Otro personaje célebre, esta vez autista, es Stephen Wiltshire nacido en 1974 en Londres e hijo de padres procedentes de las Indias Occidentales. Nació mudo y fue diagnosticado como autista a la edad de 3 años. Tiene una capacidad fuera de lo normal en registrar todo lo que ve y sus intereses son los terremotos, los automóviles y la arquitectura. Ha publicado varios libros con sus dibujos que reproducen con toda exactitud, una vez observado, un paisaje o una escena de la ciudad una sola vez. En una ocasión hizo un viaje en helicóptero sobre la ciudad de Londres y luego pudo reproducir en un dibujo con toda exactitud un área de cuatro millas cuadradas de la ciudad. El neurólogo Oliver Sacks escribió sobre él en su libro *Un antropólogo en Marte* (Diapositiva 7).

El doctor Bruce Miller, un especialista en demencias de la Universidad de California en San Francisco, encontró que algunos de sus pacientes desarrollaron talentos artísticos. Estudiados con escáner encontró que todos tenían problemas con el lóbulo temporal.



DIAPOSITIVA 7.

Una conclusión que se ha sacado de estos ejemplos es que estos pacientes tienen acceso a determinadas regiones del cerebro que nos están vedadas a la mayoría, regiones que deben ser más antiguas y que procesan sonidos, visión y números. Sin embargo, creo que de ahí a la afirmación del profesor Snyder de la Universidad de Australia en Sydney de que todos somos en potencia un genio artístico hay un largo recorrido. Como siempre, olvidar la influencia de nuestra carga genética puede conducirnos a las afirmaciones más peregrinas, cuando no completamente falsas.

Resumiendo, podemos decir que estos datos sobre «idiotas sabios» y autistas nos dan a entender que la capacidad que tenemos en el cerebro es probablemente muy superior a lo que creemos. En otra ocasión me referí al fenómeno de la criptomnesia, o memoria implícita, que muestra que tenemos una capacidad de almacenamiento casi ilimitada, pero que nuestra consciencia sólo abarca un porcentaje muy pequeño de esa capacidad. Me refiero al caso del psiquiatra Harold Rosen del que me ocupé en mi libro *El cerebro nos engaña* y que habla de un paciente que este psiquiatra tenía que comenzó durante una sesión de hipnotismo a hablar una lengua extraña. A requerimientos del médico, el paciente escribió lo que hablaba y el médico se lo llevó a un lingüista que devolvió el escrito diciendo que se trataba de fragmentos de un curso de oscano, una lengua muerta que se hablaba en Italia en el siglo III antes de Cristo. No contento el médico con la explicación de que estaba ante un caso de reencarnación, hizo sus averiguaciones llegando al conocimiento de que su paciente había estado en la biblioteca antes de visitarle estudiando para un examen y, aburrido con el estudio, hojeó un libro de gramática de oscano y umbrio, dos lenguas muertas, mientras pensaba en su novia. En la hipnosis reprodujo todo lo que había grabado en su memoria sin darse cuenta.

Es muy posible que, precisamente debido a esa limitación de la consciencia, amplias regiones del cerebro con funciones determinadas no se manifiesten debido a que están inhibidas por otras regiones que son las que usamos conscientemente. Pero esa capacidad limitada de manipulación consciente de la información no significa que lo que normalmente utilizamos sea todo lo que potencialmente podamos utilizar. En este sentido sería interesante conocer estos mecanismos inhibitorios y su utilización si queremos desenterrar o desinhibir funciones que consideramos importantes para nuestra vida. Y también en este sentido podríamos decir que no utilizamos

toda la potencialidad que nuestro cerebro tiene, pero no porque haya zonas silentes como el vulgo suele entender, sino porque la utilización de unas funciones se hace a costa de otras por mecanismos económicos cerebrales que aún no conocemos en profundidad.

Supongo que ésta es otra tarea a emprender en la interesante búsqueda de las funciones cognoscitivas de nuestro cerebro.

Muchas gracias.

INTERVENCIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Querido Paco: En primer lugar, te felicito por haber traído este tema de tanta actualidad a la Real Academia. Es tan actual, que en lo que va de año he contado ya 50 trabajos sobre el Síndrome de Williams (SW) en revistas de prestigio internacional. En segundo lugar lamento que hoy no hayamos podido cambiar impresiones. Finalmente, sólo te hare comentarios sobre el tema del SW; te has ocupado de tantas cosas, algunas tan complejas y a las que has dado una solución tan «especial», que tendría que dedicar más espacio y tiempo del que corresponde a esta intervención. Espero no haberme equivocado en las notas tomadas durante tu intervención.

He oído que decías que no se conocían las estructuras nerviosas afectadas en el SW. ¿Ha sido así? Sinceramente, tengo noticias de esta dolencia porque hace tres años leí un trabajo de Reiss *et al.* en *J Neurosci* titulado «Un experimento de la naturaleza: Paralelismo entre anatomía cerebral, conocimiento y conducta en el síndrome de Williams». Las imágenes eran tan demostrativas que las he utilizado en mis clases para relacionar anomalías estructurales y función; te las recomiendo. Muy en resumen: disminución de la sustancia gris cortical y subcortical relacionada con el sistema de visión espacial: corteza parietal posterior y occipital. Aumento desproporcionado en volumen y densidad de la sustancia gris relacionada con emoción como amígdala y corteza orbitofrontal.

Después otros muchos autores han ido precisando las alteraciones genéticas, anatómicas y funcionales de los enfermos del SW (amígdala, corteza parietal posterior, hipocampo, corteza orbitofrontal, prefrontal, cingular anterior, no se encuentran alteraciones en el cerebelo) y llegan a proponer los circuitos alterados relativos a las funciones alteradas. Te recomiendo una revisión, cuyas imágenes han sido también muy utilizadas por mí con mis alumnos, de

Andreas Meyer-Lindenberg *et al.* en *Nat Rev Neurosci* de mayo de 2006 (Mecanismos neurales en el síndrome de Williams: una ventana única para conocer la influencia genética en los procesos cognitivos y conducta). En él, aunque existen precisiones más recientes, de este mismo año varias, se hace una crítica a esas «virtudes» de los niños con SW, como por ejemplo esa magnífica vamos a llamar «hipersociabilidad» de que nos has hablado. Ésta para los autores es principalmente «gregariedad», que da lugar a empatía interpersonal y sobreamabilidad. Los estímulos positivos del rostro, y otros, son los esenciales. Pero estudios profundos han demostrado que los individuos con SW encuentran problemas en la interacción diaria por su *dificultad en detectar y respetar las señales sociales de peligro, y en general la adaptación y el éxito social es bajo*. No son felices y sí ansiosos.

Aunque algunos están interesados en *música*, la mayoría no están dotados para la música y su *rendimiento en los test de habilidad musical*, incluso en los interesados, es el mismo que el de los normales con su misma edad mental e *inferior a los normales de su misma edad*.

La *memoria* a largo plazo está especialmente afectada tanto en su aspecto espacial como verbal.

Dificultades en visión y en construcción espacial, como tú has señalado bien.

Para todos estos defectos hay una estructura o una red neuronal responsable, no hay ningún predominio de un hemisferio sobre el otro; es verdad que tienen problemas en el cuerpo calloso.

En los últimos tiempos se ha escrito mucho sobre el *lenguaje* en el SW. Brock, en *Development & Psychopathology* en 2007, hace una revisión crítica de las habilidades de lenguaje en el SW. Sintaxis, morfología, fonología y pragmatismo son las equivalentes a su retardo mental. Llama la atención de su atípico procedimiento de adquisición del lenguaje.

El tema es tan complejo y tan rico de matices que sólo te puedo hoy hacer estos apuntes, pero es una preciosa ventana en donde genética, desarrollo, anatomía y función están perfectamente asociados.

Mi felicitación de nuevo, querido Paco, por haber traído este actual e interesante tema a nuestra consideración. Un abrazo.

EL RETO CLÍNICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

THE CLINICAL CHALLENGE OF THE ATRIAL FIBRILLATION

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

Académico de Número

Resumen

La fibrilación auricular (FA), es la arritmia más frecuente. Se producen 300 a 600 ondas auriculares por minuto. La respuesta ventricular depende del período refractario del nodo AV y sin tratamiento es muy elevada. Esta rápida respuesta reduce el tiempo de llenado ventricular con elevación de las presiones venosas y reducción del gasto cardíaco que condicionan insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica.

La falta de contracción auricular favorece la formación de trombos intrauriculares, que pueden embolizar en territorios arteriales sistémicos. Esto es más frecuente cuando las aurículas recuperan la contracción al revertir a ritmo sinusal, que en la FA crónica pueden tardar varias semanas.

Para reducir las complicaciones se precisa aplicar los criterios de anticoagulación, de control del ritmo o la frecuencia, conocer cómo emplear los clásicos y nuevos antiarrítmicos y las acciones de prevención de la FA de IECAS, ARA II y estatinas. Para casos sintomáticos la alternativa es el manejo eléctrico de la FA con la cardioversión, ablación de los circuitos perivenosos pulmonares, ablación del nodo AV e implantación de marcapasos.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice. It consists in the triggering of 300 to 600 atrial waves per minute. The ventricular rate depends of the AV node refractory period that without treatment it is very high. This rapid response reduces the ventricular filling period with two consequences, the increase of venous pressures,

and the reduction of the cardiac output, determining heart failure and myocardial ischaemia.

The lack of atrial contraction, induces thrombus formation with high risk for systemic embolism. Cardioversion of atrial fibrillation is associated with an increased risk of stroke. Thromboembolism happens when atria recover the contraction, that in chronic AF can be several weeks after cardioversion.

The management of AF involves three objectives: stroke prevention, rate control, and correction of rhythm disturbance. We need an appropriate approach to antithrombotic therapies for stroke prevention. A proper strategy and safe use of old and new Drugs for rate control or non electrical cardioversion to sinusal rhythm. The useful of statins, ARBII and ACEI for the primary and secondary prevention of AF. For symptomatic patients the electrical managing of the AF is the alternative. Cardioversion is performed as part of a rhythm-control treatment strategy but ablation of the perivenosos pulmonary circuits, ablation of the AV node and implantation of a pacemaker are another alternatives.

Introducción

La fibrilación auricular (FA), es el trastorno del ritmo más frecuente en la práctica clínica. Es una taquiarrítma supraventricular con una activación auricular incoordinada y pérdida de la capacidad contráctil auricular. Electricamente, desaparecen las ondas P, que son sustituidas por múltiples ondas de activación, de anchura y recorrido variables, normalmente desorganizadas, incoordinadas y rápidas por toda la aurícula, de 300 a 600 ondas por minuto, denominadas ondas fibrilatorias auriculares, u ondas f. La respuesta ventricular depende del período refractario del nodo AV. Normalmente, sin intervención farmacológica, la respuesta ventricular es muy elevada, taquicárdica e irregular. Esta respuesta rápida reduce el tiempo de llenado ventricular condicionando elevación de la presiones auriculares y venosas, y reducción del gasto cardíaco, desencadenando o agravando insuficiencia cardíaca congestiva y/o isquemia miocárdica.

La falta de contracción auricular, favorece la formación de trombos intraauriculares, que pueden embolizar a territorios arteriales sistémicos. Esto es más frecuente cuando la FA revierte a ritmo sinusal y las aurículas recuperan la capacidad contráctil. En la FA crónica se pueden tardar varias semanas en recuperar la contracción y por tanto demorar la posibilidad de embolización varias semanas tras la reversión a ritmo sinusal. La cardioversión a RS tiene un riesgo de embolismo tan elevado como del 2 %. El hecho de presentar FA aumenta la mortalidad al doble por la posibilidad de desencadenar ictus embólico.

Historia

El diagnóstico clínico de la FA de forma rutinaria, se hizo posible a partir del desarrollo del electrocardiograma por Willhem Einthoven en 1900 siendo realizado el primer registro por Sir Thomas Lewis en el University College Hospital de Londres. Como en tantos otros aspectos de la epidemiología cardiovascular, el grupo de Framingham, bajo la dirección de William Kannell en 1982, mostró la importancia de la FA como el precursor de complicaciones y mortalidad cardíaca y cerebro vascular.

El estudio de sus complicaciones y el mejor tratamiento de las FA reumáticas y no reumáticas ha permitido reducir de forma importante las complicaciones tromboembólicas de la FA y conocer mejor el tratamiento médico, eléctrico o quirúrgico para control de la frecuencia o reversión al ritmo sinusal.

Epidemiología

Aproximadamente el 1 % de la población padece FA, unos 2,5 millones de personas de EE.UU., 4,5 millones de europeos y unos 400.000 en España (1).

La incidencia se incrementa con la edad. Por debajo de 50 años, es muy poco frecuente, no más del 0,5 %, en la década de 50 a 59, y llega casi al 10 % en los mayores de 80 años. Más del 70 % de los casos ocurren en personas de más de 70 años y se estima que a mediados del siglo se duplique el número de pacientes (2). Es una de las causas más importantes de urgencias hospitalarias, y muertes cardiovasculares.

En el estudio Framingham existen varios factores precursores de la FA, como la hipertensión, la IC, y las enfermedades valvulares reumáticas y no reumáticas. Un 30 % de los pacientes se presentan con una fibrilación sin alteración cardíaca estructural, lo que se denomina FA aislada. En los países en desarrollo, la causa más común continúa siendo la enfermedad valvular reumática.

La FA no reumática aumenta el riesgo de ictus cinco veces, y el riesgo de ictus en cualquier FA es de un 5 % por año, el riesgo aumenta con la edad, tensión arterial y la concurrencia de otras enfermedades cardíacas. La presencia de FA aumenta el riesgo de recurrencia del ictus y la mortalidad por ictus a 30 días cuando se compara con enfermos en ritmo sinusal (23 a 8 %).

Fisiopatología

Se han encontrado varios mecanismos para explicar el cómo se desencadena y mantiene la FA:

– La activación en múltiples ondas, sin un punto localizado de origen, con áreas de conducción bloqueadas, con períodos refractarios distintos, que mantienen un estado eléctrico caótico persistente.

– El aumento del automatismo eléctrico en una vena pulmonar en la aurícula izquierda.

– Mecanismos de reentrada perivenosa, con remodelado eléctrico de las aurículas y acortamiento del período refractario que aumenta la duración y estabilidad de la FA.

Por otra parte, fenómenos de inflamación y la fibrosis secundaria juegan un importante papel en la patogenia de la FA.

Clasificación clínica

Clínicamente la FA se puede clasificar de varias formas.

Por su relación o no con una enfermedad subyacente, se puede presentar como:

1. Un trastorno del ritmo primario en ausencia de enfermedad cardíaca estructural identificable.
2. Una arritmia secundaria a una enfermedad sistémica, en ausencia de enfermedad cardíaca estructural identificable.
3. Secundaria a una enfermedad cardíaca, que afecta a las aurículas.

Por la forma de presentación, la FA se clasifica como aguda o crónica. Cuando un paciente ha presentado 2 ó más episodios de FA, se considera recurrente. La FA crónica a su vez se subclasifica en:

– Paroxística: cuya duración es inferior a 7 días, y tiene una finalización espontánea.

– Persistente: Con una duración superior a 7 días y que podría permanecer indefinidamente a menos que se realice cardioversión.

– Permanente: Duración superior a 7 días, en la que no se ha podido o intentado restaurar el ritmo sinusal.

El término FA aislada, describe la FA sin enfermedad cardiopulmonar estructural, con bajo riesgo de tromboembolismo, que se presenta habitualmente en pacientes menores de 60 años.

