

ANALES  
DE LA  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

---

AÑO 2006 - TOMO CXXIII

CUADERNO TERCERO

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

---

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

## X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE MAYO DE 2006

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

# **LEGADO FILOSÓFICO DE JULIÁN MARÍAS** ***FILOSOFICAL LEGACY OF JULIAN MARIAS***

Por el Excmo. Sr. D. FÉLIX PÉREZ PÉREZ

Académico de Número

### **Resumen**

Julián Marías destacado filósofo, escritor prolífico, miembro de la Real Academia Española, premio Príncipe de Asturias 1996. El legado filosófico de Marías solo puede explicarse a través de contexto de su vida y su relación con Ortega y Gasset. Ambos fundaron el Instituto de Humanidades. Entre los años 40 y 70 Marías ejerció su actividad docente en numerosas universidades americanas. Marías escribió sobre una amplia variedad de temas durante su extendida carrera, su Historia de la Filosofía esta considerada como el trabajo de mayor impacto escrito en lengua española sobre este tema.

### **Abstract**

Julián Marías was a philosopher, a prolific writer member of the Royal Academy of the Spanish Language, Prince of Asturias award in 1996. Marías thought could only be explained in the context of his life and his long term relation to Ortega y Gasset, both co-founded the Instituto de Humanidades. Between the late 1940s and the 1970s Marías taught at numerous institutions in the United States. Marías wrote on a wide variety of subjects during his long career, his History of Philosophy is widely regarded as the greatest work in the Spanish language on the history of philosophy.

El 15 de diciembre de 2005 falleció en la clínica de La Paz el ilustre filósofo Julián Marías, quizá el hombre más fecundo en la Filosofía y del pensamiento del siglo XX:

- Cuando todavía no ha pasado demasiado tiempo de su fallecimiento.
- Cuando todavía las flores marchitas embalsaman su tumba.
- Cuando todavía se alzan voces que reclaman reconocimiento al ilustre filósofo, a pesar de que pueda parecer demasiado pronto para resaltar sus méritos si no para lamentar su ausencia.

Julián Marías fue un filósofo que supo rescatar el pensamiento liberal en el siglo XX, cuando más lo necesitaba España, caminando hacia una transición liberal y democrática. Discípulo de Ortega, contaba con 91 años y deja un legado de más de 500 obras fundamentales. Como ha escrito Antonio Garrigues Walker, en España no sabemos dar a tiempo las gracias, y a Julián Marías no se las hemos dado. Este planteamiento justifica el desarrollo del tema anunciado.

La aparición de Julián Marías en el campo del pensamiento español fue un episodio muy agradable. En España no había tradición filosófica y a este respecto estamos muy por detrás de Alemania (escuela kantiana), de Francia, Inglaterra, y bastante menos en otros países como Italia. La filosofía española no era creadora sino más bien receptiva. Hubo figuras muy estimables en la cultura, como la de Balmes, que murió precozmente a los 38 años, Sanz del Río y otros.

A finales del siglo XIX y principios del XX hubo en España figuras notables (pensadores): Menéndez Pelayo, Gómez Moreno, Ramón y Cajal, Mal, personajes de gran nivel intelectual. Ortega nació en 1883 y murió en 1955, a los 72 años, lo mismo que Marañón y Unamuno.

Julián Marías nació en Valladolid el 17 de junio de 1914. Pronto su familia se trasladó a Madrid, circunstancia que le permitió estudiar el Bachillerato en el Instituto Cardenal Cisneros y posteriormente la carrera de Filosofía y Letras en la Complutense (Universidad Central), a la que Julián Marías llamó siempre «*mi casa*», licenciándose en la referida Facultad en 1936. En el Instituto Cis-

neros aprendió latín con el excelente Profesor Vicente García de Diego, así como griego y, posteriormente, inglés y francés.

En principio la tendencia de Julián Marías, y el consejo de su familia, fue que llevara a cabo estudios científicos (Ingeniería), y durante algún tiempo compaginó estos estudios con la enorme tentación, que desde adolescente, sintió hacia la Literatura y la Historia, asistiendo con asiduidad a las clases de Introducción a la Filosofía, de Zubiri, circunstancia que le iluminó de lleno la vocación filosófico-histórica que habría de seguir.

Siendo un joven incipiente (18 años) conoció a José Ortega y Gasset, a cuya Cátedra de Metafísica asistía con asiduidad y un enorme aprovechamiento. Pronto el Maestro se dio cuenta de la calidad de este estudiante, al que desde el principio consideró y valoró de manera excepcional. Se compenetraron de tal manera que más adelante (1948) fundarían juntos el Instituto de Humanidades que Julián Marías dirigió con enorme éxito.

La guerra sorprendió a Julián Marías muy joven, 22 años, circunstancia que le permitió vivir los preludios de la guerra, discusiones entre estudiantes, etc., ver de una manera muy preocupante cómo se planteaban los problemas, hasta que **acaeció el suceso**. Julián Marías consiguió «recriminar pacientemente a Ortega y Gasset» el que no se diera cuenta anticipadamente de lo que se jugaba España y de la tragedia que se organizó desde la posición que el Maestro mantenía. Los dos eran liberales pero había una gran diferencia entre el pensamiento de Ortega y Gasset y el de Julián Mañas. Julián Marías tenía una idea muy clara en el sentido de que **la ciencia no pertenece a nadie** —todos somos herederos— y hemos recibido el conocimiento de nuestros antepasados para integrarlo en el nuestro. Sabía también del respeto que merece el Maestro, recordando la frase de Unamuno: «**cuando bebas en el vaso de la Ciencia, acuérdate del manantial**».

Julián Marías sintió profundamente el desarrollo de la guerra y la lucha de los españoles, en su mente repetía la frase de Antonio Machado: «**españolito que naces, y al mundo te trajó Dios, una de las dos Españas ha de helarte el corazón**». Publicó varios artículos con relación a la guerra civil, especialmente en los años anteriores (1934), en la revista *Cruz y Raya*, mostrando actitudes que no gustaron demasiado y que posteriormente llegarían a, condenar la actitud de Julián Mañas al punto de encarcelarlo, sufriendo de esta manera una tremenda reprimenda moral de la

que salió muy airoso, ya que su talante no le permitía el odio sino simplemente el análisis de la verdad.

No era belicista, pero su formación liberal puso pluma al servicio de la República escribiendo en el informativo de Arturo Soria, en la revista. *Hora de España*. En marzo de 1939 publica en *ABC* un artículo, expresando apoyo al político Besteiro y al Coronel Casado, aconsejándoles desplazarse a Burgos para pedir a Franco el cese de la contienda, pretensión que no fue admitida, pero si el compromiso de suavizar los ataques respetando al hombre y al ambiente lo más posible.

Lo más destacable es su trabajo filosófico «*San Anselmo y el insensato*» de 1934, expresando su catolicismo, en su libro «*El problema de Dios en la filosofía de nuestro tiempo*», 1941.

Como ha escrito José Antonio Garrigues Walker, Julián Marías tenía un concepto muy claro de lo que significaba el liberalismo. En la Fundación José Ortega y Gasset no existía común acuerdo sobre este tema, pudiendo añadir que la concepción liberal de Julián Marías representó al liberalismo y a la sociedad civil en un grado excelente. Supo desde esta posición mantener ideas claras respecto a la religión y la configuración del ser humano. Julián Marías fue el filósofo que salvaguardó el pensamiento liberal en España durante el siglo XX.

Hay que señalar que Julián Marías nunca escribió contra nadie, tal como señala Ignacio Sánchez Cámara, sino sólo a **favor de la verdad** (promesa que hiciera, cuando tenía 6 años, junto a su hermano de 9, arrepentidos de la mentira y escondidos detrás de una puerta. Se le ha definido como el **filósofo esclavo de la verdad**. Emitió el más breve y concreto dictamen sobre la tragedia de la guerra civil, expresado en las siguientes frases: «*mi juicio sobre la guerra civil es en favor de los justamente vencidos y los injustamente vencedores*», frases que, como se ha dicho, entrañan toda una excelente interpretación difícil de definir con menos palabras.

El análisis de la guerra civil, plasmado en su obra «*España ininteligible*», fue verdaderamente riguroso y al mismo tiempo preocupante, pero Julián Marías lo asumió con verdadera objetividad, con absoluta lealtad e imparcialidad. Nunca tomó partido de forma definitiva, nunca se enfadó con nadie a pesar de que no fue justamente tratado. Con razón los catalanes le definieron como *seny* (hombre ponderado y amante de la verdad).

En su manera profunda (filósofo de altura), pensaba en los resultados de la guerra civil y el sesgo que aquello iba tomando. Como hemos dicho al referir una frase anterior, tanto él como sus correligionarios: Profesor Tobar, Ridruejo, Laín, Ruiz Jiménez, Aranguren, Manuel García Morente, etc., con los que contaba a pesar de su juventud, pensaban si lo más conveniente era que ganase el partido republicano o los nacionales. Sabían que los republicanos, en su alto grado de soviétización, nos conducirían a un comunismo tremendo, difícil de resolver; mientras que, por el contrario, el triunfo de los nacionalistas nos traería una dictadura demasiado larga, como así fue.

Sin embargo el **concepto de dictadura** en la mentalidad de Julián Marías tiene otras connotaciones, que ha señalado perfectamente Manuel Fraga Iribarne. La política del General Franco, lo que han llamado dictadura, no fue realmente una dictadura profunda a manera de la dictadura de Hitler o de Stalin, sino que fue un régimen que tampoco se entregó a la Falange y mucho menos mereció la consideración de ser nazismo. **Franco nunca concedió el mando a Falange** sino más bien contemporizó con ella, se aprovechó de sus virtudes, de su entusiasmo e incluso de su himno y de su fervor, circunstancias que le ayudaron considerablemente a ganar la contienda, pero no fue un régimen falangista. Se apoyó seriamente en la filosofía *cristiana y en la honestidad*, en definitiva puede decirse que aquél régimen no fue una dictadura férrea, como a menudo se define, tampoco fue una dictadura falangista, nazismo, sino más bien un régimen autoritario, en que la autoridad imperaba sobre todo y gracias a esta autoridad los españolitos de entonces pudieron saber lo que era la disciplina, el trabajo, el respeto a la ley, etc., puesto que el régimen franquista trajo algo muy importante como fue la **seguridad social**, el avance de las leyes laborales y sobre todo una transición importante hacia la democracia y la implantación de una monarquía constitucional y parlamentaria. La guerra terminó pero la dictadura seguía, circunstancia que preocupaba a otros pensadores y a Julián Marías

**Para constituir el primer parlamento democrático**, Franco aconsejó que el número de Diputados falangistas fuese compensado con el de representantes del pueblo, intelectuales con carisma, puesto que como él decía había que aprobar leyes muy importantes. En efecto las leyes que primero se aprobaron fueron la

**Ley de Transición**, no de continuidad como propugnaban algunos beneficiarios del régimen, y la **Ley de Sucesión**, circunstancia curiosa en la que pocas veces o ninguna el dictador nombra a su sucesor. Y en efecto se nombró sucesor del régimen franquista al Príncipe Juan Carlos que, jurando los Principios Fundamentales de la Nación, aceptó el cargo, **lo que fue sin duda alguna una enorme victoria política** que Julián Marías aplaudió y que le llevó grandes satisfacciones; le despejó dudas y le confortó con el inicio de una democracia constitucional parlamentaria en un sistema liberal de fundamento religioso.

## LOS SINSABORES DE JULIÁN MARÍAS

Es evidente que Julián Marías fue, si no perseguido, por lo menos sometido a cautela —persona sospechosa—, como consecuencia de sus artículos publicados en La Ventana Tercera de ABC y otros, especialmente por algunas acusaciones infundadas que se le hicieran, en virtud de las cuales fue, a principios de los años 50, vetado para acceder a la Cátedra que dejó vacante Ortega y Gasset, y suspendido en la tesis doctoral, tesis que presentó sobre «La filosofía del Padre Gratry» dirigida por Xavier Zubiri. La lectura fue un acto público muy concurrido (1942), en la recién construida Facultad de Filosofía y Letras de la Ciudad Universitaria, con la significativa ausencia de Zubiri y la airada reacción de Morente ante la calificación de suspenso. Esto indujo a pensar a Julián Marías, con la modestia que le caracterizaba, que *«para ser triunfador hay que saber ser perdedor»*. Se refugió en la traducción de libros, actividad en una Academia privada, escribir el libro, publicado en 1943, sobre Miguel de Unamuno, al que se le concedería el Premio Fastenrath. **El rechazo de la tesis doctoral fue producto de reacción política más que por su valía.** El tribunal fue integrado por un teólogo (Doctor Ramírez), invitado del extranjero, y religiosos destacados españoles.

Se ha dicho que Julián Marías **nunca odió a nadie, nunca escribió contra nadie sino sólo en favor de la verdad**, posición que le condujo a situaciones delicadas y poco agradables. Siguió los versos del poeta Miguelli: *Cambia tu cara / Cura tu herida / Vuelve a tu casa / Hay nueva vida*. Buscó aires frescos de positividad y perdón.

Tenía una especial predilección por Cataluña como región progresista, abocada a un futuro modernizante y sin embargo *fue un admirador y defensor ferviente del castellano*. En este sentido a Julián Marías se le ha definido como el *seny*, expresión catalana que tiene su equivalente en castellano con la palabra *sensatez*, medida, tal vez esta denominación sea más clara puesto que Julián Mañas fue en todo caso un hombre tremendamente mesurado, es decir, situado no en el positivo ni en el negativo sino una situación intermedia, meditada y profundamente pensada. Era un hombre pensador profundo, escritor, y desde esta actitud **nos dio una gran lección que no siempre hemos sabido entender**.

Julián Marías era un hombre fuerte, de escasa altura y ojos grandes y profundos, hechos —como diría Platón— para ver y entender las cosas pequeñas, que cada día contemplaba y deducía su admirable filosofía, mientras su corazón miraba al cielo guiado por una singular inteligencia.

La vida familiar de Julián Marías fue también todo un ejemplo. Conoció a su esposa Lolita Franco durante los estudios en la Universidad Complutense de Madrid, tratando de temas filosóficos, preocupaciones de la juventud: justicia social, transición política, liberalismo, democracia, etc., amistad que se plasmó en matrimonio ejemplar. Tuvieron 5 hijos: Julián, el primogénito, que falleció a los 4 años, Miguel, Fernando, Gabriel y Alvaro. Fue un hombre totalmente enamorado de su mujer. De él es esta frase: *«mi mujer fue lo más importante de mi vida»*, a su muerte ocurrida cuando él estaba en el extranjero, escribió: **«ha desaparecido mi proyecto vital de tantos años, lo que le había dado sentido a mi propia vida Ya no soy yo, ni mi casa es mi casa»**. Esta frase, tantas veces repetida tras quedar viudo en el año 1977, mostraba su desesperación ante esa mortal ausencia de la que le consolaba su profunda creencia religiosa. En este sentido ha dicho: **la vida es un ciclo que forzosamente ha de terminar, lo más importante es darnos cuenta que nuestra vida es un ciclo biológico y que hemos venido a la tierra para un camino de perfección, detrás de esta vida —dice— tiene que haber otra, si no fuese así —frase que le ha consagrado— la propia vida sería un engaño** —descanse en paz—. Este triste acontecimiento, precedido de la muerte de su hermano mayor en 1931, hicieron reflexionar profundamente a Julián Marías. Se ha dicho que a partir

de estos dramáticos episodios, el filósofo se refugia en la idea de Dios.

## JULIÁN MARÍAS Y LA DOCENCIA

No cabe duda que la vocación fundamental de Julián Marías fue la docencia, sin embargo aquí tuvo grandes contratiempos, en virtud de los artículos publicados y alguna definición crítica en relación con el franquismo. Fue considerado hombre receloso y se le denominó hombre de **sospecha**. A partir de los años 50, y tras ser vetado para acceder a la Cátedra de Metafísica, que dejó vacante su maestro, Julián Marías se disgustó profundamente pero supo mantenerse sereno y admitió este revés de forma positiva, sufrió un impulso más intenso hacia la enseñanza y desde aquí marchó rehabilitado su prestigio, fue invitado por la Universidad de California, la de Harvard, Yale y Puerto Rico, entre otras muchas. En octubre de 1984 fue elegido miembro de la Academia Española *para publicar* «*El Señor*».

En este año, el Instituto de España le dedica un homenaje ala antigüedad académica. Julián Marías había ingresado el 20 de junio de 1965 en la Real Academia Española, ocupando el sillón S, perteneciente al *escritor* Wenceslao Fernández Flores. En su toma de posesión leyó el discurso «*La realidad histórica y social del uso lingüístico*», contestado por D. Rafael Lapesa Melgar, Presidente del Instituto.

Años más tarde fue elegido Académico correspondiente de la Academia de Artes y Ciencias de Puerto Rico y fue además miembro de la «Hispanic Society of American» de Nueva York, así como del Institut International de Philosophie (de la Internacional Society for the History of Ideas) y el Council of Scholars (de la Biblioteca del Congreso de Washington). Todas estas distinciones fueron avales muy importantes para estimular la labor docente en el extranjero de Julián Marías, a través de la cual adquirió un prestigio realmente fabuloso.

Estas recompensas se completan con el Premio Fastenrath de la RAE, el Kennedy del Instituto de Estudios Norteamericanos de Barcelona, el Juan Palomo, el Gulbeenkian de ensayo, el Premio del Mundo Latino, el Ramón Godó de Periodismo, el Mariano de Cavia (1985), por su artículo *La Libertad en regresión*. En abril de

1988 fue galardonado con el Premio Castilla y León de las Letras, y ese mismo año le fue concedido el Premio Bravo, que otorga la Conferencia Episcopal. El 16 de diciembre de 1990 ingresó en la Real Academia de Bellas Artes, con el discurso titulado *Reflexión sobre el cine*, en 1991 inaugura en París la Cátedra Miguel de Cervantes, creada por el comité de Lengua Española de la UNESCO con una conferencia magistral sobre Cervantes. En 1996 fue distinguido con el Premio Príncipe de Asturias de Comunicación y Humanidades.

En junio de 1977, D. Juan Carlos le nombró Senador Real y en enero de 1979 Julián Marías fue elegido Presidente de la Fundación Estudios Sociológicos (FUNDES), cargo que ocupó hasta su fallecimiento. En 1990 tomó posesión de la Cátedra Ortega y Gasset de Filosofía Española en la Universidad Nacional de Educación a Distancia.

La vocación docente de Julián Marías era evidente, se caracterizó por ser una persona de una fascinante clarividencia, ideas claras, profundas, ideas expuestas con el corazón y la mente, nunca utilizó cuartillas en sus discursos, tenía muy claro en su mente aquello que tenía que decir.

Desde su vocación docente, que la expresó de diferentes maneras, Institución FUNDES (que dirigió con tanto acierto), en diferentes foros a los que era invitado, ciclos culturales enormemente concurridos, hasta que finalmente adquirió la condición de Catedrático, aunque no titular, como fuera en la Universidad Nacional de Educación a Distancia.

**Julián Mañas fue un hombre con ideas muy claras sobre la enseñanza.** Partía de la idea que la educación es fundamental y que el progreso de los pueblos depende de su nivel *cultural y educativo, de ahí* el cambio de planes de estudios y proyectos que no aciertan en encontrar la verdadera eficacia de los mismos. Entendió Julián Marías que la docencia tiene que ser de abajo arriba y no de arriba abajo, es decir, debe nacer en el contexto familiar, debe continuar en el colegio, de manera que la **potestad de la enseñanza** la tienen en primer lugar la familia, en segundo lugar la tiene el colegio, en tercer lugar la tiene la Iglesia y por último el Estado, que procurar que las normas educativas sean realmente eficaces y la calidad de la enseñanza suficiente, real y fecunda.

El tiempo lo refería a que la educación no se improvisa, es

larga y requiere plasmar hábitos (habituación), y la libertad hace referencia a que el niño es realmente educable cuando se desprende de los instintos (animalidad) y es capaz de razonar —el uso de razón es el inicio de la capacidad del niño para ser educado. Julián Marías participó, por activa y por pasiva, en la concepción de la Ley General de Educación y Financiamiento Educativo (4 de agosto de 1960), Ley Villar Palasí, que se ha mantenido por su enorme calidad hasta hace pocos años. Esta ley arranca de la antigua Ley Moyano, que inspirándose en la revolución estudiantil francesa de 1968, aportó novedades muy trascendentes para la educación española.

Pienso que Julián Marías se marchó con este temor: **¿será suficiente esta Ley de Educación o por el contrario nos conducirá a un tipo de docencia en el que el Estado, director supremo de la misma, oriente la educación para fines políticos, sociales y convierta la misma en un instrumento a favor de intereses partidistas?**

Aplaudió la idea de que la educación no es siempre un sistema reglado, automático, sino que tienen derecho a educar todos aquellos que tienen algo que decir. La educación no es un sistema exclusivo de la familia, de la escuela, del Estado, de la Iglesia, a la que se le ha concedido demasiada poca importancia y en efecto la tiene, ahí están sus obras en la formación filosófica de países colonizados, expansión de España en América, etc.

La trascendencia de Julián Marías desde su labor docente, conferencias, discursos, publicaciones, referencias al extranjero y del extranjero hacia España, fue fundamental. Hay que lamentar, por supuesto, como dice Garrigues Walker, que los españoles no sabemos dar las gracias, y si lo hacemos suele ser demasiado tarde. Es cierto que la obra de un individuo, como ha dicho el propio Ortega y Gasset, no puede hacerse en vida sino cuando ha muerto y quizá en este momento sea demasiado pronto para evaluar la obra de Julián Marías.

**Julián Marías fue infravalorado** como factor fundamental de la docencia, nunca pudo conseguir una Cátedra, a pesar de que la reforma política y especialmente cuando se gestó la Ley de Reforma de 4 de enero de 1997, los tres factores fundamentales que participaron en la misma fueron Torcuato Fernández Miranda, como autor, Adolfo Suárez, como actor y el propio Rey como empresario. Conocían muy bien a Julián Marías y todos estaban

deseosos de incorporar al mismo al más alto grado de la docencia. La solución del problema era sencilla, pues todavía pesaban intensamente los perjuicios de la guerra y la reciente posguerra. No obstante el 30 de julio de 1976 el Ministro de Educación y Ciencia, Aurelio Menéndez, proponía la aprobación del Decreto por el que se **revocaba** la decisión administrativa de privación de las Cátedras a Profesores que habían sido sancionados con la expulsión o que sencillamente habían pedido su baja durante el régimen anterior. Un poco más tarde conectó con Julián Marías para exponer su deseo de crear una Cátedra de Filosofía e incorporarle a la Universidad, a lo que Julián Marías se negó diciendo que era demasiado precipitado y que no estaba preparado para tal acontecimiento. Tal vez fuese una invitación demasiado prematura puesto que años más tarde el también Ministro González Seara creó la Cátedra de Filosofía española, titulada José Ortega y Gasset, en la Universidad Nacional de Educación a Distancia, y en este caso Julián Marías aceptó la invitación y desde ahí pudo desarrollar la labor docente universitaria, como había sido siempre su deseo, **deseo quebrado** por tantas oscuras circunstancias.

**Las principales reflexiones sobre la obra de Julián Marías, podemos resumirlas así:**

- Fue modulador y conciliador de las ideas.
- Educador del pensamiento.
- Es el filósofo que salvaguardó el pensamiento liberal del siglo XX en España.
- Exiliado dentro de España y considerado como hombre recelado y sospechoso.
- Supo mantenerse sereno, a pesar de las adversidades, admitiendo los reveses de forma positiva, sin rencor.
- Sufrió el implacable deseo vocacional de la enseñanza, que apenas consiguió.
- No fue filósofo encerrado en su urna de cristal, aconsejó cerrar la puerta al pasado y abrir ventanas al futuro.
- La verdad, el perdón, el diálogo y la transparencia fueron su norma. Él respondió siempre con la verdad y mereció el título de esclavo de la misma.
- Tuvo ideas muy claras sobre la enseñanza pero fue infrutilizado como factor fundamental en la política docente.

- Definió un concepto trascendente de la vida, virilidad del pensamiento español: mesura, seriedad, realismo y objetividad.
- Amó la libertad y el sentido auténtico de la vida —visión de lo trascendente—.
- Fue profundo y lastimero pero nunca cayó en la nostalgia inútil, emprendió el trabajo sin caer en situaciones irreversibles y poco productivas, supo perdonar.
- Julián Marías fue un soldado ideal para Agustín Muñoz-Grandes: patriota sincero, amor a España, orgullo por lo español, definió a la patria como un proyecto de vida en común.
- Aunque Ortega y Gasset, a través de su libro *«La rebelión de las masas»*, no compartía con el cristianismo que practicaba Julián Marías, es realmente curioso pensar cómo hubo esta compatibilidad a pesar de la discrepancia. Pero sí que es cierto que ambos coincidían en los elogios hacia la libertad.
- Corrigió a su Maestro en la idea, muy arraigada durante la restauración en su concepto insalvable, respecto a la decadencia de España.
- Tuvo grandes premios y también severas contrariedades: suspenso en la tesis doctoral, veto para acceder a la Cátedra que dejara vacante su Maestro, no por falta de calidad sino por fidelidad al proyecto orteguiano.
- Junto con su Maestro contribuyó al mejor entendimiento del mundo y de su propio mundo.
- Su juicio sobre la guerra civil fue este: estoy con los justamente vencidos y los injustamente vencedores, sois el futuro. No se puede decir más con menos palabras.
- Se le ha llamado el rector de los jóvenes, paradigma en su manera de ser y de estar. Ha actuado como civilizador del pensamiento español.
- Consideró a la Naturaleza como algo permanente y fundamental para el presente del ser humano y el futuro del Planeta.
- A Julián Marías se le ha definido como el civilizador de las ideas y el educador del pensamiento, tareas que han influido notablemente para el cambio en la mentalidad

de jóvenes poco reflexivos, ayudando de esta manera al milagro de nuestra transición política del siglo XX.

- Fue artífice de la filosofía liberal del siglo XX, tan denostada en otra épocas.
- Se le ha definido de amigo de la juventud, en la que confió plenamente. En 1933 fue elegido por los universitarios para viajar a oriente, fruto de este viaje fue el libro *«Los jóvenes en la antigüedad»*.
- Pensó que la educación debe basarse en la fe.
- Nunca escribió en contra de nadie. Fue esclavo de la verdad, tal como señaló Ignacio Sánchez Camas.
- Julián Marías es el filósofo de lo cotidiano. Rousseau ha dicho: *«hace falta ser gran filósofo para poder entender lo que se ve cada día»*.
- Se solidarizó con la línea abierta por Ortega y Gasset en *La España invertebrada*.
- A Julián Marías le emocionaba España pero también le dolía.
- Artífice de la democracia liberal.
- Supo conjugar el liberalismo, el cristianismo y la democracia para llegar a la monarquía.
- Supo cerrar la puerta del pasado y abrir amplias ventanas al futuro.
- Prefería dejarse engañar antes que recelar de nadie.
- Fue tratado como sospechoso y no fiable.
- Su circunstancia fue España.
- Murió un maestro de la libertad.
- Apostó por la familia, que es apostar por la vida.
- Consideró que apostar por la vida es apostar por la paz, si no somos amantes de la vida no habrá paz.
- Como Ortega pensó que España es el problema y la solución es Europa.
- Creyó en el pensamiento: *«yo soy yo y mi circunstancia, si no la salvo a ella no me salvo yo»*
- Es posible un mundo mejor, conseguirlo es problema de ti y de nosotros.
- La fe es seguridad: un niño se siente feliz en los brazos de sus padres porque espera que no los van a abrir y dejarle caer al suelo. La familia que pierde la fe en uno de los integrantes desencadena la crisis.

- Las personas sacralizadas (vocación religiosa) sienten la felicidad porque tienen fe en el futuro que les espera.
- Era un hombre de estatura media, fuerte, y con la mirada hacia el suelo y el corazón hacia arriba impulsado por un cerebro privilegiado.
- Fue pacifista y de él es la frase «*si quieres la paz, ama la vida*».
- Hay quien sabe que nunca encontrará lo que busca pero sigue buscando, y al final de los tiempos el encuentro se ha de producir.
- Como San Agustín, postulaba la unidad de todos, empezando por la familia, en la que basó la piedra angular de la educación.
- Julián Marías supo poner el corazón en las manos. Para él, el colofón de la vida era el amor y el ser amado.

## INTERVENCIONES

### Prof. Martínez Fornés

Tuve el privilegio de compartir un curso con Pedro Laín, Julián Marías y yo como profesores. De las cien facetas que adornaban e ilustraban la persona y personalidad de Julián Marías, que con tanta clarividencia nos ha descrito el Prof. Félix Pérez, había una que a mí me fascinaba, que era el rigor, el esfuerzo para sensibilizar a la sociedad española contra estos pseudointelectuales que tenían cierto prestigio a la sombra del poder y de la política. Lo padeció en sus propias carnes, porque el talento y el mantener las propias convicciones es un lujo que se paga muy caro. En todas las encuestas repetidas en todos los sitios los médicos ocupamos el primer lugar en la valoración de la encuesta, y los políticos ocupan el último puesto; a la hora de distribuir condecoraciones, distinciones, premios, salvo algunas excepciones y algunos de ellos están aquí muy bien representados en la Academia, los profesionales de la medicina somos los más ignorados.

### Prof. Yuste Grijalba

Me van a permitir que después de felicitar al Prof. Félix Pérez me una prácticamente todos los adjetivos que se han dedicado

a Julián Marías, con quien tuvimos la oportunidad de coincidir como senadores en la legislatura constituyente. Allí él dejó patente su lealtad, que se ha destacado, para quien le nombró senador real; dejó también patente su cortesía, que siempre iba un paso por delante de los demás, y también dejó patente su visión de futuro y su lucidez, con los votos que hizo, particularmente con la religión, con la educación y con la posición que tuvo en las enmiendas que allí se discutieron. Dejó patente sobre todo la tolerancia con las ideas de los demás y esto también hay que destacarlo. Paradigma de pensamiento, sin duda, pero más paradigma de persona y paradigma de español. Ojalá haya muchos como él.

### **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

El legado filosófico de Julián Marías es monumental; si se lee algunas veces cada vez se hace mayor su aprovechamiento. Fueron Cajal y Marías dos grandes españoles, que hoy hemos traído a esta Academia y que han hecho por la cultura, por la ciencia de España, posiblemente entre ellos dos, una monumental obra, cara más allá de nuestras fronteras. Todos, de vez en cuando, cuando vamos más allá de nuestras fronteras, recibimos la satisfacción de oír cosas de Cajal y de Julián Marías.

Hoy se han glosado algunas de las cosas más importantes de uno y otro español y así continuarán. Siempre me he opuesto al derrotismo y creo que en España hay mucha gente, las ha habido y la habrá que serán capaces de continuar la labor, el camino, que estos dos hombres, como otros, han sembrado en España.

Satisfecho de poder estar con ustedes, cuando se glosa, quizás de las cosas más fundamentales de España, dar lugar a hombres como Cajal y como Julián Marías, y seguiríamos con un largo etcétera. En la medicina y en la biología las cosas se van supe-  
rando, cada vez se adquieren nuevos conocimientos y nuevos conceptos que al fin y al cabo nacen de pueblos de tienen como el español grandes virtudes.

Muchas gracias. Se levanta la sesión.



XI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 16 DE MAYO DE 2006

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

**EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS PRÓTESIS  
VALVULARES CARDÍACAS**

***HISTORICAL EVOLUTION OF PROSTHETIC  
HEART VALVES***

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR

Académico de Número

**SOBRE CREATIVIDAD**

***ABOUT CREATIVITY***

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

Académico de Número



# **EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS**

## ***HISTORICAL EVOLUTION OF PROSTHETIC HEART VALVES***

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR

Académico de Número

### **Resumen**

Se resume la evolución histórica de las prótesis valvulares del corazón, citando los primeros pasos experimentales, las condiciones que debe reunir una prótesis y los primeros intentos en clínica, con la válvula de Hufnagel, en el tratamiento de la insuficiencia aórtica (11 de Septiembre de 1952) y de Chesterman, en la patología de la válvula mitral (22 de Julio de 1955) hasta llegar a la válvula de bola de Starr-Edwards (12 de Agosto de 1960). Se describen las características de los diferentes tipos de válvulas de bola (Harken, Smeloff, etc), de disco (Kay-Shiley, Beall, Lillehei-Nakib etc.), de disco basculante (Bjork-Shiley, Hall-Kaster, Omniscience etc), de dos valvas (St. Jude y otras) y las válvulas biológicas, autólogas (diafragma, fascia lata, pericardio) homólogas (válvulas aórtica o mitral, duramadre) y heterólogas (válvulas porcina y bovina, Carpentier-Edwards, Hancock, Ionescu de pericardio bovino) terminando con las nuevas orientaciones de válvulas fabricadas a expensas de células autólogas, las construidas con polímeros, las basados en el concepto de tubos flexibles, y las implantadas sin cirugía, por vía percutánea (Boudjemline y Bonhoeffer. Cribier.)