Esta clasificación ayuda de forma importante a manejar la FA de acuerdo a las guías que derivan de los estudios que marcan las pautas del manejo de esta patología (3).

Clínicamente también son tres las circunstancias que concurren en la FA y que terminan afectando la estabilidad hemodinámica del paciente: la pérdida de la contracción auricular; la irregularidad de la respuesta ventricular; una frecuencia cardíaca inapropiadamente rápida.

Morbilidad y mortalidad

El trastorno más limitante en los pacientes con FA es el ictus tromboembólico. La tasa de ictus isquémico entre los pacientes con FA no reumática es de 5 % por año, que es una incidencia entre 2 a 7 veces superior a los ictus en pacientes sin FA. El riesgo aumenta de forma importante en presencia de otras enfermedades cardiovasculares y con la edad, así se estima una incidencia de 1,5 % en pacientes con FA en edades entre 50-59 años, y del 36,2 % en pacientes entre 80-89 años (4).

La tasa de mortalidad es también aproximadamente el doble que los pacientes que están en RS, y está en relación con la enfermedad cardíaca subyacente.

La FA se presenta como complicación en el 5 al 14 % de los Infartos Agudos de Miocardio (IAM). Las causas de la FA en esta situación pueden deberse a trastornos como: infarto, isquemia o distensión auricular, y también pericarditis. Los pacientes que desarrollan FA aguda durante un IAM tienen un riesgo más alto que los pacientes que presentan una FA crónica y desarrollan un IAM. Los pacientes con IAM y FA aguda, tienden a tener más edad, y más complicaciones cardíacas y sistémicas, presentan peor pronóstico antes y después del alta hospitalaria, y mayor mortalidad.

Causas

Los factores de riesgo para que se desencadene una FA, incluye la edad, el género mujer, la hipertensión de larga evolución, las enfermedades valvulares, la hipertrofia VI, la enfermedad coronaria, con o sin disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes, taba-

quismo y cualquier forma de carditis. Miocardiopatía, enfermedad infiltrativa cardíaca, y enfermedad del nodo sinusal.

Las causas no cardiovasculares de FA incluyen: el Hipotiroidismo, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. El feocromocitoma. La administración de drogas simpático miméticas, alcohol y la electrocución. El tromboembolismo pulmonar, neumonía y el cáncer de pulmón entre las causas respiratorias (5). La FA idiopática, no tiene causas etiológicas conocidas, y la función ventricular izquierda por ECO es normal.

Tromboembolismos

Las complicaciones tromboembólicas son la causa de la mayor morbilidad y mortalidad de la FA, especialmente en personas de edad avanzada. La FA crónica, sin enfermedad valvular, se asocia a alta incidencia de ictus. En el Framingham Heart Study, tras 30 años de seguimiento de más de 5.000 personas, aparecieron 303 casos de FA. La incidencia se ha señalado anteriormente, desde un 0.2 por 1000 para edades entre 30 a 39 años a 39,0 por 1.000 para edades entre 80 a 89 años. La proporción de ictus asociado con la FA fué de un 14,7%. 68 del total de 462 ictus iniciales, aumentando con la edad, desde un 6,7% para edades entre 50 to 59 años a 36,2% para edades de 80 a 89 años. La FA fue un factor significativo de ictus a todas las edades.

La FA presenta esta complicación porque se asocia a un estado protrombótico e hipercoagulable que contribuye a este riesgo. Cuando la FA se asocia a alguno de los factores señalados de riesgo de FA, como edad avanzada, hipertensión, ICC o diabetes, el riesgo de padecer un ictus se incrementa.

También el riesgo es mayor en presencia de enfermedades cardíacas estructurales, como la estenosis mitral, en los que en series antiguas se llegó a señalar que las embolias podían ocurrir entre el 40 y 75% de los pacientes (6).

Desde 1985, se han realizado más de 25 ensayos clínicos sobre prevención del ictus en la FA con anticoagulación, y más de 12.000 pacientes han entrado en estos estudios, comparando principalmente el tratamiento de aspirina frente a placebo, warfarina frente a placebo y warfarina frente a aspirina (7).

En un reciente metaanálisis de tromboprofilaxis de FA, la dosis

ajustada de anticoagulante oral (los trabajos más importantes se han realizado con warfarina) reduce el riesgo de ictus isquémico contra placebo en un 67 % (8). La aspirina frente a placebo en los seis principales estudios, se comprueba que reduce el riesgo de ictus en un 22 %. A pesar de estos resultados, el trombo en la FA es un trombo rojo, que ocurre por estancamiento en un área de baja presión, lo que indica que es más racional emplear ACO que aspirina para la prevención del ictus.

Sin embargo, a pesar de las evidencias de los mejores resultados con ACO, los clínicos siguen teniendo miedo o dudas a la hora de iniciar, continuar, o interrumpir el tratamiento con ACO en pacientes de alto riesgo, que coinciden que son los que tienen también mayor riesgo de embolismo.

El principal temor es la posibilidad de que se produzca una hemorragia, por eso se les ofrece menos ACO a los pacientes con antecedentes de hemorragia, pero también por la necesidad de controles periódicos de la actividad de protrombina, las restricciones en el estilo de vida (sobre todo el consumo de alcohol), la adaptación al fármaco, y el rechazo del paciente. Más del 40 % de los pacientes prefieren no recibir la anticoagulación, y esto debido a la escasa percepción que tienen los pacientes del riesgo y limitaciones de un ictus. Otro de los factores es también la errónea percepción, de médicos y de pacientes de que la aspirina puede ejercer una protección similar a los ACO en pacientes de moderado y alto riesgo con FA no valvular, y todavía recientemente se sigue confirmando la escasa indicación y el subóptimo control de la actividad de protrombina en pacientes con alto riesgo de ictus y tromboembolismo, pero no es menos importante el tiempo de decalaje entre la publicación de resultados clínicamente relevantes y su aplicación en la práctica diaria.

Control de la frecuencia o control del ritmo

Teóricamente el restaurar el RS en una FA mejora la situación hemodinámica, los síntomas y reduce el riesgo de tromboembolismo e ictus. Sin embargo, no siempre es así. Primero porque no siempre se consigue la recuperación del RS, y cuando se consigue, porque en un porcentaje significativo de casos la recurrencia de la FA es muy alta, en algunas series, al año están en FA el 50 % de

los pacientes. A los cinco años, sólo el 25 % permanecen en RS. Además muchas de estas recurrencias ocurren de forma asintomática, con lo que los pacientes, pueden no enterarse del cambio del ritmo y colocarse en riesgo de desarrollar una complicación tromboembólica, al haberse retirado la ACO al pasar al RS. Por esto el manejo de la arritmia continúa siendo un problema.

Durante la FA, muchos de los síntomas derivan del mal control de la frecuencia ventricular media, y del aumento del riesgo de tromboembolismo y muerte. Ante esto la alternativa secundaria es controlar la frecuencia ventricular media por medio del bloqueo farmacológico del nodo AV, la ablación por radiofrecuencia (RF) de la unión AV con implantación de marcapaso junto con la adecuada ACO. Esta pauta de control de la frecuencia es más sencilla, y permite emplear como bloqueantes del nodo AV medicamentos menos tóxicos que los antiarrítmicos para revertir a RS, aunque deben permanecer con ACO. Para aclarar si es mejor pasar a ritmo sinusal o controlar la frecuencia se han realizado algunos estudios importantes (9), como el Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial (10) que sugiere que el control de la frecuencia no es inferior a la estrategia del control del ritmo. No ofrece ventajas sobre la mortalidad, el objetivo primario del estudio, y hay ventajas potenciales, como menos efectos secundarios de las drogas para controlar la frecuencia que la más empleada para controlar el ritmo a largo plazo, la amiodarona. Además, a pesar del paso a ritmo sinusal hubo de continuarse con la anticoagulación al ser pacientes con alto riesgo, debido al hecho de que estos pacientes pueden entrar de nuevo en FA sin que tengan síntomas que permitan detectarlo. Tampoco hubo diferencia en las complicaciones compuestas secundarias: muerte, ictus grave, encefalopatía anóxica, hemorragia y parada cardíaca entre ambos grupos. Además, el brazo con control del ritmo tuvo más hospitalizaciones y más efectos secundarios de las medicaciones empleadas. En el estudio AFFIRM se empleó sólo una estrategia para mantener el RS, el tratamiento con Amiodarona. Por otra parte, estos enfermos precisarán el tratamiento durante décadas, por lo que el uso de la Amiodarona no es la mejor opción a largo plazo, por sus múltiples efectos secundarios.

Datos similares se encontraron en otros estudios más pequeños, además de haberse comprobado que la estrategia de control de la frecuencia es más barata que la del control del ritmo. Las dos es-

trategias de tratamiento, control del ritmo, o control de la frecuencia, se asocian a una mejoría similar en la calidad de vida.

Con todas estas dificultades, en la práctica, se debe tratar de pasar a RS y mantenerlo, a pacientes con FA aislada, que están sintomáticos a pesar de un buen control de la frecuencia ventricular media o que presentan insuficiencia cardíaca, aunque siempre debe individualizarse la indicación (11), así en los pacientes con FA reumática el mantenimiento del RS es superior al control de la frecuencia.

Cardioversión y medicación antiarrítmica

La cardioversión es una primera opción para recuperar el RS sólo en una parte de los pacientes de FA. En primer lugar se consideran pacientes susceptibles de una cardioversión los que presentan FA persistente, no los pacientes con FA paroxística ni FA permanente. Dentro de aquéllos se eligen pacientes sintomáticos, jóvenes, que presentan un episodio FA aislada por primera vez, los casos de FA secundaria a un factor precipitante tratado o corregido, y por último los pacientes con IC y FA.

La cardioversión es inicialmente exitosa en el 75 al 90 % de los casos.

Pero se considera que son pacientes no susceptibles de cardioversión los que tienen contraindicaciones para la anticoagulación, los que presentan trastornos estructurales cardíacos (como aurícula izquierda superior a 55 mm o estenosis mitral) que impiden mantener el RS por mucho tiempo, los que presentan FA de larga duración (normalmente por períodos de más de 12 meses), los que tienen historia de múltiples intentos fallidos de cardioversión, y recaen en FA a pesar del tratamiento antiarrítmico concomitante (12), y por último los que presentan una causa activa de FA aunque sea reversible, como puede ser la tirotoxicosis.

La cardioversión para recuperar el RS puede hacerse mediante desfibrilación eléctrica o con medicamentos antiarrítmicos.

La cardioversión eléctrica se puede realizar mediante: descarga de corriente eléctrica continua sincronizada con el QRS. Estimulación transesofágica o estimulación interna.

La **cardioversión medicamentosa**, mediante drogas antiarrítmicas clase IC y Clase III.

Medicamentos para el manejo de la fibrilación auricular

El empleo de antiarrítmicos en la FA se hace en función de la forma de arritmia que se presenta, aguda o crónica. En general los fármacos antiarrítmicos que son eficaces en mantener el ritmo sinusal tras una cardioversión eléctrica lo son también para realizar una cardioversión farmacológica.

Manejo de la FA aguda

Cuando la FA es aguda se valora siempre la situación hemodinámica y los síntomas que produce, angina o insuficiencia cardíaca. Cuando la situación es comprometida la mejor aproximación es recuperar el ritmo sinusal y esto puede hacerse rápidamente por medio de la cardioversión eléctrica. Pero también puede alcanzarse una rápida respuesta si se controla y reduce rápidamente la frecuencia ventricular, y esto es posible tanto en los pacientes con una FA paroxística, como los que presentan una FA persistente o permanente que se han descontrolado.

Tratamiento antiarrítmico

Sigue siendo frecuente el empleo de **digoxina** para frenar la FA, sin embargo tiene limitaciones, como son el que no es eficaz en presencia de tirotoxicosis, fiebre, durante el postoperatorio o en las formas crónicas no es capaz de reducir la frecuencia en ejercicio. Por eso, en pacientes estables se emplea como primer fármaco bien un betabloqueante o un calcio antagonista no dihidropiridínico. Pero en pacientes con arritmia aguda y compromiso hemodinámico, la droga más empleada en nuestro medio es la **Amiodarona** por vía endovenosa.

En pacientes jóvenes que debutan con una FA muy rápida se debe sospechar la presencia de una vía anómala, por lo que el empleo de drogas que bloqueen el nodo AV, como la **Digoxina**, pueden acelerar la conducción por la vía anómala y aumentar la frecuencia de respuesta ventricular poniendo en peligro la vida del paciente. En este caso la droga endovenosa más apropiada es la **Flecainida**, droga del tipo IC.

Los antiarrítmicos de clase IC se emplean en la cardioversión, cuando esta es de instauración muy reciente, pues pierden eficacia con la duración de la FA. En la FA de corta duración (< 24 h) la tasa de conversión a sinusal está entre el 71 y 93 % mientras que va declinando progresivamente cuando la FA dura más de 10 días. Esta pérdida de eficacia se asocia al remodelado eléctrico y contráctil que tiene lugar en las primeras 12 a 72 h. de la FA (13).

En la FA de reciente aparición se ha comparado el efecto de la Flecainida, y el fármaco de tipo 111, **ibutilide**. No se ha demostrado diferencia en la eficacia para la cardioversión o en los efectos adversos, aunque el coste efectividad sea más favorable a la Flecainida.

Nuevas drogas con acciones antiarrítmicas

Las drogas antiarrítmicas del grupo I han desaparecido prácticamente en el manejo de las arritmias ventriculares y supraventriculares, a raíz del aumento de mortalidad demostrada con estos fármacos en el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Por ello se han abandonado el desarrollo de fármacos que bloqueen los canales del sodio (tipo I), y se han desarrollado nuevos fármacos que bloquean los canales de salida de K durante la repolarización (tipo III) y se han comprobado acciones antiarrítmicas de IECAS, ARA II y estatinas, que comentamos en otro apartado.

Los nuevos antiarrítmicos se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. Nuevos Antiarrítmicos clase III: Dronedrona y Azimilide.
2. Agentes de clase III, con acciones sobre el miocito auricular específico (que bloquean las corrientes ultrarápidas de potasio I_{Kur}).
3. Agentes que no afectan a canales: Sobre la Membrana celular (Ácidos grasos no saturados omega-3), Moduladores de las «Gap junction», y antagonistas de receptores de la 5-HT₄ (piboserod).
4. «Medicaciones no antiarrítmicas» que reducen la incidencia de FA: Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina (IECAS), Bloqueantes de los receptores de Angiotensina II, e inhibidores de lo HMG CoA reductasa.

La **Dronedrona** tiene una estructura similar a la amiodarona, sin los componentes iodados, y no tiene la toxicidad pulmonar o

tiroidea de ésta. Como la amiodarona posee múltiples acciones antiarrítmicas y ha sido probada en dos estudios el EURIDIS (615 pacientes) y el ADONIS (629 pacientes) demostrando que es capaz de reducir de forma significativa la frecuencia cardíaca y la recurrencia de la FA tras la cardioversión.

Tratamiento de mantenimiento de la FA

Cuando ha revertido al ritmo sinusal, el mantenimiento a largo plazo se realiza bien con **betabloqueantes** preferentemente, o con **amiodarona** (14). La amiodarona ha demostrado ser superior a los demás antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal. El estudio canadiense demostró una recurrencia de FA en el 63 % de los pacientes que fueron tratados con **propafenona o sotalol** comparado con el 35 % en los que tomaban amiodarona. El estudio Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial mostró unos resultados similares, la recurrencia del FA era de un 82 % en los que tomaban placebo, un 60 % de los que tomaban sotalol y en un 35 % de los que estaban con Amiodarona.

Los efectos secundarios de las drogas antiarrítmicas, principalmente los de tipo I y III, se relacionan con sus acciones sobre los canales iónicos de sodio o potasio, con alargamiento del QT y el QRS, que pueden desencadenar a su vez arritmias potencialmente letales, incluida la torsión de puntas en un 5 %. Varios factores se asocian a estas complicaciones, como son la hipopotasemia o hipomagnesemia, el QT prolongado, la bradicardia, la ICC, las pausas asociadas con la cardioversión, el uso de otras medicaciones que interfieren con el metabolismo hepático de los antiarrítmicos como la eritromicina. Por eso para evitar estas complicaciones se emplean los betabloqueantes o los bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, principalmente cuando se acaba optando por controlar la frecuencia de respuesta de la FA.

Remodelado, inflamación y fibrosis

La FA conlleva una serie de cambios o remodelados tanto eléctricos como anatómicos que en sí mismos hacen perdurar la situación de FA. El remodelado eléctrico hace que se acorte progresiva-

mente la refractariedad del tejido auricular, las ondas de reentrada en la aurícula se hacen más amplias, con lo que progresivamente se estabiliza y perpetúa la FA. El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) tiene un papel importante en los cambios de ambos tipos de remodelado.

El SRAA a través de diversos mecanismos moleculares con activación de la protein kinasa mitogénica, causa proliferación de fibroblastos e hipertrofia de los miocitos. Con ello se produce una fibrosis o cicatriz auricular, que acorta el período refractario efectivo del miocardio auricular, el sustrato arritmogénico de la aurícula que desarrolla y mantiene la FA. El bloqueo del SRAA reduce la fibrosis miocárdica auricular, mejorando o impidiendo el remodelado estructural de las aurículas en la FA, como primer mecanismo que explique el efecto de estos fármacos. Un segundo mecanismo que impide el remodelado auricular, consiste en la reducción de la presión telediastólica ventricular, y con ella la presión auricular, efecto bien conocido de los IECAS y ARAII.

El tercer mecanismo puede ser el bloqueo de canales de potasio que controlan la repolarización de los miocitos auriculares, como son las corrientes de potasio I_{Kur} , o corrientes ultrarrápidas de potasio específicos del tejido auricular. Su bloqueo alarga el potencial de acción acortado en las fibras auriculares con FA, y las acorta en la situación de ritmo sinusal. Su modulación en la situación de FA mejora el remodelado eléctrico. La prevención del estiramiento auricular que induce el remodelado eléctrico a través de la distinta expresión génica de estos y otros canales iónicos puede contribuir al efecto preventivo de los IECAS en la FA.

Estos mecanismos básicos y el análisis de los resultados de algunos estudios clínicos por medio de Metaanálisis, han confirmado que las drogas que bloquean el SRAA, como los IECAS y los ARA II, previenen, en poblaciones susceptibles, el riesgo de desarrollar FA (15). Globalmente reducen el riesgo de recurrencia de FA en un 18 %, pero en pacientes con insuficiencia cardíaca la reducción es de un 43 %, siendo superior el efecto de los IECAS a los ARA II. Sin embargo, tras la ablación con radiofrecuencia (RF), en la que se produce un proceso de cicatrización y la reversión del remodelado, se ha comprobado que el empleo de IECAS, ARAII, y estatinas no mejora el pronóstico de la recurrencia de la FA.

La inflamación juega un papel importante en la etiopatogenia de la FA. La FA se asocia a enfermedades cardiovasculares que presen-

tan inflamación como la pericarditis y la miocarditis. Se ha comprobado también la relación entre niveles elevados de PCR y la presencia de FA, el riesgo a presentarla en el futuro o de recurrencia. El análisis de resultados de estudios con estatinas, ha comprobado la efectividad de estas para prevenir el desarrollo de FA, tras situaciones como la cardioversión eléctrica, cirugía cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria, o con disfunción ventricular izquierda (16).

Por tanto, las estatinas con su potencial antiinflamatorio y los IECAS y ARAII con su mecanismo bloqueante y reductor de la fibrosis miocárdica juegan un papel relevante en el tratamiento, prevención de recurrencias y nueva aparición de FA.

Tratamiento eléctrico para el manejo de la fibrilación auricular

Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica es la técnica o tratamiento de elección para un paciente con FA persistente, de más de 24 horas, donde se muestra más efectiva que el tratamiento antiarrítmico con las drogas señaladas.

La técnica ha cambiado poco con los años. Históricamente la cardioversión fue descrita por Zoll en el contexto de la fibrilación ventricular. Posteriormente Bernard Lown empleó por primera vez esta técnica en pacientes con FA o taquicardia ventricular (17). Prácticamente la técnica por él empleada es la que continuamos usando.

Las complicaciones de la técnica se relacionan con la anestesia general que se induce, con la posibilidad de que se induzca una arritmia ventricular si no se ha sincronizado la descarga con el QRS (con la R), tromboembolismos por anticoagulación inadecuada, y quemaduras de piel por las palas.

La cardioversión eléctrica es efectiva porque permite una repolarización uniforme de todas las fibras miocárdicas auriculares, restaurando posteriormente una conducción ordenada. Tras un período de asistolia inicial, el nodo sinoatrial reasume el papel de marcapaso cardíaco rápidamente, permitiendo sincronizar de nuevo la actividad eléctrica auricular, restaurando el ritmo sinusal. La

restauración será más efectiva cuando no exista daño estructural en el corazón, dependiente de la duración de la FA, el tamaño de la onda f (ECG) y de la aurícula en el ECO y de la existencia de enfermedad valvular mitral (18).

Energía de la descarga inicial

Normalmente se individualiza la descarga inicial para evitar una descarga importante pero también para evitar repetirlas, con lo que la energía total se trata de que sea la menor posible, una descarga excesiva puede dañar el miocardio. Se escalan desde 200 a 360 J, en corriente monofásica, siendo más efectiva en 360 J. El inicio con 200 J puede ser una intensidad muy baja y a la larga recibe una mayor descarga acumulada.

Cardioversión interna. Desfibriladores auriculares

La cardioversión interna (a través de catéter) con técnicas de descargas a través de dos electrodos, uno en aurícula derecha y otro en seno coronario o arteria pulmonar han sido eficientes, con descargas de menos de 5 Julios, tanto en FA de corta como de larga duración y con una eficacia superior a la cardioversión externa (19). Esto dió lugar al desarrollo de desfibriladores auriculares implantables, que han visto frenado su empleo al desarrollarse las eficaces técnicas de ablación auricular.

Tratamientos no farmacológicos de la FA

Los pacientes que a pesar del tratamiento medicamentoso o la cardioversión fallida, permanecen asintomáticos son tributarios de un tratamiento no farmacológico. Debería proponerse un tratamiento en el laboratorio de electrofisiología o en cirugía a pacientes con FA en los que el tratamiento farmacológico ha fracasado; con FA aislada y los que presentan un síndrome de Wolf-Parkinson-White asociado.

Hay varias técnicas electrofisiológicas para tratamiento por ablación con RF, como el aislamiento de venas pulmonares o la modi-

ficación de la conducción atrioventricular, y también tratamientos quirúrgicos como la técnica de Maze.

El aislamiento de las venas pulmonares (VP) es efectiva para curar muchos de los pacientes con FA paroxística, pero también se ha conseguido revertir con esta técnica casos de FA persistente y mantener el RS en el 95% de los pacientes (20).

Técnicas quirúrgicas

La resolución de la FA por medio de estas técnicas, ha permitido realizarlas también **quirúrgicamente**, principalmente en pacientes que van a ser intervenidos de otras patologías, valvulares o comunicaciones interauriculares. Se practica el aislamiento de las venas pulmonares o trazado lesiones lineales en la aurícula izquierda, de forma rápida y precisa, aplicando RF, microondas, ultrasonidos, crioterapia y laser, añadiendo no más de 15 a 20 minutos al procedimiento quirúrgico y consiguiendo el ritmo sinusal en el 80 % de los casos. Complementariamente para reducir el riesgo posterior de embolismo, se realiza la excisión o exclusión de la orejuela izquierda.

Esta técnica ha desplazado el tratamiento quirúrgico con incisiones del denominado procedimiento Maze o laberinto, desarrollado por el Dr. James Cox por el que el impulso del nodo sinusal es conducido hacia el nodo AV, aislando las venas pulmonares y otros elementos por los que se puede producir las reentradas. Se restaura el ritmo sinusal, de forma muy efectiva 80 a 100 % de los casos (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. LLOYD-JONES, D.M.; WANG, T.J.; LEIP, E.P. *et al.*: «Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study». *Circulation* 2004; 110: 1042-6.
2. GO, A.S.; HYLEK, E.M.; PHILLIPS, K.A., *et al.*: «Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study». *JAMA* 2001; 285: 2370 -5.
3. CAMM, J.: «Medical Management of Atrial Fibrillation: State of the Art». *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17 (Suppl. 2): S2-S6.
4. WOLF, P.A.; ABBOTT, R.D.; KANNEL, W.B.: «Atrial fibrillation. A major contributor to stroke in the elderly». *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.

5. LEONARDI, M.; BISSETT, J.: «Prevention of atrial fibrillation». *Current Opinion in Cardiol* 2005; 20: 417- 23.
6. BERRAZUETA, J.R.; JUFFE, A.; ARTAZA, M. *et al.*: «Estudio evolutivo de la estenosis mitral con corrección quirúrgica». *Rev Esp Cardiol* 1974; 27: 53-62.
7. PETERSEN, P.; KASTRUP, J.; HELWEG-LARSEN, S.; BOYSEN, G.; GODTFREDSSEN, J.: «Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation».
8. LAMASSA, M.; DI CARLO, A.A.; PRACUCCI, G., *et al.*: «Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project)». *Stroke* 2001; 32: 392-8.
9. LIP, G.Y.H.; EDWARDS, S.J.: «Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis». *Thromb Res* 2005; doi: 10.1016/j.thromres.2005.08.007.
10. WYSE, D.G.; WALDO, A.L.; DIMARCO, J.P. *et al.*: «The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation». *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
11. CAMM, A.J.; SAVELIEVA, I.; LIP, G.Y.H.: «On behalf of the Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. Rate control in the medical management of atrial fibrillation». *Heart*. 2007; 93: 35-38.
12. BORIANI, G.; DIEMBERGER, I.; BIFFI, M. *et al.*: «Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome». *Int J Clin Pract* 2007; 61: 748-56.
13. SCHOTTEN, U.; DUYSCHAEVER, M.; Ausma, J.; Eijsbouts, S.; Neuberger, H.R.; Alessie, M.: «Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand». *Circulation* 2003; 107: 1433-1439.
14. ZIMETBAUM, P.: «Amiodarone for Atrial Fibrillation». *N Engl J Med* 2007; 356: 935-941.
15. MADRID, A.H.; PENG, J.; ZAMORA, J., *et al.*: «The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials». *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1405-10.
16. HANNA, I.R.; HEEKE, S.; SUSH, H., *et al.*: «Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction». *Heart Rhythm* 2006; 3: 881-6.
17. LOWN, S.; PERLROTH, M.G.; KAIDBEY, S., *et al.*: «“Cardioversion” of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients». *N Engl J Med* 1963; 269: 325-331.
18. GALL, N.P.; MURGATROYD, F.D.: «Electrical Cardioversion for AF-The State of the Art». *PACE*, 2007; 30: 554-67.
19. NATHAN, A.W.; SEXTON, R.S.; SPURRELL, R.A.J., *et al.*: «Internal transvenous lowenergy cardioversion for the treatment of cardiac arrhythmias». *Sr Heart J* 1984; 52: 377-384.

20. HAISSAGUERRE, M.; HOCINI, M.; SANDERS, P., *et al.*: «Catheter Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Outcome and Mechanisms of Subsequent Arrhythmias». *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 1138-1147.
21. AD, N.; COX, J.L.: «The Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: A minimally invasive approach». *J Card Surg* 2004; 19: 196-200).

XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 22 DE MAYO DE 2007

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

CURAS BALNEARIAS Y ESTADOS DE SALUD
SPA TREATMENT AND HEALTH STATUS

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

**MODULACIÓN POR EL ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO
(GABA) DEL SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES
RÁPIDOS (REM)**

***MODULATION BY THE GABA OF THE VENTRO-
ORAL-PONTINE RETICULAR REM SLEEP-INDUCING
NEURONS***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

CURAS BALNEARIAS Y ESTADOS DE SALUD

SPA TREATMENT AND HEALTH STATUS

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

Resumen

Las curas balnearias, en su complejidad, constituyen un medio terapéutico activo sobre el estado somático y psíquico del paciente en cura, dada su comprobada utilidad para proteger y restaurar la salud y el estado somático y psíquico de los agüistas. En este sentido, las curas balnearias actúan sobre el sujeto en cura, en su cuerpo y en su mente, constituyendo un valioso complemento de las prácticas médicas habituales, a todas las edades y circunstancias. Pese al corto período de aplicación de estas cuas (2 a 4 semanas), se suelen obtener mejorías considerables cuando la indicación y modalidad de cura son las adecuadas, siendo destacables los favorables resultados que se pueden alcanzar en personas de avanzada edad, estados depresivos y otros muchos padecimientos.

Abstract

Spa treatment, in its global complexity, is an active therapeutic way of treatment, capable to have an influence on the somatic and psychological status of the patient, seen its proven utility for protecting and restoring health. Spa treatment acts on the patient, in his body and mind, being a valuable complement of usual medical practices, at any age and circumstances. In spite of the short period of application (2 to 4 weeks), a considerable wellness is obtained when the indication and way of treatment are adequate, valuing the good results that can be reached in people of advanced age, depressive status and some other illnesses.

Las curas balnearias constituyen un proceder terapéutico complejo, siendo factores esenciales las aguas minero-medicinales, las técnicas crenoterápicas y, por otra parte, el estado somático y psíquico del paciente en cura.

Como principio básico, se puede admitir que la salud supone bienestar físico, mental y social y no, solamente, ausencia de enfermedad. En general, cuantos medios pueden ser útiles para alcanzar un suficiente grado de salud, son estimables; pero la salud es un estado dinámico y cambiante, siendo admisibles los considerados grados de salud, así como el hecho de que es posible salud sin bienestar, en tanto que el bienestar requiere salud.

En 1946, la O.M.S. declaró solemnemente que la salud era «el estado de completo bienestar físico, mental y social y no, solamente, ausencia de enfermedad», siendo fin deseable el que la población alcance el más alto nivel de salud posible, admitiéndose que tal fin es de la mayor importancia social.

Atendiendo conceptos ecológicos, se admite que la salud es resultante del perfecto ajuste de los seres humanos con el ambiente y la enfermedad la consecuencia de su desajuste. La vida humana, en estado de buena salud, es un valor económico de primera magnitud. La salud es un gran valor y debe ser atendida primordialmente.

La salud supone bienestar físico, psíquico y social y, en este sentido, las llamadas «curas termales» o «curas balnearias» constituyen un importante medio para proteger o restaurar la salud y las adecuadas curas balnearias constituyen un medio de extraordinario valor, dado que permiten fortalecer el organismo y mejorar los padecimientos, haciendo renacer fuerzas regeneradoras en sujetos de edades avanzadas.

Las curas balnearias, adecuadamente prescritas y aplicadas, pueden comportarse como preventivas y hasta como curativas y rehabilitadoras. Así lo acreditan siglos de utilización que evidencian mejorías apreciables en múltiples estados patológicos y marcadas recuperaciones funcionales, ayudando a personas discapacitadas por distintos padecimientos a recuperar su actividad vital.