### **Abstract**

The historical evolution of the prosthetic heart valves is resumed, quoting the first experimental steps, the conditions that a prosthesis has to fulfil, and the first clinical attempts with the Hufnagel's valve in the treatment of the aortic insufficiency (September 11, 1952) and with the Chesterman's in the pathology of the mitral valve (July 22, 1955) till the Starr Edwards' ball valve (August 12, 1960). The characteristics of the different types of ball valve are described (Harken, Smeloff, etc), disc valves (Kay-Shiley, Beall, Lillehei-Nakib

etc.), tilting disc valves (Bjork-Shiley, Hall-Kaster, Omniscience etc), bileaflet valves ( St. Jude and others) and biological valves, using autologous tissues (diaphragm, fascia lata, pericardium) homologous (aortic and mitral valves, duramater) and heterologous (porcine and bovine valves, Carpentier-Edwards, Hancock, Ionescu's valve of bovine pericardium), to conclude with the new trends with valves made from autologous cells, the valves made with polymers, those based on the concept of flexible tubes and finally with those used by percutaneous transcatheter implantation (Boudjemline y Bonhoeffer. Cribier.)

Consideraremos sucesivamente<sup>1,2,3,4</sup> los primeros pasos cuando todavía no era posible la cirugía con circulación extracorpórea, los primeros intentos llevados a cabo en clínica y, tras señalar los requisitos que debe tener una válvula artificial, la evolución de las válvulas mecánicas, las bioprótesis y las recientes orientaciones, que incluyen las válvulas construidas a expensas de células autólogas, las construidas con polímeros, y las basadas en el concepto de tubos flexibles, terminando la exposición con las válvulas implantadas sin cirugía, por vía percutánea.

## PRIMEROS PASOS

Los intentos realizados para corregir la función de una válvula cardíaca enferma, antes del desarrollo de las técnicas que permitieron el acceso directo a la válvula, se refieren bien a la colocación de una prótesis valvular en una zona heterotópica ó a ingeniosas técnicas para colocar la prótesis, con el corazón latiendo, junto a la válvula enferma, que no se extirpaba.

Citemos los estudios experimentales para implantar una bola, pendiente de un hilo a modo de pedículo, que se apoyará, durante la diástole, en el orificio aórtico insuficiente obturándolo (válvula de **Neuman**) o la designada con el expresivo nombre de válvula en mariposa, que dispuesta, sobre la válvula aórtica insuficiente, permitía el paso o no, de la sangre, doblando o extendiendo sus zonas laterales.

**Rappaport y Scott**, en 1950, en el caso de la válvula mitral, propusieron introducir, por la pared del ventrículo izquierdo, una prolongación de la aurícula izquierda. Durante la diástole, la sangre fluiría, por ella, al interior del ventrículo, que, al contraerse, en

la sístole, comprimiría esta prolongación, impidiendo el retroceso de la sangre a la aurícula.

En ese mismo año **Denton**, probó, en perros, el funcionamiento de un tubo acodado de polietileno, que colocado en situación ortotópica, corregiría la insuficiencia mitral, ya que durante la diástole la sangre fluiría, por su interior, al ventrículo y en la sístole la misma pared ventricular ocluiría el orificio de salida del tubo.

Otro tipo de válvulas que fueron ideadas sobre bases teóricas, no llegaron a probarse o lo hicieron solamente desde un punto de vista experimental. Así, en 1950 **J. Moore** de Oklahoma experimentó, en perros, un modelo que no llegó a emplearse en clínica, consistente en un tubo, ensanchado en su parte media, en cuyo interior se desplazaba un dispositivo móvil, permitiendo ú obturando, con su desplazamiento, el paso de la sangre. También en 1950, **Biallie de Langibaudiere**, ideó un tipo de válvula montada sobre un cilindro, estrechado en su parte central, en lo que sería la zona de fijación. Un eje central, transversal, en el interior del cilindro, servía para el anclaje de dos valvas de forma de medio círculo, una a cada lado, que se abrían y cerraban como las tapas de una cesta.

Diseños parecidos han sido desarrollados por otros autores. Así **Holter**, en 1958, pensó en una válvula provista de dos valvas de silicona, que se abrirían del modo expuesto anteriormente. **Starr y Edwards** propusieron una válvula, construida con dos valvas de Silastic, fijas sobre una barra central de teflón. Empleada experimentalmente, fue finalmente abandonada.

En 1955 probamos, en perros, empleando oclusión de las cavas en normotermia, una válvula que construimos artesanalmente<sup>5</sup> (fig. 1) consistente en un cilindro de plexiglás, en cuyo interior habíamos colocado tres velos valvulares de nylon. La colocábamos en el interior de la arteria pulmonar, fijándola en su posición al cerrar la arteriotomía, englobando en la sutura los cabos de un hilo que rodeaba el cilindro.

Más tarde conocimos un trabajo de **Roe**, de San Francisco, en que describía una válvula semejante que colocaba en la aorta descendente, desplazándola después, empujándola desde fuera, hasta la aorta ascendente, suturando, entonces, la pared de la aorta a un saliente, que abrazaba circularmente el cilindro.

Con el desarrollo de las técnicas de circulación extracorpórea se hizo posible la corrección intracardiaca de la patología valvular, bien

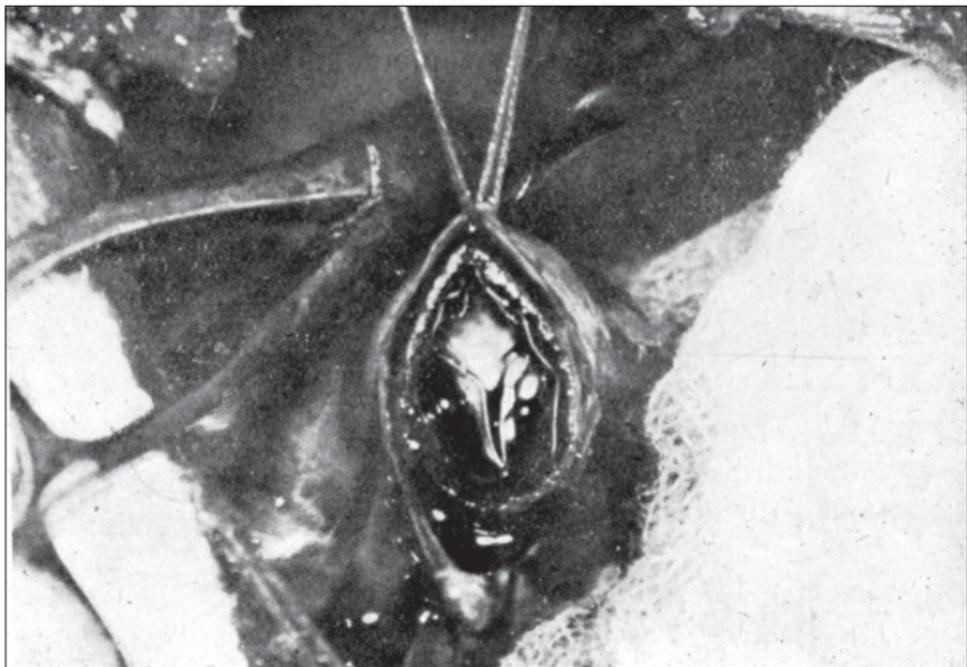


Fig. 1. Válvula de tres valvas en el interior de un cilindro que desarrollamos y probamos, experimentalmente, en el perro.

reparando directamente la válvula enferma o sustituyéndola por una prótesis, que debe reunir unos determinados requisitos, a saber:

1. Buenas condiciones hemodinámicas, con mínimo gradiente transvalvular, flujo central, laminar, con apertura de  $90^\circ$  si se trata de una válvula de disco y, si hay dispositivos móviles, que tengan una masa que no plantee problemas de inercia, con apertura y cierre rápidos y suaves, con mínimo flujo retrógrado y sin zonas de estancamiento.

2. No ser trombogénica. Las válvulas mecánicas, a diferencia de las biológicas, obligan al empleo de anticoagulantes.

3. Duraderas. El carbón pirolítico es el material de preferencia para conseguir suficiente resistencia al desgaste. Las válvulas biológicas, en cambio, ofrecen una menor duración y, aproximadamente a los diez años de su implantación es necesaria su sustitución.

4. Biocompatibles con la sangre, a la que no deben alterar, ni traumatizar los elementos formes (hemólisis), ni plantear problemas inmunológicos. También deben adaptarse a la anatomía y función

cardiaca, adaptándose al orificio valvular y a su tamaño, cambiando en sístole y diástole.

5. Fácil implantación.

6. Buena calidad de vida para el paciente, referida, sobre todo, al control de la medicación anticoagulante en las válvulas mecánicas, que, además, no deben ser ruidosas.

## PRIMEROS INTENTOS EN CLÍNICA

La primera válvula empleada en clínica, fue propuesta por **Hufnagel**<sup>6,7</sup>, en 1951. (fig. 2) Se trataba de un cilindro de metilmetacrilato (Lucita, Perspex, Plexiglass), que albergaba una bola, de silicón para disminuir el ruido producido con su movimiento, que, al desplazarse, permitía el paso de la sangre, merced a unas dilataciones del cilindro, impidiendo, al volver a su posición inicial, el retroceso sanguíneo. Se colocaba en la aorta descendente, seccionada transversalmente entre dos clamps. La implantación debía hacerse rápidamente para evitar lesiones por isquemia medular. La válvula,

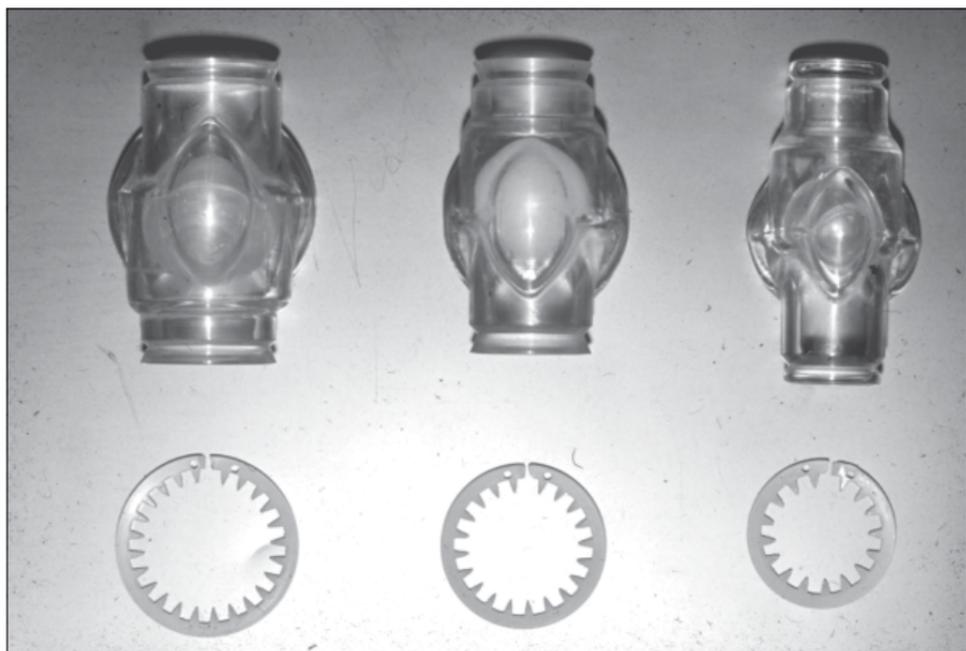


Fig. 2. Válvula de Hufnagel, que se implantaba en la aorta descendente, fijándola con los anillos de «fijación de múltiples puntos».

con sus dos extremos introducidos, respectivamente, en los cabos proximal y distal de la aorta seccionada, necesitaba ser fijada en su posición, y puesto que un hilo anudado alrededor de la aorta, sobre la válvula, podría llegar a seccionar aquella, Hufnagel ideó un dispositivo de «fijación de múltiples puntos», consistente en un anillo sobre cuya circunferencia externa se anudaba el hilo, mientras que de la interna se proyectaban, radialmente, sobre la pared de la aorta, los múltiples puntos de presión que, fijaban la pared de la aorta sobre la válvula y daban nombre al dispositivo. Su empleo, en pacientes con insuficiencia aórtica, reducía los efectos de esta patología, aunque, lógicamente, los tramos supraaórticos, al quedar situados proximalmente a la válvula correctora, quedaban sometidos al régimen de insuficiencia.

La válvula se empleó, en clínica, por primera vez el 11 de Septiembre de 1952, en un paciente con insuficiencia aórtica severa. Pronto la válvula se empleó en más de 200 casos. Cuando se desarrollaron las técnicas de circulación extracorpórea, dejó de emplearse. Entonces Hufnagel estudió modificaciones en la válvula para que pudiera emplearse en situación ortotópica.

**Murray** empleó un homoinjerto valvulado, también intercalado en la aorta descendente, operando el primer caso en Octubre de 1955.

En cuanto a la primera implantación de una válvula en posición ortotópica, citemos una carta al editor, en la que Norman<sup>8</sup> precisa que, probablemente, el primer reemplazamiento de una válvula mitral tuvo lugar el 22 de Julio de 1955, en Inglaterra, en el City General Hospital de Sheffield (hoy Northern General Hospital), por **Judson T. Chesterman**, que ideó una válvula, hecha de perspex por **Lambourne**, del mismo hospital. Tenía la forma de un tubo, estrechado en la parte central, con un disco interno capaz de desplazarse, para abrir o cerrar, dentro de unos límites marcados por dos pies, a modo de topes. Fue implantada en un paciente de 34 años con una grave afectación de la válvula mitral, en el que se indujo hipotermia con bolsas de hielo y un tubo de aire. Tras ocluir las cavas y con el corazón latiendo, se hizo la sustitución valvular, fijando la prótesis con varios puntos y dos botones, apoyados fuera, en la pared ventricular. El paciente sobrevivió 14 horas a la intervención

La válvula de bola propuesta por **Starr y Edwards**,<sup>9,10</sup> empleada en clínica, por primera vez, el 12 de Agosto de 1960, proporcionó,

finalmente, buenos resultados por lo que se considera, este modelo, como la primera prótesis comercialmente disponible.

Posteriormente vino el gran desarrollo de los diferentes tipos de válvulas y su frecuente empleo en clínica. Mehlman y Resnekov, en 1978 publicaron una guía para la identificación radiográfica de cuarenta tipos diferentes de prótesis, de uso más común.

En términos generales, las **prótesis valvulares mecánicas**, constan de tres partes:

- a) Un dispositivo móvil, que tiene forma de bola o de disco y que, con su desplazamiento, va a permitir la apertura o cierre del orificio valvular.
- b) Un dispositivo de sujeción del dispositivo móvil, como es una jaula, con los barrotes recubiertos, o no, de dacron o teflón, o dispositivos que hacen de goznes para el movimiento de la pieza móvil.
- c) Un anillo de inserción, recubierto habitualmente de dacron o teflón, que se sutura al anillo valvular del paciente. **Maggovern**, en Pittsburg, en 1962, diseñó una válvula que podía fijarse, sin suturas, merced a unos ganchos metálicos curvos, presentes en el anillo valvular, que quedarían anclados en el anillo valvular nativo, al hacer, con un mango adaptado, un movimiento de rotación. Su ventaja residiría, sobre todo, en la mayor rapidez de fijación. Presentaba, sin embargo, una alta frecuencia de bloqueos cardiacos. Más tarde se probaron experimentalmente algunas modificaciones, por **Siposs** o por **Beall**.

Consideraremos sucesivamente:

**Válvulas de bola**

**Válvulas de disco.**

**Válvulas de disco basculante.**

**Válvulas de bola.**

**Válvula de Harken.** El 10 de Marzo de 1960, Harken implantó una válvula de bola con «doble jaula», en posición aórtica. Los cuatro barrotes de la jaula externa, estaban destinados a mantener ale-

jada la pared aórtica. Los cuatro, de la jaula interna, sujetaban la bola. Ésta era de lucita y después de silastic. El anillo de fijación era de ivalon o teflón. Más tarde Harken hizo algunas modificaciones, como el prescindir de la jaula externa, que substituyó por dos parachoques semicirculares, mantenidos en posición, en el extremo distal de la válvula, por dos barrotos horizontales. Prescindió, también, de la unión distal de los cuatro barrotos de la jaula que sujetaba la bola.

### Válvula de Starr-Edwards

La primera implantación, en clínica, de una válvula de Starr Edwards (fig. 3) construida de lucita, con una bola de silastic, tuvo lugar el 12 de Agosto de 1960. La paciente, que se había recuperado bien de la intervención, falleció a las 10 horas, por embolia aérea masiva.

Posteriormente la caja de lucita se hizo de Stellite-21 añadiendo un anillo de silastic al de fijación de la válvula. Numeraron los modelos siguientes de la válvula empezando con el modelo 1000. En

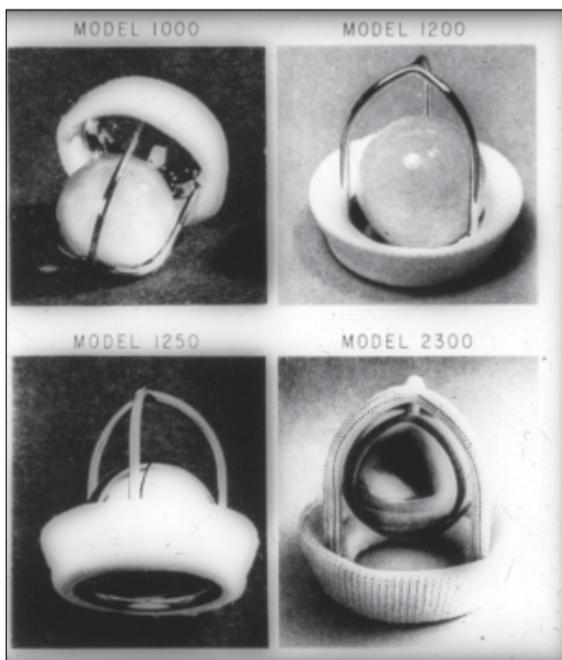


Fig. 3. Válvula de bola de Starr-Edwards.

éste, tres «pies» situados en el anillo valvular y dirigidos hacia el centro del orificio, sujetaban la bola. Posteriormente pasaron al modelo 6000 en que estos «pies» desaparecían, quedando limpio el orificio de entrada de la válvula. Más tarde hicieron modificaciones en el número, tres o cuatro, de los barrotes de la jaula, grosor de los mismos, impregnación de la bola con bario buscando radio-opacidad, recubrimiento de los barrotes con teflón, y bola de stellite.

En posición mitral la caja que sujeta la bola tiene cuatro barrotes, que se reducen a tres, cuando se coloca en posición aórtica.

El modelo original (1000 aórtico o 6000 mitral) constaba, inicialmente, de una bola de silicona. Pero puesto que ésta podría absorber los lípidos sanguíneos ocasionando alteraciones en el peso, tamaño o dureza de la misma, con posibles fragmentaciones y sus catastróficas consecuencias, pasaron a emplear la bola metálica de stellite (modelos 1260 aórtico o 6120 mitral). En 1980, Starr volvió al empleo de la silicona.

La alta incidencia de tromboembolismo, que aparecía en los primeros modelos, llevó al forrado del anillo y de los barrotes de la jaula, sin que se evitara, por ello, la necesidad de emplear medicación anticoagulante. El forrado puede, a su vez, ser responsable de hemólisis, que se compensa fácilmente por lo que no aparece anemia ni trombocitopenia. Pero, puesto que el desgaste progresivo del tejido favorece la trombosis, pasaron a dejar descubierta la parte interna de los barrotes (**Trock valve**. Modelos 2400 aórtico y 6400 mitral).

El paso de la sangre, por la válvula, se produce atravesando tres orificios sucesivos: El primero corresponde al diámetro del anillo de fijación. El segundo, corresponde al espacio que queda, estando la bola en posición de apertura, entre la bola y el orificio anterior. Su tamaño depende de la altura de la jaula que encierra la bola y es igual al del primer orificio. El tercer orificio queda limitado por el perímetro de la bola, y las paredes del ventrículo o de la aorta, según se trate del orificio mitral o aórtico. Este orificio no está influido por el diseño de la prótesis y puede ser responsable de una importante obstrucción al flujo de salida. Efectivamente, si el orificio primario es amplio el terciario va a resultar pequeño, debido al aumento del tamaño de la bola, necesario para el cierre valvular.

El empleo de esta válvula en posición mitral, en caso de que coexistan estenosis mitral y aórtica, en que aparece hipertrofia ventricular izquierda, puede ocasionar obstrucción a la entrada ó sali-

da de la sangre del ventrículo izquierdo. Obstrucción a la entrada, porque al no tener el ventrículo tamaño adecuado para acomodar la prótesis, la pared ventricular, presionando sobre los barrotes, puede repercutir en el movimiento de la bola, dificultando la apertura valvular. Obstrucción a la salida, porque la bola, en posición de cierre, queda situada en pleno trayecto de salida ventricular, dificultando la misma.

En general las válvulas de bola causan turbulencias, con problemas de obstrucción al flujo sanguíneo central, repercusión mecánica sobre la pared ventricular y sobre el origen de las arterias coronarias, frente a la funcionalidad de las válvulas sigmoideas, que protegen esta embocadura.

### Otras válvulas de bola

La **Válvula de Smeloff-Cutter** emplea dos jaulas, de altura desigual, una a cada lado del anillo valvular. Cada jaula consta de tres barrotes, que no se unen en sus extremos, para favorecer el efecto de lavado y dificultar la trombosis. Esta ventaja, cuando la válvula se coloca en posición mitral, se asocia al inconveniente de riesgo de lesión del tabique ventricular con los extremos de los barrotes. La bola, de silastic, obtura al desplazarse, con el perímetro máximo, el orificio valvular, al alcanzar la bola el fondo de la segunda jaula, por lo que pueden emplearse bolas de menor diámetro.

Otros tipos son la válvula de **Brauwald-Cutter**, implantada, en clínica, por primera vez, en 1968, estando abandonada desde 1974. La aórtica de **DeBakey-Surgitoul**, con bola de carbón pirolítico tuvo un uso muy limitado, como ocurrió con la de **Servelle** y **Arbonville**, de acero, empleada en 1964. Cromie con Cooley y Domingo Liotta, diseñaron la válvula de **Cooley-Liotta-Cromie**, con bola de titanio y barrotes de la jaula cubiertos, totalmente, con dacron.

### Válvulas de disco

Para corregir algunos de los problemas que aparecen con las válvulas de bola, se pensó en su sustitución por las llamadas válvulas de perfil bajo, sustituyendo la bola por un disco. Para evitar que la pared ventricular interfiriera con el movimiento del disco, se idea-

ron «parachoques protectores» como el empleado en la válvula de **Kay-Shiley**. Propuesta en 1965, tiene un disco de silicona, limitado en su desplazamiento por dos barras paralelas, pudiendo observarse, en ella, la interferencia de la pared ventricular con el desplazamiento del disco.

Se propusieron numerosos modelos (fig. 4) como las válvulas de **Cross-Jones** (implantada por primera vez el 5 de Enero de 1965), **Hufnagel**, **Kay-Suzuki** (1964), **Beall-Surgicol** (1967), **Harken**, **Cooley-Bloodwell-Cutter** (1966), **Cooley-Cutter** (1971), **Star-Edwards de disco**, etc, que presentaban el inconveniente, aparte del riesgo



Fig. 4. Válvula de disco de Cooley-Cutter.

de fracturas, de ser altamente trombogénicas, hemolíticas y muy obstructivas. Las posibles dislocaciones del disco podían ser causa de muerte, sin que en el estudio postmortem se detectara esta causa, ante la posibilidad de una corrección espontánea de la dislocación.

Barnard, en colaboración con su perfusionista Goosen propuso, en 1962, un modelo en que el disco, lenticular, de silastic, está sujeto por un eje, que sale perpendicularmente a la superficie del disco, y que se desliza, longitudinalmente, por unos anillos de suje-

ción, sujetos a unos ejes que vienen del anillo de inserción. Es la válvula de **Barnard-Goosen** usada, por poco tiempo, en la Clínica Mayo.

Para evitar la acción obstructiva del disco, **Nakib y Lillehei** propusieron perforar ampliamente éste, en su parte central, con lo que el flujo de sangre podría pasar por el gran orificio resultante, que en la posición de cierre de la válvula, se apoya en un vástago que lo oblitera. Fue empleada en 1967.

### Válvulas de disco basculante

Otra manera de conseguir el paso libre de la sangre fue ideado, en 1964 por **Cruz y Kaster**, del grupo de Lillehei, que propusieron un curioso tipo de válvula, consistente en un disco de teflón o silastic, que se desplaza en una jaula de cuatro barrotes de acero, que en lugar de dirigirse longitudinalmente, perpendiculares al plano del anillo valvular, se curvan hacia un lado, de tal modo que dos barrotes resultan, claramente, más largos que los dos opuestos, con lo que el disco, al desplazarse por esta jaula curvada, hace un movimiento de bascula abriéndose 80-85°, con lo que se disminuye, notablemente, la resistencia al flujo de sangre.

La válvula de **Lillehei-Kaster**, introducida en 1967, emplea un disco basculante, basado en la idea de **Cruz-Kaster**. Pero, en situación mitral, la proyección de los elementos de fijación del disco, y el propio disco, en el ventrículo izquierdo, plantea problemas. En posición aórtica se origina una zona de estasis, entre el disco y la pared aórtica

**Pierce, Behrendt y Morrow**, en 1966, probaron experimentalmente, una válvula con un disco basculante, que llamaron «de mariposa». En el mismo año, Wada propuso una válvula, válvula de **Wada-Cutter**, con un anillo de titanio, recubierto de teflon, y un disco de teflón/Halon, duro. Situadas en sitios opuestos de la superficie interna del anillo metálico, dos pinzas, una en cada lado, hacen presa en dos muescas en el disco, permitiendo la apertura y cierre de la válvula, con el movimiento de báscula del disco. Dejaron de emplearse en 1974, por el rápido desgaste que sufrían.

**Melrose**, en el Hammersmith, propuso un modelo consistente en un disco de forma lenticular, del que salen tres prolongaciones, que

se apoyan en el anillo y sujetan el disco. Posteriormente se modificó el diseño por **Flege** y por **Álvarez Díaz**, que colocaba dos prolongaciones excéntricamente, de tal modo que al apoyarse en el anillo, durante la apertura, hacían que el disco se inclinara permitiendo el flujo. Se hicieron modificaciones (**Mark II y Mark III**) colocando incluso (Flege) dos ganchos de sujeción, en lugar de uno, en cada lado.

**Dávila y v.d. Spuy** propusieron otros modelos basados en el mismo principio.

Para Bjork, la válvula propuesta por **Frater**, constituye la primera aplicación del principio de las válvulas de disco basculante. Desarrollada en 1959, construida con silastic, tiene un anillo en forma de D, quedando la única cúspide que tiene la válvula, sujeta en la zona recta. Fue empleada en clínica, por primera vez, el 16 de Julio de 1960.

### Válvula de Bjork-Shiley

La válvula de **Bjork-Shiley** (fig. 5) empleada por primera vez el 16 de Enero de 1969, consta de un anillo de stellite, envuelto en una

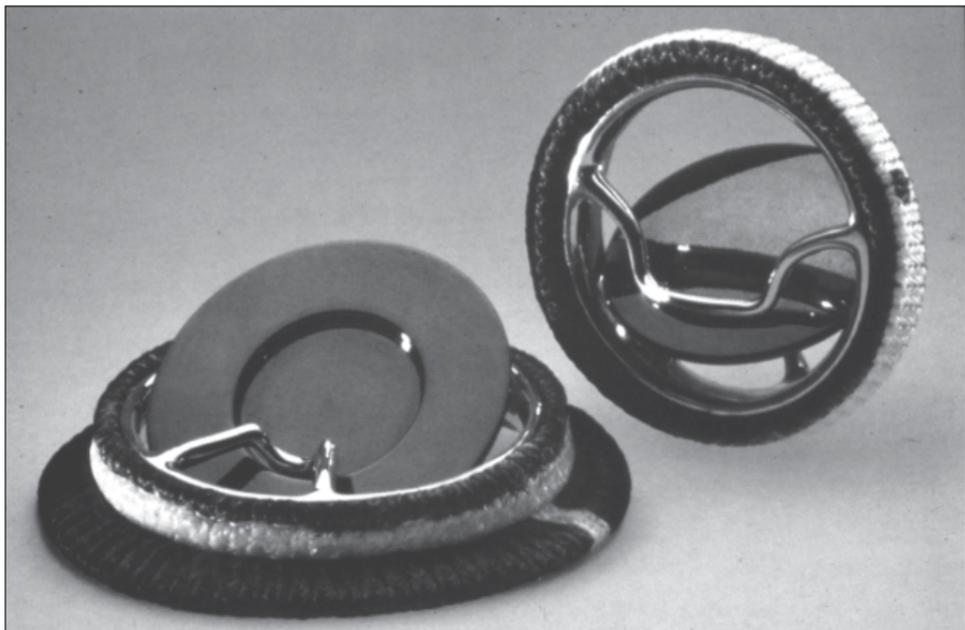


Fig. 5. Válvula de disco basculante de Bjork-Shiley.

funda de teflón, donde se anclan los puntos de fijación. El disco retenido por un dispositivo, a modo de pinza, se abre hasta 60°. Fue construida, inicialmente, con delrin, hasta descubrir que el delrin absorbe agua, que altera la forma del disco, por lo que desde 1971, emplearon carbón pirolítico, más resistente.

El modelo inicial fue sustituido por otro con disco convexo-cóncavo que permite una mayor apertura, pues, en ese momento, se produce un desplazamiento del disco de 2.5 mm. con lo que se consigue un 40% más de flujo en el orificio pequeño, el más posterior. En el cierre, la oclusión es incompleta para conseguir, de este modo, una discreta regurgitación del 2% de la eyección sistólica, y conseguir un efecto de lavado. La válvula puede rotarse, una vez colocada. El anillo de fijación presenta configuraciones distintas, según vaya a colocarse en posición intra, supra ó subanular.

Desgraciadamente esta válvula presentó, con alguna frecuencia, rotura del mecanismo de sujeción del disco, que obligaba a reintervenir enseguida, antes de que la rotura de los brazos que lo sujetan fuera total. Por este motivo, en 1981, Bjork modificó la sujeción que pasó a ser de un solo brazo, más fuerte, para evitar su rotura. Es la válvula **Monostrut**. Un dispositivo semejante emplea la válvula de **Bicer**, la de **St.Vincent** o la **Emiks**.

**Sorin**, propuso seguir con el uso de los dos brazos, que formarían bloque con el anillo para disminuir el riesgo de rotura. Es la válvula **Monocast**, implantada en 1977, modificada a la **Carbocast**, introducida en 1986 o el modelo más corrientemente usado el **All-carbon**.

### Válvula de Hall-Kaster

Señala Banerjee<sup>4</sup>, que Hall, cirujano noruego, tenía que decidir entre dar preferencia a la válvula de Bjork, también escandinavo ó a la de Lillehei-Kaster, americana pero que llevaba el nombre de un noruego, Jens Kristian Lillehei, que, en 1885, emigró a USA. Llegó a la conclusión de emplear un híbrido de ambas válvulas

Similar, en sus principios, a la de Bjork, el disco, de carbón pirolítico, con una pequeña perforación central está sujeto por un dispositivo que sigue la dirección de dos radios enfrentados, que se unen en el centro, procedentes de zonas opuestas del anillo de titanio, del orificio valvular. Al abrirse el disco forma un ángulo de 80°

con el plano del anillo valvular lo que produce un flujo prácticamente laminar. También es designada como **Medtronic-Hall**, desde 1977, en que se hizo el primer implante, mejorada hemodinámicamente, para su ubicación supra-anular (**Medtronic-Hall-Easy-Fit**).

### Válvula Omniscience

Empleada, por primera vez, en Octubre de 1978 es, en definitiva, una variante de la válvula de Lillehei-Kaster, de la que se diferencia por la presencia de dos ganchos más pequeños y el uso de un disco convexo-cóncavo. Permite un flujo central, con gran ángulo de apertura, casi alcanzando el ángulo recto. Una variante es la válvula rusa **Planics**. En 1984 se introdujo la válvula **Omnicarbon**, otra variante de la Omniscience. La Omniscience tiene la caja de titanio y el disco de carbón pirolítico, mientras que la Omnicarbon, es toda de este último material.

### Otras válvulas de disco basculante

La **Liks-2** y la **Ultracor**, fueron introducidas, respectivamente, en 1982 y 1983. La última tiene un disco plano-convexo, permitiendo una apertura de 73°, en posición aórtica y 68° en posición mitral.