Las aguas mineromedicinales constituyen una donación maravillosa de la Providencia, que facilita y favorece el fortalecimiento de la salud a todas las edades y, de manera especial, en la vejez.

La Profesora San Martín Bacaicoa, hace algún tiempo, destacó el interés de las curas balnearias y su importancia en el tratamien-

to de determinados procesos y padecimientos en la terapéutica actual, haciendo referencia a los múltiples fundamentos existentes acerca de su eficacia terapéutica en determinados estados patológicos en los que encuentra indicación este proceder terapéutico, si bien sea conveniente, y en muchos casos preciso, reconocer que en la eficacia de las terapéuticas farmacológicas y quirúrgicas actuales encuentra excelente solución un muy elevado número de padecimientos. Esta situación actual ha supuesto una cierta pérdida de trascendencia a determinadas curas balnearias, toda vez que los descubrimientos en el campo de la Farmacología y el progreso de las técnicas quirúrgicas ha resuelto problemas terapéuticos que, hace un cierto tiempo, no tenían realmente una solución eficaz.

Las curas balnearias, actualmente, mantienen las indicaciones consolidadas por el uso repetido a lo largo de muchos años, si bien hayan perdido parte de su utilización en padecimientos tributarios de otros procederes de mayor o más favorable eficacia; pero, como destacaba el Prof. Wannennwetsh, las curas hidrotermales nunca han ofrecido tan ventajosas posibilidades como actualmente y así lo acredita el que haya sido reconocida la utilidad y eficacia del termalismo por la Organización Mundial de la Salud, que ha establecido la relación oficial con la Federación Internacional de Termalismo y Climatismo, clara evidencia del interés que actualmente despiertan las curas balnearias y las aguas minero-medicinales, en toda su complejidad y a todas las edades. A este respecto, podemos destacar que el Prof. Pratzel, hace ya tiempo, destacó la posibilidad de mejorar el estado físico y mental de los pacientes, con las adecuadas curas balnearias y los acondicionamientos de estos centros de salud. En estas organizaciones es destacable la prudente ordenación de las actividades de los sujetos en cura, de sus respectivos sistemas locomotores, de su nutrición, de sus diversas funciones orgánicas y hasta de su mente, estado emocional y equilibrio espiritual. Todo ello, mediante adecuadas pautas y controlados ejercicios.

El Prof. Pratzel, Presidente de la I.S.M.H., destacó las diferencias existentes entre los balnearios europeos y americanos, pues en tanto en aquéllos se dedica la mayor atención al tratamiento médico de los pacientes, en los EE.UU. el fin primordial es atender y mantener la salud, para elevar el bienestar de los sujetos en cura. El citado profesor defendía que los balnearios y centros de salud tienen tareas médicas encaminadas a prevenir y rehabilitar, dispo-

niendo de estructuras de educación sanitaria de posible utilización general, tanto por pacientes como por turistas, dado que su fin último es fomentar el estado de salud, sin someterse a controles de la clase médica. La buena forma mental, física y fisiológica, se debe tratar de alcanzar por todos los posibles medios.

Son también importantes en el mantenimiento de la salud de todas las personas la alimentación prudente y adecuada, la práctica de ejercicios físicos comedidos y ordenados, así como la de actividades bien toleradas y de tantos otros procederes, que puedan contribuir a conservar el estado de salud de los sujetos. Es generalmente admitido y ha sido destacado por Tabacchi, Cornell y Hart-sough, que tal comportamiento es básico para el mantenimiento de la normalidad fisiológica, en todas las posibles situaciones y circunstancias. Además, tal proceder, aún considerado como complementario, es siempre muy importante, trascendente y sin riesgo alguno para el sujeto que lo practica, ofreciendo, además, la ventaja de estimular y hacer más responsable de su propia salud a la persona que lo ejecuta.

Los datos estadísticos proporcionados por la OCED (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico), acreditan que los EE.UU. gastan más del doble en salud *per capita* que el promedio de los restantes países y parece ser que tal actitud produce efectos positivos en cuanto a la salud de los sujetos sometidos a tales normas.

En general, se admite que el mantener el estado de salud y luchar frente a la enfermedad o deficiencia de salud es norma capital y trascendente, debiendo ser fomentado por la sociedad en general y, muy especialmente, por las instituciones sanitarias, siendo destacable, a este respecto, que los establecimientos balnearios, bien dirigidos y controlados, constituyen un medio importante para lo que se denomina «curarse en salud».

Las curas balnearias, en toda su complejidad, se considera que obran como agente higiénico, químico, farmacológico, físico-mecánico y sanitario en muy amplio sentido, actuando favorablemente sobre los organismos sometidos a su acción, sanos o enfermos.

Ahora bien, las curas balnearias, en su complejidad, pueden actuar de forma distinta según sean las características del sujeto en cura, por lo que, en todos los casos, la cura balnearia debe hacerse siempre de la forma más adecuada y conveniente para el estado del sujeto que a su acción se somete. Por consiguiente, una cura bal-

nearia debe hacerse, en todos los casos, previo el suficiente estudio del sujeto que la va a utilizar y de las instalaciones sanitarias del centro, ya que tales condicionamientos son los necesarios para que la cura balnearia pueda ser realmente eficaz.

A este respecto, es de recordar que en la Medicina antigua el binomio «mente-cuerpo» tenía enorme significación y, así, se consideraba que la impaciencia e irratibilidad era desfavorable para la función cardíaca y, por el contrario, la serenidad y el equilibrio mental mejoraban la actividad cardio-vascular y, en general, las personas sometidas a las convenientes atenciones médicas y sociales toleran mejor los que puedan ser sus padecimientos. Por otra parte, el prudente ejercicio físico es una práctica favorable y ventajosa para conservar o mejorar el estado de salud, así como las dietas adecuadas, siempre saludables. La denominada «Pirámide Mediterránea», Trust de Intercambio y Conservación («Conservation and Exchange Trust»), recomendaba aumentar la ingestión de cereales, legumbres, frutas y vegetales, para reducir la ingestión de grasa, azúcares y calorías, haciendo más saludable el régimen habitual.

Tabacchi, Cornell y Hartsough han destacado que son muchas las fórmulas propuestas para el más conveniente tratamiento de la globalidad «mente-cuerpo», figurando entre ellas: retroalimentación, terapia cognitiva, terapia de comportamiento, ordenación del estrés, oración, psicoterapia, etc., que, debida y convenientemente utilizados, pueden reportar ventajas salutíferas extraordinarias.

Todas estas prácticas son utilizables en las curas balnearias, si bien en estas curas sea básica la utilización de las aguas minero-medicinales y las prácticas crenoterápicas. Las curas balnearias son, por tanto, de enorme posible complejidad, dentro de su aparente sencillez; pero el hecho es que constituyen un remedio valioso en muchos cuadros patológicos resistentes a otros tratamientos, en procesos crónicos de aparato respiratorio, circulatorio, piel, aparato locomotor, por lo que las curas balnearias han sido propuestas como tratamiento complementario en la Medicina tradicional y, entre otros, Tabacchi y Hartsough han destacado el interés actual de las curas balnearias en el tratamiento complementario de las prácticas médicas tradicionales, con escaso riesgo para el paciente que, además, se hace responsable de su propia salud.

Es admisible el hecho de que el éxito de una cura balnearia es resultante de múltiples factores que se interrelacionan y complementan convenientemente. El agua mineromedicinal y las técnicas cre-

noterápicas correspondientes son los factores básicos de las curas balnearias, aunque también sean influyentes en el resultado global de la cura, las características climáticas del lugar y sus alrededores, las normativas dietéticas implantadas con arreglo a las peculiares características de los agüistas, la práctica de ejercicios físicos adecuados y convenientes, etc., y este conjunto de normas aplicadas en todos los «curistas» y de manera especial en los pacientes de ya avanzada edad, aunque manifiesten una suficiencia salutífera destacable, ya que, como destacaba el Prof. Velázquez, «el número de años no es suficiente para poder fijar estados biológicos», acentuándose cada vez más el criterio lógico: «tiene más valor la vitalidad que acompaña a los años, que los mismos años».

En las curas balnearias en los pacientes de ya avanzada edad, es destacable la influencia del ambiente, siendo un hecho que la serenidad ambiental de los establecimientos balnearios, siempre destacable, favorece la implantación de un ritmo de vida sereno, tanto en lo físico como en lo psíquico, haciendo la vida más grata y ajustada a las circunstancias personales de los sujetos en cura, tanto de las que realmente padece como de las que cree padecer.

Es también importante considerar que en los balnearios es trascendente que la relación entre pacientes y personal sanitario del centro sea favorable y, en especial, la de médico-paciente, que se inicia ya en la primera entrevista, pero que se debe mantener durante todo el tiempo de cura y que se puede acrecentar si determinadas técnicas crenoterápicas son aplicadas por el propio médico o por él dirigidas, que de este modo intensifica notablemente la relación con el paciente y facilita considerablemente el poder apreciar la respuesta a la práctica terapéutica implantada, además de facilitar la acción psicoterápica y dar mayor efectividad a la cura prescrita en beneficio de una acción global que, además, se puede facilitar si el paciente en cura se integra en grupos convencionales de agüistas que, actuando armónicamente, potencian la eficacia de la cura.

Tales precedentes evidencian la complejidad de la cura balnearia, en la que la acción básica es la ejercida por las aguas minero-medicinales y técnicas crenoterápicas, pero en las que son también actuantes las circunstancias ambientales, la ordenación de la actividad física y del reposo, las relaciones sociales, las prácticas psicoterápicas, etc., etc.

Se puede argumentar que, de ordinario, el tiempo de cura, tres

a cuatro semanas, es demasiado corto para lograr mejorías apreciables en el tratamiento de procesos crónicos de larga evolución; pero es un hecho comprobado por muchos años de práctica que se pueden lograr alivios o mejorías francamente apreciables y no sólo en el estado patológico de los pacientes, sino también en lo que pueda ser el comportamiento social ulterior de los sujetos sometidos a cura balnearia.

No obstante, es un hecho indiscutible que las curas balnearias y las aguas minero-medicinales no sirven para todo, ni todos los enfermos pueden beneficiarse de una cura balnearia por prudente y comedido que sea el proceder implantado. Las curas balnearias son ineficaces en los casos incurables y aunque las normas terapéuticas implantadas en las mismas sean esencialmente higiénicas, dinámicas, mecánicas y farmacológicas, sus indicaciones son concretas y no se deben ampliar desmedidamente y, todavía menos, generalizarlas.

Las curas balnearias tienen sus indicaciones y contraindicaciones como, en general, todo proceder terapéutico. Su utilización debe ser la adecuada al padecimiento del sujeto a tratar y a su situación actual, teniendo siempre en cuenta que los procesos activos y las fases de agudización de los padecimientos contraindican, en general, la utilización del remedio crenoterápico.

Las curas balnearias encuentran su principal indicación en el tratamiento de procesos crónicos, si bien sea también cierto que cuanto más precozmente se establezca un tratamiento adecuado, tanto mejor será el resultado obtenido, toda vez que se puede evitar el que se llegue a establecer lesiones orgánicas irreparables.

Las afecciones crónicas de aparato locomotor constituyen indicación destacada de las curas balnearias, siendo también importantes las afecciones crónicas de aparato respiratorio, digestivo, piel, ginecológicas, etc. Esto es, afecciones orgánicas en estado crónico, siendo también importante la indicación de las curas balnearias adecuadas con aguas débilmente mineralizadas, en las litiasis urinarias. En las secuelas de afecciones ginecológicas, las curas balnearias constituyen un buen complemento de los tratamientos médicos habituales y algo semejante puede admitirse en cuanto al tratamiento de trastornos metabólicos y endocrinos.

Las curas balnearias encuentran importante indicación en determinados padecimientos de las edades avanzadas, en los que por el envejecimiento y la polipatología, relativamente frecuentes a esas

edades, se hacen tributarios de estas curas en particular en los establecimientos balnearios especializados en Geriatria que, por su adecuada preparaci3n e instalaciones, se hacen equiparables a las colonias de jubilados o «retirement village» de los norteamericanos.

En las personas de edad avanzada es frecuente la pluripatologí3a, la peculiaridad de la sintomatologí3a de sus padecimientos y la tendencia a la cronicidad de los mismos, pudiendo hacerse difícil diferenciar lo propio de la enfermedad y lo que pueda ser determinado por el envejecimiento. En las personas de avanzada edad es frecuente la homeostasia, la disminuci3n de la capacidad inmunitaria y de los mecanismos de defensa, padeciendo, con mayor frecuencia, trastornos yatrogénicos.

Los cambios que puede determinar el envejecimiento son muy variables y pueden ser muy diferentes los producidos en los distintos individuos, aunque sean de la misma edad, dado que son muchos y muy variables los factores que pueden influir sobre los distintos sujetos así como sus capacidades de respuesta, siendo un hecho sobradamente comprobado el de que las alteraciones determinadas en el organismo por el paso del tiempo son de marcado cariz personal, lo que confiere peculiaridades muy diversas a las características del envejecimiento en los distintos sujetos.

En general, se admite que la edad conlleva cambios diferentes y de muy distinta intensidad en los tejidos orgánicos, si bien se manifiesten fundamentalmente por el reemplazo de las células nobles de los diferentes tejidos por tejido conjuntivo y así, en el cerebro, las neuronas son sustituidas de modo progresivo por neuroglia, y cambios semejantes se producen en hígado, riñ3n, etc., lo que condiciona cambios funcionales importantes y, aunque se produzcan con notable lentitud, son siempre alterantes.

Es también destacable, en las edades avanzadas, la deshidrataci3n general orgánica, determinante de endurecimiento y densificaci3n de las estructuras tisulares, manifestándose ostensiblemente en la piel, pero también en los restantes tejidos orgánicos. Manifestaciones ostensibles del envejecimiento son el encanecimiento y la caída del cabello, la descalcificaci3n ósea, la disminuci3n de elasticidad vascular y de la capacidad sensorial, entre otras alteraciones.

La edad avanzada es determinante de cambios ostensibles en la sintomatologí3a de los posibles estados patológicos y también de múltiples trastornos psicológicos, ocupando lugar destacable la denominada enfermedad de Alzheimer, entre las demencias preseniles

o degenerativas, siendo destacables los trastornos de la memoria y de la atención.

Afortunadamente, estas diferentes alteraciones no se manifiestan sistemáticamente ni con igual intensidad en todas las personas, puesto que son muchas las que conservan extraordinarias capacidades a pesar de tener edades avanzadas; pero si tal hecho es evidéntísimo, lo más frecuente es que la considerada «tercera edad» implique el denominado «cansancio de la vida» que, como destaca el Prof. Enrique Rojas, «es algo inconcreto, abstracto, amplio, difuso, desdibujado y sin referencia clara y precisa», pero alterante y hasta incapacitante.

En este mismo sentido, el Prof. Alonso-Fernández estima que es posible considerar que en personas sometidas a trabajos extraordinarios o alterantes, de excesivo riesgo o responsabilidad y hasta en los casos de intenso cansancio físico o emocional, el peligro se acentúa y acrecienta considerablemente en las personas de avanzada edad y, muy especialmente, si su situación es de marginación social.

No precisamos insistir, por ser un hecho bien conocido, que todas las alteraciones a que hemos hecho referencia pueden producirse en todas las personas y a todas las edades; pero son más frecuentes en las de edades ya avanzadas y, muy especialmente, si están sometidas a problemas familiares, sociales o económicos, en cuyas situaciones son más frecuentes las alteraciones y trastornos del estado psicológico y sanitario, pudiéndose hacer ostensible sus manifestaciones a muy diversos niveles orgánicos y con muy variables intensidades, en el estado general y conducta social.

La práctica ordinaria evidencia que son muchas las situaciones psicosociales y emocionales que influyen en las personas de ya cierta edad, activando cambios ostensibles en sus comportamientos. En ellos se evidencia insuficiencia en los mecanismos de adaptación, lo que puede manifestarse en forma de muy variados trastornos neuróticos y psicóticos, así como en insuficiencia de los mecanismos defensivos orgánicos, que pueden llegar a inducir alteraciones emocionales diversas y una muy variada y, a veces, compleja sintomatología.

Toda esta peculiar situación se considera característica fundamental en la personalidad psicosomática que, con frecuencia, suele estar encubierta por una aparente normalidad psíquica, como destacaba recientemente González de Ribera, siendo frecuente en estos

pacientes la evolución a estados depresivos y verdadero enfermar psíquico.

Las personas con afecciones psicósomáticas se someten con frecuencia a curas balnearias, siendo en estos pacientes de la mayor importancia la relación directa con el médico del balneario y que se tenga siempre en cuenta la variabilidad, reversibilidad y peculiaridades del carácter de estos sujetos, en los que se hace precisa la más meticulosa anamnesis, exploración física y cuantos datos de exploración y laboratorio sean asequibles, además de la dedicación especial a estos enfermos en cuanto a lo que puedan referir o se pueda advertir en ellos, en su proceder y situación actual.

Además de cuanto precede en relación con la utilización de las curas balnearias en determinados estados patológicos, podemos destacar que, en general, estas curas sólo son realmente eficaces en pacientes con pequeños o incipientes perturbaciones psicógenas. En los casos graves o en los grandes síndromes psiquiátricos, las curas balnearias carecen de justificación y, concretamente, el neuropsiquiatra berlinés Schultz destacaba que nada o muy poco se puede esperar de las curas balnearias en obsesiones, manías, perversiones, deformaciones esquizoides, neurosis congénitas, etc., si bien puedan ser favorables en cuadros funcionales menores, desórdenes emocionales depresivos, estados de ansiedad, agitación, desasosiego, etc. Esto es: en estados infraneuróticos, neurosis con escasa afectación psíquica, personalidades psicopáticas, inestabilidad psicomotora, etc.

Con todo, es un hecho bien comprobado el que en la clientela balnearia figuran, con frecuencia, pacientes de ya elevada edad y, si bien los trastornos que aquejan pueden ser muy diversos, se pueden considerar predominantes los respiratorios, digestivos, de aparato locomotor, etc.; pero, en la globalidad de los pacientes, es considerable el número de los de ya elevada edad, en los que, como destaca el Prof. Alonso-Fernández, es notable la influencia de su mundo íntimo y personal (familiar, laboral y social) sobre el normal, de la vida social ordinaria.

En las personas de ya avanzada edad, la depresión tiene, en líneas generales, la misma estructura tetradimensional que en otras edades, pero son más relevantes los trastornos objetivos del comportamiento y las molestias corporales subjetivas, además de posibles formas atípicas, siendo en estos pacientes importante campo de referencia para un buen diagnóstico el considerar su comportamiento y conducta social.

Ahora bien, la consideración de la edad no es factor decisivo para poder juzgar del estado sanitario de una persona, dado que como es generalmente admitido hay viejos que parecen jóvenes y jóvenes que parecen viejos. El Prof. Velázquez destacaba que el número de años no permite establecer o considerar estados biológicos, teniendo mucho más valor la vitalidad que acompaña a los años que los mismos años. A este respecto, es también destacable que se admite en la práctica geriátrica que cuando en un paciente de avanzada edad el diagnóstico es de menos de tres entidades patológicas, algo se ha pasado por alto. Precisamente esta polipatología y su compleja terapéutica prestan gran valor a las curas balnearias, sin que esto suponga que la edad avanzada sea indicación neta de estas curas, pero es un hecho que los establecimientos balnearios, debidamente equipados, puedan ser excelentes «colonias de retiro» («retirement village») de los norteamericanos, en los que la atención médica es siempre factor trascendente, aunque también sea destacable que los tratamientos crenoterápicos adecuados, la integración en grupos debida y prudentemente seleccionados y otras diversas atenciones, pueden ser muy favorables, para alcanzar resultados beneficiosos. En estas curas los pacientes deben ser adecuadamente atendidos, pero nunca agobiados y mucho menos «aburridos», debiendo ser atendida la libertad individual de los bañistas y hasta las que puedan ser sus aficiones.

Se ha destacado la extraordinaria importancia de la anamnesis en estos pacientes con cuadros depresivos y el Prof. Marañón resaltaba el valor de «la silla» en la exploración de estos pacientes, considerándolo medio importante para llegar a conocer la situación psíquica real de los mismos y poder obrar en consecuencia, dándoles confianza en la utilidad de la cura emprendida, sin llegar a que el paciente de avanzada edad pudiera concebir falsas esperanzas de curación, aunque sean alcanzables mejorías significativas en sus padecimientos, estado de salud y bienestar.

En las personas de avanzada edad, como en todo ser humano, es importante el mantener un buen estado de salud y normalidad psíquica, toda vez que soma y psiquis constituyen una real unidad funcional. En la persona humana se integran los fenómenos biológicos, psíquicos y sociales, y, en la práctica médica, es muy importante la que se considera «medicina psicosomática», en la que se implica: diagnóstico, prevención y terapéutica, dado que en todo paciente es preciso el atender a cuantas circunstancias puedan in-

fluir en su padecimiento, puesto que todo ser humano es un ente global como tal debe ser considerado y atendido.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBASANZ, J. L.: «Curas balnearias en Geriátría», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. VIII, n.º 3, 157, 1993.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *La depresión y su diagnóstico*. Labor, S.A., 1988.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Psiquiatría en la clínica, en la sociedad y en la cultura*. Anthropos, 195, 2002.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Claves de la depresión*. Ars Vivendi, 2001.
- AMELUNG, W., y HILDEBRANT, G.: *Balneologie und medizinische klimatologie*. Springer-Verlag, Berlín, 1985.
- ARÉVALO, J. M. y ABECIA, L. C.: «Integración de la Balneoterapia en la salud pública», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* XI, 3, 119, 1996.
- ARMIJO, M.: «Curas balnearias e identidad biopsicológica». *An. R. Ac. Nac. Med.*, t. C, 333, 1983.
- ARMIJO, M.: «La relación médico-enfermo en las curas balnearias», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, IV, 1, 9, 1989.
- ARMIJO, M.: «Cansancio de la vida en el envejecimiento y curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, IX, 2, 69, 1994.
- ARMIJO, M.: «Curas balnearias, asistencia sanitaria y salud pública», *An. R. Ac. Nac. Med.*, t. CXVII, 283, 2000.
- ARMIJO, M.: «Consideraciones en torno a las curas balnearias», *An. R. Ac. Nac. Med.*, t. CXXI, 391, 2004.
- ARMIJO, M. y SAN MARTÍN, J. y cols.: *Curas balnearias y climáticas. Talasoterapia y Helioterapia*. Ed. Complutense, Madrid, 1994.
- BERT, J. M.; BENSANÇON, F. y cols.: *Thérapeutique thermale et climatique*, Masson Ed., París, 1972.
- BOULANGE, M.: *Les vertus des cures thermales*. Ed. Espaces 34, Montpellier, 1997.
- BOURLIÈRE, F.: «Viellissement, viellieuse et maladies associées», en *Gerontologie, Biologie et Clinique*. Flammarion, París, 1971.
- CICCONE, C.D.: «Basic pharmacokinetics and the potential effect of physical therapy interventions on pharmacokinetic variables», *Phys. Ther.* 343-351, May 1995.
- DUBOIS, J.C.: «Le rapport medecin-malade en station hydroclimatique psychiatrique», *Presse Therm. Clim.* 111, 56, 1971.
- DUNN, C.; SLEEP, J.; COLLET, D.: «Sensing and improvement: An experimental study», *J. Adv. Nurs.*, 1995.
- FERNÁNDEZ-CRUZ, A.: *El Libro de la Salud*. Ed. DANAE, Barcelona, 1977.
- FRÍAS FERNÁNDEZ, J.A.: «Factores ambientales y salud global», *Bol. Soc. Esp. Hidrol.*, vol. XII, 40, 1997.
- GONZÁLEZ DE RIBERA, J.L.: *Medicina psicosomática*. Ed. ADES, Madrid, 2003.
- GUALTIEROTTI, R.: *Medicina Thermale*. Lucisano Ed., 1989.
- GUIMARAES, J.L.: *Mecanismo accio das curas termais*. Trip da Atlantis, Coimbra, 1956.

- LAÍN ENTRALGO, P.: *La relación médico-enfermo*. Ed. Alianza, Madrid, 1983.
- LAMARCHE, M. et cols.: «Crenotherapie et climatisme chez le personnes âgées en France», *J. Med. Nord-Est*, 6, 26-36, 1969.
- LÓPEZ-IBOR, J.J.; ORTIZ, T. y LÓPEZ-IBOR, M.^a Inés: *Lecciones de psicología médica*. Mason, S.A., Barcelona, 1999.
- MADOZ, V.: «Factores ambientales y psicosociales de la depresión», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XII, 19, 1997.
- MOYA PUEYO, V.: Intervención en sesión científica R. Ac. Nac. Med., 24-V-2005.
- PARREÑO, J.R.: *Rehabilitación en Geriatría*. Ed. Médicos, S.A., 1990.
- PERAL RÍOS, B.: «La depresión en la obra de Alfonso Fernández: el modelo tetradimensional», en *Anthropos* n.º 195, p. 145, 2002.
- PRATZEL, H.G.: «Balneario, puesta en forma mental y física», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XII, 35, 1997.
- RODRÍGUEZ VILLAMIL, J.L.; TEJEIRO, J. y cols.: «Características del paciente geriátrico», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, IX, n.º 1, 1994.
- ROF CARBALLO, J.: *Medicina psicosomática*. Nueva Enciclopedia Universal, vol. XVIII, pp. 7035-7036.
- ROJAS MONTES, E.: «La depresión en el balneario», *Bol. Soc. Esp. Hidr. Méd.* (1997), vol. XII, n.º 1, 11.
- ROJAS MONTES, E.: «Hoy se curan el 90 % de las depresiones», *ABC*, 1-4-2006.
- ROJAS, E. y ARMUJO, M.: «La cura balnearia en los síndromes asténicos», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. VIII, 1993.
- ROMERO VELASCO, E.: «Tercera edad. Medicina preventiva y termalismo», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. III, 112, 1998.
- ROMERO VELASCO, E.: «Indicaciones y técnicas crenoterápicas», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. III, 111, 1998.
- SAN MARTÍN BACAICOA, J.: «Influencia psicoterápica del médico en las curas balnearias», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. XI, 3, 1996.
- SAN MARTÍN BACAICOA, J.: «Patología psicosomática y cura balnearia», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, v. XX, n.º 2, 2005.
- SAN MARTÍN, J. y ARMUJO, M.: «Balneoterapia en el anciano». En *Rehabilitación en Geriatría*. E. Parreño, Ed. Médicos, S.A., 1990.
- SEGOVIA ARANA, J.M.: *Biosociología del envejecimiento humano*. R. Ac. de Ciencias Morales y Políticas, 1999.
- SINGRET, J.L.: *Le vieillissement mental*. Presse Therm. Clim. n.º 4, 266, 1992.
- SURRIBAS, C.: «Cura balnearia en los estados depresivos», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, n.º 1, 26, 1997.
- TABACCHI CORNELL, M. y HARTSOUGH, Ch.: «Balnearios, bienestar y salud global», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, vol. XII, n.º 1, 29, 1997.
- VALLEJO RUILOBA, J.: «La depresión y sus límites». Ponencia IX Congreso Nacional de Psiquiatría, 2005.
- VIDART, L.: «Thermalisme psychiatrique et mouvement institutionnel». *Presse Therm. Clim.* 110, 137, 1973.

INTERVENCIONES

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Armijo por la disertación que ha hecho, breve, concisa y clarificadora. Nos ha puesto al día de cómo se encuentra actualmente la hidrología, y en concreto las curas balnearias. Las curas son un proceder terapéutico complejo, que viene de la época romana, de la propia República. Tienen ahora unos 2.500 años aproximadamente. Muy pocos otros recursos terapéuticos de los que ha utilizado la medicina a lo largo del tiempo ha sobrevivido tantos siglos y siendo utilizada de una manera claramente eficaz.

El tema de la hidrología sufrió un revés histórico cuando se dio el progreso farmacológico, apareciendo los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides, etc.; con lo cual con lo que se obtenía con las curas balnearias necesitaban sitios adecuados para ello, que los había a lo largo del tiempo y de la historia; se necesitaba, además de las instalaciones, tiempo. Todo esto se podía conseguir con unos cuantos comprimidos o poco más en escasas fechas, y mejoras similares. Por esto, las curas balnearias sufrieron un retroceso evidente.

Algunos que lo estudiaron ligeramente, de una manera superficial, llegaron incluso a considerar que la curas balnearias deberían suprimirse. El proceder más claro lo tenemos en nuestro país, donde en el catálogo de prestaciones sanitarias de la Seguridad Social de 1995 quedaban excluidas de la financiación de todo tipo las curas balnearias. Era una situación verdaderamente indignante para los que se venían ocupando de la hidroterapia y habían conseguido una función terapéutica y social digna de encomio.

Posteriormente se ha producido una evidente rectificación, puesto que el catálogo de prestaciones sanitarias de la Seguridad Social, que tan mal trató la hidrología, ha sido sustituido hace seis meses por la cartera de prestaciones asistenciales, y aquí se ha suprimido esa prohibición, de tal manera que hoy día están permitidas las curas dentro del catálogo de las Comunidades Autónomas, que son las que ahora tienen la responsabilidad asistencial; por tanto, pueden utilizar este resquicio que se ha producido recientemente en el plano legislativo para mejorar la situación en que se ha encontrado claramente introducida la hidrología durante mucho tiempo.

Pienso que todavía continúa siendo extraordinariamente útil en personas de edad avanzada, en procesos crónicos, que existen inclu-

so personas que no pueden ser tratadas por algunos de los nuevos recursos terapéuticos por tener resistencia evidente a su utilización, y se encuentran con una utilización clara y evidente. Considero que lo que tendría que hacer el Prof. Armijo es llevar fuera de los muros de esta Academia estas ideas que tiene para convencer a las autoridades y que no acaezca lo que ahora está sucediendo, que nuestros balnearios se encuentran llenos de alemanes, belgas, holandeses y otros pertenecientes a la Unión Europea. Si el sistema público de salud español comprende al 80% de la población, éste no tendría por qué verse privado de estas acciones y estos recursos terapéuticos tan importantes.

Prof.^a San Martín Bacaicoa

Felicito al Prof. Armijo por esta síntesis que ha hecho de toda la hidrología médica y sus posibles utilizaciones en distintos aspectos patológicos de distinta categoría. El tiempo de tratamiento, especialmente en las personas mayores, que habitualmente se lleva a cabo en un balneario español cuando se considera como un tratamiento que es aceptado dentro de estas prestaciones sociales, son entre 12 y 15 días. Pretender que un proceso crónico se transforme en diez días o diez sesiones de tratamiento, está rayando casi el milagro. Hay que pensar que un tratamiento específico de cualquier patología que pueda ser susceptible de ser tratada en un balneario debería ser considerada individualmente esa persona que padece esa enfermedad y someterla a un tratamiento suficientemente largo para que pueda ser efectivo.