### Válvulas de dos valvas

#### Válvula de St. Jude Medical

Empleada en clínica, por primera vez, por Nicoloff y Emery, en Minnesota, el 3 de Octubre de 1977, tiene (fig.6) la parte móvil formada por dos semicírculos que basculan sobre un eje central situado en el diámetro de la circunferencia del anillo valvular y que se corresponde con los bordes rectos de la valva. Se abre 85° en relación con el plano del anillo, lo que permite un flujo central, laminar. Construida, totalmente, de carbón pirolítico, despertó muchas esperanzas por su escasa capacidad trombogénica. Presenta, en cambio, una hemólisis superior a la de la válvula de Bjork.

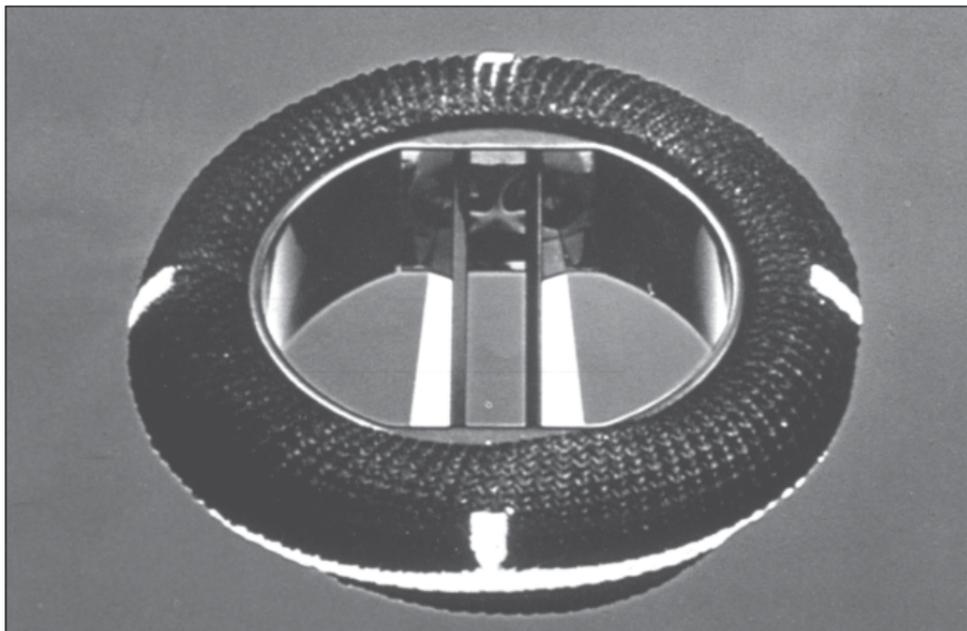


Fig. 6. Válvula de Saint Jude.

Llamada así en invocación a San Judas Tadeo, patrón de los casos difíciles, en atención a un hijo enfermo de Mr. Villafana, uno de los constructores de la válvula y una vez que Nicoloff declinó el ofrecimiento de que fuera bautizada con su nombre.

Inicialmente la válvula no podía girar sobre su eje, pero después se introdujo un mecanismo de rotación en la serie llamada **Masters**, en la que también se implantaron elementos radio-opacos y tres marcas, equidistantes, en el anillo de fijación. Mejoras hemodinámicas se establecieron en las **HP (Haemodynamics Plus)**.

Para minimizar el riesgo de endocarditis, en 1994, se empleó un agente antimicrobiano que impregnaba el anillo de fijación («**silzone valve**»), que presentaba el inconveniente de frecuentes dehiscencias paravalvulares.

### Otros modelos

El modelo **Medical Regent**, al reducir el espesor del anillo de fijación, mejora el orificio valvular. El **FlexCuff**, permite una fijación al anillo nativo, mejorado. Diferentes mejoras aparecen en la

**CarboMedics**, introducida en 1986, **CarboMedics Top Hat**, para colocación supra-anular, en posición aórtica, **CarboMedics Orbis Universal**, que puede emplearse tanto en posición mitral como aórtica, la **SuMit**, que, en posición mitral, disminuye la proyección, en el ventrículo izquierdo, la **CarboMedics OptiForm** que se adapta mejor en anillos mitrales difíciles, especialmente si hay calcificación importante, la **CarboMedics Reduced Cuff Aortic**, que disminuye el diámetro valvular, sin alterar el orificio interno.

La **Sorin Bicarbon (Standard, Fitline y Slimline)** consta de un anillo de titanio, con una delgada capa de carbón pirolítico. Las valvas son curvas y abren 70°. Corresponde en USA, a la **Edwards Mira**, que tiene un anillo de fijación modificado (**StarRing**), ideada por Starr, para poder ser implantada en anillos nativos difíciles.

La **Edwards Duromedics**, abre sus valvas 73° en posición mitral y 77° en la aórtica. Corresponde a la **Tekna**, con algunas modificaciones.

La **ATS (Advancing the Standard)**, introducida en 1992, tiene una apertura de 85°. La **AP (Advance Performance)** es útil para colocación supra-anular.

La **Medtronic Parallel**, introducida en 1994, permite una apertura de 90°, pero necesitaba un pivote, que favorecía la trombosis, por lo que fue retirada. La **Medtronic Advantage**, introducida en 1999, abre un ángulo de 86°.

La **On-X de Medical Carbon Research**, fue introducida en 1996. La **On-X Conform**, facilita la fijación en caso de anillos mitrales difíciles. La rusa **Jyros** empezó a usarse en la década de los 80. Las valvas pueden rotar, impulsadas por la sangre. La **Angelini «laminaflo»** presenta dos valvas, que giran sobre goznes situados periféricamente, por lo que no se obstruye el flujo, en la apertura.

Otros modelos corresponden a la de **Kaster**, de valvas con forma semicónica, ó la de **Carpentier**, que aprovecha la fuerza magnética, en las valvas, modulando el movimiento de estas. **Zibelin**, propuso en 1987, el uso de dos imanes que atraen y dos que repelen, con la misma idea. La **SHU Mark** tiene valvas con curvaturas en silla de montar; la de **Frey** emplea valvas desiguales.

## PRÓTESIS VALVULARES BIOLÓGICAS

Tienen la ventaja sobre las mecánicas de una mejor hemodinamia, sin ruidos y sin trombogenicidad ni hemólisis.

Inicialmente se construyeron estas válvulas según la anatomía de la válvula que sustituyen, pero pronto se vio que la fabricación de la válvula con tres velos, según el modelo de las sigmoideas, aórtica o pulmonar, representaba el tipo a seguir tanto si se empleaban en posición aórtica como mitral.

Ya Longworth, en 1878, había demostrado que el dispositivo valvular que emplea tres velos semilunares es el mejor, ya que es la única posibilidad que permite la relación geométrica de que el borde libre de cada velo tenga una longitud de dos radios del orificio valvular, con lo que la suma de los bordes libres de los tres velos, es igual a seis radios, es decir, aproximadamente la longitud de la circunferencia del orificio valvular. En cuanto a la importancia de los senos de Valsalva, Cross señaló que, en sístole, las valvas se mantienen en una posición neutral, evitando el stress de máxima flexión y, en diástole, el cierre valvular establece el mejor mecanismo hemodinámico, evitando turbulencias. Sobre estos hechos han insistido **Revuelta y Gómez Durán** al referirse a la construcción de un parche con válvula monocúspide.

Oyer y Stinson, consideran que en este tipo de válvulas, deben tenerse en cuenta:

### **El tejido empleado en su fabricación**

### **Los métodos de esterilización seguidos**

### **Los métodos de fijación empleados**

### **Las técnicas de montaje del dispositivo valvular**

Consideraremos, sucesivamente, estos apartados.

## **Tejido empleado en la fabricación de las válvulas biológicas**

1. Puede ser **autólogo (autoinjerto)** como es el caso del uso de **diafragma** o de **fascia lata** o el empleo de la válvula pulmonar del mismo enfermo, que pasa a ser colocada en posición aórtica, siendo reemplazada, aquella, por un aloinjerto aórtico (**operación de Ross**).

2. **Homólogo (aloinjerto)**, como ocurre al hacer la implantación de una **válvula aórtica o mitral**, procedente de cadáver ó de un corazón enfermo, que ha sido sustituido por un trasplante ó construida con **duramadre** de cadáver.

3. **Heterólogo (xenoinjerto)**, como es el caso de empleo de **válvula aórtica bovina o porcina**, o la construida con **pericardio bovino**.

### Tejido autólogo

En 1959, **Absolon**, en la Universidad de Minnesota Medical School, empleó experimentalmente, el centro tendíneo del **diafragma**, autólogo, para la construcción de una válvula unicúspide, implantada en el arco aórtico del perro o para reemplazamiento de la válvula pulmonar, en el mismo.

**Senning**, más tarde propuso las válvulas, con tres velos, construidas con **fascia lata** del mismo paciente. El éxito inicial que acompañó a este procedimiento, hizo que su uso se extendiera rápidamente, tanto para sustitución aórtica como mitral. Pero frente a la gran ventaja de no ser trombogénicas, presentaban complicaciones del tipo de endocarditis y sobre todo una rápida degeneración del tejido, manifiesta a los 3-4 años de su implantación, por lo que dejaron de usarse en los primeros años de la década de los setenta. En 1977, el mismo Senning encontraba que, solamente el 39% de los enfermos operados tenían la válvula funcionante, a los nueve años de la intervención.

El **pericardio**, obtenido del propio paciente, fijado rápidamente en glutaraldehído, ha sido, también, empleado para construir la válvula a implantar, usando el dispositivo propuesto por Love, en 1984 y perfeccionado en 1992.

La **válvula pulmonar** del mismo paciente, para reemplazamiento de la válvula aórtica, fue propuesta por Ross en 1967. En una serie de 200 casos comprobó los buenos resultados obtenidos a los diez años de la intervención. La válvula pulmonar, que sustituye a la válvula aórtica enferma, es sustituida, a su vez, por un homoinjerto aórtico o pulmonar (**operación de Ross**).

## Tejido homólogo

### Válvula aórtica

En 1959, Carlos **Gómez Durán**, en Oxford, empleando homoinjertos liofilizados, desarrolló, experimentalmente, una técnica para la implantación de la válvula aórtica, ortotópicamente en posición subcoronaria. **Ross**, en 1962, empleó esta técnica, por primera vez en clínica, y poco más tarde, **Barrat-Boyes**, en Nueva Zelanda, la usó con alguna modificación.

Fue **Heimbecker**, el 23 de Marzo de 1962, en el Toronto General Hospital, el primero en emplear, este tipo de prótesis, en posición mitral.

### Válvula mitral

**Robicsek y col.** publicaron, en 1962, su experiencia sobre trasplante parcial de válvulas cardíacas, en el perro con resultados alentadores. **Revuelta y col.**<sup>11</sup> han experimentado en ovejas el comportamiento y viabilidad del homoinjerto parcial mitral, en posición ortotópica, no encontrando en el examen microscópico, hecho hasta un año después de la intervención, trombosis, endocarditis o trastornos degenerativos, tales como perforación, rotura o calcificaciones, sino que, por el contrario, los segmentos de los homoinjertos mitrales trasplantados se habían incorporado totalmente, tanto en la zona de la válvula como en el aparato subvalvular, sin alteraciones en cuanto a la longitud o a la flexibilidad, de tal modo que se hacía difícil identificarlos. Empleando injertos frescos y criopreservados observaron, en ambos, integridad estructural, si bien la viabilidad celular era más evidente en los injertos frescos.

La primera aplicación clínica<sup>12</sup> tuvo lugar el 22 de Mayo de 1992, en que utilizaron un homoinjerto mitral criopreservado para sustituir un segmento de 5 cm. de la valva posterior, llevando la punta del músculo papilar del trasplante, al músculo papilar posterior del receptor, colocando, además, un **anillo flexible de Gómez Durán**. El paciente permanecía libre de síntomas a los 22 meses de la intervención.

En 1996, describieron<sup>13</sup> una técnica de implantación transvalvu-

lar, seguida en un paciente, en que, sin reseca su válvula mitral, implantaron un homoinjerto mitral crioconservado, procedente de un corazón enfermo, que había sido sustituido por un trasplante. Una sutura continua de polipropileno incluía el anillo valvular del paciente, el borde libre de las valvas enfermas y el anillo del injerto, apoyado en un anillo flexible de Gómez Durán. Diez meses más tarde el paciente permanecía asintomático. La conservación del aparato subvalvular tiene la ventaja de disminuir la tensión en el homoinjerto. El anillo flexible garantiza que la reducción anular se haga sobre un tejido resistente, disminuyendo, de este modo, el riesgo de desgarró y dehiscencia perivalvular, al disminuir la tensión en el anillo del injerto.

### **Válvula de duramadre**

Los primeros resultados obtenidos fueron publicados por **Zerbi ni y Puig**, en 1972. La duramadre se obtiene de cadáver, en las primeras 12 horas de la muerte, en condiciones estériles, almacenándose en glicerol durante un mínimo de 12 días, construyéndose entonces, una válvula trivalva, sobre un soporte rígido. No son trombogénicas y su duración es aceptable. Fueron introducidas en España, por Téllez, Figuera y Castillo Olivares (**válvula Durafic**), pero tuvieron que ser retiradas, por su rápido deterioro.

### **Tejido heterólogo**

Ante la dificultad de conseguir tejido humano en cantidad suficiente para la construcción valvular, se pensó en el empleo de tejido heterólogo (xenoinjertos), a pesar del inconveniente de la respuesta inmunológica. La importancia de ésta puede observarse, según demostraron Buch y col., implantando, en el perro, una válvula de tres velos, de origen diferente cada uno de ellos (auto, alo y xenoinjerto).

### **Válvula aórtica bovina y porcina**

En 1965, **Binet, Carpentier** y col. en el Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, en París, publicaron la primera implantación, en

clínica, de un xenoinjerto, en posición aórtica. Siguiendo la técnica desarrollada por Gómez Durán, comenzaron empleando válvulas bovinas, tratadas químicamente para reducir la antigenicidad. Después pasaron al empleo de válvulas de cerdo montadas en soportes rígidos, con lo que se conseguían tamaños más de acuerdo con la válvula humana.

### Válvula de Carpentier-Edwards

Carpentier con DuBost, en el Hospital Broussais, propusieron el uso de glutaraldehido, observando que la duración, de la entonces designada como bioprótesis, dependía de la estabilidad del material biológico y no de la regeneración a expensas de las células del receptor. Los laboratorios Edwards facilitaron la comercialización de ésta válvula (**válvula de Carpentier-Edwards**), que empezó a fabricarse a partir de 1970, siendo comercializada en 1975. La válvula, obtenida del cerdo, se trataba con glutaraldehido, siendo montada sobre un soporte metálico elástico y muy resistente (Elgiloy, una aleación de cobalto y níquel) lo que permitía usar anillos más delgados y mejorar el flujo sanguíneo.

### Válvula de Hancock

Warren D. **Hancock**, comercializó, en 1969, una válvula porcina tratada con formaldehído y montada sobre un soporte rígido, metálico, cubierto con dacron. (fig. 7) Más tarde, con **Reis** y col, diseñaron un soporte flexible, con una armadura de polipropileno,

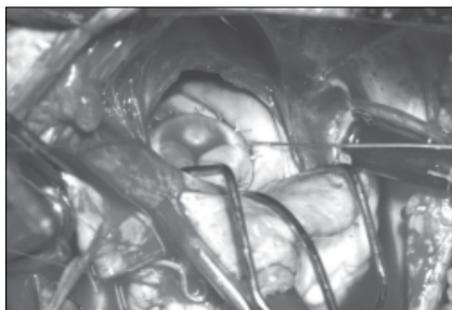
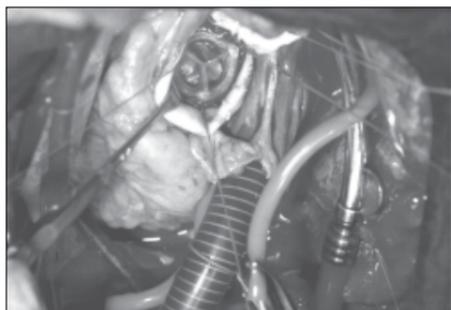


Fig. 7. Implantación de dos válvulas de Hancock, en posición aórtica y mitral, tras extirpar las válvulas enfermas.

y un anillo de stellite, cubierto con dacron, sobre el que iba la válvula aórtica de cerdo tratada con glutaraldehido.

Anatómicamente, la válvula de cerdo presenta, en la valva correspondiente a la coronaria derecha, una formación muscular que corresponde a la inserción septal, lo que dificulta, en la prótesis, la apertura completa, que se hace, por ello, asimétricamente, con una relación, entre la superficie funcional y la superficie real, de 0.67. Para corregir esta circunstancia, **O'Brien**, en 1967, había propuesto el empleo de la llamada **prótesis compuesta**, en la que la valva sigmoidea muscular se sustituye por otra que se obtiene de otra válvula («orificio modificado»). De este modo se mejora la hemodinámica aunque a costa de necesitar dos válvulas y de que la línea de sutura, de la valva implantada, pueda repercutir en la duración de la misma.

Es una válvula silenciosa, con una duración aceptable, no antigénica y sin complicaciones tromboembólicas o hemolíticas, por lo que se ha empleado, profusamente, en clínica.

A la válvula **Hancock Standard**, siguieron la **Hancock II**, que incorpora un tratamiento para retardar la calcificación; la válvula **Medtronic Intact**, con un característico color azul consecuencia del tratamiento seguido, para retardar la calcificación, con azul de toluidina y la válvula **Mosaico**, con un anillo de implantación que facilita la inserción, tratada con ácido alfa amino oleico, para retrasar la calcificación.

### Otros modelos con válvula porcina

La **bioválvula porcina de Liotta**, de bajo perfil, se apoya en un soporte de delrin, semiflexible. Fue designada como **Biocor Genetic** y **St. Jude Medical Biocor**. La de **Angell-Shiley**, emplea glutaraldehido para tratar el xenoinjerto, que se apoya en un soporte flexible de delrin, cubierto de dacron. La **X-Cell** desarrollada por Hancock y St. Jude Medical, utiliza un proceso de extracción celular para luchar contra la calcificación. La válvula **Medtronic Freestyle** es una válvula porcina, que incorpora un «total root» aórtico. Se somete a un tratamiento anticalcificante con ácido alfa amino oleico. La **Shelhigh Standard Stentless** aórtica, está construida con tres valvas no coronarias, porcinas, cubiertas con pericardio, haciéndose un tratamiento anticalcificación. La **Shelhigh Superstentless**, no necesita sutura en la vecindad de los orificios coronarios.

## Válvula de Ionescu, con pericardio bovino

En 1976, los Laboratorios Edwards, estudiaron los xenoinjertos de pericardio. Carpentier se asoció al proyecto en 1979, haciendo la primera aplicación clínica de una válvula (**Carpentier-Edwards**) de pericardio bovino, en 1980. **Vascor** presentó un modelo en 1981, con diferentes anillos de fijación según se tratara de un modelo aórtico o mitral.

**Gabbay**, en 1984, propuso el uso de una válvula monocúspide, de pericardio bovino, fijado en glutaraldehído y montado en un soporte de delrin, flexible, cubierto con pericardio, pero fue la válvula de Carpentier-Edwards la que se consideró la mejor dentro de este grupo con dos modelos aórticos (**Carpentier-Edwards Perimount**) y la **Perimount RSS** (reduced sewing ring), mientras que la **Carpentier-Edwards Perimount Plus**, se empleaba para la posición mitral. Podría aumentarse la duración de estas valvas haciendo un tratamiento anticalcificante, con **XenoLogix**.

La **Mitroflow**, la **Sorin Pericarbon**, la válvula de **Baruah**, la de **Braile BioproPB**, ó la **CarboMedics Photofix Alfa**, son otros tipos de válvula también construidas con pericardio bovino.

La **Sorin Pericarbon Freedom Pericardial Bioprosthesis**, emplea dos láminas de pericardio bovino tratado con glutaraldehído. Con la primera se contruyen las tres valvas, suturadas a la segunda, empleando una sutura bañada en carbón pirolítico.

Otros modelos en que se emplean las valvas porcinas y pericardio bovino corresponden a la **Braile**, **Braille-Bentall** y la propuesta por **Baruah** con pericardio bovino, tanto para válvulas aórticas como mitrales, siguiendo el modelo anatómico, con cuerdas tendíneas y musculos papilares, que se exteriorizan en el apex ventricular, para su fijación, habiendo sido empleadas, en 1992, por Jonathan Ho en Hong Kong.

Frater, en 1991, propuso la válvula **Quattro**, en posición mitral, con cuatro valvas, construidas con pericardio bovino, que prolongándose hacia abajo forman el aparato subvalvular.

## Válvula de vena yugular bovina

Es la válvula **Medtronic Contegra**, indicada en niños y jóvenes, para la corrección del tracto de salida del ventrículo derecho

o para el reemplazamiento de la válvula pulmonar, en la operación de Ross.

### Métodos de esterilización empleados

Son **químicos** (óxido de etileno, beta-propiolactona, formaldehído, glutaraldehído) si bien el empleo de óxido de etileno, beta-propiolactona y formaldehído produce alteraciones en la estructura colágena con repercusión en la duración del tejido, por **irradiación**, o empleo de **antibióticos**.

Gracias a estos métodos las válvulas pueden obtenerse, simplemente en condiciones de limpieza, siendo, después, esterilizadas y almacenadas.

### Métodos de fijación

Puede no haber ninguno (**tejido fresco**), o emplearse **formalina**, en lugar de formaldehído, que debilita la estructura del colágeno o **glutaraldehído**, que tiene la ventaja de amentar la resistencia del tejido y disminuir su antigenicidad, como demostró Carpentier en 1968.

Para la conservación de las válvulas se han considerado, asimismo, los homoinjertos **liofilizados** y los **criopreservados**, empleando dimetilsulfóxido.

### Técnicas de montaje

Puede ser **libre** ó **apoyado**, bien en anillo **rígido** ó bien en anillo **flexible**.

La fijación de las válvulas se hace suturando el anillo protésico al anillo valvular del receptor, una vez extirpada la válvula enferma. Otras técnicas, como la de los ganchos múltiples de **Magovern**, fueron abandonadas.

Se han propuesto diferentes modelos de anillos flexibles, como los de **Gómez Durán**, **Puig Massana** y otros. La fijación de la prótesis en anillo flexible evita las circunstancias poco fisiológicas del anillo rígido, si se tiene en cuenta la variación del perímetro del anillo de acuerdo con la situación sistólico-diastólica del corazón.

Las válvulas sin apoyo fueron impulsadas por **David** y col. en 1988, con estudios que llevaron a la válvula **Toronto SPV** ( **St. Jude Medical Toronto Stentless Porcine Valve**).

## NUEVAS ORIENTACIONES

Citemos los intentos realizados para la construcción de **válvulas fabricadas a expensas de células autólogas**, basados en la idea de trasplantar estas células a una estructura biocompatible y biodegradable, con la forma de la válvula a construir, de tal modo que, en este andamiaje, la células dieran lugar al tejido extracelular, mientras aquel va desapareciendo. De este modo se llegaría a la obtención de una válvula, que podría implantarse, sin problemas inmunológicos, en el paciente donante de las células. Esta válvula, dotada de una gran duración, crecería, sin degeneración ni calcificación, al crecer el paciente. Puede emplearse un andamiaje biológico o sintético, que se puebla con las células del paciente, *in vivo*. Es lo que ocurre con la válvula **Cryolife Synergraft**, que utiliza un andamiaje xenogénico, sin células y criopreservado. **Bechtel** y col. han empleado en clínica este principio para la reconstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho.

La posibilidad de hacerlo *in vitro*, supone el empleo del citado andamiaje, sintético o biológico, sembrado con las células autólogas. Luego habría que proceder al implante del modelo, como se ha probado experimentalmente, con resultados prometedores.

Los **polímeros** tienen la ventaja de ofrecer una mayor durabilidad que las bioprótesis y, como ellas, no requieren anticoagulación. Los primeros resultados fueron decepcionantes, pero la llegada de los polímeros sintéticos, como los **poliuretanos**, han despertado un nuevo interés.

Se consideró el empleo de estos **poliuretanos** y material de **silicona**, para la construcción de los velos valvulares. Fue **Braunwald**, el 11 de Marzo de 1960, el autor de la primera sustitución de una válvula mitral por otra de poliuretano y dacron. La fijación del borde libre de los velos se hizo con hilos de teflón anclados en la pared ventricular.

Basándose en el conocimiento del desarrollo embriológico de las válvulas auriculoventriculares y sigmoideas, en el tubo cardíaco, **Cox** ha propuesto el empleo de **tubos flexibles**. Así, se procede a la

fabricación de tres valvas, iguales, de pericardio equino, tratado con glutaraldehído, adoptando, la válvula, una forma tubular.

### **Implantación de válvulas sin cirugía**

**Davies**, en 1965, estudió, en perros, una válvula de forma cónica, montada en un catéter. En 1971, **Moulopoulos** y col. probaron, en perros, otras de poliuretano con forma de globo o de paraguas. **Dobben**, en 1991, propuso un disco que quedaba anclado en la aorta. En 1992, **Anderson** en Dinamarca, intentó la colocación de una válvula aórtica porcina, también montada en un catéter. **Teitelbaum**, ha probado una válvula expansible, termosensible, que se mantiene colapsada por la acción del frío, lo que permite su introducción percutánea. Alcanzada su localización, al cesar el frío, la válvula se expande. Esta misma idea fue recogida por **Schrek**.

**Bonhoeffer y col.**<sup>14</sup> en el Hospital Necker de Paris, tras haber empleado, en corderos,<sup>15</sup> una válvula yugular bovina en posición pulmonar, publicaron en el año 2000, su empleo, siguiendo la vía percutánea, en un niño de 12 años. En 2002, publicaron los resultados de sus experiencias con una vena yugular bovina, que incluía una válvula, unida a un stent, para permitir el reemplazamiento valvular aórtico, siguiendo una técnica percutánea, en corderos. **Boudjemline y Bonhoeffer**,<sup>16</sup> han ensayado en corderos, la implantación, en la aorta descendente y también en posición ortotópica, de una vena yugular bovina, que incluye una válvula, suturada en un stent, para permitir la implantación siguiendo la vía percutánea. **Cribier** y col.,<sup>17</sup> en el Charles Nicolle Hospital de Rouen, probaron una válvula, compuesta de tres valvas de pericardio bovino, montadas en un stent con globo expandible, que en Abril de 2002 emplearon, con éxito, en un paciente de 57 años, observando, hasta el momento de su publicación a los cuatro meses, un buen funcionamiento valvular. La técnica, como señalan Hernández Antolin y col.<sup>18</sup>, empleada solamente en casos en que no podía efectuarse un abordaje quirúrgico, se sigue de resultados esperanzadores y así en el último Congreso Europeo de Cardiología, se presentaron los resultados de 41 casos, en 30 de los cuales se consiguió la implantación de la prótesis, con buen resultado.

Otros intentos, en este sentido, en el mismo año, son los de **Norved**, que ha probado una válvula aórtica, implantable en la aorta

ascendente, percutáneamente, empleando un stent expandible, y más tarde, en 2003, el de **Snyders**, con una válvula multicúspide, montada en un catéter, con múltiples puntos de fijación, para su anclaje.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tamames, S. El desafío de las válvulas artificiales. Cap. en Tamames, S. «Pasado presente y futuro de la cirugía cardíaca. Vivencias de un cirujano». Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 5-Dic-1989. p. 73-85. Ed. Cea (Grupo Jarpyo editores). 1991. p. 88-100.
2. Tamames, S. Prótesis valvulares cardíacas. Cap. en Balibrea, J.L. «Tratado de Cirugía». Ed. Marbán. Madrid. 1994. p.2875-2890.
3. DeWall, R.A. Qasim, N. Carr, L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69:1612-1621.
4. Banerjee, A. The illustrated compendium of prosthetic heart valves. Academic Foundation. New Delhi. 2004.
5. Tamames, S. Estudio experimental del clampaje de las cavas, ácidos libre, en normotermia como procedimiento de cirugía intracardiaca a cielo abierto. *Arch. Cir. Exper.* 1956. 1:157-201.
6. Hufnagel, C.A. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull. Georgetown Univ. Med. Center.* 1951; 5:128-130.
7. Hufnagel, C.A. Harvey, W.P. The surgical correction of aortic insufficiency. *Bull. Georgetown Univ. Med. Center.* 1953; 6:60-63.
8. Norman, A.F. The first mitral valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 1991; 51:525-526.
9. Starr, A. Edwards, M.L. Mitral replacement: the shielded ball-valve prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1961; 42:673-682.
10. Starr, A. Edwards, M.L. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann. Surg.* 1961; 154:726-740.
11. Revuelta, J.M. Cagigas, J.C. Bernal, J.M. y col. Partial replacement of mitral valve by homograft. An experimental study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 1274-1279.
12. Revuelta, J.M. Bernal, J.M. Rabasa, J.M. Partial homograft replacement of mitral valve. *Lancet* 1994; 344:514.
13. Revuelta, J.M. Bernal, J.M.. Rabasa, J.M. Transvalvular technique for implantation of a mitral valve homograft. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111:281-282.
14. Bonhoeffer, Ph. Boudjemline, Y. Saliba, Z. y col. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000; 356:1403-1405.
15. Bonhoeffer, Ph. Boudjemline, Y. Saliba, Z. y col. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position. A lamb study. *Circulation.* 2000;102: 813-816.

16. Boudjemline, Y. y Bonhoeffer, Ph. Steps towards percutaneous aortic valve replacement. *Circulation*. 2002;105: 775-778.
17. Cribier, A. Eltchaninoff, H. Bash, A. y col. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. First human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-3008.
18. Hernández Antolín, R.A. Fernández Vázquez, F. Moreu Burgos, J. López Palop, R. *Cardiología intervencionista* 2005. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59 (supl. 1): 38-49.

## INTERVENCIÓN

### Prof. Durán Sacristán

Me levanto para actuar de testigo de las cosas que ha dicho el Prof. Santiago Tamames. Cuando vine a Madrid de Catedrático sustituí al Catedrático que le dirigía, el Prof. Martín Lagos; el Prof. Tamames, que era su Profesor Adjunto, y por un tiempo limitado lo fue mío y en esos meses convivimos mucho en la cirugía cardíaca. El siempre estuvo rastreando esta actividad y llevándola siempre en vanguardia de todas sus actividades en general. Por eso hace una recopilación de los diferentes modelos de válvulas que ha habido, que es de absoluta precisión porque las ha conocido.

Por aquellos tiempos, el cirujano, cuando ponía una válvula tenía que estudiarla, tenía que saber que posibilidades ofrecía y se jugaba mucho en la selección del aparato que iba a utilizar o a emplear. Por eso se discutía mucho al respecto sobre unas y sobre otras. Por aquella época empezó a haber una explosión de válvulas orgánicas porque se pensaba que se acomodaban mejor al corazón implantado y vivirían mejor. Los españoles entonces tuvieron mucho predicamento. El Prof. Gómez Durán fue uno de ellos, también nuestro compañero, Prof. Figuera trabajó mucho en válvulas orgánicas y tuvieron cierto predicamento.

Yo entonces estaba en el Hospital de Cardiología de Cardiff, y allí celebraban mucho las adquisiciones y las sugerencias españolas al respecto. Después esas válvulas empezaron a tener problemas y fueron decreciendo en su utilidad y cambiándose otra vez por modelos de diferente estructura. Nunca ha sido tan fácil comprender los mecanismos por los cuales la válvula cuando funciona en su sitio emplazada conduce a la sangre adecuadamente; por eso ha habido muchas críticas a diferentes modelos y a diferentes técnicas que no tenían fundamento.

El Prof. Tamames cuando era muy joven hizo una válvula él solo, y ya es aportar a la ciencia quirúrgica técnica un sentido personal de las cosas, que estuvo un tiempo celebrándose y que después desapareció. El fue siempre un virtuoso de la cirugía de corazón cerrado, yo eso lo he vivido, cuando entonces el corazón se podía parar en un momento determinado y el enfermo se podía morir porque no se contaba con la oxigenación artificial. Fue siempre un cirujano muy activo, muy rápido y muy seguro. Eso es lo que quiero decir y testificar aquí, que las cosas que él dice al respecto han sido vistas por mí y vividas por mí, porque tuve el privilegio de estar trabajando conjuntamente con él durante cierto tiempo. Eso hacía al cirujano de aquellos tiempos que tuviera rapidez, que tuviera eficacia, que tuviera prudencia y que tuviera valor.

El testimonio que hoy ha dado el Prof. Tamames con una revisión de la historia de las pequeñas válvulas aplicadas es un testimonio correcto porque lo ha vivido, lo ha manejado y ha participado de una manera activa en ello, por lo cual yo le felicito y por la conferencia también.