En algunos casos no son siempre procesos crónicos, sino que hay procesos agudos que pueden ser tratados también en los balnearios y que en ese caso no necesitan tanto tiempo. Me estoy refiriendo a los niños, que responden de manera extraordinaria a cierto tipo de patología, sobre todo a patología respiratoria y de otorrinolaringología, que responden de una manera muy favorable.

Una patología psicósomática de distinto tipo, para que vaya al balneario y pueda ser efectivo el tratamiento, primero ha de ser un diagnóstico correcto, descartar la lesión orgánica o la patología orgánica y enfocar el tratamiento buscando la relación médico-paciente. Esto en el balneario comienza con la anamnesis y continúa con la exploración física, que es esencial para cualquier tipo de patolo-

gía, y sobre todo si estamos en esa fase de una patología psicósomática donde hay que averiguar cuánto tiene de psíquico y cuánto de somático. La dificultad en hacer el diagnóstico y la importancia de la exploración física meticulosa y a la vez dando confianza al paciente de que estás aceptando su patología orgánica. Esto, hecho de una manera adecuada, crea la confianza del paciente en el médico, que yo creo que es la esencia del principio de la curación. Esto en los balnearios se puede dar con más facilidad porque son circunstancias muy favorables para que se establezca esa relación positiva médico-paciente.

MODULACIÓN POR EL ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO (GABA) DEL SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS (REM)

MODULATION BY THE GABA OF THE VENTRO-ORAL-PONTINE RETICULAR REM SLEEP-INDUCING NEURONS

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

Se han recopilado hallazgos de un estudio multidisciplinar de nuestro Departamento sobre la parte ventral del núcleo reticular oral del puente (vRPO), estructura inductora y mantenedora del sueño REM y sus relaciones con el neurotransmisor inhibitor GABA. En el vRPO existe GABA funcional, que se encuentra localizado en un limitado número de somas neuronales de pequeño tamaño, dispersos en el núcleo y en un abundante número de terminales sinápticas: el 30% de todas las terminales en vRPO son GABAérgicas. Forman sinapsis simétricas, inhibitoras, que terminan en el soma y en todo tamaño de dendritas, principalmente en las de mayor diámetro. En estudios de registros unitarios intracelulares, *in vitro*, hemos demostrado que el GABA produce hiperpolarización en las neuronas del vRPO. Por estimulación química en animales libres, *in vivo*, se ha demostrado que microinyección en el vRPO del receptor GABA_A, muscimol, produce una disminución del sueño REM. La densidad del neurotransmisor y la diversa y a veces compleja morfología de las terminales GABAérgicas en vRPO, hacen suponer la existencia de diferentes tipos de terminales GABAérgicas con diferentes orígenes y funciones fisiológicas. Hemos comprobado el origen de proyecciones GABAérgicas al vRPO desde estructuras situadas en el diencéfalo relacionadas con las otras fases del ciclo vigilia-sueño (CV-S): vigilia y sueño no-REM. Estas proyecciones pueden ser sustrato para la inhibición por el GABA de las neuronas del vRPO inductoras del sueño REM durante las otras fases del CV-S.

Abstract

From a multidisciplinary study in our laboratory we have compiled numerous findings on the role played by the inhibitory neurotransmitter GABA in the ventral part of the oral pontine reticular nucleus (vRPO), REM sleep induction and maintenance brainstem structure. Functional GABA in the vRPO is located in a few small and scattered neuronal bodies, and in an abundant number of synaptic terminals: 30% of all synaptic terminals in vRPO are GABAergic. These terminals form inhibitory, symmetric synapses on the soma and different segments of the dendritic tree of the vRPO neurons, mainly in those of large diameter. In unitary intracellular studies, *in vitro*, we have demonstrated that GABA produces hyperpolarization of the vRPO neurons. *In vivo* experiments in freely moving cats, local microinjections of the GABA_A receptor agonist muscimol decreased REM sleep. The different densities of GABA-immunoreactions and the diverse and complex morphological ultrastructure of the vRPO GABAergic terminals suggest that they have different origins and physiologic functions. There are GABAergic projections to the vRPO from diencephalic structures related with the other phases of the sleep-wakefulness cycle: wakefulness and non-REM sleep, which may be anatomical substrata for the GABAergic inhibition of the vRPO REM sleep-inducing neurons during these other phases.

El sueño es no sólo un fenómeno activo, necesario y periódico sino que es también un proceso variado y complejo. En el ciclo vigilia-sueño (CV-S), ciclo circadiano —próximo a las 24 horas—, podemos distinguir bioeléctrica- y comportamentalmente numerosas fases. Tanto en el hombre como en el estudio experimental en el gato, el animal más utilizado para este tipo de estudios, se suele sintetizar el CV-S en tres fases: vigilia, sueño con movimientos oculares rápidos —Rapid Eyes Movements— (sueño REM, llamado también sueño paradójico) y sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño No-REM). Hoy conocemos la mayor parte de las estructuras responsables de cada una de estas fases del CV-S y sabemos que están anatómicamente conectadas entre sí (Fig. 1). Estas interconexiones utilizan neurotransmisores que en un ejercicio de excitación-inhibición permiten la alternancia de las fases del ciclo. Un dador de tiempo situado en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo establece el ritmo circadiano que es adaptado a las 24 horas del día por reguladores externos, de los que es principal la retina por sus conexiones con este núcleo.

En mi exposición en el año 1998 en esta Real Academia titulada «Identificación del director de la orquesta neuronal responsable del sueño paradójico» o sueño REM, concluía que nuestros hallazgos nos

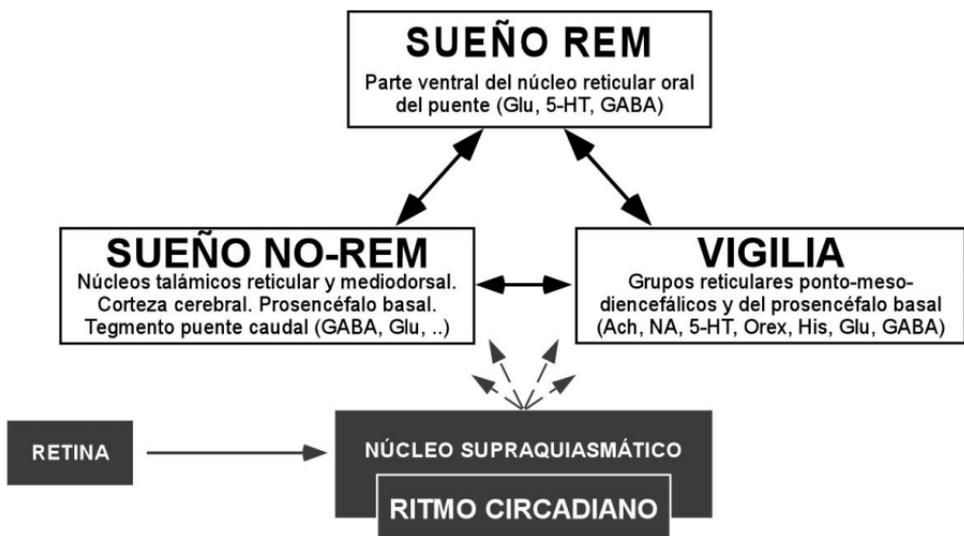


FIGURA 1. (Modificada de Reinoso-Suárez *et al.*, *Sleep Med Rev* 2001) Organización del ciclo vigilia-sueño.

permitían identificar a la parte ventral del núcleo reticular oral del puente (vRPO) como esa estructura nodal de la extensa red neuronal (Fig. 1) responsable de la organización del ciclo vigilia-sueño, que puede interactuar con las estructuras responsables de las otras fases del ciclo, y que a su vez dirige para que actúen con armonía a los componentes de la orquesta neuronal responsable del sueño REM.

Ante estas conclusiones planteaba nuevas preguntas: «En la parte ventral del núcleo reticular oral del puente ¿terminan fibras acetilcolinérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas, etc. a través de las cuales actuarán todas las estructuras que proyectan sobre este inductor de sueño REM? ¿Cómo responde la parte ventral del núcleo reticular oral del puente a la microinyección de estos neurotransmisores? ¿Cómo están organizadas sus neuronas a nivel ultraestructural, cómo son las sinapsis y cómo terminan las fibras procedentes de cada una de estas estructuras y de las otras con la que hemos visto están conectadas? ¿Qué neurotransmisores utilizan cada una? ¿Qué propiedades electrofisiológicas tienen estas neuronas registradas intracelularmente *in vitro*? Estas y otras muchas preguntas nos hicimos hace algunos años. Algunas están ya contestadas y sus resultados publicados. Espero hablarle de ellas en años próximos. De otras muchas se están preparando los manuscritos. Un amplio grupo de científicos trabajamos afanosamente en el tema.»

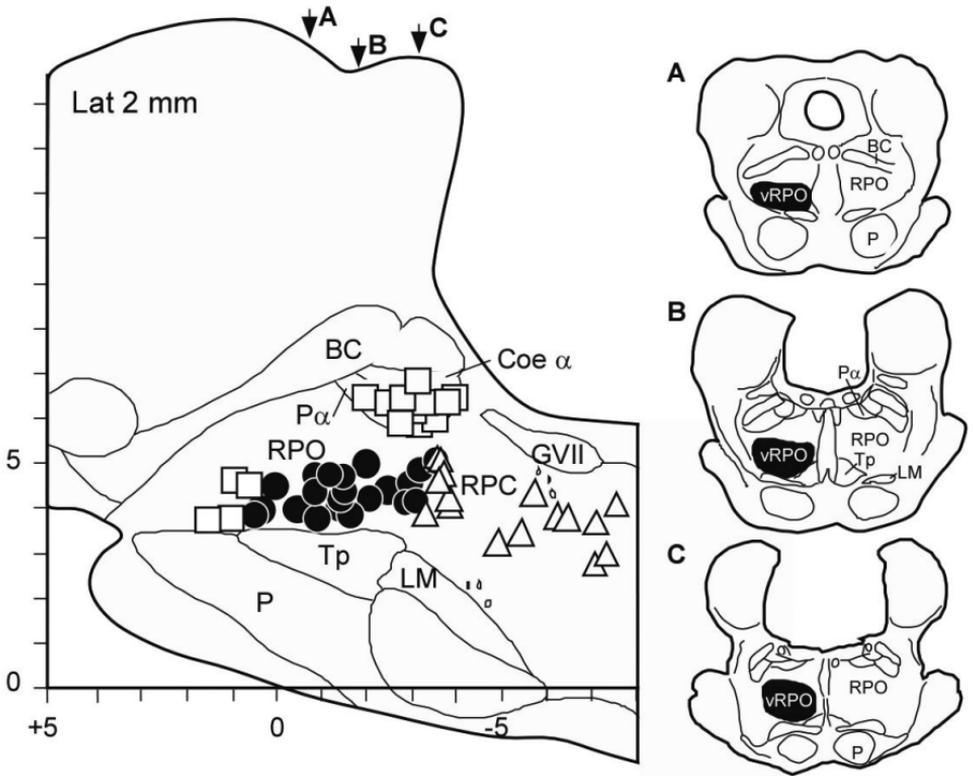


FIGURA 2. (Figura 9 de Reinoso-Suárez, *An R Ac Na Med* (Madrid), 1999) Los círculos negros en el corte parasagital de la izquierda y el área en negro en los cortes frontales de la derecha (realizados a los niveles A a C del corte parasagital), representan la situación y los límites del director de orquesta que induce y mantiene el sueño REM. Más explicación de la figura en el texto. Abreviaturas de interés: Coe α , *locus coeruleus a*; P α , *perilocus coeruleus a*; RPC, núcleo reticular caudal del puente; RPO, núcleo reticular oral del puente.

Seguía diciendo: «Hoy voy a terminar precisando los límites de nuestro director de orquesta. (...) Los límites exactos del área inductora de sueño REM (Fig. 9; obsérvese en su parte derecha los cortes frontales): se sitúa en la parte ventral del núcleo reticular oral del puente, extendiéndose al núcleo pedunculopontino, entre los planos estereotáxicos anteroposteriores + 0,5 y -3,5; verticales 4 y 5,5; y laterales 0,5 y 3,5» (Fig. 2 de este trabajo).

En consecuencia decía: «Podemos identificar a esta estructura, con estos límites precisos, en la parte ventral del núcleo reticular oral del puente (vRPO), como el director de la orquesta neuronal que es capaz de inducir y mantener todas las manifestaciones bioeléctricas y comportamentales del sueño REM».

Terminaba haciendo una pregunta: «¿Quién pone en marcha a las neuronas del núcleo reticular oral del puente para que se produzca la inducción del sueño REM? Estamos seguros que es el resultado de las acciones excitadoras e inhibitorias de los diferentes neurotransmisores que sobre estas neuronas actúan. Estos neurotransmisores son liberados, además de por las sinapsis de las interneuronas locales, principalmente por las terminales de las fibras procedentes de las estructuras responsables de otras fases del ciclo vigilia sueño y de las responsables de las diferentes manifestaciones del sueño REM. Conocer la acción individual y sinérgica de estos neurotransmisores y los fenómenos de interacción entre los mismos en la parte ventral del núcleo reticular oral del puente, es importante para profundizar en los mecanismos íntimos de generación y mantenimiento del sueño REM».

En estos años hemos podido confirmar estos límites del vRPO en el gato (Garzón *et al.*, 1997, 1998; Reinoso-Suárez *et al.*, 2001) que han corroborado los hallazgos de otros autores en el gato y en la rata (Baghdoyan *et al.*, 1993; Leonard y Lydic, 1997. Horner y Kubin, 1999; Kohlmeier *et al.*, 2002) y que, además, el vRPO, o su equivalente en la rata, es el lugar más efectivo para producir sueño REM con la inyección de otros neurotransmisores (Iwakiri *et al.*, 1993; Garzón *et al.*, 1996; Bier y McCarley, 1994; Kshatri *et al.*, 1998; Xi *et al.*, 1999; Manquillo, 2000; Kohlmeier *et al.*, 2002).

Hoy nos encontramos en condiciones de contestar a varios de los interrogantes que planteábamos hace ahora nueve años y que he reproducido más arriba. Así, puesto que el ácido γ -amino butírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más ampliamente distribuido en el sistema nervioso central (Kandel y Siegelbaum, 2000; Mody y Pearce, 2004; De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006) hoy voy a plantear alguna de las preguntas relacionadas con el GABA en su participación en la modulación del sueño REM. Lo que haré respondiendo a las siguientes preguntas:

¿Hay GABA en el vRPO? ¿Dónde se encuentra GABA en el vRPO? ¿Qué efecto tiene el GABA en el vRPO?: 1) ¿A nivel de registros unitarios intracelulares: *in vitro*? 2) ¿Por estimulación química en animal libre: *in vivo*? Y por último: ¿De donde procede el GABA del vRPO?

¿Hay GABA en el vRPO?

Recientemente Watson *et al.* (2007) confirman por microdiálisis *in vivo* la existencia de transportadores funcionales de GABA en vRPO y su modificación por la administración de morfina. Ya, hace tiempo, se habían descrito neuronas y/o terminales GABA-inmuno-reativas a nivel de microscopía óptica y electrónica en la región del vRPO (Mignaini y Oertel, 1985; Ford *et al.*, 1995; De la Roza y Reinoso-Suárez, 2001, 2003).

¿Dónde se encuentra GABA en el vRPO?