# **SOBRE CREATIVIDAD**

## ***ABOUT CREATIVITY***

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

Académico de Número

### **Resumen**

La palabra creatividad que significaría producir algo de la nada, no es correcta. Mejor sería utilizar otra definición que habla de establecer, fundar o introducir por vez primera algo nuevo. La interpretación más acertada del proceso creativo es la realizada por Alfred Rothenberg que plantea la hipótesis de que se debe a un pensamiento que él llama «jánico» y que se caracteriza por concebir activamente dos o más ideas, imágenes o conceptos opuestos simultáneamente. Dos ejemplos ilustran esta forma de pensar: el descubrimiento por Einstein de la teoría general de la relatividad y el realizado por Darwin de la selección natural. La superación del pensamiento dualista manteniendo la plena consciencia, es decir, la utilización de los procesos primario y secundario de pensamiento que Freud postuló, serían la clave del pensamiento creativo. Es probable que, desde el punto neurofisiológico, el hemisferio derecho esté más conectado con la creatividad, estado mental que exigiría una atención desfocalizada, una mayor activación del hemisferio derecho y bajos niveles de activación de la corteza prefrontal que permitiese una desinhibición cognitiva.

### **Abstract**

The term 'creativity', meaning to produce something out of nothing, is not accurate. A definition that included the establishment, the founding or the introduction of something anew for the first time would be rather appropriate. The most accurate interpretation of the creativity process is the one proposed by Alfred Rothenberg which establishes the hypothesis that creativity is due to what he calls a 'janusian thinking' characterized by conceiving simultaneously two or more opposed ideas, images or concepts. Two examples illustrate such way of thinking: one is Einstein's General Theory of Relativity

and the other is Darwin's Theory of Natural Selection. The overcome of a dualistic thinking while keeping full consciousness, that is, the utilization of both the primary and the secondary processes postulated by Freud, would be the key to creative thinking. From a neurophysiological point of view, it is very likely that the right hemisphere is rather connected to creativity, given that it is a mental state that requires non-focalized attention, greater right hemisphere activation, and low levels of prefrontal cortical activation allowing cognitive inhibition.

Solemos admirar las obras de un pintor, las piezas musicales de un compositor, los poemas de un poeta o los descubrimientos científicos porque estamos convencidos de que, detrás de cada una de esas obras hay una persona creadora.

A mi entender, no deberíamos utilizar la palabra 'creadora', cuya primera acepción en el diccionario de la lengua es «producir algo de la nada», ya que la nada no es otra cosa que una creación más de nuestro cerebro. Que yo sepa, hasta ahora nadie ha visto la nada y su definición como 'carencia absoluta de todo ser' no es ni siquiera imaginable. Por ello, crear no puede ser producir algo de la nada.

Sólo en las artes utilizamos el término crear para designar lo que en el diccionario de la lengua se aplica a crear en una segunda acepción, a saber, «establecer, fundar, introducir por vez primera algo nuevo». Sin embargo, en ciencia solemos hablar no de creación sino de descubrimiento y descubrir es «destapar lo que está tapado o cubierto». Quizás por eso se dice en el Eclesiastés que no hay nada nuevo bajo el sol.

Estamos hablando de un mismo proceso: el proceso creativo, y, sin embargo, en un caso decimos que algo surge de la nada, y en el otro que estamos destapando, descubriendo algo que ya estaba ahí. ¿Cuál de las dos interpretaciones es la verdadera?

En mi modesta opinión, de lo que no existe no puede surgir algo que tenga existencia, de forma que, para mí, el proceso creativo no es otra cosa que una combinación nueva de pensamientos, sonidos, palabras, formas o colores, ya existentes, por supuesto, en nuestro cerebro de forma potencial.

Ahora bien, la combinación nueva de pensamientos es común a muchas personas que, sin embargo, no son creativas. ¿Cuáles serían entonces las características que distinguen a las personas creativas de las que no lo son?

La creatividad es, sin duda, una de las conductas más comple-

jas que puede tener el ser humano y, por tanto, estamos aún lejos de entender sus bases neurobiológicas. Pero todos estaríamos de acuerdo al afirmar que si pudiésemos encontrar no sólo esas bases orgánicas, sino también el modo de desarrollarlas habríamos recorrido un camino extraordinario en la mejora del rendimiento de nuestra especie.

En condiciones normales, las personas no son creativas, lo que implica que el acto de creación es algo insólito y poco frecuente. Solemos entonces hablar de inspiración cuando una nueva idea o concepto aparece de repente ante nosotros y nos conduce a cualquier tipo de creación.

El escritor húngaro Arthur Koestler en su libro «El acto de la creación» dice que hay dos formas de escapar a nuestras rutinas de pensamiento y conducta. La primera es zambullirse en el ensueño o estados similares, donde los códigos del pensamiento racional quedan suspendidos. Y la otra manera de escapar es en dirección opuesta, es la caracterizada por el momento espontáneo de la intuición que conlleva la creatividad.

La primera vía de escape significaría una regresión a niveles más antiguos, más primitivos de ideación, mientras que la segunda, que es la que aquí hoy nos interesa, es un ascenso a un nivel nuevo, más complejo de la evolución mental.

En la obra citada de Koestler, el acto creativo del humorista, por ejemplo, se caracteriza porque crea una momentánea fusión de dos matrices, dos niveles de pensamiento que habitualmente son incompatibles. De forma similar, podría describirse también el descubrimiento científico o la creación artística.

Uno de los ejemplos que Koestler utiliza para confirmar sus aseveraciones es, en el terreno humorístico, la siguiente anécdota atribuida al académico francés del siglo XVIII Chamfort:

Un marqués de la corte de Luis XIV, al entrar en el boudoir de su esposa, la encuentra en brazos de un obispo y sin decir palabra se dirige a uno de los ventanales del palacio, lo abre y comienza a impartir bendiciones al pueblo en la calle.

La angustiada esposa le grita: «Pero, ¿qué estás haciendo?».

A lo que el marqués tranquilamente responde: «Monseñor está usurpando mis funciones, así que yo realizo las suyas».

La historia se mueve en dos planos, o matrices, de pensamiento: la una es una historia de adulterio que es, de pronto, sustituida por una reacción totalmente inesperada del marqués, lo que hace

que la tensión se relaje y surja la risa. Es lo que Koestler llama «bisociación». Dos historias, antes incompatibles, aparecen juntas creando hilaridad.

Esta bisociación o conjunción de dos planos de pensamiento incompatibles, opuestos, no es nada nuevo; ocurre constantemente durante el ensueño, en donde no reina la lógica ni el pensamiento dualista característicos del estado de vigilia consciente. La yuxtaposición de términos antitéticos, la falta de consciencia de que existe un conflicto o una incongruencia, son características del ensueño. La lógica del ensueño no es la lógica aristotélica, es indiferente a las leyes de la identidad y de la contradicción, su forma de razonar está ligada a la emoción y su simbolismo es pre-verbal y arcaico.

Como he expresado en otro lugar, a este tipo de pensamiento onírico Freud le llamó proceso primario para distinguirlo del proceso secundario, que es el pensamiento lógico-analítico que usamos durante la vigilia consciente.

El pensamiento en el proceso primario significa una superación del dualismo que nos recuerda otra experiencia humana parecida, al menos, en esta característica. Me refiero a la experiencia mística o espiritual, en la que la persona se une con la divinidad, con la naturaleza o con los animales, se identifica con ellos, perdiendo la consciencia del yo como algo separado del mundo.

Así, pues, llegamos a considerar que la persona creadora supera también las contradicciones, por lo que se asemeja tanto al místico como a la persona en estado onírico. Ahora bien, que sepamos, ni el místico se ha caracterizado por ser una persona creadora, ni la inmensa mayoría de los ensueños conduce a una intuición creadora. He dicho la inmensa mayoría, porque hay ejemplos, como el del químico alemán August Kekulé von Stradonitz, que soñó con uno de lo que Carl Gustav Jung llamaba arquetipos, a saber, con el uroboro, la serpiente que se muerde la cola, descubriendo así la estructura del anillo de benceno.

Uno de los autores que más han estudiado la creatividad desde el punto de vista psicológico ha sido el psiquiatra norteamericano Albert Rothenberg que fue profesor en Harvard. Este autor considera que el proceso creativo es la imagen especular del ensueño, imagen que tiene que ser similar al objeto que refleja, pero que tanto biológica, como psicológica y socialmente es el reverso del ensueño.

¿Por qué dice esto Rothenberg? Pues porque la persona creativa utiliza conscientemente los mecanismos y procesos característicos del pensamiento onírico para abstraer, conceptualizar y concretar, pero así también para revertir los efectos de la censura consciente.

El sujeto creador emplea la lógica característica de la vigilia consciente, los procesos de su pensamiento son similares a lo que Freud llamó proceso secundario, pero prestando también atención a los factores que son importantes en el pensamiento inconsciente, alterando las secuencias temporales, desplazando y comprimiendo. El sujeto creador utiliza, pues dos procesos específicos de pensamiento que son similares, pero inversos, de manera simultánea.

Si el pensamiento onírico produce imágenes y secuencias confusas, caóticas e ilógicas, el proceso creativo produce orden e imágenes y metáforas significativas, así como conceptos claros.

Una característica del proceso creativo es revertir los efectos de la censura inconsciente, de manera que, por ejemplo, en la creación artística, encontramos mucho material inconsciente y que contribuye a su valor intrínseco.

Pero la contribución que, a mi entender, es más significativa del análisis que Rothenberg hace del proceso creativo es haber formulado que la persona creadora se guía por un tipo de pensamiento que él llama «jánico», término basado en las cualidades del dios romano Jano, dios cuyas muchas caras miraban en varias direcciones al mismo tiempo y que, por ello, da el nombre al mes de Enero, January en inglés, por mirar hacia el pasado y el futuro simultáneamente.

Según Rothenberg, el pensamiento jánico se caracteriza por concibir activamente dos o más ideas, imágenes o conceptos opuestos simultáneamente. Los conceptos opuestos o antitéticos se conciben como existentes uno junto al otro, o igualmente operativos y verdaderos. Es un pensamiento complejo, diferente del pensamiento dialéctico, de la ambivalencia y de los pensamientos de niños o esquizofrénicos.

Para poner un ejemplo, me voy a referir a un trabajo que Rothenberg publicó en 1971 en donde acuñó por vez primera el término «jánico» para el pensamiento creativo de Albert Einstein. En este trabajo, Rothenberg cita un ensayo de Einstein publicado en 1919 con el título: «La idea fundamental de la relatividad general en su forma original». Este ensayo fue descubierto por Gerald Norton en los papeles de Einstein, que fueron luego coleccionados para

una publicación posterior por la Princeton University Press. Y, refiriéndose a las teorías contradictorias de Faraday y Maxwell-Lorentz, escribía:

«En el desarrollo de la relatividad especial, un pensamiento —no mencionado previamente— relativo a la obra de Faraday sobre inducción electromagnética jugó para mí un papel decisivo.

Según Faraday si un magneto está en movimiento relativo respecto a un circuito conductor, se induce una corriente eléctrica en este último...

Todo es lo mismo, se mueva el magneto o el conductor; sólo el movimiento relativo cuenta, según la teoría de Maxwell-Lorentz. Sin embargo, la interpretación teórica del fenómeno en estos dos casos es muy diferente: Si es el magneto el que se mueve, en el espacio existe un campo magnético que cambia con el tiempo y que, según Maxwell, genera líneas cerradas de fuerza eléctrica —es decir, un campo eléctrico físicamente real; este campo eléctrico pone en movimiento masas eléctricas movibles (es decir, electrones) en el conductor—.

Sin embargo, si el magneto está en reposo y se mueve el circuito conductor, no se genera campo eléctrico; la corriente se genera en el conductor porque los cuerpos eléctricos que se transportan en el conductor experimentan una fuerza electromotriz, como estableció hipotéticamente Lorentz, a causa de su movimiento relativo respecto al campo magnético.

El pensamiento de que estemos tratando aquí con dos casos fundamentalmente diferentes fue para mí insoportable. La diferencia entre estos dos casos no podía ser una diferencia real, sino más bien, en mi convicción, sólo podía ser una diferencia en la elección del punto de referencia».

Así nació la teoría general de la relatividad.

Einstein se refiere, pues, a dos pensamientos contradictorios que él supera aceptando ambos, o, con otras palabras, dando un salto no-dualista en su pensamiento.

El pensamiento jánico tiene lugar en plena consciencia, con plena racionalidad y facultades lógicas plenamente operativas, por tanto, es un tipo especial de operación de proceso secundario. Pero que hace uso de mecanismos del pensamiento onírico, aprovechándose del material inconsciente.

Los griegos algo de esto ya sabían cuando crearon el mito de Tiresias. Según este mito, Tiresias era un sacerdote de Zeus y, sien-

do aún un hombre joven, se encontró a dos serpientes copulando; golpeó a la hembra en la cabeza con su bastón y al punto se convirtió él mismo en mujer. Transformado en mujer, se hizo sacerdotisa de Hera, se casó y tuvo varios hijos, entre ellos su hija Manto, que en griego antiguo significa vidente, profeta. Tras siete años de ser mujer, Tiresias se encontró de nuevo a dos serpientes copulando y esta vez golpeó con su bastón la cabeza del macho, convirtiéndose de inmediato de nuevo en hombre. Como resultado de sus experiencias en ambos sexos, Zeus y Hera le plantearon la pregunta de quién de los dos sentía más placer en el acto sexual, si el hombre o la mujer. Zeus era de la opinión que era la mujer y Hera sostenía que era el hombre. Tiresias se colocó del lado de Zeus diciendo que en una escala del uno al diez la mujer gozaba seis veces frente a sólo una el hombre. Irritada por la respuesta, Hera lo dejó ciego. Como Zeus no quiso deshacer lo que la diosa había hecho, le concedió el don de la profecía.

De nuevo, aquí se intuye que la conjunción de dos contrarios, en este caso el hombre y la mujer, lo masculino y lo femenino, son capaces, cuando se poseen ambos, de adquirir facultades extraordinarias como son la videncia y la profecía.

Otra característica del proceso creativo es lo que se ha llamado pensamiento homoespacial, que consiste en concebir activamente dos o más entidades discretas ocupando el mismo espacio, una concepción que lleva a la articulación de nuevas identidades. Dependiendo de dónde se manifiesta este proceso creativo, se trataría de la superposición de sensaciones discretas, patrones de sonidos, palabras escritas, imágenes visuales, etc. Se suele dar este fenómeno mucho más corrientemente en las artes.

Algo parecido a lo referido sobre Einstein ocurrió con Charles Darwin. Veamos aquí su propia descripción de las circunstancias en las que tuvo lugar este salto de pensamiento, el salto teórico creativo. Tras un largo tiempo de búsqueda de la formulación apropiada (unos cuatro años según su propia biografía), constató lo siguiente:

«Tuve la ocasión de leer por pura diversión a Malthus, su libro sobre Poblaciones», y, tras algunas frases dice Darwin: «y de pronto se me ocurrió...».

El hecho de que Darwin estuviese leyendo a Malthus cuando descubre su idea de la selección natural se ha interpretado siempre como algo extraño y paradójico, dado que el elemento principal de

la tesis de Malthus era que el crecimiento sin trabas de la población humana en un entorno fijo llevaría a la exterminación de la especie por la lucha por la existencia. Sin embargo, vemos a Darwin postular lo contrario, es decir, que esa lucha por la existencia resulta en el aumento y la perfección de las especies respecto al entorno. Probablemente Darwin aceptó y entendió la idea de Malthus de que la lucha por la existencia podría llevar a la destrucción de la especie, pero pensó también en lo contrario, que podría conducir a la selección adaptativa. De acuerdo con Rothenberg, estaríamos de nuevo ante una manifestación del pensamiento jánico.

En otro orden de cosas, siempre se ha postulado que, como algunas personas creativas han estado gravemente enfermas con enfermedades psíquicas, el genio y la locura deberían ser estrechos aliados. Sin embargo, recientemente Eduardo Monteverde, médico patólogo, novelista y periodista científico, en su libro «Los fantasmas de la mente» rompe ese mito de que hay que ser enfermo mental para poder crear. Y plantea que las personas creativas poseen los siguientes seis rasgos:

1. Son gente fuera de lo convencional, lo que significa que no se conforman con los estándares de la sociedad; nadan contra corriente y tienen ideas originales que colocan el mundo al revés.
2. Son personas individualistas, que suelen estar «fuera de época», por lo que la mayoría de sus trabajos son reconocidos una vez muertos.
3. Son personas altamente inteligentes que suelen tener dificultades interpersonales.
4. Son personas proactivas que no pueden estar sin hacer nada, que sienten un fuego en su interior que les lleva a crear belleza o mejorar el mundo.
5. Son personas visionarias, con una visión que guía su conducta y que les hace incluso a veces entregar sus vidas por ella.
6. Son personas intuitivas, que están mucho más en relación con sus sensaciones internas que el resto de las personas.

Hace ya unos años, en este mismo lugar, me referí a los mitos de la creación, planteando que el origen del pensamiento dualista estaba bien expuesto en ellos, ya que de un dios andrógino, a veces con la creación de dioses gemelos con características antitéticas,

nacían los demás dioses. Los dioses creadores, pues, en las mitologías de las más diversas culturas, representan la unidad de los contrarios, contrarios que luego se manifiestan posteriormente en el marco de la propia creación. Por tanto, también aquí parece que el pensamiento que Rothenberg ha llamado «jánico» sea el pensamiento que ha llevado a los diferentes pueblos de la tierra a colocarlo como fuente de la creación de sus mitos.

Suzuki, un maestro del budismo Zen lo explica de la forma siguiente; «En tanto que este mundo, concebido por la mente humana, es el reino de los opuestos, no existe una vía de escape de él, pero los budistas pretenden entrar en un mundo del vacío, donde todos los opuestos se supone que se funden».

Vivimos, pues, en el pensamiento del proceso secundario de Freud, en el pensamiento lógico-analítico, dualista, secuencia) y temporal, que caracteriza las funciones del hemisferio izquierdo del cerebro. Con este pensamiento hemos alcanzado grandes conquistas. El poeta William Blake en su obra con un título opuesto y yuxtapuesto titulado «Bodas del Cielo y del Infierno» afirma inequívocamente: «Sin contrarios no hay progresión». Es muy posible que el pensamiento dualista sea necesario para analizar el mundo que nos rodea; en mi opinión corresponde a una categoría de la mente que se le escapó a Kant y que es innata. Lo que el psiquiatra norteamericano Eugene D'Aquili llamaba el «operador binario». Toda la historia de la filosofía está impregnada de dualismo. Pero ya Heráclito, que subrayaba la unidad de los opuestos o su constante igualdad frente al conflicto, utilizó el término «enantiodromia», es decir, que los opuestos fluían el uno en el otro, para describir un principio o ley general.

Hemos visto que el proceso creativo necesita precisamente la superación de esa forma de pensamiento, la superación del dualismo, el pensamiento «jánico» que nos permite pensar dos ideas o conceptos contrapuestos de forma simultánea.

Finalmente quisiera exponerles algunas de las teorías recientes sobre la creatividad. La teoría de Kris propone que las personas creativas son mejores en alternar entre el proceso primario y el proceso secundario de pensamiento. Recordemos: el proceso primario es el que rige en la ensoñación mientras que el proceso secundario es el pensamiento abstracto, lógico-analítico. Mendelsohn propuso que las diferencias individuales en el foco de atención eran la causa de las diferencias de creatividad. Si alguien puede atender sólo

a dos cosas al mismo tiempo podrá descubrir una analogía, si puede atender a cuatro cosas al mismo tiempo podrá descubrir seis analogías, etc. Mednick propuso que las personas creativas poseían jerarquías asociativas que les permitían realizar más asociaciones a un estímulo. En realidad, las tres teorías son más o menos idénticas, pero expresadas de manera diferente.

Se ha planteado que el hemisferio derecho del cerebro opera con procesos primarios de pensamiento, mientras que el izquierdo lo hace con procesos secundarios. Por eso, algunos autores han planteado que el equilibrio interhemisférico es crucial para la creatividad. En estado de reposo, el hemisferio izquierdo suele estar más activo que el derecho. Por tanto, tareas que activen el hemisferio derecho pueden producir ese equilibrio entre los dos hemisferios.

No obstante, el hecho de que la percepción y la producción musicales estén mejor localizadas en el hemisferio derecho, así como que este hemisferio esté más implicado en la producción de imágenes mentales, hace sospechar que es este hemisferio derecho el que mejor está conectado con la creatividad.

Un fenómeno ya mencionado entre las características de las personas creativas es lo que se ha llamado desinhibición cognitiva. Sabido es que la inhibición cognitiva es una de las funciones del lóbulo frontal, más correctamente de la corteza prefrontal. Y efectivamente se han registrado ondas lentas, tipo theta, sobre el lóbulo frontal en personas creativas.

Resumiendo, pues, podemos decir que hoy por hoy la inspiración creativa es un estado mental donde la atención está desfocalizada, el pensamiento es de proceso primario y secundario, jánico, asociativo y que es capaz de activar un gran número de representaciones mentales simultáneamente. Este estado puede presentarse de tres maneras: por bajos niveles de actividad cortical, por mayor activación del hemisferio derecho comparativamente con el izquierdo y por bajos niveles de activación de la corteza prefrontal.

Muchas gracias.

## INTERVENCIONES

### **Prof. López-Ibor Aliño**

Quiero felicitar al Prof. Rubia por su excelente conferencia. Es un tema que a mí personalmente me ha interesado mucho, sobre todo en la vertiente de la relación entre la creatividad y la enfermedad mental, y para mí la conferencia ha sido enormemente enriquecedora.

Hay dos aspectos que me gustaría exponer, no son discrepancias pero sí perspectivas distintas. La primera se refiere a la nada, estando totalmente de acuerdo con lo que ha dicho, lo que sí existe es la experiencia de la nada, la vivencia de la nada o del vacío, que aparece en sujetos sanos y sobre todo en personas neuróticas, es lo que llamamos angustia. La nada no existe, pero sí existe la experiencia del vacío absoluto que surge en nosotros en algunos momentos. La segunda tiene que ver con otra cosa que para mí es un aspecto esencial de la creatividad y que ayuda a diferenciarla de los fenómenos que suceden en enfermos mentales. Lo que hace el científico o el creador cuando tiene una idea es perseguir esa idea, ponerla a prueba, demostrarla y escribirla, mientras que el que padece una enfermedad mental se queda con ella para sí mismo, no la comparte con nadie. Son dos aspectos, la vivencia y la experiencia de la nada por un lado y la necesidad de comunicar aquello que uno ha descubierto o ha creído descubrir.

### **Prof. González de Posada**

Para mí ha sido una gran satisfacción oír esta extraordinaria conferencia, por lo que felicito al Prof. Rubia. Hay algunos aspectos en los que sí me gustaría insistir o puntualizar algo. Respecto al primer tema, la nada, se nos ha dicho que ésta es inimaginable; hay tres ámbitos de la intelectualidad humana que podemos considerar la matemática por un lado, donde se habla del conjunto vacío; en el ámbito de la física, durante toda la Edad Moderna se ha hablado del vacío como carencia absoluta y total de materia y de energía. Si el concepto nada lo situamos en el ámbito de la metafísica, que parece que es más propio, me atrevo a decirle al

Prof. Rubia que no sólo es imaginable, sino que ante todo y sobre todo es conceptualizable, de manera análoga como es conceptualizable en matemática el conjunto vacío y el vacío en física, y por supuesto metafísicamente es conceptualizable y tendríamos que discutir que llamamos imaginar o qué es la imaginación, y que es una representación imaginativa.

Ortega, cuando critica todo el mundo de la modernidad lo critica bajo esta idea, el mundo de la modernidad cuando no tiene algo claro tiene un recurso, el recurso al infinito o el recurso al límite. El conjunto vacío, el vacío físico o la nada metafísica pueden ser recursos al límite de la inteligencia humana, de toda la inteligencia, de la modernidad, la física moderna y la filosofía moderna; un elemento, por tanto, de discusión que creo que merecería situar 'en qué plano estamos'. La otra cuestión que creo que merece también la pena no olvidar es la afirmación cierta de que a lo largo de la historia de la filosofía ha habido un claro predominio del dualismo, eso no es la filosofía del siglo XX ni la mejor filosofía de nuestro siglo basada precisamente en las revoluciones de la física y de la biología del siglo XX. La gran metafísica actual o la filosofía tiene completamente claro que toda realidad es estructural, no dual, pero siendo lo primordial, lo inicial o lo determinante la unitariedad, y no la dualidad.

Tanto es así, que incluso llegando a límites que podemos considerar más o menos extremales, si hoy leemos el catecismo oficial de la iglesia católica no se atreven a hablar de cuerpo y alma, sino que el alma, cuando han pasado muchas páginas, son características o notas del propio cuerpo, notas estructurales de espiritualidad, sobrenaturalidad, etc... El dualismo ya en nuestro siglo XX recorre diacrónicamente prácticamente toda la historia de la filosofía y hoy no tiene ningún soporte de las ciencias actuales.

Enhorabuena, para mí ha sido una felicidad extraordinaria, y otro día hablaremos de Einstein.

### **Prof. Seoane Prado**

Me uno a la felicitación de mis colegas que hago extensiva a la bien distinta pero no menos excelente conferencia del Prof. Tammes. Mi observación es dual, en dos aspectos, uno profesional y otro semántico-etnográfico. El Prof. Rubia se ha referido acertadamente

al ejemplo clásico de creación onírica de Kekulé, que es uno de los más frecuentemente citados y que pertenece al ámbito profesional en el que yo me encuentro. Como aportación a los comentarios del Prof. Rubia cabe decir que esta clásica historia se ha cuestionado en los últimos años. En efecto, se ha dado a la luz un opúsculo privadamente publicado por Joseph Loschmidt, químico austriaco contemporáneo de Kekulé, que proyecta las ideas análogas sobre el carácter «circular» de los anillos aromáticos. Era posible que Kekulé desconociese los trabajos de Loschmidt. Podía tratarse de dos creaciones paralelas simultáneas en el tiempo, pero hace unos años el Dr. Alfred Bader se hizo con los documentos personales de Kekulé en la Universidad de Bonn. Entre ellos aparece una carta manuscrita de Kekulé donde dice a su colega Erlenmeyer «me parece que mi concepción es claramente superior a la de Loschmidt», lo cual prueba que conocía los trabajos de éste y hace muy verosímil que Kekulé, imaginado oníricamente o no, se haya apoyado sobre ideas previas publicadas por Joseph Loschmidt y leídas en plena conciencia.

La segunda observación, semántico-etnográfica; en gallego enero se dice *janeiro*, como en inglés *january*, de modo que otras lenguas contemporáneas también derivan del dios Jano el nombre del primer mes del año.

### **Prof. Pérez Pérez**

Me sumo a las felicitaciones al Prof. Rubia porque ha sido una conferencia de un gran basamento filosófico; admiro naturalmente a estos profesionales que van más allá de su nómina y cultivan el espíritu a través de un pensamiento filosófico. Evidentemente la vida en el planeta Tierra es creación, tiene que ser creación; San Agustín dice que crear es sacar algo de la nada, es decir, crear algo que no existía. La teoría de Stanley dice que el hombre fue creado de un solo golpe; esta teoría es un poco arbitraria en el sentido que así no es, pero quiere decirnos que sin embargo el hombre fue creado de una forma que pudo ser aquel animal cuadrúpedo que deambulaba por las ramas, que luego bajó a las llanuras y que evolucionó con las plataformas de los pies. Darwin nos dice que es toda evolución y hay que decir claramente que es tan absurdo pensar que se pueda negar la creación en orden a la evolución; las dos cosas

tienen mayor interés, por tanto pienso que su conferencia hondamente filosófica ratifica a mi entender que la creación ha sido sacar algo de la nada, ¿quién puede sacar algo de la nada?

Otro temas más anecdótico es lo que se refiere a Zeus. Yo estoy de acuerdo que las sensaciones que experimenta la hembra en el acto sexual son más intensas que el macho, pero hay que tener en cuenta que estos estímulos son fisiológicamente necesarios, porque no solamente hay un tema desde el punto de vista de la fisiología comparada en las especies, que es la ovulación inducida, el cortejo sexual, sino también la ovulación provocada que se establece a algunos animales, especialmente en los felinos, es hiriente, es dura, es desagradable; el aparato copulador tiene púas que van clavándose en los genitales de la hembra y provocan un intenso dolor, lo cual determina una reacción de ovulación. Experimentalmente hemos podido comprobar que estas reacciones dolorosas estimulan la ovulación, y por tanto son sensaciones profundas y desagradables. Esto es una respuesta fisiológica al hecho fundamental del éxito procreativo.

### **Prof. Campos Muñoz**

Quiero felicitar a los dos conferenciantes de hoy; al Prof. Rubia por su excelente intervención porque nos ha traído todo lo que es el proceso de creatividad, y al Prof. Tamames porque ha explicado el fruto de esa creatividad a lo largo de la historia de las válvulas, por tanto hemos asistido en esta sesión a ambas actividades, una en cuanto a su proceso creador y otra en cuanto a su puesta en práctica en un problema concreto y determinado.

¿Cuáles de los factores que él ha indicado en su intervención son fundamentales para el proceso de creatividad? Quiero salir de esta sesión tratando de ser más creativo, por tanto, aprendiendo a ser más creativo. He percibido que hay dos factores que puedo entrever claramente en su intervención; uno de ellos es la importancia, sin duda, de la inteligencia, porque la inteligencia nos ayuda, nos demuestra, nos refleja la capacidad de relacionar, y solamente para relacionar los contrarios tenemos que tener capacidad de relacionar. Entiendo otro papel que ha explicado en el ejemplo de Edison, es la voluntad, es decir, el esfuerzo y el trabajo, y solo quien con voluntad intenta hacerlo, acaba teniendo ese 1% de inspiración; con

inteligencia que se puede enseñar y con la voluntad que se puede estimular, se puede ser más creativo.

Hay un tercer factor que quizás yo no he percibido y que para una poeta polaca que a mí me parece una persona extraordinaria, Wislawa Szymborska, Premio Nobel de Literatura, en su discurso del Premio Nobel considera un elemento clave en la creatividad, y es concretamente la curiosidad; ella dice que las dos palabras más importantes que un ser humano puede pronunciar son la palabra no sé, y dice que a partir del no sé que pronunciamos ante algo surge la posible creatividad de cualquier fenómeno, de cualquier asunto que nosotros vayamos a desarrollar en el futuro. Pone como ejemplo la famosa historia, verdadera o no, de Newton, si cuando cae la manzana Newton dice no sé, no puede haber ningún fenómeno de creatividad posterior, y luego lo traslada en su discurso del Premio Nobel a la poesía.

Mi reflexión es: inteligencia me parece que puede ser importante, voluntad, sin duda me parece que es importante, y la curiosidad me gustaría oír al Prof. Rubia en este contexto.

### **Prof. Rey Calero**

Me sumo a todas las felicitaciones porque realmente hemos deleitado oyendo como siempre al Prof. Rubia. Quiero preguntarle un matiz que él, como gran neurólogo, lo puede precisar mejor. Cuando habla de todos los escritos de Rozenberg, cuando pronuncia esa frase tan clarividente que es como la imagen especular, es decir, como un espejo del ensueño, entre onírico y vigilia, es decir, esa mezcla donde prácticamente elementos caóticos de lo onírico se quiere descifrar desde el punto de vista de lo que tienen de realidad y lo que pueden tener de espíritu creador, tiene algo que ver con estos experimentos que utilizaron en la Universidad de Parma, concretamente viendo como los monos pequeñitos lo que hacían era imitar a los mayores y entonces descubrieron las célebres neuronas en espejo. Toda esa urdidumbre que tiene el cerebro humano cuando se le estimula por algo externo recibe una confirmación desde esas estructuras neuronales especulares e incluso alguien ha hablado de cuando esto se altera puede causar en el niño problemas como el autismo.

Como decía Flaubert, el talento surge a base del trabajo y con

un trabajo intelectualmente surgido, pensado y repensado, lo logramos y Cajal decía que la observación sin razón es tan peligrosa como la razón sin observación. Por eso hay que tener esa doble mezcla y que cada uno es arquitecto de su propio cerebro. Cuando se van elaborando todas esas estructuras mentales y se va comprendiendo todo lo que se ha observado, se le da de una manera racional esa arquitectura, pues se llega concretamente a ese compromiso.

Nos comentaba muy bien el Prof. Rubia que esa dualidad, ese choque de contrarios, puede surgir esa chispa que nos inspira y que nos ilumina, Decía Hegel que del diálogo y de confrontación surge la perfección del espíritu humano que consiste en analizar dos partes contrarias y poderles dar una solución, que es lo que él había establecido.

La atención, que es poner la mente en el objeto, cuando habla de la atención deslocalizada, es que tiene una atención en abanico, que abarca muchísimos panoramas y que sabe realmente sacar de cada uno una impronta o unas características especiales; esto es una capacidad de síntesis porque en ésta también está la perfección.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Magníficas las dos intervenciones que han ocupado los Académicos esta tarde. Tanto el Prof. Tamames como el Prof. Rubia nos han deleitado con sus conferencias. Felicito a ambos. Magnífica la intervención del Prof. Tamames en ese recuerdo de lo más importante en la evolución de la cirugía cardiaca. Extraordinaria, como siempre, la conferencia del Prof. Rubia, cosas muy importantes tienen su base en la creatividad, ha sido una lección extraordinaria sobre la creatividad misma, que no es nada fácil de enjuiciar, ni de desarrollar, ni de prever, de ver que la situación que esas cuestiones ocupan para el futuro inmediato van a ser muy grandes.