Recientemente con Carmen De la Roza hemos contestado a esta pregunta estudiando el sustrato anatómico de la modulación de la generación y mantenimiento del sueño REM por el GABA, utilizando técnicas inmunocitoquímicas a nivel de microscopía óptica y electrónica (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006). Resumen a continuación nuestros más destacados hallazgos del estudio del vRPO de cuatro gatos adultos:

El marcaje con inmunoperoxidasa muestra unos pocos somas neuronales, de pequeño tamaño inmunorreactivos a GABA dispersos en el vRPO. Estas neuronas deben ser interneuronas locales, y ser el origen de algunas de las terminales observadas en este estudio. También pueden proyectar a sitios lejanos como el hipotálamo en donde inhibirían neuronas activas en la vigilia y sueño no-REM (Ford *et al.*, 1995; Verret *et al.* 2003). Igualmente deben pertenecer a estas neuronas las dendritas presináptica de neuronas GABAérgicas que proyectan a hipotálamo (De la Roza *et al.*, 2004).

Se han estudiado las densidades numéricas de todas las sinapsis en el vRPO y de las sinapsis GABA-inmuno-reativas a nivel de microscopía electrónica. Para ello hemos utilizado una combinación de las técnicas del disector físico y del inmuno-oro post-inclusión. Las características sinápticas y morfológicas de las terminales inmunorreactivas a GABA del vRPO del gato pueden ser catalogadas por sus características como terminales simétricas tipos III y IV de un estudio previo en gato (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2000). Hemos concluido que el 30% de todas las terminales del vRPO son GABAérgicas. La mayor parte de ellas terminan en dendritas, haciéndolo en mayor proporción en las de mayor diámetro (40.2%) y disminuyendo en las

de mediano (36,6 %) y pequeño diámetro (16,4 %). En el soma terminan el 6,8 % restante. Esta proporción es coherente con la terminación de todas las sinapsis simétricas en soma y dendritas del estudio general previo del vRPO del gato (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2000). La densidad a inmuno-oro de las terminales sinápticas GABA-inmunorreactivas del vRPO varía considerablemente, lo que hace suponer diferencias significativas en su producción y consumo de GABA, lo que sugiere la existencia de diferentes tipos de terminales GABAérgicas en el vRPO con diferentes orígenes y funciones fisiológicas.

Ha sido de gran interés comprobar que junto a las terminales GABAérgicas simétricas en una dendrita se observan con frecuencia terminales no marcadas asimétricas que posiblemente utilizan un neurotransmisor excitador. Ello hace suponer que la acción excitadora en la dendrita de una neurona del vRPO por un neurotransmisor excitador como podría ocurrir con la acetilcolina (Garzón y Reinoso-Suárez, 2005) puede ser disminuida por la acción inhibidora de la activación de la sinapsis GABAérgica (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006). De hecho, experimentos fisiológicos han demostrado una interacción específica entre GABA y acetilcolina sobre RPO en la generación de sueño REM (Xi *et al.*, 2004).

Todos estos datos soportan la hipótesis de que la actividad de las neuronas del vRPO está significativamente controlada por terminales GABAérgicas inhibitorias, de variados orígenes y funciones, que directamente abordan el soma y las distintas partes del árbol dendrítico (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006).

¿Qué efecto tiene el GABA en el vRPO?

Este GABA que encontramos en el vRPO en neuronas y terminales sinápticas, bien de sus neuronas o de neuronas situadas a distancia ¿como modula a estas neuronas? Hemos contestado a estas preguntas con estudios en rodajas con registros intracelulares, *in vitro*, y con estudios en el animal íntegro, libre, *in vivo*.

1) Estudios de registros unitarios intracelulares: *in vitro*.

En un grupo de estudios destinados a caracterizar las propiedades morfológicas y fisiológicas de las neuronas del vRPO y la acción

de diferentes neurotransmisores sobre las mismas estudiamos el efecto del GABA en las neuronas del vRPO. El estudio se hizo sobre rodajas de 300 a 400 μm de grosor de tronco del encéfalo de ratas Wistar de 8-12 días de edad (Núñez et al, 1998). Se hicieron registros intracelulares estudiando el efecto de aplicación de GABA en la cámara de registro. El GABA produce hiperpolarización en las neuronas del vRPO. Concluimos que esta inhibición por GABA de las neuronas del vRPO se hace por una actuación del neurotransmisor en un lugar postsináptico de la membrana y que el GABA puede así modular la actividad de las neuronas del vRPO (Núñez et al., 1998).

2) Por estimulación química en animal libre: in vivo

Tanto en el gato como en la rata se ha demostrado el efecto de la microinyección de GABA en el vRPO en el animal libre (Xi et al., 1999; Manquillo, 2000; Sanford et al., 2003). La microinyección en gatos de GABA o del agonista del receptor GABA_A muscimol en el vRPO produce una disminución del sueño REM (Fig. 3) y aumento de vigilia, mientras la inyección del antagonista del receptor GABA_A bicuculina produce un aumento del sueño REM (Xi et al., 1999; Manquillo, 2000). Un fenómeno parecido ocurre inyectando res-

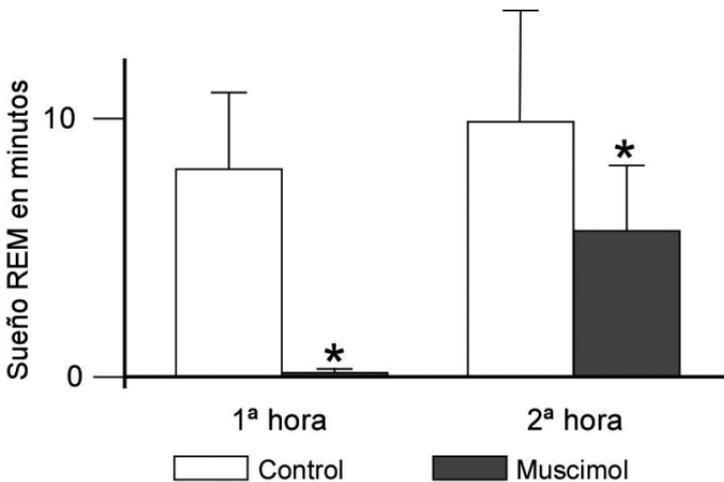


FIGURA 3. (Modificada de Manquillo, 2000). Disminución del sueño REM en la primera y segunda hora del trazado después de la microinyección del agonista del receptor GABA_A muscimol en el vRPO del gato libre con electrodos crónicos implantados.

pectivamente muscimol, disminución del sueño REM, y bicuculina, aumento del sueño REM, en el sitio equivalente a vRPO del tronco de encéfalo de la rata (Sanford *et al.*, 2003). Recientemente Xi *et al.* (2004) han demostrado en gatos crónicos sin anestesia, que la inyección previa o subsiguiente en RPO de muscimol, el agonista del receptor GABA_A, bloquea la acción de la inyección de carbacol, que normalmente da lugar a la producción de sueño REM con corta latencia. Sin embargo, la inyección de escopolamina, un antagonista de receptores muscarínicos, no bloquea la inducción de sueño REM por bicuculina, antagonista de receptores GABA_A. Los autores concluyen que el control colinérgico excitador de las neuronas del RPO causantes de la generación de sueño REM tiene una barrera en un sistema GABAérgico pontino que ejerce su efecto inhibiendo las neuronas del vRPO con el resultado de la supresión del sueño REM y la aparición de vigilia. En la ausencia de la barreta que supone el mecanismo GABAérgico aparece el sueño REM (Xi *et al.*, 2004). Esta barrera ejerce su efecto postsinápticamente por un control inhibitorio GABAérgico directo de las neuronas sueño REM-on del vRPO. Siendo las terminales acetilcolinérgicas muy escasas en el vRPO y muy abundantes las GABAérgicas es comprensible que puedan ejercer su acción en relación con otras terminales que utilicen un neurotransmisor excitador, como puede ser el glutamato, ya que es muy frecuente encontrar terminales GABAérgicas junto a terminales asimétricas en vRPO (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006). Para algunos (Baghdoyan *et al.*, 2002) el efecto del GABA en la acción de la acetilcolina podría hacerse presinápticamente, lo que estaría justificado por esas terminales GABAérgicas que hemos observado en contacto con terminales asimétricas y que podrían actuar directamente sobre ellas impidiendo la liberación del correspondiente neurotransmisor (De la Roza y Reinoso-Suárez, 2006).

¿De dónde procede el GABA del vRPO?

El GABA que encontramos en el vRPO puede proceder de las propias interneuronas GABAérgicas situadas en este núcleo o de estructuras con neuronas GABAérgicas que proyectan al vRPO (Reinoso-Suárez *et al.*, 1994, 2001; Núñez *et al.*, 1998; De la Roza y Reinoso-Suárez, 2000, 2006; De la Roza *et al.*, 2004; Xi *et al.*, 2004). Las neuronas propias del vRPO son escasas, lo que hace pensar que

la mayor parte de las terminales GABAérgicas proceden de las estructuras que a ella proyectan. Posiblemente las de mayor interés son las procedentes de las estructuras responsables de otras fases del CV-S, vigilia y sueño no-REM. Muchas de estas estructuras se encuentran en el diencéfalo y prosencéfalo basal y en la mayor parte de ellas conocemos que existen neuronas GABAérgicas (Jones, 1975; Oertel *et al.*, 1983, Mugnaini y Oertel, 1985; Yen *et al.*, 1985; Brashers *et al.*, 1986; Gritti *et al.*, 1998, 2003, 2006; Arcelli *et al.*, 1997; Xi *et al.*, 1999; Abrahamson y Moore, 2001; Manns *et al.*, 2001; Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006, 2007). Una proyección GABAérgica desde estas estructuras confirma la hipótesis de una inhibición de las neuronas del vRPO inductoras de sueño REM durante las otras fases del CV-S (Fig. 1). Para confirmar esta hipótesis emprendimos el estudio, en gatos adultos, con una técnica de doble marcaje con inyección del trazador neuronal toxina colérica B (CTB) en el vRPO con inmunocitoquímica para descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), que se ha comprobado es fiel marcador de neuronas GABAérgicas (Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006).

En nuestro estudio demostramos la existencia de proyecciones GABAérgicas y no GABAérgicas desde el prosencéfalo basal y el diencéfalo, la mayor parte de ellas desde estructuras relacionadas con otras fases del CV-S, al vRPO. El núcleo reticular del tálamo es la mayor fuente de proyecciones GABAérgicas al vRPO (Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006). Antes habíamos demostrado la proyección del núcleo reticular del tálamo sobre el vRPO, pero sin confirmar, sólo suponiéndola, su naturaleza GABAérgica (Reinoso-Suárez *et al.*, 1990, 1994, 2001). El núcleo reticular ha sido considerado como responsable de la generación de los husos de sueño, un componente bioeléctrico significativo de la fase de sueño no-REM del CV-S (Steriade *et al.*, 1987; Arcelli *et al.*, 1997; Reinoso-Suárez *et al.*, 2001). En consecuencia, el efecto inhibitorio de la proyección GABAérgica sobre el vRPO debe suprimir la inducción de sueño REM durante la fase de sueño no-REM del CV-S. Una misión parecida pueden tener las proyecciones GABAérgicas desde zona incerta sobre vRPO ya que estas neuronas inhiben la actividad de las neuronas talámicas de proyección durante esta fase del CV-S (Fig. 4).

Las proyecciones GABAérgicas al vRPO desde el hipotálamo posterior lateral, y posiblemente desde el núcleo hipotalámico dorso-caudal deben estar relacionadas con la supresión de la inducción de sueño REM durante la fase de vigilia (De la Roza *et al.*, 2004;

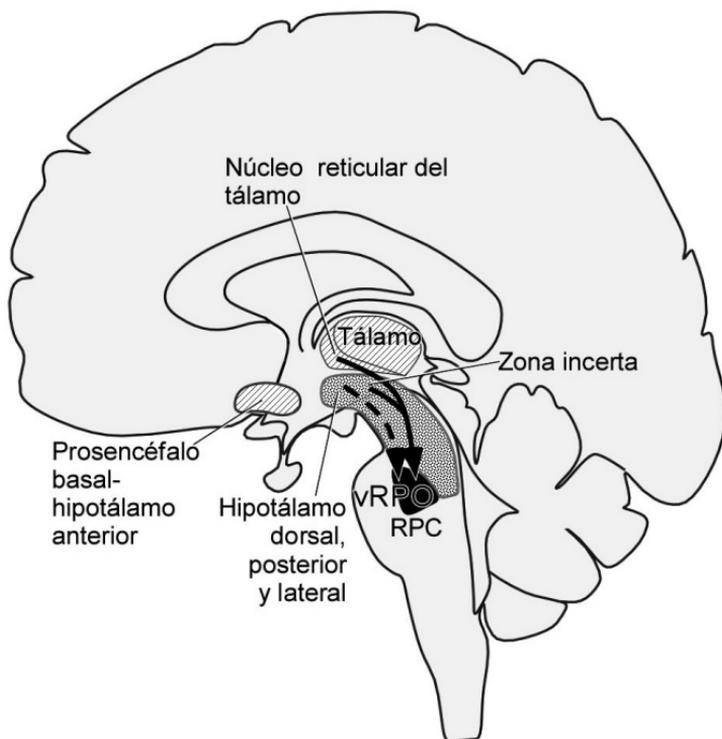


FIGURA 4. (Realizada con datos tomados de Reinoso-Suárez, 2005 y Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006) Representa estructuras diencefálicas y del prosencéfalo basal relacionadas con la organización del sueño no-REM (en rayado oblicuo) y de la vigilia en diencefalo y tronco del encéfalo (en punteado) y la parte ventral del núcleo reticular oral del puente (vRPO) inductor y mantenedor de sueño REM. Las flechas con trazo continuo esquematizan las proyecciones GABAérgicas desde el núcleo reticular del tálamo y zona incerta, inhibitoras de la actividad de las neuronas del vRPO, inductoras de sueño REM, durante el sueño no-REM; las flechas en trazo discontinuo esquematizan las proyecciones GABAérgicas desde el hipotálamo dorso-postero-lateral, inhibitoras de las neuronas del vRPO durante la fase de vigilia del ciclo vigilia-sueño. RPC, núcleo reticular caudal del puente.

Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006) (Fig. 4). Sólo algunas neuronas GABAérgicas dispersas proyectan desde los núcleos paraventricular y paraforminal del hipotálamo y área H1 de Forel de las que es difícil conocer su significado.

Hemos confirmado una abundante proyección a vRPO descrita por nosotros con anterioridad (Reinoso-Suárez *et al.*, 1990, 1994) desde prosencéfalo basal e hipotálamo anterior que hemos ahora demostrado que no son GABAérgicas, lo mismo que no son GABAérgicas una gran parte de las proyecciones desde el hipotálamo posterior y lateral y zona incerta a vRPO (Rodrigo-Angulo *et al.*, 2006).

De acuerdo con la literatura existente en el gato y en la rata la mayor parte de estas proyecciones deben excitar las neuronas del vRPO por medio de sinapsis asimétricas para modular la generación y homeostasis del sueño REM (Koyama *et al.*, 2003; Verret *et al.*, 2003; De la Roza *et al.*, 2004; Gvilia *et al.*, 2006; Sanford *et al.*, 2006; Srividya *et al.*, 2006). El estudio en profundidad de estas conexiones prosencefálicas, GABAérgicas y no GABAérgicas, su forma de terminar en el vRPO y su significado funcional será el motivo de mi comunicación el próximo año.