Felicito a ambos colegas académicos. El nivel científico de estas sesiones persiste en su gran interés. Tenéis mi agradecimiento y creo que es el agradecimiento de toda nuestra Academia. Muchas gracias por vuestra elocuencia y magnífica perspectiva de las cuestiones.

Se levanta la sesión.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE MAYO DE 2006

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

**PINTURA ABSTRACTA, CONSTRUCCIÓN ESTÉTICA  
MENTAL SIN CORRESPONDENCIA EXACTA  
CON LA REALIDAD  
(JOSÉ GUERRERO: EXPRESIÓN MANUAL  
Y CORPORAL EN SUS CUADROS)**

***ABSTRACT PAINTING, A MENTAL ESTHETIC  
CONSTRUCTION WITHOUT EXACT  
CORRESPONDENCE WITH REALITY  
(JOSÉ GUERRERO: MANUEL AND CORPORAL  
EXPRESSIONS IN HIS PAINTINGS)***

Por el Excmo. Sr. D. ALBERTO PORTERA SÁNCHEZ

Académico de Número

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO  
DE LA RAÍZ DE AORTA  
*SURGICAL TREATMENT OF THE AORTIC  
ROOT DILATATION***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CONCHA RUIZ

Catedrático de Cirugía



**PINTURA ABSTRACTA, CONSTRUCCIÓN ESTÉTICA  
MENTAL SIN CORRESPONDENCIA EXACTA  
CON LA REALIDAD**

**(JOSÉ GUERRERO: EXPRESIÓN MANUAL  
Y CORPORAL EN SUS CUADROS)**

***ABSTRACT PAINTING, A MENTAL ESTHETIC  
CONSTRUCTION WITHOUT EXACT  
CORRESPONDENCE WITH REALITY  
(JOSÉ GUERRERO: MANUEL AND CORPORAL  
EXPRESSIONS IN HIS PAINTINGS)***

Por el Excmo. Sr. D. ALBERTO PORTERA SÁNCHEZ

Académico de Número

## **Resumen**

Es deseable que una experiencia estética sea la consecuencia de una completa observación desprovista de todo tipo de condicionantes, sean comerciales, sociales, políticos e incluso culturales. Si durante este período de admiración de una obra de arte se alcanza una concentración personal, el admirador percibe una liberación de los posibles condicionantes y una clara sensación de recompensa estética.

El artista debe alcanzar una comparable libertad mental y mantenerla elevada durante el proceso de creación de cuadros abstractos, porque, al no ser ilustrados, exigen de los observadores una especial y difícil capacidad para percibir los valores estéticos en la abstracción.

Las dimensiones como perspectiva, simetría, luces o sombras, indispensables en los cuadros figurativos para lograr espacios tridimensionales bien definidos, no se usan en la abstracción porque estas composiciones geométricas no son necesarias.

En la abstracción contemporánea el dibujo ha perdido su significado formal y su protagonismo. Es frecuentemente sustituido por gestos abruptos

como es el caso de los estilos «action painting» (Jackson Pollack) o «expresionismo abstracto» (Antonio Saura).

Otros pintores abstractos cercanos al «minimalismo» simplemente depositan los colores en el lienzo sin dibujo alguno pero llenos de energía estética, incluso en el caso de colores únicos que bañan la superficie de las telas de Rothko. Otro pintor americano de los años sesenta (Morris Lewis) permite que los colores, ellos solos, inicien y compongan interesantes formas mientras resbalan en el lienzo. Los colores se convierten en esenciales agentes creativos sin que se les obligue a ser figurativos ni a seguir la intención del artista quien simplemente actúa como el primer observador y sólo interviene «a posteriori» si acepta o rechaza el resultado. Sólo los colores y bajo la influencia de su resbalante densidad logran las originales formas y conjuntos en los que aún son percibibles sus lentos movimientos.

Los observadores de estos estilos abstractos deben iniciar su proceso de percepción sin normas específicas y esperar a que el atractivo fuego de los colores genere en sus mentes recompensas estéticas, como asombro o interés que inviten a persistir en su entonación con el cuadro.

Si no se logran evocar, el espectador debe quedar satisfecho con la simple visión ocular de la obra de arte y seguir esperando hasta que la mente participe y corrija la total recompensa estética.

Lo que los «ojos de la mente» ven no es una copia del cuadro. Una copia mental no puede incluir el significado artístico depositado por el pintor en el lienzo, sólo extraíble durante el directo encuentro estético entre el lienzo y el admirador.

## Abstract

It is desirable that a truthful aesthetic experience should be the consequence of a complete observation detached from all sorts of commercial, social, political or cultural ties.

If during this period of admiration of a work of art a personal concentration is reached, the admirer perceives a liberation from all sorts of limiting ties and a rewarding artistic feeling.

A similar type of mental freedom must be reached by the artist and prevail during the process of creation which must reach its greatest dimension in abstract paintings because not being illustrations they demand from the spectator a well developed habit to detect its esthetic values, difficult to perceive because they are in the abstract order.

The dimensions such as perspective, symmetry, lights and shadows, usually integrated in figurative paintings to create well defined tridimensional spaces are not included in abstractions because this type of geometrical composition is not needed.

In contemporary abstraction the design itself has lost its formal meaning and its protagonist role. It is frequently replaced by abrupt gestures as it is the case in the styles named «action painting» (Jackson Pollack) or «abstract expressionism» (Antonio Saura).

Other abstract painters close to «minimalism», simply drop the colors on the canvas without any attempt to design but full of aesthetic energy and even single colors uniformly bathe the surface of the linen (Rothko). Other

american artists of the sixties (Monis Louis) are also to be admired. They allow that the deposited and sliding colors themselves initiate and finish interesting artistic compositions. They become essential creative agents in the painting without being forced to be figurative nor to follow the creative will of the artist who, is simply acting as the first observer and only intervenes «a posteriori» accepting or rejecting the results. Only the colors and under the single influence of their sliding density create the shapes and artistic ensembles where there are still perceived their slow original movements.

The observers of these abstract styles must initiate a process of perception without specific norms and wait until the engaging game of the colors generate emotional rewards in their minds such as amazement or interest that invite them to continue their tuning with the painting. If these artistic attraction is not evoked, the observer must be sadly satisfied with a simple ocular vision of the painting and again wait until the mental perception participates and the aesthetic reward is completed.

What the «eyes of the mind» see is not a copy of the painting. A mental copy would not include the artistic meaning that the work of art contains which only emerges during the mental aesthetic encounter between the painting and the observer.

La verdadera y pura experiencia estética deseable durante la admiración de una obra de arte requiere un estado de ánimo libre y, por lo tanto, desprendido de cualquier tipo de atadura que surja de condicionamientos comerciales, sociales, políticos o, incluso, culturales. Una similar actitud de independencia y libertad individual debe ser constatable por el artista y prevalecer durante el proceso de creación estética.

Si se logra esta concentración mental estrictamente personal durante la percepción estética, se consigue una original sensación gratificante de liberación de los perturbadores condicionamientos ya citados que la cultura y la sociedad pueden imponer.

La libertad debe ser el estado de ánimo que permita al observador desvelar el profundo misterio incluido en las obras de arte y disfrutar de su personal experiencia estética. Evidentemente, para alcanzar este grado de recompensa emocional es necesario un esfuerzo comparable al que realiza el artista durante la creación.

La interpretación de todos los elementos que se integran en una obra de arte ya no la puede lograr el cerebro «tradicional». Los cerebros contemporáneos deben alcanzar un estado mental totalmente nuevo que genere niveles elevados de emoción estética también contemporánea.

La pintura abstracta ha obligado al espectador actual a desarro-

llar sistemas de percepción visual que le permitan analizar intensamente la obra y descubrir contenidos estéticos que, al ser personales, pueden ser distintos de los planteados por el propio artista. Este cerebro observador así educado, en cierto modo, actúa como un instrumento creador que añade datos emocionales y complementa los del propio pintor. Conseguida esta capacidad, incluso las obras figurativas son objeto de análisis más profundos, ya que la simple observación visual inicial sólo percibe lo que un cuadro contiene de representativo o anecdótico y es a partir de ese momento cuando se incrementa la profunda percepción de los aspectos abstractos que también pueden identificarse en las obras figurativas. Esta detallada percepción no se adquiere fácilmente. Es consecuencia de un ejercicio visual y mental que se inicia, de modo automático, al contemplar cada cuadro sin que sea indispensable su categorización en los diferentes «ismos» o estilos pictóricos que, a lo largo de la historia, se han descrito.

La contemplación de un cuadro abstracto, al no ser ilustrativo de una realidad identificable, exige del interesado espectador un elevado grado de especialización personal o acostumbramiento que le permita identificar la dimensión estética de difícil percepción, justamente por ser de orden abstracto. Diferencialmente, en la observación de cuadros figurativos el interés se centra más en los numerosos elementos ilustrativos incluidos por el artista o identificados por el espectador (perspectiva, tonos, movimiento, escenografía, contenido social o religioso, ...) (fig. 1). Es evidente que si este minucioso análisis se realiza sin un proceso reflexivo de categorización estética, puede conducir a una percepción trivial en la que se pierden valores artísticos más profundos.

En la pintura abstracta, la mayor parte de las dimensiones geométricas como la perspectiva, la simetría, las luces o las sombras, integradas en los cuadros figurativos para crear espacios tridimensionales como altura, anchura



Fig. 1. «Las Meninas».

y profundidad, han desaparecido porque esta «servidumbre» no es ya necesaria en la abstracción (fig. 2).

Intentar encontrar referencias en un cuadro no figurativo o las razones por las que se ha pintado, no es la manera de enfrentarse a él y puede considerarse como una pérdida de tiempo (fig. 3). La recompensa es mucho más gratificante si se constata que los colores y las formas han sido distribuidos aleatoriamente en el lienzo, sin que el pintor haya seguido normas por lo que sus gestos fortuitos protagonizan el proceso creativo. Si, durante la creación, el artista percibe hallazgos estéticos satisfactorios, los incorpora definitivamente como constituyentes del cuadro o los anula si no le placen una vez analizados. Para



Fig. 2. «Kandinski».

lograr esta distinción, el pintor utiliza medidas puramente intuitivas o dictadas por su gusto estético, su estado emocional o su experiencia.



Fig. 3. «José Guerrero».

En la abstracción contemporánea el dibujo carece de significado formal y pierde su papel protagonista al ser sustituido por los trazos gestuales que alcanzan su máxima expresión en los estilos denominados «action

painting» (figs. 4 y 5) o «expresionismo abstracto» (fig. 6).

Otros pintores abstractos, simplemente, depositan los colores en el lienzo sin formas o pre-seleccionadas (fig. 7) aunque cargados de energía estética perceptible, incluso, en los colores únicos que bañan uniformemente la superficie de la tela con expresivos matices (fig. 8). También es interesante admirar las obras de ciertos artis-

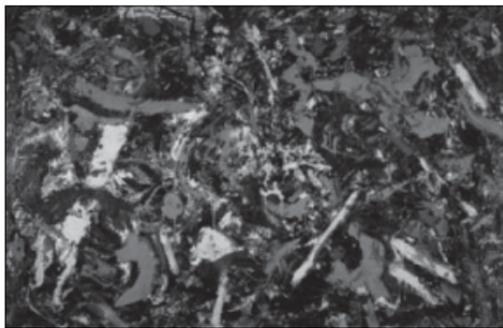


Fig. 4. «Jackson Pollack».

sin supeditación a una ilustración o resultante pre-establecida ni a la voluntad creativa del artista quien en estos casos, actúa simplemente como el primer observador e interviene «a posteriori» aceptando o no el resultado. Son los colores los que configuran formas, bajo la única influencia de su propio peso, de las que emanan conjuntos estéticos en los que todavía persiste el recuerdo de su vivo y lento movimiento original. El pintor, sin claras ideas previas, actúa en el instante en el que



Fig. 5. «Jackson Pollack».



Fig. 6. «Antonio Saura».

aplica los colores elegidos y, como un espectador inspirado, permite que el cuadro alcance su incierto destino en manos del casual desplazamiento de los colores por el lienzo.

tas americanos de los años sesenta en las que han permitido que los propios colores, con un mínimo control, resbalen lentamente sobre el papel o el lienzo e inicien, compongan y terminen interesantes obras (figs. 9 y 10). En estos casos los colores también pintan y se proclaman como elementos esenciales del cuadro

aplica los colores elegidos y, como un espectador inspirado, permite que el cuadro alcance su incierto destino en manos del casual desplazamiento de los colores por el lienzo.

Atraído o sorprendido por estos estilos, el observador de obras abstractas, sin normas específicas, debe concentrarse en el resultado estético del juego de los colores y en las casuales formas resultantes, desprovistas de significados figurativos, hasta que en su mente, se elaboren respuestas emocionales positivas como asombro, agrado o interés



Fig. 7. «Elsworth Kelly».

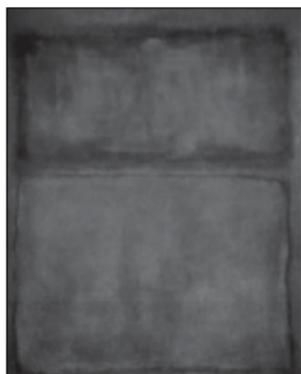


Fig. 8. «Rothko».

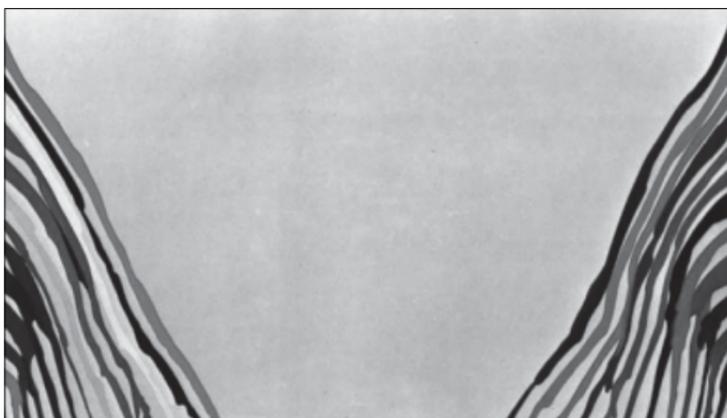


Fig. 9. «Morris Louis».

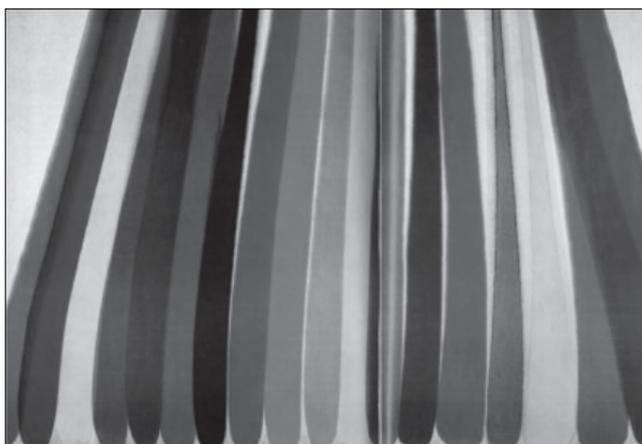


Fig. 10. «Morris Louis».

que le inviten a continuar su sintonización con el cuadro. Si estas reacciones no se producen, el espectador deberá contentarse con la simple y limitada visión ocular de la obra sin disfrutar de la recompensa artística y emocional que debe generarse a medida que se activa la percepción estética al participar la visión mental.

### **Visión analógica o analítica de la abstracción**

Erróneamente y con frecuencia, los cuadros abstractos son analizados «analógicamente». El insistente, el observador busca y encuentra simples semejanzas que perturban su recompensa estética. Esta aproximación a la Pintura, iniciada exclusivamente desde la percepción visual analógica, se deriva de la costumbre de buscar y encontrar el obvio argumento incluido en los cuadros figurativos.

Aunque el observador de cuadros abstractos encuentre analogías con algo no representado por el artista, es más fructífero que desde un nivel más elevado de percepción estética, evitando la lectura analógica y disponer de la libertad necesaria para admirar las otras desde puntos de vista puramente conceptuales que le conduzcan a situaciones emocionales fructíferas y a nuevas aventuras estéticas, porque el contenido artístico de un cuadro abstracto puede estar cargado de significados incorporados por el pintor que si se perciben pueden provocar en el espectador una agradable emoción estética, no perturbada por los factores figurativos integrados en el lienzo. Este impacto emocional puede dejar una íntima huella en la memoria del espectador, recobable en forma de una imagen recordada de dimensiones puramente estéticas como movimiento, tensión, ritmo, armonía, orden, desorden... aunque esta percepción memorizada sólo es posible en cerebros «entrenados».

## **INTERVENCIONES**

### **Prof. Valtueña Borque**

En primer lugar quiero felicitarle y agradecerle extraordinariamente esta película que nos ha mostrado de la expresión corporal y mental de José Guerrero, que a lo largo de todos los estudios que he tenido ocasión de hacer del arte, hasta ahora no había te-

nido la posibilidad de encontrarme con una pormenorización y una conceptualización tan interesante como la que tú nos has mostrado.

Desde la semana pasada en que escuché atentamente la conferencia del Prof. Rubia sobre creatividad, he aprovechando también la conferencia del Prof. Portera para hacer algunas reflexiones, que me han estado llamando toda la semana a gritos y que consideraría que no sería adecuado permanecer sin hacérselas a ustedes públicas, y que en principio puedo decir que se concentran en los siguiente: si importante es la creación, tanto o más importante tiene que ser la recepción, ¿qué hubiera sido de la creación de José Guerrero si no hubiera habido una recepción adecuada, en este caso concreto, por el Prof. Portera?

Si ustedes me lo permiten voy a poner algunos ejemplos muy bien conocidos por todos para significar la importancia de la recepción. El cuatrocento y el quincuecento y todo el arte subsiguiente del Renacimiento, Giotto, Boticelli, Miguel Angel, Leonardo, Rafael... no hubiera sido posible sin una recepción adecuada por parte de una sensibilidad tan exquisita como tuvieron en esos dos siglos y los posteriores, tanto los Médicis como todos los mecenas florentinos.

La falta de recepción en la conquista de México destruyó una de las civilizaciones de máxima creatividad y originalidad. Otro ejemplo es la filosofía de Kant, Hegel, Heidelberg y hasta Marx, no existiría sin la presencia de un pensamiento social artístico y económico por la que no tardarán en justificar el pensamiento occidental. El mismo Freud confesó que no hubiera sido posible su psicoanálisis si lo hubiera proporcionado el público medio siglo antes, porque no hubiera habido la recepción adecuada.

La creatividad, para que fructifique debe contar necesaria y obligadamente con un umbral de recepción de la época que se da a conocer, como lo demuestra, sin ir más lejos, la recepción de la física de Newton en pugna con la física cartesiana. Este nuevo sentido de la recepción frente a la creatividad no está contemplado en ninguna de las cinco acepciones del diccionario de la Academia y se trata de una nueva concepción extraordinariamente fructífera que abarca actividades creativas de todo tipo.

En el caso concreto de José Guerrero, no obstante no constar en los libros y conferencias que he tenido ocasión de consultar, me es imposible pensar no ya en la creación, sino en la recepción de su

obra abstracta un tanto incomprensible para la época en que la dio a conocer, sin abordar a este respecto el importante estudio de Ortega sobre la deshumanización del arte y otros escritos posteriores que fueron hechos públicos entre 1925 y 1935; teniendo en cuenta que Guerrero fue un intelectual pleno, que primeramente estuvo en Granada, luego estuvo en Madrid con su amigo Lorca, luego en París con Picasso, Miró y Gris, y luego en Estados Unidos se hizo amigo de Mark Robert Motherwell con sus «Herejías de República Española» y Franz Klein, que ya habían encontrado una recepción a sus obras en Estados Unidos y de la que por supuesto, se hizo partícipe José Guerrero.

El movimiento inicial de Guerrero como artista y los que recibieron su obra como receptores, aunque tampoco se dice nada al respecto, es imposible que fuese paralelo al de los jóvenes Tapies, Chillida y Saura cuando presentaron su obra en la Bienal Internacional de Venecia en 1958, que creo debieron tener obligadamente algo que ver con la obra orteguiana.

Es mucho lo original que se puede pensar sobre este tema y lo que estoy presentando es una mínima parte, pues se trata de un tema extraordinariamente importante que hasta ahora creo que no se le ha prestado la atención que merece. Para terminar, permítanme la afirmación de que sin una recepción adecuada, la más importante creación pasaría total y completamente desapercibida, como es muy posible que hayan pasado desapercibidas muchísimas creaciones por no haber habido una recepción adecuada.

Por el contrario, una recepción desmesurada puede transformar en éxito lo que no es más que una burda creación, según la segunda acepción de la Academia de la Lengua.

Independientemente de la terminología empleada para describir una obra de arte abstracta, renacentista, clásica, etc..., la experiencia estética de José Guerrero tal como la ha presentado, entendía como poyesis, excesos y catarsis, no es más que genio, símbolo y contemplación de una estética mental.

### **Prof. Sánchez García**

Quiero felicitarte por tu fe, porque yo no la tengo, tanta como la tuya. Me encanta la pintura, pero la pintura figurativa; la otra pintura me ha parecido un poco la historia de aquel marido que

decía «mi mujer es muy hermosa» y otro compañero decía «la mía también pero por dentro, es la pintura abstracta» ¿por qué no la pelas? Si un gran amigo tuyo al que yo admiro profundamente como a ti, y que se llama Antonio López, hubiera estado presente en esta sala y hubiera visto esto, que indudablemente tendrá mucho valor que yo no alcanzo a entender, porque mis entendederas lógicamente tienen un límite, ¿qué hubiera pensado de este tipo de pintura de Guerrero, o que hubiera pensado Goya, Velásquez o Giotto o alguna otra persona?

Para mí es muy críptico este tipo de pintura y me resulta muy difícil entenderlo, y me resulta muy difícil entender lo que yo entiendo pensando lo que entendía el individuo cuando pensaba. Cuando un pintor puede pintar un cuadro mientras tú le haces una fotografía en quince minutos y cada cuadro puede valer millones, pues es una forma tremenda de enriquecerse. La pregunta que yo hago es que si nos soltaran a los que estamos aquí en esta casa y nos dijeran pinten ustedes un cuadro, aquí tienen la pintura, haríamos un cuadro y probablemente saldría un cuadro abstracto, y recuerdo que en el Colegio de España en París pregunté a un cronista de Le Monde porque había una exposición de pintura abstracta ¿por qué dice usted que ese cuadro es bueno y aquel es malo? Me respondió que era la profundidad, el contraste de colores, la rapidez con que maneja, etc...

Te felicito porque tú eres San Manuel bueno y mártir y degustaría a mí también serlo. Es una conferencia muy bonita, pero que a mí me causa asombro, a veces agrado, otras rechazo, otras perplejidad, y desde luego, incapaz de entenderlo.

### **Prof. Rubia Vila**

Quiero darte las gracias por la interesante conferencia que me ha sugerido dos comentarios o preguntas. La primera, si comparamos la pintura con la música, la historia de la música está llena de casos donde compositores importantísimos como Bach o Vivaldi desaparecieron y luego han vuelto a ser redescubiertos hace muy poco tiempo; los compositores que no tenían esa categoría están olvidados para siempre. Sin embargo, uno tiene la impresión de que en la pintura todo es aceptado, es decir, lo que hace falta es entrar en una galería o colgar un cuadro en un algún museo importante,

y ya uno está prácticamente consagrado para toda la vida, ¿estás de acuerdo con eso, en la diferencia entre la música y la pintura?

La segunda pregunta, el cerebro del observador tiene que estar de acuerdo con el cerebro del que ha concebido la pintura, ¿qué piensas de los críticos de arte?

### **Prof. Segovia de Arana**

No puedo dejar de intervenir ante esta espléndida exposición que nos ha hecho Alberto Portera y que no solamente nos ha enseñado y nos ha hablado de la pintura, la pintura abstracta, de los mecanismos íntimos de la pintura, sino algo mucho más amplio, es la expresión de cada uno de nosotros de acuerdo con nuestra persona y nuestra personalidad. El hecho de haber llegado a este momento nos indica un camino que es un camino común dentro de la evolución que se va produciendo y aquí, las intervenciones que se han dicho han ido señalando varios de estos aspectos que Alberto nos ha sintetizado de una manera magnífica.

Yo quisiera simplemente señalar el hecho de que para comprender esta pintura abstracta, cuyas imágenes están vivas, hace falta un entrenamiento, pero no un entrenamiento solo en la pintura en sí misma, en los mecanismos de la pintura, sino en algo mucho más íntimo, mucho más amplio, que es el juego mutuo entre la constitución y el ambiente, entre nuestro genoma y el ambiente y este entorno va cambiando de una manera progresiva, va haciendo lo que antes en *La Meninas* era la máxima perfección, ahora puede haber otro tipo de máxima perfección. ¿La belleza existe por sí misma o es una creación cultural? ¿La ley de la gravedad de Newton existe por sí misma? Si las respuestas a estas preguntas son las adecuadas iremos avanzando porque efectivamente comprender esta pintura de Guerrero uno tiene sus inquietudes. Llegado el momento cuando se sienta en la silla no sabía si esa silla blanca era una intencionalidad también para ver ese cuadro, cuando se sienta en la silla decimos que es una gran belleza la que existe allí. No es la belleza que uno percibe o que uno siente con *Las Meninas* de Velásquez, sino simplemente es otra belleza diferente.

Termino con una frase de Ortega «el ver es una intención de ver»; probablemente esa intención es la que nos falta para ir entendiendo lo que se está viendo no solamente en la pintura, sino tam-

bién en la música porque los mismos argumentos que estamos estableciendo ahora podrían trasladarse a la comprensión de la música. El ver es una intención de ver, y el escuchar es una intención de escuchar. Lo importante es felicitar al Prof. Portera que nos ha inquietado a todos de una manera excepcional.

### **Prof. Díaz-Rubio García**

No pensaba intervenir porque realmente yo no se mucho de interpretación de este tipo de pintura, pero lo que me ha llamado poderosamente la atención por encima de la pintura en este video que nos has puesto es más que en sí la pintura que no alcanzo a comprender, es el momento de trance que vive el pintor. Lo que a mí me impacta más de lo que has presentado son esos quince minutos, es esa creación que él tuvo, cómo lo vive y como lo manifiesta.

No sé si desde el punto de vista psicopatológico o psicofisiológico tiene alguna significación, con independencia de la pintura. Este hombre está sumergido durante diez minutos en un trance que realmente no es igual al pintor clásico, figurativo, que es un cuadro muy elaborado, muy pensado, que dura semanas o puede durar incluso meses. Una pregunta puramente desde el punto de vista neurofisiológico ¿qué áreas del cerebro se activan cuando uno ve un cuadro de esta naturaleza, con independencia de lo que lo entienda o no, y un cuadro de una naturaleza más clásica, más figurativa? ¿Se activa en la misma zona, es puramente cortical o es fundamentalmente límbico uno u otro? Me gustaría que pudieras aclararlo si hay estudios con ello; yo creo que actualmente mediante el PET y la resonancia funcional es posible saber algo de ello.



**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO  
DE LA RAÍZ DE AORTA**  
***SURGICAL TREATMENT OF THE AORTIC  
ROOT DILATATION***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CONCHA RUIZ

Catedrático de Cirugía

**Resumen**

La aorta se considera patológicamente dilatada si los diámetros de raíz de aorta y de la aorta ascendente exceden por encima de un 50% más que su diámetro normal para una determinada superficie corporal.

La dilatación de la raíz de aorta se asocia frecuentemente a patología de la válvula, la ruptura y la disección son dos graves eventos que pueden ocurrir; conllevan alta mortalidad y vienen relacionados estrechamente con el diámetro de la aorta y la patología de la pared, por ello la indicación electiva es fundamental y ella depende fundamentalmente de esos dos factores señalados.

Existen distintas alternativas técnicas anatómica y funcional, de la raíz de aorta, la elección del procedimiento viene basada muy especialmente en la edad del paciente, substrato patológico, riesgo de anticoagulación, presencia de infección, etc.

Se presenta nuestra experiencia entre 1990 y 2004 de 364 casos de cirugía de la raíz de aorta, de los cuales 312 fueron intervenidos con carácter electivo y 52 de urgencia, siendo la mortalidad de 4.8 % y 19.2 % respectivamente, con una mortalidad global al 6.8 %, con los distintos procedimientos.

La elección del procedimiento es una decisión multifactorial y es necesario tratar de ofrecer al paciente, según sus características, la solución individualizada más idónea.

Las distintas técnicas quirúrgicas (tubos valvulados, técnicas de remodelamiento, injertos biológicos, etc.) pueden ser realizadas con cifras bajas de morbi-mortalidad y excelentes resultados a largo plazo.

## Abstract

The aorta is considered as pathologically dilatated when the diameter of the aortic root and of the ascending aorta is exceeding 50% of its standard diameter for a determined body mass.

The aortic root dilatation is frequently associated with valve's pathology, rupture and dissection are two serious events that might occur; are linked with high mortality and are closely connected to aortic diameter and to wall's pathology, so that the elective indication is essential and it basically depends on those two factors.

There are different technical alternatives, anatomical and functional, of the aortic root, the procedure's election is most specially based on patient's age, on pathological substract, on anticoagulation risk, and on possible infection, etc.

We wish to report our experience performed from 1990 onto 2004 with 364 cases of aortic root surgery, of which 312 were elective interventions and 52 were emergencies, with a mortality of 4.8% and 19.2% respectively, and a global mortality of 6.8% using the different procedures.

The choice of procedure is a multifactorial decision and it is necessary try offering the patient, the most idoneus individualized solution, according to personal characteristics.

The different surgical techniques (valved conduits, remodelling procedures, biological grafts, etc.) can be carried out with low figures of morbid-mortality and excellent long term outcomes.

## INTRODUCCION

El reemplazamiento de la raíz de la aorta es el procedimiento más frecuente de la patología de la aorta torácica. Antes de 1970 los procedimientos quirúrgicos para reemplazar la raíz de aorta conllevaban una alta mortalidad. Posteriormente con el empleo de la técnica de Bono Bentall<sup>1</sup>, esos resultados mejoraron espectacularmente, en gran parte debido a la mayor experiencia quirúrgica, refinamiento de las técnicas, avances en las técnicas de anestesia, protección miocárdica y circulación extracorpórea<sup>2</sup>.

Dentro de las indicaciones para el reemplazamiento de la aorta ascendente debemos distinguir dos amplias categorías: indicaciones urgentes e indicaciones electivas. La disección aguda de la aorta ascendente y sus complicaciones, insuficiencia aórtica aguda y ruptura, así como el hematoma intramural o la endocarditis aguda, como indicaciones de urgencia están bien acordadas y definidas.

Por otro lado las indicaciones electivas, en el caso de la dilatación degenerativa, anuloectasia en enf. de Marfan, disección crónica, valvulopatía aórtica y afectación de raíz, etc., pueden estar sometidas a controversia en algunos aspectos y ser modificadas en función de la introducción de nuevas técnicas, nuevos conceptos, etc.<sup>3</sup>

Por ello consideramos que a la luz de nuestra experiencia, es importante revisar las indicaciones electivas actuales: *momento de la operación, elección de la técnica adecuada y resultados.*

## **BASES ANATÓMICAS Y PATOLÓGICAS**

Puesto que las consecuencias fisiológicas y patológicas de la dilatación de la raíz de aorta pueden ser variadas, es necesario establecer claramente las bases anatómicas de la aorta ascendente y tracto de salida de ventrículo izquierdo. En este sentido hay que definir los diámetros del anillo aórtico, diámetro intersinusal, unión sinotubular y de aorta ascendente (fig. 1). Los dos últimos están más relacionados con la edad y los primeros con la superficie corporal; Existen formulas y normogramas para establecer los límites de la normalidad<sup>4,5</sup>.

En general podemos definir como aneurisma cuando el diámetro de la aorta ascendente sufre un aumento del 50 % sobre su valor normal, lo que para un adulto una superficie corporal de 2 m<sup>2</sup> aprox. puede suponer un diámetro de 5 cm. Así mismo en término de diámetro máximo intersinusal se establece de 2,1 cm/m<sup>2</sup>.

La dilatación de la aorta ascendente es la causa más común de insuficiencia aórtica, la dilatación de la raíz puede deberse más específicamente al aumento del diámetro sinotubular, intersinusal o del propio anillo aórtico (fig. 2).

Existe una clara relación entre la dilatación de la raíz y la existencia de una válvula aórtica bicúspide y se han sugerido posibles factores genéticos relacionados con anomalías estructurales de la pared aórtica y válvula tricúspide<sup>6</sup>.

Por otro lado la enfermedad de Marfan, factor patogénico bien demostrado, condiciona la dilatación de la raíz aórtica y su historia natural es bien conocida<sup>7</sup>.

El tamaño de la aorta ascendente permanece como el componente más importante de decisión del reemplazamiento electivo, dada

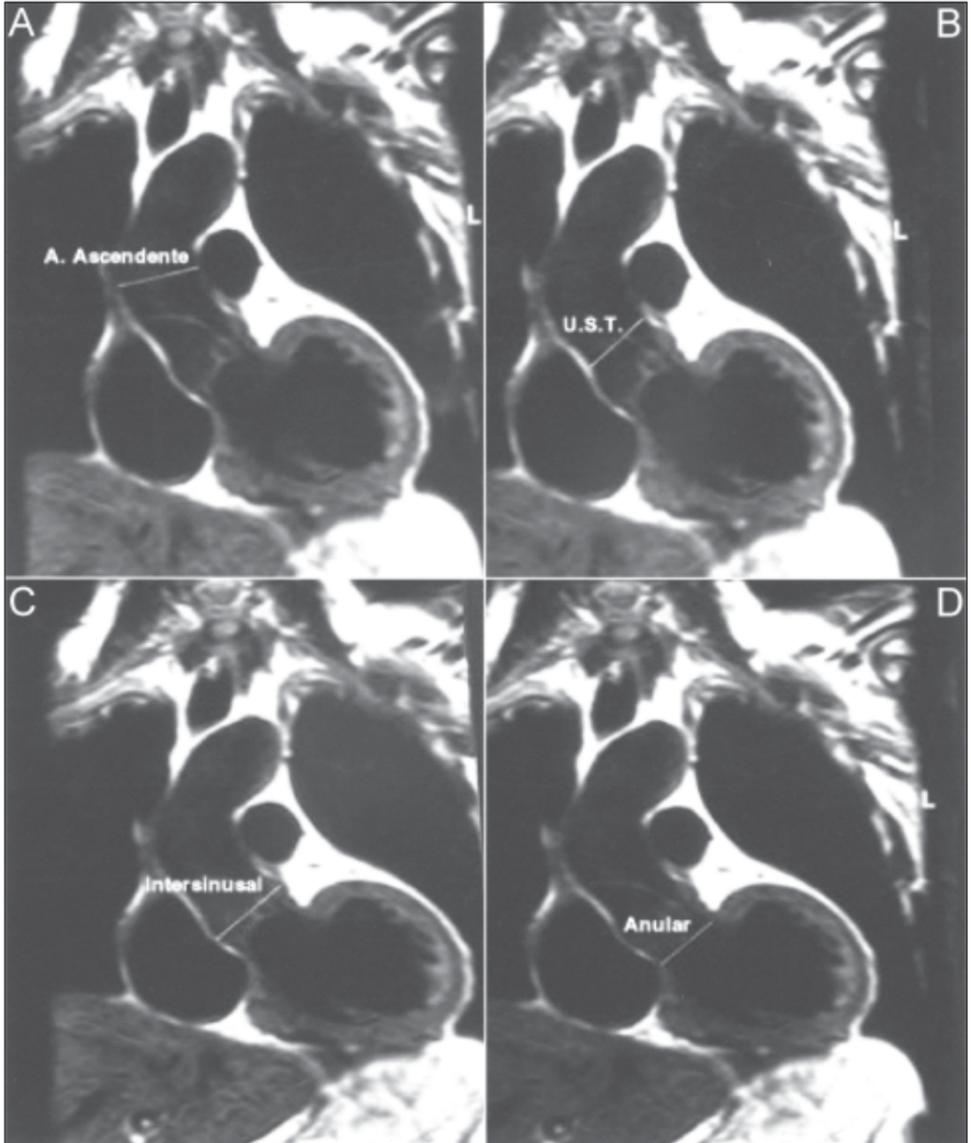


Fig. 1. Se representan los diámetros correspondientes a: A) Aorta ascendente. B) Unión sinotubular. C) Diámetro intersinusal. D) Diámetro anular.

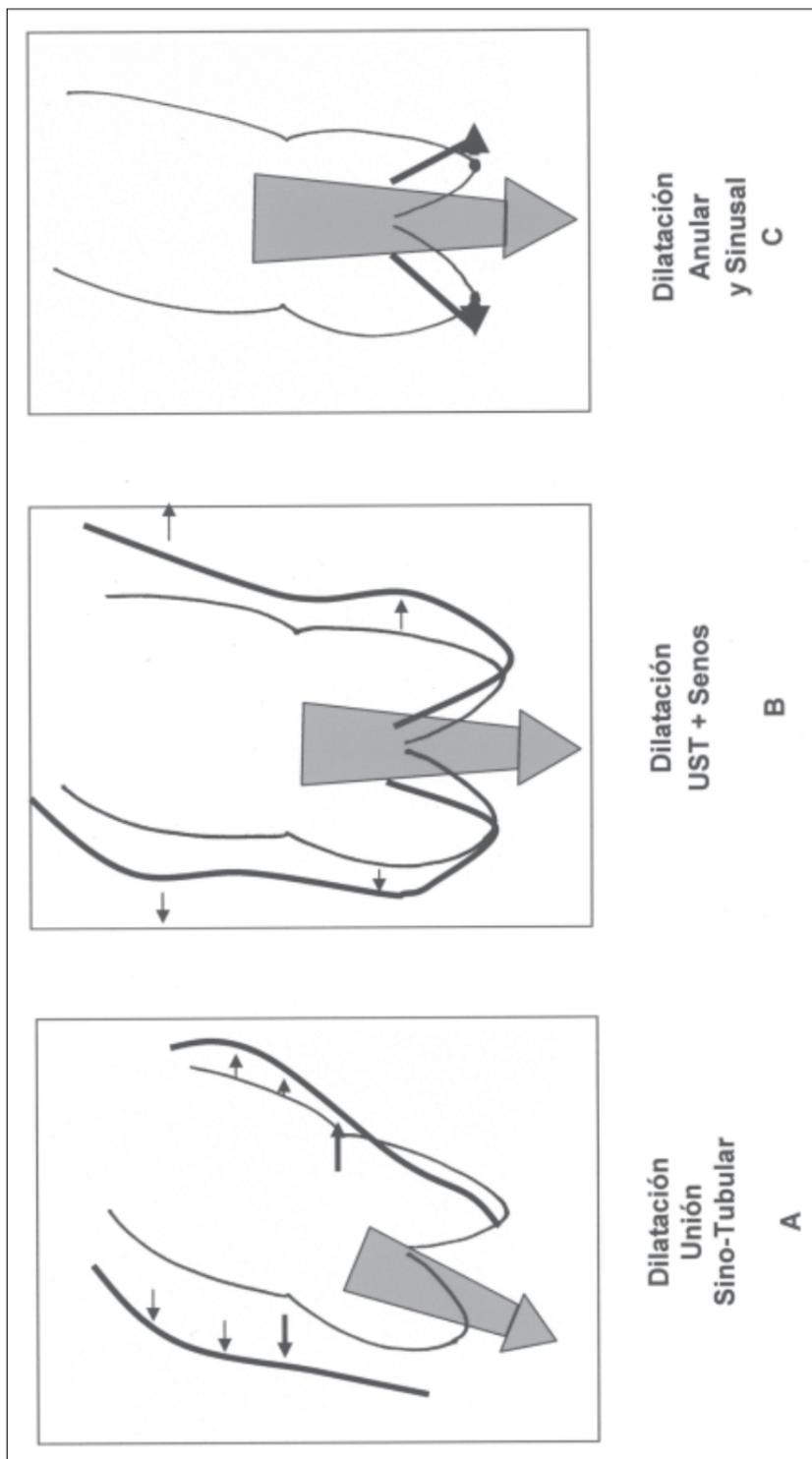


Fig. 2. Causas de la insuficiencia aórtica en los aneurismas de aorta ascendente: A) Dilatación de la unión sinotubular. B) Dilatación de la unión sinotubular y diámetro intersinusal. C) Dilatación de los diámetros anular e intersinusal.

su relación con la posible ruptura y disección (un diámetro de 6 cm condiciona un 30% de ruptura).

Otros determinantes en la indicación o decisión quirúrgica son la patología de la pared (S. Marfan, válvula bicúspide, etc.), patología valvular, así como edad del paciente, etc.

## **INDICACIONES Y ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**

La indicación para una sustitución electiva de la raíz de aorta, viene muy basada en las bases anatómicas y patológicas anteriormente discutidas, así podríamos considerar resumidamente que existe indicación de recomendación quirúrgica cuando el diámetro de la aorta es superior al 50 % de la normalidad, en la etiología degenerativa y una ratio de 1.4 en la presencia de válvula bicúspide o de 1.3 en el caso de enfermedad de Marfan o disección crónica, dado el incremento de riesgo de ruptura y disección en estos casos<sup>1</sup>.

La elección de la técnica quirúrgica o procedimiento estará en parte condicionado por: edad del paciente, patología de la pared, condiciones anatómicas (válvulas, senos, etc.), riesgo de anticoagulación o presencia de infección activa, entre otras.

Dentro de los procedimientos quirúrgicos principales podemos establecer los siguientes: injerto supracoronario, injerto valvulado con prótesis metálica o biológica (técnica de Bono-Bentall), técnica de remodelamiento de la raíz de aorta conservando la estructura valvular (operación de Yacoub o David) o procedimientos mediante la implantación de injertos biológicos valvulados (Autoinjertos, Homoinjertos o Xenoinjertos).

En la elección del procedimiento y teniendo en consideración los factores arriba señalados podríamos resumir (tabla) cuales son las técnicas que nosotros consideramos adecuadas (tabla I).

## **TÉCNICA QUIRÚRGICA GENERAL**

Todos los procedimientos son realizados con circulación extracorpórea, esternotomía media, en normotermia o hipotermia moderada (32° C -34° C). Según la naturaleza de la aorta distal, canulación arteria femoral o en propia aorta.

Tabla I. ELECCIÓN PROCEDIMIENTO

Válvula	Anillo	U.S.T.	Procedimiento
Patológica (Edad ↑)	Normal	Normal	Tubo supraortico ( +Prótesis) Homoinjerto
Patológica (Edad ↓)	Normal	Normal	T. Bono-Bentall T. Ross
Normal	Normal	Patológica	Remodelamiento (T. Yacoub/T. David)
Normal	Patológico	Patológica	Bono-Bentall Remodelamiento+ Plastia anillo
Endocarditis	Normal	Normal o Patológica	Injerto biológico T. Bono-Bentall

Edad ↑: Edad Avanzada

Edad ↓: Edad joven < 50 años

U.S.T.: Diámetro unión sinotubular.

En los casos de aneurismas disecantes, discrecionalmente empleamos hipotermia profunda (15° C -1 9° C) con periodos intermitentes de parada circulatoria.

Se realiza protección miocárdica con cardioplejía hemática a 4° C anterograda y retrograda por seno coronario, y empleamos Aprotinina (Trasylo<sup>®</sup>) a razón de 2 millones de unidades en el cebado del oxigenador.

En los casos de tubo de Dacron valvulado con prótesis mecánica, empleamos modelo Carbomedics<sup>®</sup> y St Jude<sup>®</sup>, con sutura al anillo aórtico con puntos sueltos de 2/0 apoyados en pletges de teflón y re inserción de botones coronarios con prolene de 5/0.

En los pacientes en que se empleó Homoinjerto, éste fue criopreservado (-160° C) y procedente del banco de válvulas, empleando sutura al anillo con puntos sueltos de prolene 4/0, apoyados en tira de pericardio autólogo.

En los casos de técnica de Ross seguimos el procedimiento empleado por nosotros, previamente publicado, empleando así mismo técnica con puntos sueltos y apoyo en tira de pericardio autólogo<sup>8</sup>.

En los pacientes en los que se realizó procedimiento conservador de la válvula aórtica y técnica de remodelamiento de la raíz, empleamos la técnica de M. Yacoub<sup>9</sup>.

No hemos empleado ningún sustituto biológico de tipo Xenoinjerto.

## PROCEDIMIENTOS Y RESULTADOS

Analizamos nuestra experiencia en Cirugía de la Raíz de Aorta en el H. Universitario Reina Sofía y en el Hospital de la Cruz Roja de Córdoba (1990-2004).

Se intervienen un total de 140 pacientes en los que la raíz de aorta se reemplazó con un tubo de Dacron, de ellos, en 108 se trataba de un tubo valvulado con prótesis mecánica (Carbomedics® y St. Jude®), de los que 85 casos (78%) fueron con carácter electivo y 23 (21%) de urgencia. La mortalidad global del grupo fue del 11% (12 pacientes).

En 32 pacientes se implantó un tubo supracoronario exclusivamente conservando la válvula del paciente y la inserción de las coronarias «in situ», de ellos fallecen 4 pacientes (12.5%) de los que 2 fueron intervenidos con carácter urgente y 2 electivos.

La patología de este grupo total de 140 pacientes fue aneurisma de aorta e insuficiencia aórtica (54 pacientes), aneurisma de aorta aislado (30 pacientes), disección de la raíz de aorta (28 pacientes), intervención previa de prótesis aórtica que desarrolló aneurisma de aorta (17 pacientes) y otras patologías (traumático, infección, etc.) en 9 pacientes.

Del grupo total 108 pacientes fueron intervenidos con carácter electivo con una mortalidad del 9 pacientes (8.3%), 32 pacientes fueron intervenidos con carácter de urgencia de los que 7 fallecen (21.8%).

En otro grupo de 23 pacientes empleamos la técnica de remodelamiento descrita por M. Yacoub, cuya edad media fue de  $49.2 \pm 15.5$  años (22-65), seis de ellos (26%) presentaban síndrome de Marfan. Fueron intervenidos en 2001 y 2004. No hubo mortalidad hospitalaria, ni en el seguimiento, permaneciendo 22 de ellos asintomáticos y 1 caso fue reintervenido a los 4 años.

Nuestra experiencia con homoinjertos como sustituto de la raíz de la aorta es de 78 casos intervenidos entre Julio 98 y Mayo 2004, el 69.2% eran varones y la edad media  $62 \pm 11$  años (27-77) en el 25.3% (19 pacientes) se trataba de una reintervención y el 20.6% (14 pacientes) por endocarditis aguda. De estos casos en 7 de ellos

(12.5%) se llevó a cabo hipotermia profunda y parada circulatoria (12-15 min.)

La mortalidad hospitalaria de los 63 casos intervenidos con carácter electivo fue de 4 casos (6.3%) y de 2 (13.3%) de los 15 intervenidos de urgencia, la mortalidad hospitalaria global fue de 6 pacientes (7.6%).

En el seguimiento Ecocardiográfico el 85% no presentaban ningún grado de insuficiencia valvular y sólo un 5% insuficiencia moderada.

Entre Noviembre 1977 y Diciembre 2004, se intervinieron 123 pacientes con técnica de Ross, con sustitución de la raíz aórtica por autoinjerto pulmonar y re inserción de botones coronarios, de ellos en 24 pacientes (19%) se realizó aortoplastia o sustitución asociada de con injerto de Dacron, y en 23 casos se hizo anuloplastia aórtica asociada.

La mortalidad global fue de 3 pacientes (2.4%), 118 fueron intervenidos con carácter electivo y 5 con carácter de urgencia.

En el seguimiento a los cinco años el 97.76 están libres de reintervención.

Como resumen (tabla II) podemos concluir que los pacientes en que realizamos sustitución de la raíz de aorta fue un total de 364

Tabla II. CIRUGÍA DE LA RAÍZ DE LA AORTA (1990-2004). RESULTADOS

Procedimiento	C.Electiva	(Mort)	C.Urgente	(Mort)	Total	Mort
Tubo Valvulado	85	7 (8.2%)	23	5 (21%)	108	12 (11%)
Tubo Supracoronario	23	2 (8.6%)	9	2 (22.2%)	32	4 (12.5%)
Remodelamiento	23		0	(0%)	23	0 (0%)
Homoinjertos	63	4 (6.3%)	15	2 (13.3%)	78	6 (2.4%)
T. Ross	118	2 (1.6%)	5	1 (20%)	123	3 (2.4%)
<b>Totales</b>	<b>312</b>	<b>15(4.8%)</b>	<b>52</b>	<b>10 (19.2%)</b>	<b>364</b>	<b>25 (6.8%)</b>

Mort: Mortalidad Hospitalaria (1-30d.)

pacientes, de ellos 312 (85%) fueron intervenidos con carácter electivo, con una mortalidad de 15 pacientes (4.8%). Un total de 52 pacientes fueron intervenidos con carácter de urgencia con una mortalidad de 10 pacientes (19.2%). La mortalidad hospitalaria (1-30 d.) de la totalidad de los 364 pacientes fue del 6.8% (25 pacientes).

## COMENTARIOS

Existen pocas dudas que la posibilidad de una ruptura o disección en la historia natural de una raíz aórtica dilatada es un evento frecuente y clínicamente catastrófico, que exige en los casos que es posible una cirugía muy urgente y que conlleva una morbi-mortalidad mucho mas alta que en la cirugía electiva.

Inicialmente se recomendaba cirugía electiva con diámetros próximos a 6 cms, pero hay que pensar que un tanto por ciento alto de esos pacientes habrán sufrido disección o ruptura antes de alcanzar ese diámetro. Los resultados con cirugía electiva actuales, aconsejan realizar esa indicación de intervención antes de alcanzar esos diámetros y como hemos señalado, atendiendo a la base patológica de la pared de la aorta<sup>210</sup>.

Por otro lado la afectación de la válvula aórtica, secundaria a la dilatación, emerge como otro criterio de favorecer una indicación mas temprana, muchos pacientes pueden beneficiarse de los procedimientos de remodelación aórtica con mantenimiento de su propia válvula. La probabilidad de una reparación satisfactoria de la válvula decrece progresivamente con el aumento de la raíz de aorta<sup>9</sup>.

En el caso particular de los pacientes con enfermedad de Marfan, parece mucho más lógico regirse por criterios de tamaños relativos de la aorta que por los absolutos, dado que en estos pacientes el riesgo de ruptura y disección es más elevado.

Por ello podríamos considerar como un espectro de condiciones para sentar la indicación quirúrgica basado en diámetros relativos a la raíz de aorta, en un extremo estaría el S. de Marfan, con una historia familiar de ruptura y disección (ratio 1.3 o un diámetro de 4.3-4.5 para un adulto de 2 m<sup>2</sup> de s. corporal) y en el otro extremo la dilatación degenerativa crónica como hallazgo casual antes o durante la cirugía valvular aórtica (ratio 1.5 ó un diámetro estimado 4.8-5 cm). Entre ambos estarían los casos con válvula aórtica

bicúspide o disección crónica, donde ese tamaño relativo para indicar cirugía habría que disminuirlo.

Como hemos visto, disponemos de diversos procedimientos y técnicas quirúrgicas para la corrección de la raíz de la aorta, que van desde la simple sustitución de la misma sin afectar a la válvula (tubo supracoronario), el tubo valvulado descrito originalmente por Bono-Bentall, las técnicas de remodelamiento, autotrasplante válvula pulmonar (Op.de Ross), al empleo de injertos biológicos fundamentalmente homoinjertos críopreservados.

La elección del procedimiento adecuado requiere consideración de varios factores, incluyendo por supuesto la experiencia del cirujano con ese procedimiento particular. Entre esos factores cabe destacar:

1) La edad o esperanza de vida. En pacientes jóvenes se indicaría tubo valvulado o autotrasplante válvula pulmonar, así como técnicas de remodelamiento cuando ello fuera posible en ausencia de patología valvular. Por el contrario en pacientes de edad avanzada estarían indicados los injertos biológicos (homoinjertos).

2) La patología de la pared, en el S. de Marfan se requiere la escisión completa de la raíz, y por ello la mayoría de los cirujanos prefieren la utilización de tubo valvulado, aunque las técnicas de remodelamiento pueden ser controvertidas son utilizadas por algunos autores.

3) El riesgo de anticoagulación, favorecería el empleo de técnica de remodelamiento, autoinjerto pulmonar o injertos valvulados biológicos.

4) Presencia de infección activa, aunque ello puede ser controvertido muchos cirujanos prefieren el empleo de injertos biológicos cuando es obligada la sustitución valvular.

A modo de resumen podríamos realizar algunas consideraciones derivadas de nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de la raíz de aorta.

El tratamiento quirúrgico de la dilatación de aorta ascendente asociado a patología valvular aórtica ha experimentado un gran avance en los últimos años, pero persisten diversos aspectos sometidos a controversia. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico, tanto con carácter urgente, como en casos electivos parecen estar claramente establecidas.

La elección del procedimiento es una decisión multifactorial que viene en gran parte establecida por las condiciones anatómicas, patología, riesgo de anticoagulación, edad, presencia de infección activa, etc.

Los distintos procedimientos quirúrgicos de que disponemos (tubos valvulados, homoinjertos, autoinjertos, remodelamiento de la raíz, etc.) ofrecen a estos pacientes según su indicación una solución y unos resultados óptimos. Por ello consideramos fundamental que el conocimiento y manejo de las distintas técnicas o procedimientos es necesario para ofrecer a cada paciente, según sus características, la solución individualizada más idónea.

En el momento actual las técnicas de reemplazamiento de la raíz de aorta con técnicas sustitutivas o reparadoras pueden ser realizadas con cifras de baja morbi-mortalidad como se demuestra con nuestra experiencia y de las series publicadas, con un total de 364 intervenidas entre 1990 y 2004, y una mortalidad global 6.8%, siendo ésta del 4.8% en los electivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bentall H, DeBono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1965;23:338-339.
2. Erguir) MA, Spielvogel D, Apaydin A and al. Surgical treatment of the dilated aorta: When and How. *Ann Thorac Surg* 1997; 67: 1834-9.
3. Koutchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perfiló JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. *Ann Surg* 1991;214:308-320.
4. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughiín J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-12.
5. Pearce WH, Slaughter MS, LEMaire S, et al. Aortic diameter as a function of age, gender. And nobody surface ama. *Surgery* 1993;114:691-7.
6. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to asses the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Col Cardiol* 1997;30:1809-12.
7. Juvonen T, Erguin MA, Galla et al. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1533-45.
8. Legarra JJ, Concha M, Casares et al. Behavior of the pulmonary autograft in systemic circulation after Ross procedure. *Heart Surg Forum* 2001,4:128-34.
9. Yacoub MH, Gehle P, Chandra Sekaran et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080-1088.
10. Gott VT, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacemnt of the aortic root patients wlith Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307-1313.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Tamames Escobar**

Mi felicitación al Prof. Concha por esta magnífica presentación. Esta última parte que ha presentado sobre el pensamiento del futuro y la evolución se corresponde con la evolución de la cirugía, donde hay una fase donde las cosas parecen una utopía, luego son una realidad y al final se transforman en una rutina y hay que buscar nuevas utopías.

El Prof. Concha con su presentación indica que esta cirugía es una realidad, es decir, el tener una experiencia de 364 casos es un disparate desde el punto de vista de los que vivimos la utopía, pero además 6,8 de mortalidad indica que es un disparate muy bien manejado y por consiguiente no cabe más que una felicitación.

No tengo más remedio que recordar la época en que esto era una utopía y donde pensábamos en que un aneurisma de la aorta torácica se podía resolver con la técnica de Satinsky. Lo que me hubiera gustado en la presentación del Prof. Concha es que hubiera hecho alguna referencia a la técnica de la circulación extracorpórea, cómo la ha realizado, porque este es un campo muy interesante que ha ido surgiendo poco a poco, qué técnica ha seguido en cada momento, cómo han sido las perfusiones, etc...

### **Prof. Segovia de Arana**

Deseo felicitar al Prof. Concha porque realmente nos ha llenado de satisfacción esta precisión, esta claridad y esta maestría en la presentación de la comunicación. Es un modelo que todos tenemos que seguir por su claridad didáctica y por la profundidad de los conocimientos. Quiero señalar como el Prof. Concha es la expresión de un movimiento de la medicina, porque la medicina científica que empezó en el siglo XIX y va avanzando en la fisiopatología, en la etiopatogenia... pero no avanzaba en los tratamientos. Creo que el Prof. Concha nos ha mostrado hoy una exposición realmente espléndida, cómo los conocimientos fisiopatológicos se traducen en un tratamiento quirúrgico maravilloso. Quiero recordar al Prof. Figuera, con el cual juntos hicimos ese ambiente al cual el Prof. Concha

se refería como otra de las características de la medicina actual, que ya no es la relación simple del médico con su enfermo, sino que es una actuación de tipo cooperativo, de trabajo en equipo. La eficacia terapéutica con la maravilla de la cirugía que nos ha ido mostrando y el trabajo cooperativo, ese trabajo que va superando individualidades, es lo que nos ha mostrado el Prof. Concha.

### **Prof. García-Sancho**

Quiero sumarme a las felicitaciones de los colegas que me han precedido en el uso de la palabra por la magnífica presentación, por su experiencia. Yo no soy cirujano cardiovascular pero sí vivo de cerca de veces algunas situaciones y ayer tuve la oportunidad de asistir a una paciente politraumatizada joven que estaba en franco fracaso hemodinámico, estando en una situación realmente crítica. Tenía una lesión de bazo con un hemoperitonia muy importante y una doble rotura aórtica. La hemos operado conjuntamente los cirujanos generales con los cirujanos vasculares; primero hicimos el abordaje abdominal y simultáneamente los radiólogos intervencionistas tenían una doble rotura, una por debajo de la subclavia izquierda y otra en la aorta descendente. Los radiólogos intervencionistas han hecho un abordaje extraordinario para corregir la doble rotura aórtica y la chica se ha recuperado extraordinariamente bien.

¿Qué papel pueden jugar las endoprótesis vasculares en el tratamiento de estos problemas de la raíz de la aorta, puesto que en otras localizaciones veo a los cirujanos de mi hospital como lo utilizan cada vez más en el terreno profiláctico y en el terreno del tratamiento de urgencia de aneurismas rotos?

### **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Muchas gracias al Prof. Portera por la importante visión que ha dado de su conferencia. Todos conocemos bien como el Prof. Portera ve aquello que es real y reflexiona sobre cosas que más o menos irreales inciden en los problemas que él continuamente plantea.

Su gran conocimiento de patología vascular, de la patología neurológica, de las situaciones diferentes que modifican la conciencia humana, hacen muy posible sus magníficas intervenciones. Una vez

más, me veo en la obligación con todo afecto de felicitarle por su contribución a esta Academia. En sus intervenciones es muy frecuente que exprese una crítica peculiar a determinado tipo de pintura de todos los tiempos, que siempre nos interesa en grado sumo; ésta, como otras veces, expone con gran criterio todas las cosas, lo inicia como otras ocasiones con el cuadro de Las Meninas, y de ahí parte para discutir, para reflexionar, para exponer lo que piensa sobre muchos cuadros de la pintura clásica, conceptos desde el punto de vista histórico del conocimiento de aquellos siglos y de la pintura más actual, pintura abstracta tan difícil de interpretar. Tengo que confesar que por mucho que he profundizado en el conocimiento de la interpretación que los pintores nos significan con sus cuadros, llego muy difícilmente a comprobar lo que nos traducen cuando ellos, los que conocen la pintura abstracta, nos exponen de los cuadros. Mi admiración por ello, porque son capaces de inducirnos lo que al menos yo no soy capaz de traducir.

Gracias al Prof. Concha Ruiz por su magnífica contribución a esta Academia. Conocemos muy bien su afán de mejorar la terapéutica quirúrgica en muchos campos, conocemos las realidades de sus logros día a día. Mi agradecimiento profundo por todos los avances que en la cirugía torácica consigue continuamente en su cátedra, en los hospitales, enseñando la actualidad y la realidad de la moderna patología quirúrgica.

Se levanta la sesión.



XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE JUNIO DE 2006

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

**MECANISMOS MOLECULARES  
DEL ENVEJECIMIENTO Y SU PREVENCIÓN  
MEDIANTE TRATAMIENTO HORMONAL EN RATAS**

***MOLECULAR MECHANISMS OF AGING  
AND ITS PREVENTION BY HORMONAL  
TREATMENT IN RATS***

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ

Académico de Número

**DIAGNÓSTICO PRENATAL.  
CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.  
ANÁLISIS CRÍTICO**

***PRENATAL DIAGNOSIS:  
ANALYSIS OF COMBINED SCREENING  
FOR FIRST TRIMESTER***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

Académico de Número



**MECANISMOS MOLECULARES  
DEL ENVEJECIMIENTO Y SU PREVENCIÓN  
MEDIANTE TRATAMIENTO HORMONAL EN RATAS**

***MOLECULAR MECHANISMS OF AGING  
AND ITS PREVENTION BY HORMONAL  
TREATMENT IN RATS***

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ\*

Académico de Número

**Resumen**

En dos comunicaciones que tuvieron lugar en la RANM hace cuatro y dos años respectivamente se presentaron una serie de datos que apoyaban el papel de la GH, la melatonina y los estrógenos en la prevención del envejecimiento de una serie de sistemas fisiológicos que incluían el hueso el metabolismo hepático, la piel y el SNC. En la comunicación de hoy se presentan los resultados obtenidos desde entonces en cuanto a los mecanismos moleculares que nos ayudan a comprender las acciones observadas.

Se han estudiado un total de 140 ratas machos y hembras de 22 meses, que fueron sometidos a distintos tratamientos durante 10 semanas. Los machos se trataron con GH y melatonina. Las hembras se dividieron en dos grupos: Intactas y castradas a los 12 meses de edad. Las primeras se trataron con GH y melatonina y las segundas además con estrógenos y Phytosoya. Todos se sacrificaron a los 24 meses. En el SNC aparece con la edad una disminución del número total de neuronas en el hilus del giro dentado además de una disminución marcada de la neurogénesis. El tratamiento con GH incrementa el número de neuronas pero no aumenta la neurogénesis por lo que parece disminuir la apoptosis. Esto parece confirmarse porque en los homogenizados cerebrales hay un aumento de Bcl2 sirtuina y glutathione

---

\* Con la colaboración de Roman Kireev (Inst. General of Pathology and Pathophysiology. Moscow, Russia), Ana F. Tresguerres, Consuelo Borrás (Dpto. de Fisiología. Fac. de Medicina. Univ. de Valencia), Elena Vara (Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Fac. de Medicina. Univ. Complutense) y Carmen Ariznavarreta.

peroxidasa, y una disminución de caspasas y de nucleosomas. Melatonina estrógenos y fitoestrogenos actuan sobre neurogénesis y no sobre apoptosis. En el hígado el envejecimiento disminuye la producción de ATP junto con un incremento de la producción de NO, CO y LPO a la vez que produce un aumento de la fracción citosólica de citocromo C y una disminución de la fracción mitocondrial. El tratamiento con GH aumenta la fracción mitocondrial y disminuye la citosólica de citocromo C con lo que aumenta el ATP, disminuye el estrés oxidativo y por ende la apoptosis. Los estrógenos mejoran algunas de las funciones deterioradas y también la melatonina si bien no tan marcadamente como la GH. También los queratinocitos en cultivo procedentes de animales viejos muestran un aumento de nucleosomas y una disminución de Bcl 2 que se restablece con GH y melatonina. Por todo ello los tratamientos hormonales mencionados son capaces de mejorar los síntomas del envejecimiento en SNC, hígado y piel actuando sobre los mecanismos moleculares de inducción de estrés oxidativo y apoptosis.

## Abstract

In two previous communications to the RANM four and two years ago, some data were shown supporting the role of GH, Melatonin and Estrogens in the prevention of aging in a group of physiological parameters including bone, liver metabolism and vascular activity, the Central nervous System (CNS,) the immune system and the skin. In the present work data about the molecular mechanisms involved will be presented. A total of 140 male and female rats have been submitted to different treatments over 10 weeks, between 22 and 24 months of age. Males have been treated with GH and Melatonin. Females were divided in two groups: intact and castrated at 12 months of age. The first group was treated with GH and Melatonin and the second with these two and additionally with Estradiol and Phytosoya. Aging was associated with a reduction in the number of neurones of the Hylus of the dentate gyrus of the hypothalamus and with a reduction of neurogenesis. GH treatment increased the number of neurones but did not increase neurogenesis thus suggesting a reduction of apoptosis. This was supported by the reduction in nucleosomes and the increase in Bcl2 observed in cerebral homogenates together with an increase in sirtuin2 and a reduction of caspases. Melatonin, estrogens and phytosoya treatments increased neurogenesis but did not enhanced the total number of neurones. On the liver, aging induced a significant increase in mitochondrial nitric oxide, an increase in cytochrome C in the cytosolic fraction and a reduction in the mitochondrial fraction thus inducing apoptosis as confirmed by the increase in caspases. Treatment for 2.5 months of old rats with GH and melatonin were able to significantly reduce the enhanced and increase the reduced values reducing apoptosis. A reduction in glutathione peroxidase and glutathione S-transferase was found also in old control rats when compared with the group of young animals. Keratinocytes from old rats in culture showed an increase in nucleosomes and a reduction in Bcl2 that was restored with GH and Melatonin. In conclusion, the mentioned hormonal treatment seems to have beneficial effects against age-induced damage in the CNS the liver and the skin through molecular mechanisms reducing oxidative stress and apoptosis.