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAHAMSON, E.E.; MOORE, R.Y. (2001): «The posterior hypothalamic area: chemoarchitecture and afferent connections». *Brain Res* 889: 1-22.
- ARCELLI, P.; FRASSONI, C.; REGONDI, M.C.; DE BIASI, S.; SPREAFICO, R. (1997): «GABAergic neurons in mammalian thalamus: a marker of thalamic complexity?». *Brain Res Bull* 42: 27-37.
- BAGHDOYAN, H.A.; SPOTTS, J.L.; SNYDER, S.G. (1993): «Simultaneous pontine and basal forebrain microinjections of carbachol suppress REM sleep». *J Neurosci* 13: 229-242.
- BAGHDOYAN, H.A.; VASQUEZ, J.; WILCOX, M.; WIESENAUER, K. (2002): «Pontine acetylcholine (ACh) release is modulated by GABA_A receptors». *Soc Neurosci Abstr* 28: 870.3.
- BIER, M.J.; MCCARLEY, R.W. (1994): «REM-enhancing effects of the adrenergic antagonist idazoxan infused into the medial pontine reticular formation of the freely moving cat». *Brain Res* 634: 333-338.
- BRASHEAR, H.R.; ZABORSKI, L.; HEIMER, L. (1986): «Distribution of GABAergic and cholinergic neurons in the rat diagonal band». *Neurosci* 17: 439-451.
- DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1989): «El tegmento pontino: implicación en los estados de vigilia y de sueño». *Rev Esp Fisiol, Suppl* 45: 158-167. 1989.
- DE LA ROZA, C.; MARTÍNEZ-MENA, J.; SÁNCHEZ-VALLE, M.E.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2004): «Projections from the cat posterior lateral hypothalamus to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus contain a GABA component». *Brain Res* 1020: 118-129.
- DE LA ROZA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2000): «Ultrastructural synaptic organization of axon terminals in the ventral part of the oral pontine reticular nucleus». *J Comp Neurol* 427: 31-53.
- DE LA ROZA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2003): «GABAergic input from the posterior lateral hypothalamus to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus in the cat». *Soc Neurosci Abstr* 888: 17.
- DE LA ROZA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2006): «Gabaergic structures in the ventral part of the oral pontine reticular nucleus: an ultrastructural immunogold analysis». *Neurosci* 142: 1183-1193.

- FORD, B.; HOLMES, C.J.; MAINVILLE, L.; JONES, B.E. (1995): «GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus». *J Comp Neurol* 363: 177-196.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1996): «Sleep patterning after cholinergic and glutamatergic stimulation in the ventral oral pontine tegmentum». *J Sleep Res* 5 suppl 1: 72.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1997): «Neocortical and hippocampal electrical activities are similar in spontaneous and cholinergic-induced REM sleep». *Brain Res* 766: 266-270.
- GARZÓN, M.; DE ANDRÉS, I.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): «Sleep patterns after carbachol delivery in the ventral oral pontine tegmentum». *Neuroscience* 83: 1137-144.
- GARZÓN, M. (1996): «Estudio morfofuncional de los núcleos reticular oral y reticular caudal del tegmento pontino como regiones generadoras de sueño paradójico». Miguel Garzón. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- GRITTI, I.; HENNY, P.; GALLONI, F.; MAINVILLE, L.; MARIOTTI, M.; JONES, B.E. (2006): «Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters». *Neurosci* 143: 1051-1064.
- GRITTI, I.; MANNS, I.D.; MAINVILLE, L.; JONES, B.E. (2003): «Parvalbumin, calbindin, or calretinin in cortically projecting and GABAergic, cholinergic, or glutamatergic basal forebrain neurons of the rat». *J Comp Neurol* 458: 11-31.
- GRITTI, I.; MARIOTTI, M.; MANCIA, M. (1998): «GABAergic and cholinergic basal forebrain and preoptic-anterior hypothalamic projections to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the cat». *Neurosci* 85: 149-178.
- GVILIA, I.; XU, F.; MCGINTY, D.; SZYMUSIAK, R. (2006): «Homeostatic regulation of sleep: A role for preoptic area neurons». *J Neurosci* 26: 9426-9433.
- HORNER, R.L.; KUBIN, L. (1999): «Pontine carbachol elicits multiple rapid eye movement sleep-like neural events in urethane-anaesthetized rats». *Neuroscience* 93: 215-226.
- IWAKIRI, H.; MATSUYAMA, K.; MORI, S. (1993): «Extracellular levels of serotonin in the medial pontine reticular formation in relation to sleep-wake cycle in cats: a microdialysis study». *Neurosci Res* 18: 157-170.
- JONES, E.G. (1975): «Some aspects of the organization of the thalamic reticular complex». *J Comp Neurol* 162: 285-308.
- KANDEL, E.R.; SEGELBAUM, S.A. (2000): «Synaptic integration». In: *Principles of neural science* (Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T.M., eds.), pp 207-228. New York: McGraw-Hill.
- KOHLMEIER, K.A.; BURNS, J.; REINER, P.B.; SEMBA, K. (2002): «Substance P in the descending cholinergic projection to REM sleep-induction regions of the rat pontine reticular formation: Anatomical and electrophysiological analyses». *Eur J Neurosci* 15: 176-196.
- KOYAMA, Y.; TAKAHASHI, K.; KODAMA, T.; KAYAMA, Y. (2003): «State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking (2003)». *Neurosci* 119: 1209-1219.

- KSHATRI, A.M.; BAGHDOYAN, H.A.; LYDIC, R. (1998): «Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid-eye-movement sleep». *Sleep* 21: 677-685.
- LEONARD, T.O.; LYDIC, R. (1997): «Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eye movement sleep generation, and respiratory rate». *J Neurosci* 17: 774-785.
- MANN, I.D.; MAINVILLE, L.; JONES, B.E. (2001): «Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to the entorhinal cortex». *Neuroscience* 107: 249-63.
- MANQUILLO, A. (2000): «Estudio de los mecanismos colinérgicos y gabaérgicos mediados por el tegmento pontino rostral en las fases del ciclo vigilia-sueño». Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- MODY, I.; PEARCE, R. A. (2004): «Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA_A receptors». *Trends Neurosci* 27: 569-575.
- MUGNAINI, E.; OERTEL, W.H. (1985): «An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry». In: Bjorklund, A.; Hokfelt, T., eds.: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 4: *GABA and Neuropeptides in the CNS*, Part I. Elsevier Science Publishers BV, pp. 436-622.
- NÚÑEZ, A.; BUÑO, W.; REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): «Neurotransmitters actions on the oral pontine tegmental neurons of the rat: an in vitro study». *Brain Res* 804: 144-148.
- OERTEL, W.H.; GRAYBIEL, A.M.; MUGNAINI, E.; ELDE, R.P.; SCHEMECHEL, D.E.; KOPIN, I.J. (1983): «Coexistence of glutamic acid decarboxylase and somatostatin-like immunoreactivity in neurons of the feline nucleus reticularis thalami». *J neurosci* 3: 1322-1332.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; GARZÓN, M. (2001): «Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep». *Sleep Medicine Reviews* 5: 63-77.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; DE ANDRÉS, I.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E. (1994): «Location and anatomical connections of paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum». *Eur J Neurosci* 6: 1829-1836.
- REINOSO-SUÁREZ, F.; RODRIGO-ANGULO, M.L.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E.; DE ANDRÉS, I. (1990): «Thalamic connections of the oral pontine tegmentum sites whose cholinergic stimulation produces enhancement of paradoxical sleep signs». En: Mancia, M.; Marini, G. (eds.): *The Diencephalon and Sleep*. New York: Raven Press: 49-63.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1998): «Identificación del director de la orquesta neuronal responsable del sueño paradójico». *An R Acad Nac Med* (Madrid) 115: 239-259.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (2005): *Neurobiología del sueño*. Rev Med Univ Navarra 49: 8-17.
- RODRIGO-ANGULO, M.L.; HEREDERO, S.; RODRÍGUEZ-VEIGA, E.; REINOSO-SUÁREZ, F. (2006): «Thalamic and hypothalamic GABAergic projections to the cat brainstem REM-sleep induction area». *Eur J Neurosci*, Praga.
- SANFORD, L.D.; TANG, X.; XIAO, J.; ROSS, R.J.; MORRISON, A.R. (2003): «GABAergic regulation of REM sleep in reticularis pontis oralis and caudalis in rats». *J Neurophysiol* 90: 938-945.

- SRIVIDYA, R.; MALLICK, KUMAR, V.M. (2006): «Differences in the effects of medial nad lateral preoptic lesions on thermoregulation and sleep in rats». *Neurosci* 139: 853-864.
- STERIADE, M.; DOMICH, L.; OAKSON, G.; DESCHÊNES, M. (1987): «The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity». *J Neurophysiol* 57: 260-273.
- VERRET, L.; GOUTAGNY, R.; FORT, P.; CAGNON, L.; SALVERT, D.; LEGGER, L.; BOISSARD, R.; SALIN, P.; PEYRON, C.
- WATSON, C.J.; LYDIC, R.; BAGHDOYAN, H.A. (2007): «Sleep and GABA levels in the oral part of rat pontine reticular formation are decreased by local and systemic administration of morphine». *Neurosci* 144: 375-386.
- XI, M.C.; MORALES, F.R.; CHASE, M.H. (1999): «A GABAergic pontine reticular system is involved in the control of wakefulness and sleep». *Sleep Res* 2: 43-48.
- XI, M.C.; MORALES, F.R.; CHASE, M.H. (2004): «Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: Neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness». *J Neurosci* 24: 10670-10678.
- YEN, C.T.; CONLEY, M.; HENDRY, S.H.; JONES, E.G. (1985): «The morphology of physiologically identified GABAergic neurons in the somatic sensory part of the thalamic reticular nucleus in the cat». *J Neurosci* 5: 1316-1338.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias, Prof. Reinoso, por su interesante y elegante presentación de este tema, tan querido para él desde hace tanto tiempo. He visto en la diapositiva, en donde se muestran las relaciones entre la vigilia, el sueño no REM y el sueño REM, flechas bidireccionales. Tengo entendido que desde la vigilia no se puede pasar al sueño REM y en la otra dirección sí. ¿Por qué en el sueño REM el umbral para la vigilia es más bajo que en el sueño no REM?

Prof. Sánchez García

Quería felicitarle porque, como siempre, las comunicaciones que haces son una delicia, aunque hay cosas que se me escapan lógicamente. Hay dos tipos de medicamentos que se han utilizado mucho en los trastornos del sueño: los derivados del ácido barbitúrico que originan una anafilaxia rápida, tolerancia y dependencia, y una al-

teración de la arquitectura del sueño tremenda con alargamiento del sueño REM. Por otro lado, están las benzodiacepinas, que no modifican el sueño REM. Como son agonistas de tipo gabaérgico, ¿podría explicarme cuál es la razón?

CONTESTACIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Al Prof. Rubia

Muchas gracias, Prof. Rubia, por sus palabras. Tiene razón al decir que es un tema muy querido por mí desde hace muchos años. Trataré de contestar a sus interesantes preguntas.

Las flechas bidireccionales en mi esquema de la organización del ciclo vigilia-sueño quieren decir que las estructuras responsables de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño están anatómicamente conectadas entre sí. Estas interconexiones utilizan neurotransmisores que en un ejercicio de excitación-inhibición permiten la alternancia de las fases del ciclo. Es verdad que en una situación fisiológica normal no suele pasarse de vigilia a sueño REM, pero ello se debe a que hay estructuras vigilantígenas, como el hipotálamo posterolateral, que proyectan sobre el generador de sueño REM (el vRPO) utilizando un neurotransmisor inhibitorio, como aquí hemos demostrado con el GABA, e impiden que durante la vigilia se produzca el sueño REM. También la orexina juega un importante papel en esta inhibición. Si esta inhibición no se produce, es lo que ocurre en la narcolepsia, se puede entrar bruscamente desde la vigilia en sueño REM.

¿Por qué en el sueño REM el umbral para la vigilia es más bajo que en el sueño no-REM? Mi experiencia es que en el sueño REM bien establecido el umbral para la vigilia no es inferior al sueño no-REM bien establecido. Otro hecho es que fisiológicamente se pasa más fácilmente a vigilia desde sueño REM que desde sueño no-REM. La explicación conductual es sencilla: por una parte, el sueño REM está más presente que el sueño no-REM en el período final de la noche, que es cuando nos despertamos; por otra, el sueño REM y la vigilia tienen más elementos comunes en sus bases neurobiológicas que la vigilia y el sueño no-REM.

Podría, querido Paco, extenderme más, pero creo que es suficiente. Ya sabes que estoy siempre a tu disposición.

Al Prof. Sánchez

Muchas gracias, Prof. Sánchez, por sus palabras, siempre tan cariñosas. Tengo que confesar que no conozco, así sobre la marcha, una respuesta fundamentada a su pregunta. Sí puedo decirle que el GABA actúa de muy diferentes maneras en el vRPO, de lo que hay datos experimentales abundantes. Depende, por una parte, de los receptores utilizados y, por otra, de la complicada organización que hemos descrito de los complejos sinápticos en los que participan las terminales GABAérgicas en el vRPO, e incluso de las estructuras de origen de estas terminales, que pueden ser excitadas o inhibidas según el caso.

Gracias de nuevo, querido Pedro, por tu interesante pregunta, que, si tú deseas, estoy dispuesto a estudiar y contestarte con más detalle.

SUMARIO

Páginas

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE MARZO DE 2007

«Enteritis paratuberculosa y Enfermedad de Crohn», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández	221
Intervenciones:	
Del Prof. Piédrola Angulo	234
Del Prof. Pérezagua Clamagirand	235
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	235
Del Prof. Rey Calero	237
Contestación del Prof. Suárez Fernández	239
Presentación del libro «Guía clínica en patología y cirugía de la mama», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Sierra García	241
Intervenciones:	
Del Prof. Tamames Escobar	258
Del Prof. García-Sancho	259
Del Prof. Cruz Hermida	260
Del Prof. Jiménez Collado	261

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. JOSÉ AGUILAR PERIS DÍA 27 DE MARZO DE 2007

Discurso de precepto, por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	265
Intervenciones:	
Del Prof. Domínguez Carmona	287
Del Prof. Pérez Pérez	288
Del Prof. Jiménez Collado	289

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE ABRIL DE 2007

Presentación del libro «Historia de la Real Academia Nacional de Medicina», por el Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel	293
Intervención del Prof. Gracia Guillén	304
«Nuevas estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular», por el Ilmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez	305
Intervenciones:	
Del Prof. Sánchez García	316
Del Prof. Berrazueta Fernández	317
Del Prof. López Timoneda	317

XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE ABRIL DE 2007

«Meningiomas. Nuevos factores pronósticos», por el Excmo. Sr. D. Juan Sanz Esponera	321
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	330
Del Prof. Carreras Delgado	330
Prof. García-Sancho	330
Prof. Eduardo Díaz-Rubio	331
Prof. Poch Broto	331
Prof. Jiménez Collado	332
Presentación del libro «Las matronas en la Historia (desde la Mitología a nuestros días)», por el Ilmo. Sr. D. Julio Cruz y Hermida	333
Intervención del Prof. Castillo Ojugas	342

XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE MAYO DE 2007

«El síndrome de Williams», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila	349
Intervención del Prof. Reinoso Suárez	359
«El reto clínico de la fibrilación auricular», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	361

XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE MAYO DE 2007

«Curas balnearias y estados de salud», por el Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela	381
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	394
De la Prof. ^a San Martín Bacaicoa	395
«Modulación por el ácido γ -aminobutírico (GABA) del sueño de movimientos oculares rápidos (REM)», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	397
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	411
Del Prof. Sánchez García	411
Contestación del Prof. Reinoso Suárez:	
Al Prof. Rubia	412
Al Prof. Sánchez	413