## INTRODUCCIÓN

En estudios previos de nuestro grupo hemos podido observar el efecto beneficioso que la administración exógena de GH presenta a nivel vascular, óseo e inmunitario en ratas machos de 22 meses (Castillo et al 2003), y el efecto asimismo beneficioso de los estrógenos y fitoestrógenos en ratas viejas hembras castradas (Castillo et al 2005).

En lo que al sistema nervioso se refiere, hicimos un estudio donde se observaban efectos positivos de la GH incrementando el número de neuronas del hilus del giro dentado (Azcoitia et al 2005, Perez-Martín et al 2005) mientras que los estrógenos ejercían funciones neuroprotectoras (Azcoitia et al. 1999), y tanto fitoestrogenos como melatonina parecían actuar más sobre la neurogénesis sin afectar al número total de neuronas. (Perez Martín et al 2005) A nivel hepático se ha estudiado el efecto del envejecimiento sobre toda una serie de parámetros metabólicos que incluyen ATP y estrés oxidativo y el efecto de la administración de GH, melatonina, estrógenos y fitoestrógenos sobre dichos parámetros.

La piel es uno de los órganos diana no reproductivos más importantes donde los estrógenos tienen efectos significativos (Phillips et al, 2001). Con la menopausia la piel parece adelgazar, hecho que parece estar relacionado con la disminución del contenido de colágeno cutáneo (Brincat et al 193, Stubbs et al, 1978). El envejecimiento en mujeres sanas se asocia con una disminución de la tasa de reparación de heridas y con disminución de los niveles de colágeno tipo 1. Todos estos cambios relacionados con la edad pueden ser revertidos mediante la administración de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos (Ashcroft et al, 1997).

La melatonina es otra hormona involucrada en la eliminación de radicales libres, sobre todo de hidroxilo y peróxido (Reiter et al. 1997, Leon et al 2004, Reiter et al 1999, Reiter 1998). El mecanismo parece ser su efecto sobre la regulación de la expresión genética, así como la expresión y la actividad de enzimas con poder antioxidante como la superóxido-dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa y reductasa (Rodríguez et al 2004). La disminución de los niveles de melatonina con la edad puede participar en el aumento de enfermedades que tiene lugar con el envejecimiento (Reiter 1998), en el sistema nervioso, el hígado, o la piel. Sus efectos protectores

en el hígado han sido publicados por nuestro grupo (Castillo et al 2005 a,b).

Se hace pues necesaria la investigación mas profunda de los mecanismos moleculares involucrados en estos efectos. El balance entre proteínas inductoras y represoras constituye uno de los mecanismos de control más importantes en la regulación de los mecanismos de muerte celular programada. En este sentido la expresión de Bcl2 suprime la apoptosis, mientras que la expresión de otro de sus miembros, el Bax, la induce. También las caspasas 3,8 y 9 son agentes proapoptóticos, y hay que tener en cuenta el posible papel desempeñado por la NFκB. Estos temas son de enorme trascendencia para poder entender el posible papel beneficioso de la GH, la melatonina y los estrógenos en los mecanismos de prevención del envejecimiento. La administración exógena de GH parece incrementar los niveles de glutatión en el SNC, el músculo y el hígado (Brown\_Borg et al 2002). También nosotros hemos observado que este tratamiento restaura los niveles de ATP y disminuye la producción de NO y de lipoperóxidos en esos tejidos (Castillo et al 2004).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se usaron ratas, machos y hembras, de 2, y 22 meses de vida. Los animales procedían de Harlan Ibérica (Barcelona). Se trató a las ratas siguiendo las indicaciones de las Directivas 86/6091 EEC de la Comunidad Europea. Para estudiar el efecto de la deprivación estrogénica sobre los tejidos estudiados se castró a un grupo de hembras a los 12 meses de edad.

Se estudió el efecto de GH (2mg/ Kg / día sc), Melatonina (1mg/ Kg/día en el agua de bebida, estrógenos (125 µg/ semana sc de valerianato de estradiol) y Phytosoya® (60 mg/kg/ día en el agua de bebida) en ratas viejas tanto machos como hembras. Para ello, los tratamientos fueron administrados durante 10 semanas entre los 22 y 24 meses, recibiendo los animales no tratados vehículo similar al de los tratados. Al finalizar el periodo de tratamiento, los animales fueron sacrificados y se obtuvieron muestras del SNC, piel e hígado. Se realizaron también cultivos primarios de hepatocitos, y de que-

ratinocitos, en los que se determinaron, tanto en machos como en hembras, los parámetros que se detallan a continuación:

## **Estudios en el SNC**

El SNC se disecó inmediatamente y se congeló a  $-80^{\circ}$  C para diversas mediciones, Los hipocampos se fijaron en paraformaldehído al 4% para ser teñidos y proceder a contar el número de neuronas en el hilus del giro dentado. Para estudiar la neurogénesis los animales fueron tratados 5 días antes del sacrificio con BrDu, que se fija en las células de nueva generación. El hemiserebro que se congeló se homogeniza para determinar Bcl2, caspasas 3 y 9 y nucleosomas así como sirtuina 2, SOD y glutatión peroxidasa.

**Preparación de los homogenados hepáticos; Preparación de mitocondrias:** Las muestras hepáticas fueron lavadas con suero fisiológico, pesadas y homogenizadas en tampón fosfato. Las muestras se homogeneizaron en tampón y se centrifugaron. El pellet se lavó y se resuspendió en tampón. Tras ser nuevamente centrifugado el sobrenadante se usó para medir glutatión peroxidasa, glutatión-S-transferasa y la fracción citosólica y microsomal de citocromo C, y el pellet mitocondrial fue incubado con tampón de lisis y usado para medir liberación de NO y citocromo C.

## **Estudios en hepatocitos**

Una vez obtenidos los hígados tras el sacrificio, un trozo de los mismos se fraccionó y se sometió a digestión enzimática para la obtención de hepatocitos que se aislaron y cultivaron. Se determinó su contenido de ATP y LPO. Además, para estudiar el posible papel de los mediadores inflamatorios en el daño hepático inducido por la edad se midió la liberación de NO y CO al medio, así como el contenido celular de su mediador cGMP. Se determinaron Bcl2 y nucleosomas.

## **Aislamiento de queratinocitos para medición de indicadores de envejecimiento**

El aislamiento de queratinocitos se ha realizado por digestión de la muestra de piel del lomo durante 2 h, en una solución con dis-

pasa. Después se lleva a cabo una segunda digestión en una solución con dispasa y tripsina.

Una vez acabada la digestión se procede al raspado de la muestra hasta obtener el mayor número de células posible y se filtra a un tubo falcon. Tras centrifugación, el sobrenadante se decanta y el pellet se resuspende con RPMI 16.40. El resultado se reparte en placas equitativamente y se cultiva bajo atmósfera de 5% CO<sub>2</sub>.

Tras 24h de cultivo se retira el medio con las células no adheridas, y tras adición de medio fresco, las células se cultivan de nuevo otras 24h. Al finalizar el período de cultivo, células y medio se recogen separadamente para posterior determinación de: Bcl2 y caspasa 3 y 8 y nucleosomas.

### **Análisis estadístico**

Los resultados se expresan como la media  $\pm$  error estándar, siendo «n» el número de preparaciones de hepatocitos utilizadas, cada una procedente de un hígado diferente.

Las comparaciones entre medias se llevaron a cabo mediante métodos no paramétricos, utilizando el test de Friedman de análisis de varianza por grupos, seguido del test de Wilcoxon para comparación de pares de medias en caso de resultar significación en el primero. Se consideraron significativas las diferencias cuando la «p» fue inferior a 0.05.

## **RESULTADOS**

**RELACIONADOS CON EL SNC.** La reducción en el número de neuronas en el hilus de los animales de 24 meses era evidente en un primer examen histológico que se confirmó mediante análisis morfométrico cuantitativo. La pérdida neuronal significativa ocurre entre los 22 y los 24 meses en ambos sexos ( $p < 0.01$ ) y fue de similar magnitud tanto en machos como en hembras.

También se observó una disminución del número de células BrDU positivas, que aparecen teñidas de marrón en un fondo de células teñidas de azul Nissl. El estudio cuantitativo de dicha evolución muestra una disminución muy marcada de la neurogénesis con la edad, tanto en machos como en hembras.

El tratamiento crónico con GH en todos los grupos de ratas viejas tanto machos como hembras y castradas o no castradas, se observa un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en el número total de neuronas en el hilus del giro dentado al igual que ocurre en los machos.

Los tratamientos crónicos en hembras viejas castradas con Valerianato de Estradiol, Phytosoya® o un tratamiento combinado de GH y Estrógenos, no se aprecia ningún cambio estadísticamente significativo sobre el número total de neuronas,. Sin embargo, sí se observa un incremento muy marcado ( $p < 0.01$ ) en el número de células BrDU (+) tras el tratamiento crónico con Estrógenos solos, pasándose de un número aproximado de dicho tipo de células de 75 a más de 175 en el área hipocampal estudiada. El tratamiento crónico con Phytosoya es quizás el que produce un efecto más espectacular ( $p < 0.001$ ), produciéndose un incremento de estas células hasta aproximadamente 225. Sin embargo el tratamiento combinado estrógenos y GH no hace nada.

En los homogenados de cerebro se observa una disminución de Bcl2 y un aumento de nucleosomas que disminuyen con el tratamiento con GH. Se encuentra una disminución de Sir2 y un aumento de caspasas 3 y 9 que son revertidos por el tratamiento con GH. Estrógenos y melatonina no tienen acción a este nivel.

**RELACIONADOS CON EL DAÑO OXIDATIVO E INFLAMATORIO EN CULTIVOS DE HEPATOCITOS.** a) *Machos*. El contenido celular de LPO aumenta en los hepatocitos en cultivo procedentes de ratas entre los 2 y 22 meses y se acompaña de un descenso en el contenido celular de ATP. La liberación de NO experimenta un claro aumento con la edad, mostrando incrementos significativos. Los niveles de CO en el medio de cultivo también se incrementan con la edad, pero más tardíamente que los de NO. Tal y como se podía esperar de los datos de NO y CO obtenidos, los niveles celulares de cGMP también aumentan, siendo dicho incremento significativo en todos los segmentos de edad

El tratamiento con GH de los machos viejos produce un descenso significativo del contenido celular de LPO al comparar con los animales viejos no tratados, y este efecto es aún más evidente cuando se administra Melatonina. En cuanto al contenido celular de ATP, tanto GH como Melatonina son capaces de incrementarlo significativamente de manera similar.

La liberación de NO (Figura 5 (a) y CO (Figura 5 (b) al medio de cultivo se reduce significativamente en los animales tratados tanto con GH como con Melatonina al compararlos con las ratas viejas no tratadas, siendo el efecto especialmente evidente en el caso de la Melatonina, que normaliza los niveles hasta valores similares a los de los jóvenes de 2 meses.

Como cabía esperar, también ambos tratamientos disminuyen significativamente en contenido celular de cGMP siendo de nuevo el efecto de la Melatonina más patente.

La administración de GH a las ratas hembras no llega a producir ningún efecto significativo en el contenido celular de LPO, aunque hay una tendencia al descenso de dicho parámetro. En cambio, tanto el estradiol como la Phytosoya® reducen significativamente los niveles de LPO en las ratas castradas.

Sobre los niveles celulares de ATP, la GH sí que incrementa sus valores tanto en las ratas íntegras como en las ovariectomizadas. También la administración de estradiol y Phytosoya® a las ratas castradas induce un aumento del contenido celular de ATP en los hepatocitos.

La actividad glutatión peroxidasa desciende de forma marcada en los homogenados hepáticos de ratas viejas en comparación con los de ratas jóvenes y algo similar ocurre con la actividad de glutatión-S-transferasa. El tratamiento con melatonina revierte el efecto de la edad en ambas, mientras que el tratamiento con GH solo aumentó la actividad de glutatión-S-transferasa en el citosol, pero no en la fracción microsomal.

Asociado con el descenso de actividad enzimática del sistema glutatión en ratas viejas, se evidencia un descenso significativo del citocromo C mitocondrial acompañado de un aumento del citosólico. Comparados con las ratas jóvenes.

Ambos tratamientos, GH y melatonina revertieron este daño producido por el envejecimiento, siendo más efectiva la GH que consiguió unos valores semejantes a los de las ratas jóvenes.

La liberación de NO mitocondrial era significativamente mayor en las ratas de 24 meses que en las de 2 y nuevamente tanto la administración de GH como de melatonina produjeron un descenso de este parámetro.

**CAMBIOS RELACIONADOS CON LOS QUERATINOCITOS.** Los queratinocitos muestran un incremento edad dependiente de LPO y

nucleosomas y un aumento de caspasas 3 y 8. Ocurre asimismo una disminución de Bcl2. Tanto el incremento de los primeros como la disminución de la segunda se restablecen con los tratamientos con GH y melatonina.

En el caso de las hembras castradas también hay un efecto positivo tras el tratamiento con estrógenos y Phytosoya®.

## COMENTARIOS

El recuento de neuronas utilizando el disector óptico en los cortes del hilus del giro dentado del hipocampo teñidos con Nissl permite observar una caída en el número entre los 22 y los 24 meses de edad (Shetty y Turner 1999, Azcoitia et al 2005). Si estudiamos las células BrDU positivas que suponen un indicador de neurogénesis pasamos de alrededor de 3000 nuevas células a los 2 meses de edad a 80 nuevas células a los 24 meses con pocas diferencias entre sexos, y de nuevo sin que la ovariectomía tenga un efecto importante (Azcoitia et al 2005).

El tratamiento con GH permite observar un incremento significativo de las neuronas totales a los 24 meses pero no aumenta el número de células BrDU positivas por lo que el efecto parece ser antiapoptótico ((Azcoitia et al 2005). El incremento de Bcl2 y sir-tuina2 observado en el homogenado cerebral junto con la disminución en las caspasas 3 y 9 parecen confirmar que se trata de una disminución de apoptosis.

Por el contrario el tratamiento con estradiol o Phytosoya® no incrementan el número de neuronas totales en las ratas castradas pero sí lo hacen de la neurogénesis (Azcoitia et al 2005).

En este estudio se ha visto a nivel hepático que la actividad GPx y GST así como la de varias sustancias antioxidantes está disminuida en los animales viejos, y por lo tanto se compromete la protección del organismo frente a los radicales libres. Los resultados coinciden con estudios anteriores de nuestro grupo en los que se había visto un incremento en la peroxidación lipídica tanto hepática como en otros tejidos. con el envejecimiento. (Castillo et al 2004) (Bejma and Ramires 2000, Jeon et al 2001, Palomero et al 2001). Las enzimas con propiedades antioxidantes están relacionadas con la respuesta celular al estrés oxidativo. El sistema del glutatión juega un papel fundamental en la defensa frente a las ROS (Kim et al 2003). GPx

es la enzima clave en el ciclo del sistema redox del glucagón, siendo responsable de la reducción de los hidroperóxidos (Blum and Fidovich 2003). El GPx puede proteger frente al daño celular (Miyamoto et al 2003) pero es inactivado por varias sustancias, incluido el óxido nítrico.

Las glutatión transferasas (GST) comprende una familia de enzimas que catalizan la conjugación de GSH con una gran cantidad de compuestos que aparecen como consecuencia del daño oxidativo sobre distintas estructuras biológicas (Hayes and McLellan 1999).

GPx y GST colaboran junto con el GSH en la destrucción del  $H_2O_2$  y otros hidroperóxidos (Meister 1988). El envejecimiento determina una disminución importante de la actividad de GST que actualmente se considera como una de las mas eficaces enzimas desintoxicantes de productos derivados del estrés oxidativo (Yin et al 2000).

El envejecimiento también se asocia a alteraciones de la función mitocondrial (Van Remmen and Richardson 2001, Sastre et al 2000), apareciendo incrementos en la producción de ROS, y disminución en la producción de ATP por parte de la célula (Castillo et al 2004). El incremento de la producción de radicales libres por las mitocondrias compromete la integridad celular al inducir peroxidación de los lípidos de membrana y fosforilación oxidativa. Como consecuencia se produce una caída aguda de la producción de ATP y fallo de la bomba ATPasa transmembrana, acelerándose la muerte celular (Dykens 1997).

El óxido nítrico (NO) y sus derivados (especies reactivas de nitrógeno RNS) inhiben la respiración mitocondrial. Además el NO puede eliminar el glutatión celular, e inhibir el GPx, incrementando por tanto el contenido de  $H_2O_2$  en las células (Poderoso et al 1998, Brown 1995).

En el presente estudio la liberación de NO de la fracción mitocondrial de hepatocitos pertenecientes a ratas viejas estaba aumentado, dato coincidente con estudios previos de nuestro grupo (Castillo et al 2004) y con otros donde se observó un aumento de la actividad de iNOS y de la liberación de NO con el envejecimiento en varios tejidos (Chung et al 2002).

El estrés oxidativo mitocondrial que aparece en el envejecimiento puede generar el aumento de muerte celular por apoptosis. Los ROS y los RNS inician la liberación de citocromo C desde la mitocondria al citosol, efecto que es modulado por la familia de proteínas

de la Bcl2 que impide la activación de la procaspasa-9 (Stridh et al 1998, Ma et al 1999, Kluck et al 1997).

En nuestro estudio el contenido de citocromo C de las mitocondrias de hepatocitos de animales viejos está disminuido en comparación con el de animales jóvenes, y sin embargo en el citosol está aumentado, como reflejo de los niveles elevados de NO que encontramos lo que activaría a las caspasas iniciando el proceso de apoptosis.

Es de sobra conocido el hecho de que el envejecimiento se acompaña de una alteración funcional del eje GH/IGF-1, con disminución de la secreción de ambas hormonas (Ariznavarreta et al 2003, Castillo et al 2005 a). Se ha demostrado la reducción de la expresión de varios componentes de la cadena respiratoria mitocondrial con la edad, y la posible prevención de este hecho mediante la administración de GH. Tanto esta hormona como la IGF-1 reducen el estrés oxidativo y mejoran las defensas frente a la oxidación en el hígado (Youn et al 1998).

Los mecanismos de acción de la GH y la IGF-1 incluyen la regulación de los mecanismos de síntesis, degradación y cinética de las enzimas oxidativas, la reducción de la generación de ROS reduciendo por tanto la necesidad de enzimas antioxidantes (Nedeergaard et al 1980, Tollet-Egnel et al 2001).

Hay numerosos estudios que hablan a favor del efecto citoprotector que tiene la melatonina en las enfermedades degenerativas y en el envejecimiento. Esta hormona es un potente agente eliminador de radicales libres, y por tanto un potente antioxidante. (Reiter et al 1999, Reiter 1998, Tan et al 2000). La melatonina elimina al tóxico anion peroxinitrito (Gilad et al 1997). Se ha demostrado que en el hígado protege frente a la peroxidación en varios modelos experimentales, y nuestro grupo ha demostrado que, cuando se utiliza a las mismas dosis que en el presente estudio, reduce los parámetros oxidativos en hepatocitos aislados procedentes de ratas Wistar viejas (Castillo et al 2005 b).

Los resultados obtenidos en el estudio presente, en el que tanto la melatonina como la GH revierten parcialmente la reducción de GPx y de GST que tiene lugar en el envejecimiento, sugiere que estas sustancias están en parte reguladas hormonalmente. Los tratamientos con GH y melatonina también disminuyen la liberación de NO y el daño de la membrana mitocondrial.

En resumen, los datos presentes sugieren que el envejecimiento

tiene importantes efecto en los hepatocitos en cultivo, posiblemente como consecuencia de aumento del daño oxidativo, tal vez debido a disminución de sustancias antioxidantes. Se sugiere que el aumento de la liberación de citocromo C desde las mitocondrias es un punto de referencia de apoptosis en el hígado de ratas viejas. Además la GH y la melatonina tienen efectos protectores sobre este daño oxidativo hepático. Muchos de los mecanismos involucrados en estos efectos deben aun ser investigados, para desarrollar estrategias nuevas que mejoren la función hepática en la vejez.

Los queratinocitos en cultivo primario procedentes de ratas de edades superiores a 6 meses de ambos sexos presentan un incremento gradual de nucleosomas que es máximo a los 24 meses (Sastre et al 2000), a la vez que muestran una disminución de Bcl2. El tratamiento a las ratas macho con GH determina una disminución significativa de los nucleosomas y un incremento en los niveles de Bcl2 lo que representa una mejoría de su situación funcional. Este incremento de Bcl2 se acompaña también de una disminución de las caspasas 3 y 8 con lo que se bloquea el proceso de apoptosis (Tresguerres 2006)

## BIBLIOGRAFÍA

- Ariznavarreta C, Castillo C, Segovia G, et al. Growth hormone and aging. *Homo* 2003; 54:132-141.
- Ashcroft GS, Dodsworth J, Van Boxtel E, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- $\beta$ 1 levels. *Nat Med* 1997;3:1209-1215.
- Azcoitia I, Sierra A, García Segura LM « Neuroprotective effect of estradiol in the adult rat hippocampus: Interaction with insulin like growth factor 1 signalling » *J. Neurosci. Res* (1999) 58:815-822.
- Azcoitia I., Perez-Martin M., Salazar V., Castillo C., Ariznavarreta C., García-Segura L. M., Tresguerres J.A.F. « Growth hormone prevents neuronal loss in the aged rat hippocampus » (2005) *Neurobiology of Aging*. 26, 697-703.
- Bejma J, Ramirez P, Ji LL. Free radical generation and oxidative stress with aging and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta. Physiol. Scand.* 2000; 169 (4): 343-351.
- Blum J, Fridovich I. Interaction of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Arch. Biochem. Biophys.* 1985; 280:500-508.
- Brincat M, Moniz CF, Studd JWW, et al: Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 1993, 287:1337-1338.

- Brown GC Reversible binding and inhibition of catalase by NO. *Eur. J. Biochem* 1995; 232: 188-191.
- Brown-Borg HM, Rakoczy SG, Romanick MA, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes. *Exp Biol Med.* 2002; 227(2):94-104.
- Brown-Borg HM, Rakoczy SG. Growth hormone administration to long-living dwarf mice alters multiple components of the antioxidative defense system. *Mech Ageing Dev.* 2003; 124(10-12):1013-1024.
- Castillo C., Cruzado M., Ariznavarreta C., Gil-Loyzaga P., Lahera V., Cachafeiro V., Tresguerres J.A.F. Body composition and vascular effects of growth hormone administration in old female rats. *Experimental Gerontology* (2003); 38: 971-9.
- Castillo C, Salazar V, Ariznavarreta C, Teresguerres JAF. Effect of rhGH on age related hepatocyte changes in old male and female Wistar rats. 2004; *Endocrine* 25: 33-39.
- Castillo C, Cruzado M, Ariznavarreta C, et al. Effect of rh GH administration on body composition and vascular function and structure on old Wistar male rats. *Biogerontology* 2005a; 6:303-312.
- Castillo C, Salazar V, Ariznavarreta C, JAF Tresguerres. Effect of melatonin administration on parameters related to oxidative damage in hepatocytes isolated from old Wistar rats. *J. Pineal Res* 2005b; 38:240-246.
- Castillo C., Cruzado M., Ariznavarreta C., Gil-Loyzaga P., Lahera V., Cachafeiro V., Tresguerres J.A.F. Effects of ovariectomy and GH administration on body composition and vascular structure and function in old female rats. *Experimental Biogerontology* (2005c); 6: 49-60.
- Chung HY, Kim HJ, Kim KW, et al. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech.* 2002; 59: 264-272.
- Dykens JA Mitochondrial free radical production and the etiology of neurodegenerative disease. In: Beal MF, Bodis-Wollner I., Howell N. *Neurodegenerative Diseases: Mitochondria and Free Radicals in Pathogenesis.* New York: John Wiley&Sons; 1997; 29-55.
- Gilad E, Cuzzocrea S, Zingarelli B, et al. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci.* 1997; 60:169-174.
- Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Rad. Res.* 1999; 31: 273-300.
- Jeon TI, Lim BO, Yu BP. Effect of dietary restriction on age-related increase of liver-related increase of liver susceptibility to peroxidation. *Lipids.* 2001; 36 (6): 589-593.
- Kim HG, Hong SM, Kim SJ. Age-related changes in the activity of antioxidant and redox enzymes in rats. *Mol. Cells.* 2003; 16:78-284.
- Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, et al. The release of cytochrome C from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science.* 1997; 275:1132-1136.
- Leon J, Acuña-Castroviejo D, Sainz RM, et al. Melatonin and mitochondrial function. *Life Sci.* 2004; 75(7):765-790.
- Ma Y, Ogino T, Kawabata T, et al. Cupric nitrilotriacetate-induced apoptosis in HL-60 cells association with lipid peroxidation release of cytochrome

- me C from mitochondria, and activation of caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27: 227-233.
- Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J. Biol. Chem.* 1988; 113:17205-17208.
- Miyamoto Y, KOH YH, PARK YS Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses. *Biol Chem.* 2003; 384(4):567-74.
- Nyberg, F."GH in the Brain: Characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance" *Frontiers in Neuroendocrinology.* 21:330-348 (2000).
- Palomero J, Galan AI, Muñoz ME. Effects of ageing on the susceptibility to the toxic effects of Cyclosporin A in rats. Changes in liver glutathione and antioxidant enzymes. *Free Rad Biol Med.* 2001; 30 (8): 836-845.
- Perez- Martin M, V Salazar C Castillo C Ariznavarreta LM I Azcoitia Garcia Segura and JAF Tresguerres «Estradiol and soy extract increase the production of new cells in the dentate gyrus of old rats» *Exper Gerontology* (40: 450-453, 2005).
- Phillips TJ, MD, Demircay Z, MD, and Sahu M, BA: Hormonal effects on skin aging. *Geriatric Dermatology* 2001; 17(4):661-672.
- Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, et al: Skin water holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: A pilot study. *Maturitas* 22:151-154, 1995.
- Poderoso JJ, Peralta JG, Lisdero CL, et al. NO regulates oxygen uptake and hydrogen peroxide release by the isolated beating rat heart. *Am. J. Physiol.* 1998; 274:112-119.
- Reiter R, Tang L, Garcia JJ. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* 1997; 60: 2255-2271.
- Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol Signals and Recept.* 1999; 8:56-63.
- Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progress in Neurobiology.* 1998; 56: 359-384.
- Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36(1):1-9.
- Sastre J, Pallardo FV, Viña J. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 2000; 45 (5): 427-435.
- Shetty AK, Turner DA. Vulnerability of the dentate gyrus to aging and intracerebroventricular administration of kainic acid. *Exp Neurol* 1999;158:491-503.
- Stridh H, Kimland M, Jones DP, et al. Cytochrome C release and caspase activation in hydrogen peroxide- and tributyltin-induced apoptosis. *FEBS Lett.* 1998; 429:351-355.
- Stubbs WA, Detitalla G, Jones A, et al: Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet* ii: 1225-1227, 1978.
- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29:1177-1185.
- Tollet-Egnell P, Flores-Morales A, STåhlberg N, et al. Gene expression profile of the aging process in rat liver: normalizing effects of growth hormone replacement. *Mol. Endocr.* 2001; 15: 308-318.

Tresguerres ACF Tesis Doctoral UCM 2006

Van Remmen H, Richardson A. Oxidative damage to mitochondria and aging. *Exp Gerontol.* 2001; 36 (7): 957-968.

Yin Z, Ivanov VN, Habel B, Sah H. Glutathione-S-transferase p elicits protection against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell induced death via coordinated regulation of stress kinases. *Cancer Res.*2000; 60:4053-4057.

Youn YK, Suh GJ, Jung SE, et al. Recombinant human growth hormone decreases lung and liver tissue lipid peroxidation and increases antioxidant activity after thermal injury in rats. *J Burn Care Rehabil.* 1998; 19:542-548.

## INTERVENCIONES

### Prof. Pérez Pérez

Mi felicitación y enhorabuena por esta magnífica conferencia que abre unos campos realmente importantísimos, especialmente en el área que cultivo. Sabemos que si a un animal se le separa de las crías, es decir, una hembra lactopoyética, pierde capacidad como consecuencia de la apoptosis, de las células que producen la leche; si a este animal le tenemos separado por un elemento transparente y ve a la cría, se mantiene la lactopoyesis, con lo cual hay un factor de carácter psicológico que actúa sobre el cerebro y mantiene el tema.

Sabemos que la producción de leche se incrementa de una manera notable (casi dos litros de leche al día más) cuando nosotros inyectamos factor de crecimiento a la vaca por vía subcutánea; ese estímulo de la lactopoyesis que está relacionado con que las células no mueren a pesar de un parto, sino que se estimulan por el reflejo lactopoyético del ordeño manual o también de la ordeñadora mecánica.

En el caso del macho estamos experimentando con los bloqueantes del conducto deferente para evitar eyaculaciones en blanco, es decir, aparatos que se colocan en el conducto deferente que evitan el paso del espermatozoide. Esto tiene un gran interés en la especie humana pero también un interés económico en la especie animal, es decir, animales que no queremos que se reproduzcan en un determinado momento. Pero ocurre, sin embargo, que las células espermopoyéticas del epitelio seminífero van a morir; sabemos que la inyección de andrógenos disminuye esta muerte y si después de

quitarle el aparato el individuo queda estéril no hemos hecho nada, hubiera sido mejor que hubiese tenido una deferentetomía; pero si después de quitarle el aparato el individuo queda con lactopoyesis positiva, entonces tenemos una gran conquista.

Nosotros hemos experimentado con andrógenos y con el factor de crecimiento en la hembra para mantener la lactopoyesis y en el macho la dihidrotestosterona para mantener la espermpoyesis.

### **Prof. Blázquez Fernández**

Tan sólo unas palabras de felicitación para el Prof. Fernández-Tresguerres por esta excelente presentación y magníficos resultados que sin duda a todos nos van a servir en unos años. Lógicamente un buen trabajo trae consigo muchas preguntas, y la primera pregunta es si el efecto de la hormona del crecimiento se obtiene después de una administración por vía periférica o central, es decir, cuando se inyecta por ejemplo en el tercer ventrículo.

La segunda pregunta es si realmente el incremento del número de neuronas se debe a una alteración de la apoptosis o posiblemente la génesis a partir de determinadas células madres en áreas cerebrales como el hipocampo. Puede ser que aumente el número de neuronas pero también aumente la plasticidad neuronal, el número de ramificaciones y por tanto la función. Todo esto para mí representa problemas muy interesantes. Aún más interesante es la relación de hormonas de crecimiento o melatonina con radicales libres, que podrían explicar el deterioro con la edad de los tejidos.

En esas ratas viejas sometidas a este tipo de tratamiento, ¿si se les somete a un test, por ejemplo en un laberinto, mejoran también sensiblemente de ello?

### **Prof. Nogales Espert**

Quiero felicitar al Prof. Fernández-Tresguerres por una exposición preciosa donde aporta resultados clarísimos. Necesariamente voy a trasladarlos a la clínica pediátrica, que puede que tengan relación.

Vemos en la clínica pediátrica niños con déficit congénito o adquirido de hormona del crecimiento y niños que, aunque no ten-

gan un déficit de la hormona del crecimiento, tienen como indicación un tratamiento con GH. ¿Piensa que los efectos clínicos que vemos en relación con estos déficits están también modulados más o menos por estos fenómenos apoptóticos o no? El efecto sobre el crecimiento supongo que no por muchas razones, pero algunos de los otros efectos clínicos podrían tener relación con este hecho que nos ha comentado usted ahora.

### **Prof. Campos Muñoz**

Mi felicitación al Prof. Fernández-Tresguerres porque los resultados han sido clarísimos y saca unas conclusiones muy precisas sobre este trabajo. Sabemos que la apoptosis tiene un papel fundamental en el desarrollo embrionario, en el desarrollo posterior y en la configuración final de los órganos, de las estructuras tisulares, de la configuración estructural de nuestro organismo. En la infancia y en la adolescencia la participación de la hormona del crecimiento es fundamental. ¿Qué posible incidencia tienen estos datos sobre lo que sería la maduración normal o anormal de los individuos en relación con la secreción de la hormona del crecimiento y su propia configuración estructural de nuestro organismo?

### **Prof. Sanz Esponera**

Quiero sumarme a la felicitación; el punto de vista que tengo desde la anatomía patológica de lo que es el envejecimiento, que es una pérdida de la capacidad funcional y que realmente intervienen una serie de factores no sólo externos sino genéticos sobre todo. Desde que Flechter demostró que el número de divisiones limitadas que tienen las células, la presencia de un acortamiento de los telómeros, la presencia de unos genes que intervienen en todo el proceso del envejecimiento; todo esto conduce, más que a un proceso de apoptosis, es decir, el centrar todo el mecanismo de la apoptosis, en la activación de la caspasa, cuando realmente sabemos como están interviniendo ahora una serie de factores genéticos que están favoreciendo esta pérdida de la capacidad funcional de las células y del organismo, es algo que yo creo que tiene gran interés y que tiene que ir sumándose a todos los conocimientos que se tienen hoy sobre el envejecimiento.

En los estudios que estamos realizando fundamentalmente estamos tratando de valorar la presencia de proteínas plegadas como consecuencias del proceso de alteraciones genéticas, etc... Todo esto conduce no a una muerte celular, no a una apoptosis, sino a una pérdida de la capacidad funcional. En un principio nos parecía que el envejecimiento era sinónimo en el cerebro a muerte y pérdida neuronal; hoy día sabemos que no, que hay otra serie de matices que marcan el proceso del envejecimiento.

### **Prof. Lucas Tomás**

Gracias Prof. Tresguerres por la concreción; has dicho muchísimo en poco tiempo y has sacado todos estos datos tan importantes y tan concretos. Quiero hacer un comentario sobre la influencia de los genes en el alargamiento de la vida y de los tejidos, sobre todo los genes SIR 1 y 2, que parece ser que están ligados a lo que has dicho.

### **CONTESTACIÓN DEL PROF. TRESGUERRES**

Ante todo, muchas gracias a todos los señores académicos por sus preguntas.

### **Al Prof. Félix Pérez**

La lactopoyesis tiene una condicionante muy evidente, como la propia prolactina, que se secreta por estímulo del pezón mamario. Cuando tras el destete deja de haber estímulo del pezón no hay liberación de prolactina y las células mamarias comienzan un proceso de apoptosis y dejan de producir leche porque ya no necesitan amamantar a las crías.

Puede mantenerse la secreción láctea en algunos casos porque la prolactina no se activa solamente por el estímulo del pezón, sino que existen toda una serie de elementos psicológicos en la relación madre-hijo que pueden jugar un papel muy importante, y lo que usted comenta es perfectamente lógico a ese nivel.

Lo que les he mencionado de la glándula mamaria son unos

datos que tenía para ver bien el fenómeno de apoptosis, pero esto nosotros no lo hemos estudiado directamente, sino que lo traía solo como ejemplo.

### **Al Prof. Blázquez Fernández**

El incremento que hemos observado en el número de neuronas ha sido con la administración de GH sistémica, subcutánea y crónica; Nunca hemos hecho administración intracerebroventricular, siempre sistémica, y siempre me he referido a tratamientos crónicos, nunca a tratamientos agudos.

Efectivamente, las nuevas neuronas se incrementan con el tratamiento con melatonina y con estrógenos y sin embargo, con GH no observemos ese efecto. Por ello el que haya más células no puede ser nada más que el resultado de una disminución de apoptosis de las mismas.

Por supuesto que la GH hace muchas más cosas y que probablemente no sea el incremento del número de células lo más importante, pero era lo que teníamos más a mano para estudiar. Los que estamos aquí sabemos que nunca se puede investigar todo lo que es posible en cada uno de los experimentos, porque si no, no acabaríamos nunca ni llegaríamos a ninguna conclusión.

Está descrito por parte del grupo del Dr. Torres Alemán en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que cuando se tratan animales de experimentación con neurotóxicos que producen ataxia, GH e IGF1 son capaces de mantener el funcionamiento del sistema motor aunque haya menos neuronas o sea que éstas tienen más capacidad funcional. Probablemente se deba a un incremento de la conectividad.

La Dra. Salazar en nuestro grupo hizo estudios en el laberinto de agua y vio sobre todo un incremento muy manifiesto de la capacidad de las ratas viejas de realizar determinadas funciones, cuando las tratadas con melatonina, más que con Gil.

### **Al Prof. Nogales Espert**

El déficit de GH se asocia con muchas cosas, no solamente con un déficit de crecimiento, pero de nuevo aquí nos encontramos con

algo que aprovecho para sacar una vez más a la palestra. Creo que discutir sobre si la GH, la melatonina, los estrógenos...,son buenos o malos en un momento determinado es absurdo. Alguien puede decir que la GH es mala porque ha leído unos trabajos en los que aparece que los ratones deficitarios de GH viven más que los que no lo son, También los que son transgénicos y tienen más GH de lo habitual viven menos. El problema no es tener mucha GH sino tener la necesaria en el momento que la necesitamos. Una persona mayor tiene menos GH que un joven; si esa persona mayor tiene una fractura ósea va a tener problemas en consolidarla; si le damos GH va a mejorar espectacularmente esa consolidación. No se me ocurre tratar a una persona mayor con dosis de GH similares a las de un acromegálico, porque eso le va a generar muchísimos problemas.

En el niño con déficit de GH hay problemas no solo relacionados con el crecimiento, sino también con el propio desarrollo muscular y cardiaco, por lo cual es absolutamente importante tratarlos no solamente hasta el momento en que ha finalizado su crecimiento, sino que hay que seguir tratandolo después. Bien es cierto, que reduciendo mucho la dosis, más de cuatro o cinco veces, para que no aparezcan fenómenos de tipo acromegaloide, pero sí para disponer de niveles de GH, que mantengan nuestros músculos, nuestro corazón y otra serie de funciones. Hay que considerar siempre los problemas de los tratamientos de sustitución en función de dosis, de tiempo y de momento. No se me ocurriría tampoco intentar comparar un ratón que desde el nacimiento tiene dosis elevadísimas de GH con el ratón viejo al que damos GH y mejora espectacularmente su sistema inmunitario.

He mencionado que aparecen mucho fenómenos de estrés oxidativo que no necesariamente conducen a apoptosis, sino a alteración de la funcionalidad celular. Si nosotros bloqueamos los procesos oxidativos con la glutatión peroxidasa, o la glutatión transferasa o a través de otra serie de mecanismos, podemos enlentecer el proceso de deterioro de esa célula. Probablemente no podemos modificar nuestra dotación genética, pero si podemos modificar una serie de elementos que nos lleve a que a lo que tenemos funcione mejor.

### **Al Prof. Campos Muñoz**

La configuración final de los órganos ocurre por un proceso de apoptosis y durante el envejecimiento hay una aceleración global del proceso de apoptosis. Probablemente pueda tener interés frenar un poco ese proceso; si lo frenamos del todo, caemos en la posibilidad de tumores, porque el tumor se sale del proceso de apoptosis y no se deja conducir por el mismo. Todo es en última instancia una situación de equilibrio y nunca tenemos que forzar las máquinas más allá de unos determinados niveles. En un momento en que un proceso se acelera por encima de lo habitual y que eso no nos viene bien, a lo mejor sí es bueno poderlo frenar. No estoy queriendo decir que haya que frenar todos los procesos de apoptosis.

### **Al Prof. Sanz Esponera**

Me he centrado más en algunos procesos de apoptosis porque tengo las herramientas que me permiten estudiar el proceso; tengo también otras herramientas, como los lipoperóxidos, que me han permitido ver como hay una alteración de esas células aunque no entren en apoptosis. Se oxidan, van mal y funcionan peor, y si eso lo frenamos también mejoramos su funcionamiento.

De la misma manera que todo el estrés oxidativo conduce a un mal funcionamiento de las células y que en muchos casos derivan hacia apoptosis si lo puedo frenar también me va a venir bien.

### **Al Prof. Lucas Tomás**

Las sirtuinas son unos enzimas que últimamente están adquiriendo gran preponderancia; inicialmente empezaron a verse en levaduras, luego se ha visto que también están presentes en mamíferos y que juegan el papel de modificar todo el paquete de DNA para que sea menos susceptible de ser agredido por los radicales libres. La sirtuina, que se incrementa bajo el tratamiento con GH, nos abre una nueva vía de investigación que tenemos que seguir profundizando. No sé en detalle todos los mecanismos a través de los cuales las sirtuinas puedan ejercer su función; pero se activan con una de las

maniobras que influyen en la longevidad, que es la disminución de la ingesta. Esto se asocia con el mantenimiento del animal en un mucho mejor estado durante más tiempo, y eso mismo activa las sirtuinas.

El problema es que de cada cosa nueva que surge uno sólo puede ver aspectos parciales de la misma. El bloqueo de la apoptosis y el bloqueo del estrés oxidativo, etc... van en la misma dirección. La vitamina C es antioxidante, si doy dosis elevadas de vitamina C en presencia de hierro es un prooxidante muy potente.. No nos olvidemos que todo en biología es una situación de equilibrio y que cualquier tratamiento, cualquier intervención que hagamos tenemos que tener siempre en cuenta cuál es la situación de partida y procurar por todos los medios no desequilibrar la situación.

**DIAGNÓSTICO PRENATAL.  
CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE.  
ANÁLISIS CRÍTICO**

***PRENATAL DIAGNOSIS:  
ANALYSIS OF COMBINED SCREENING  
FOR FIRST TRIMESTER***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**Resumen**

El notable incremento de la demanda social en lo referido al Diagnóstico Prenatal, y al Consejo Genético es una realidad indiscutible. Una serie de factores socio-culturales están en la raíz del aumento del numero de embarazos en mujeres mayores de 35 años y en el interés por conocer el riesgo para su descendencia en todas aquellas parejas con antecedentes familiares.

Hasta hace pocos años el cribado prenatal dependía exclusivamente de los datos epidemiológicos: edad > 35 años y antecedentes clínicos. Ante su mínima eficacia como cribado primario se han impuesto otros tipos de cribado fundamentalmente ecográficos y bioquímicos

En este trabajo exponemos los resultados del estudio realizado en el Hospital Clínico de San Carlos que incluye un total de 4.886 gestaciones utilizando un cribado ecográfico y bioquímico del primer trimestre que ofrece una buena sensibilidad , con una tasa muy aceptable de FP y un coste muy asumible Todo ello permite tomar decisiones terapéuticas mas precoces que benefician a la madre y/o al feto

**Abstract**

Nowadays we are witness of an outstanding increment in social demand related to prenatal diagnosis and genetic counselling. New life-style features have determined the sharp rise in pregnancies in women over 35 years of age. In this context, a recent interest on the risk of hereditary syndromes has developed.

Only a few years ago, prenatal screening depended exclusively on epidemiologic data: age, and clinical past history. Due to a poor efficacy of these parameters, a new screening method based on sonographic and biochemical features is now considered to be mandatory.

We describe our results of San Carlos Clinical Hospital including 4886 patients submitted to sonographic and biochemical screening during the first trimester of gestation, with a high sensitivity, acceptable false positive rate and a low cost/benefit rate.

This information will determine an earlier decision making process, which will benefit both the mother and the fetus.

A lo largo de los últimos 35 años, como consecuencia de los avances en la biología de la reproducción y la introducción de nuevas tecnologías, ha ido creciendo progresivamente nuestro conocimiento sobre el embrión y feto, lo que finalmente, ha permitido el diagnóstico prenatal (DP) de la mayoría de los defectos congénitos.

La definición actual de DP debe basarse en concepto de «defecto congénito» (DC) acordado por varios grupos de trabajo bajo los auspicios de la OMS. Según este concepto, el diagnóstico prenatal debe de definirse como «todas aquellas actividades prenatales que tienen como objetivo el diagnóstico de un defecto congénito, que debe interpretarse como toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el nacimiento (aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple).

El notable incremento de la demanda social en lo referido al diagnóstico prenatal y al consejo genético es una realidad indiscutible. Una serie de factores socioculturales están en el aumento del número de embarazos en mujeres mayores de 35 años y en el interés de conocer el riesgo para su descendencia en todas aquellas parejas con antecedentes familiares.

Los futuros padres necesitan de esta información para comprender su situación, así como para dar o negar su consentimiento para las diferentes pruebas diagnósticas.

Hasta hace poco, la única cuestión planteada por el DP de una malformación fetal era si esta era incompatible con la vida y la madre podía abortar, pero hoy en día existen otras alternativas terapéuticas. La detección de una anomalía fetal puede determinar una modificación del parto y en determinados casos el tratamiento prenatal. Uno de los objetivos prioritarios del DP es, una

vez diagnosticado un defecto estructural, su control y manejo tanto prenatal como postnatal..

Los objetivos básicos del DP son:

- Facilitar a las parejas de riesgo la información más amplia posible acerca de los riesgos de tener un hijo con una anomalía.
- Tranquilizar y reducir el nivel de ansiedad asociado a la reproducción
- Permitir que las parejas con riesgo puedan planificar activamente su familia con el conocimiento de que pueden evitar el nacimiento de un niño gravemente afectado.
- Asegurar el tratamiento óptimo de los embarazos afectados gracias a un diagnóstico precoz.

Todos los estudios epidemiológicos están de acuerdo en atribuir a los DC una tasa global en torno al **3-5%**.

Los tipos principales de DC y su frecuencia en relación al número de nacimientos se muestran en la tabla 1.

TABLA 1.

Tipo	%de los nacimientos	% de todos los DC
Malformaciones	3	60
Defectos monogénicos	1,4	28
Trastornos cromosómicos	0,6	12
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

Las cifras señaladas varían notablemente dependiendo del área geográfica, factores étnicos, condiciones socioeconómicas y en especial de la metodología empleada en la recogida de información.

En el momento actual, se reconocen las siguientes etiologías básicas:

- **Factores genéticos.**
- **Edad de los padres.**
- **Interacción genética y medioambiental.**
- **Factores medioambientales teratógenos.**

## CRIBADO DE LOS DEFECTOS CONGENITOS

Durante los últimos quince años el desarrollo del cribado de las anomalías fetales ha marcado profundamente los cuidados prenatales. Este desarrollo se ha debido fundamentalmente a los espectaculares avances en las técnicas biofísicas y bioquímicas, junto con el aumento relativo de las anomalías congénitas como causa de mortalidad y morbilidad fetal perinatal e infantil.

El objetivo del cribado radica en identificar cuales son los embarazos de riesgo y en consecuencia los que precisan unos procedimientos diagnósticos prenatales particulares para diagnosticar un proceso determinado.

Hasta hace pocos años el cribado dependía exclusivamente de la historia familiar y de los estudios clínicos. Su estudio es sencillo, pero su eficacia es mínima como cribado primario.

El cribado busca detectar todo signo sugestivo de anomalías, o la presencia de cualquier agente potencialmente responsable, con objeto de organizar en estos casos la secuencia diagnóstica más apropiada para un correcto tratamiento.

## PROGRAMAS DE CRIBADO

Ninguna de las pruebas de cribado existentes para las anomalías congénitas es capaz de detectar, con un cierto grado de certeza, todos los factores de riesgo o todos los tipos de anomalías. Ello se debe a la amplitud y variedad de anomalías, a que cualquier gestante puede estar afectada y a lo bajo de la incidencia global o riesgo de las mismas. Por tanto en la práctica deben coexistir programas que utilicen diferentes pruebas de cribado:

1. **Programas de cribado cromosómico**, basados tradicionalmente en la edad de la madre y en la historia reproductiva, pero hoy también en los datos ecográficos y bioquímicos.
2. **Programas de cribado ecográfico**, para la detección de malformaciones estructurales.
3. **Programas de cribado bioquímico**, que permiten la selección de los casos de riesgo de anomalías estructurales y cromosómicas

4. **Programas de cribado inmunológico**, que detectan infecciones no sintomáticas o que indican las mujeres con riesgo de infectarse en el embarazo
5. **Programas de cribado de enfermedades hereditarias**, cuyo principal objetivo es identificar a los individuos heterocigotos o a los portadores pre o asintomáticos.

## SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Dado el coste económico de las técnicas de DP y el hecho de que algunas lleven implícito un cierto peligro (técnicas invasivas), no es posible aun universalizar su uso en todas las gestaciones. De ahí la necesidad de establecer criterios para efectuar una selección de la «población de riesgo». En el caso, de las cromosomopatías los criterios mas admitidos para efectuar una determinación de cariotipo fetal son los siguientes:

- a) Edad materna avanzada (más de 35-38 años).
- b) Hijo previo con cromosomopatía documentada.
- c) Progenitor portador de una anomalía cromosómica.
- d) Infertilidad previa (historia de abortos o pérdidas fetales habituales).
- e) Sospecha o evidencia ecográfica de una malformación fetal y/o signos ecográficos sugerentes de un síndrome cromosómico.
- f) Marcadores bioquímicos de sospecha de cromosomopatía.

Nuestro Hospital ha sido uno de los pioneros en el DP, y hoy les voy a exponer el cribado combinado del I trimestre en el que tenemos una especial experiencia.

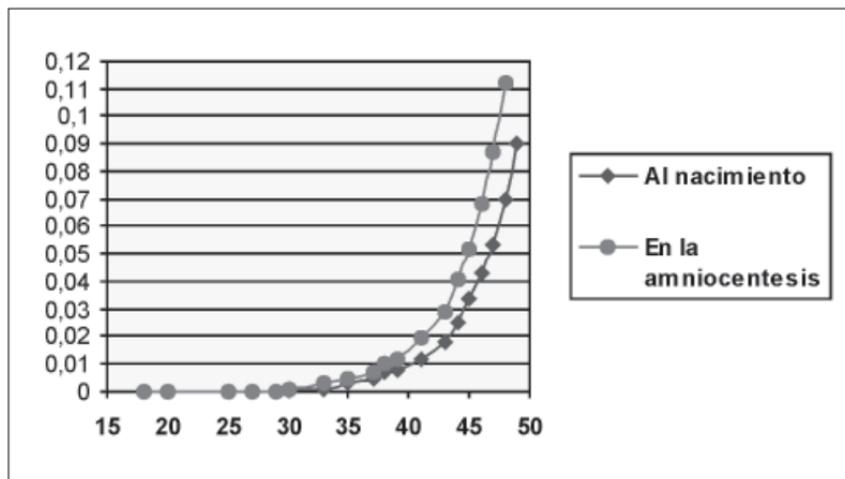
## CRIBADO COMBINADO I TRIMESTRE

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica que se encuentra más a menudo en los recién nacidos vivos y sobre la que se centran la mayor parte de los esfuerzos en el cribado de cromosomopatías.

Desde hace años se sabe que la **edad materna** es un factor que

incrementa la prevalencia de aparición de aneuploidías y fundamentalmente de la trisomía 21 o síndrome de Down. Este aumento es progresivo, y más significativo a partir de los 35 años, como así queda demostrado en diferentes publicaciones<sup>1</sup>.

FIG. 1. EDAD MATERNA E INCIDENCIA DE TRISOMÍA 21.



Pronto se observó que los valores aumentados de  **$\beta$ -hCG libre** en el primer trimestre tenían poder de detección del síndrome de Down<sup>2</sup> y si además se unía a la proteína plasmática A asociada al embarazo (**PAPP-A**) este poder de detección aumentaba considerablemente<sup>3</sup>. Cuando los valores de PAPP-A están muy bajos, la asociación con síndrome de Down<sup>4,5</sup> y otras aneuploidías tanto autosómicas como sexuales es elevada<sup>6,7</sup>, por lo que su asociación con la fracción libre de la  $\beta$ -hCG es considerado en la actualidad el mejor cribado bioquímico del primer trimestre.

Desde la llegada a principios de los noventa de los ecógrafos de alta resolución no solo ha mejorado el estudio de la anatomía fetal sino que ha propiciado la aparición de múltiples marcadores eco-gráficos que se han observado con más frecuencia en fetos con alteraciones cromosómicas que en los normales. De todos ellos, uno destaca por su mayor sensibilidad para la detección del síndrome de Down: nos referimos al pliegue nucal o **translucencia nucal (TN)**, que no es más que una acumulación de líquido subcutáneo en la nuca del feto al final del primer trimestre<sup>8</sup>. En un estudio multicéntrico sobre TN y edad materna entre las 10 y 14 semanas,

realizado en 96.127 embarazadas se obtuvo una sensibilidad del 72% para síndrome de Down y del 77% para el resto de las cromosomopatías, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 5 y 8% respectivamente<sup>9</sup>. Estos resultados fueron tan excelentes que no se ha descrito hasta la fecha ningún otro marcador tanto ecográfico como bioquímico que individualmente lo supere.

El hallazgo de marcadores bioquímicos y ecográficos de aneuploidía, cuya capacidad de detección era independiente de la edad materna, permitió vislumbrar la posibilidad de unificar ambos métodos para aumentar la eficacia del cribado prenatal. Se trataba simplemente de combinar el riesgo a priori para la edad materna (en el momento del parto o en el momento del cribado) con la información ofrecida por los marcadores bioquímicos y ecográficos. Estudios tanto retrospectivos como prospectivos demostraron que la utilización conjunta en el primer trimestre de la edad materna, marcadores bioquímicos y ecográficos, fundamentalmente la TN, para el cribado del síndrome de Down, aumentaba la sensibilidad por encima del 80% con una TFP del 5%, siendo estos resultados muy superiores a los obtenidos en el segundo trimestre<sup>10,11</sup>. Tabla 3.

TABLA 3. SENSIBILIDAD Y TASA DE FALSOS POSITIVOS DE LOS DIFERENTES TEST DE SCREENING.

<i>Test screening</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>TFP (%)</i>
EM	30 (50)	5 (15)
EM + $\beta$ -hCG + PAPP-A a las 11-14 s	60	5
EM + TN a las 11-14s	75 (70)	5 (2)
EM + TN + HN a las 11-14s	90	5
Test combinado	90 (80)	5 (2)
Test combinado + HN	97 (95)	5 (2)
EM + BQ sérica 2T	60-70	5
Marcadores ecográficos 2T	75	10-15

**Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 313-321**

$\beta$ -hCG, gonadotropina coriónica humana-fracción beta; TFP, tasa de falsos positivos; EM, edad materna; HN, hueso nasal; TN, translucencia nucal; PAPP-A, proteína-A plasmática asociada al embarazo. Entre paréntesis se ofrece la sensibilidad para la TFP propuesta también entre paréntesis.

De acuerdo con todo lo anterior, actualmente para estimar la probabilidad de riesgo de que una gestante sea portadora de un feto con cromosomopatía asociamos la información que nos aportan diversos datos ecográficos y bioquímicos en distintos momentos de la gestación y que se expresan como múltiplos de la mediana (MoM) respecto a los valores medios de la población. Para poder obtener el riesgo conjunto final hay que realizar complejos cálculos matemáticos que se apoyan en modelos de análisis probabilísticos multivariantes de distribución gaussiana y requiere de programas informáticos específicos.

La elección del punto de corte para la indicación de una técnica invasiva depende de la TFP que se esté dispuesto a aceptar. Se utilizan las curvas ROC y en ellas se escoge la curva que tenga una buena sensibilidad y especificidad con una TFP que no supere el 5%, ya que incrementos de la TFP ocasionaría elevación de los costes, pérdidas fetales, ansiedad materna, etc. El punto de corte elegido variará si se expresa el riesgo en el momento del parto o en el momento del cribado, y si este último se produce en el segundo o en el primer trimestre.

La evaluación de los marcadores puede realizarse simultáneamente o de forma independiente en el tiempo. Cuando este tipo de cribado se realiza simultáneamente se conoce como OSCAR (one-step for clinical assesment of risk), mientras que en el segundo caso recibe la denominación de two step, o en dos pasos. Si además unos se determinan en el primer trimestre y otros en el segundo, entonces se denomina cribado secuencial o como lo llama Wald «integrated test».

Nos hemos propuesto los siguientes objetivos: Optimizar nuestras propias curvas y MoM para los marcadores bioquímicos y ecográficos que componen el cribado. Evaluar la eficacia del cribado combinado del primer trimestre en comparación con otros cribados. Si esta estrategia es aplicable a toda la población. Si permite disminuir el número de pruebas invasivas y si permite la sospecha de otras cromosomopatías.

El presente estudio incluye un total de 4886 gestaciones que fueron controladas en el área sanitaria 7 de la provincia de Madrid, cuyo centro de referencia es el Hospital Clínico Universitario San Carlos durante el periodo comprendido entre julio de 1999 y octubre de 2004.

Los parámetros bioquímico-ecográficos que se recogieron en es-

tas pacientes fueron los utilizados para el screening combinado, es decir, la medida de la translucencia nucal fetal, el valor de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana libre ( $\beta$ -hCG libre) en suero materno y el de la proteína-A plasmática asociada a la gestación (PAPP-A) en suero materno. La edad gestacional se confirmó sistemáticamente mediante ecografía realizada por ecografistas expertos y con ecógrafos de alta resolución, incluyendo en el estudio únicamente a los fetos correspondientes a una edad gestacional entre las 10 y 14 semanas.

**Cálculo de los múltiplos de la mediana:** se obtiene dividiendo el valor del marcador entre el valor de la mediana de las pacientes normales con la misma edad gestacional aportada por el programa estadístico.

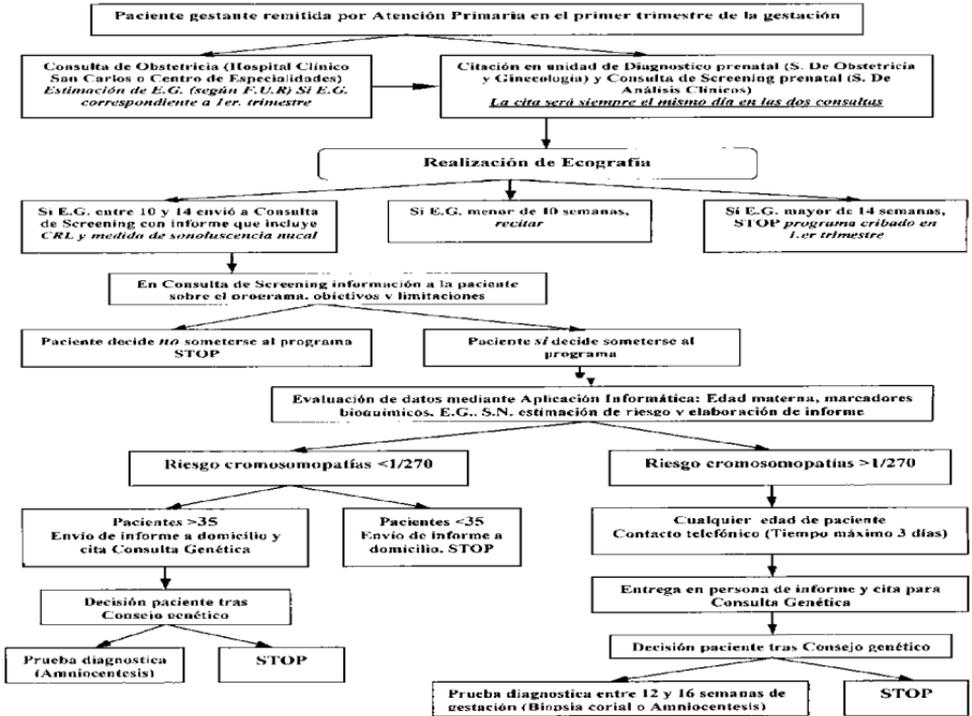
El cálculo final del riesgo de cromosomopatía se define como el cociente de probabilidad (likelihood ratio) de que el feto presente o no una cromosomopatía en el momento de la determinación analítica en función de los MoM de los parámetros estudiados corregidos para las características propias de cada embarazada y ha sido calculado mediante el programa SSD para Windows versión 2.0E.

El nivel de corte elegido para la recomendación de una técnica invasivo ha sido de 1:270, pero permitiendo en todo caso que los padres decidiesen por sí mismos a favor o en contra de la realización del test invasivo.

En la figura 2 queda resumido el protocolo de actuación seguido por nosotros.

FIG. 2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO COMBINADO

SECUENCIA DE CRIBADO COMBINADO SIMULTANEO DE CROMOSOMOPATÍAS DEL H.C.S.C.  
Dra. D. Ortega, Dra. M.J. Lautre y Dr. J. Montalvo  
(Unidades de Análisis Clínicos, Citogenética y Dx. Prenatal)



## RESULTADOS

La edad media de las 4886 gestantes estudiadas fue de 31,08 años con un rango entre 14 y 49 años y una desviación típica de 5,13 años. El porcentaje de mujeres con una edad superior o igual a 35 años fue del 25,9% y de una edad superior o igual a 38 años del 9,6%.

FIG. 3. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR EDADES DE LA MUESTRA

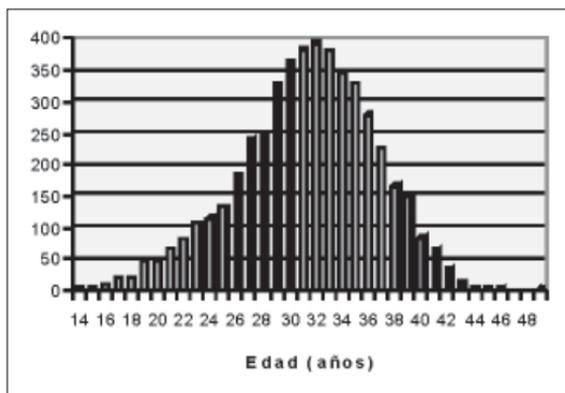
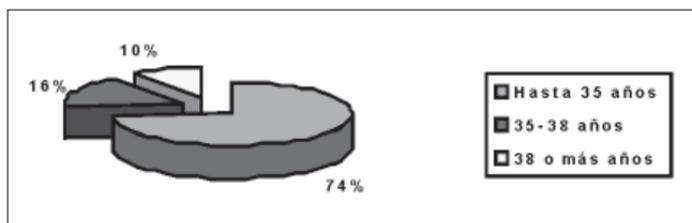


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDADES DE LA MUESTRA



En esta muestra se han presentado un total de 46 casos con defectos cromosómicos con la siguiente distribución: 19 casos de síndrome de Down; 5 casos de síndrome de Edwards; 7 casos de síndrome de Patau; 6 casos de síndrome de Turner; 4 casos de triploidías; 2 casos de síndrome de Klinefelter; 2 casos de translocaciones cromosómicas balanceadas (t 14,13) y (t 13,14) y 1 síndrome de microdelección (síndrome de Wolf). En la tabla 4 se detallan los porcentajes de cribados positivos para cada cariotipo. Para el conjunto de las aneuploidias, la **tasa de detección fue del 76,9%** (intervalo de confianza [IC] del 95%, **64,3-89,4**) para una **TFP del 3,6%** (IC del 95%, 3,08-4,12). Destaca la detección del **100%** de los casos de síndrome de Turner (6/6), síndrome de Edwards (5/5) y triploidias (4/4).

La distribución de las aneuploidias y triploidias respecto a la edad materna se expone en la tabla 5. El 61,5% de las aneuploidias

(24/39) se presentaron en mujeres con edad igual o superior a 35 años, encontrándose en este grupo etario el 68,4% (13/19) de los casos de síndrome de Down.

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES DE ALTO RIESGO DE ANEUPLOIDÍA (RIESGO > 1/270) Y DE BAJO RIESGO (RIESGO < 1/270) SEGÚN EL CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DEL CARIOTIPO

<b>Resultado</b>	<i>Riesgo?1/270</i>	<i>Riesgo&gt;1/270</i>	<i>Total</i>
Normal	4.332 (96,4%)	163 (3,6%)	4.495
Trisomía 21	5 (26%)	14 (73,7%)	19
Trisomía 18	0 (0%)	5 (100%)	5
Trisomía 13	3 (43%)	4 (57%)	7
S. Turner	0 (0%)	6 (100%)	6
Triploidía	0 (0%)	4 (100%)	4
S. Klinefelter	1 (50%)	1 (50%)	2

T21: S.Down; T18: S.Edwards; T13: S.Pateau; T: triploidía; 45X: S.Turner; XXY: S.Klinefelter.

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS ETARIOS DE LAS PACIENTES CON CROMOSOMOPATÍA

<i>Edad</i>	<i>T21</i>	<i>T18</i>	<i>T13</i>	<i>T</i>	<i>45X</i>	<i>XXY</i>
<35	6	0	3	2	6	0
35-38	7	2	1	2	0	1
>38	6	3	3	0	0	1
Total	19	5	7	4	6	2

Respecto al **síndrome de Down**, mediante el cribado combinado del primer trimestre con un punto de corte establecido para un riesgo de 1/270 se detectaron 14 de los 19 casos: **sensibilidad (S) del 73,7%** (IC del 95%, **54-93,4**) **para una tasa de falsos positivos (TFP) del 3,6%** (IC del 95%, **3,08-4,12**). En la tabla 6 se muestra la sensibilidad que se ha obtenido mediante el screening combinado ajustada para diferentes TFP, comparada con la sensibilidad obtenida por los marcadores que componen el cribado combinado de forma aislada. Cabe resaltar que en el grupo de edad de gestantes de **35 o más años hemos sido capaces de detectar el 92,3%** (IC del 95%, 78-100) de los casos (12/13) con una TFP del 7,1% (IC del 95%, 6,38-7,82) y en el grupo de **38 o más años se detectaron el 100%** de los casos (7/7) con una TFP del 11,4% (IC del 95%, 10,51-12,29).

TABLA 6. COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES QUE COMPONEN EL CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE EN NUESTRO ESTUDIO DE FORMA AISLADA Y COMBINADA ESTIMANDO LA TASA DE DETECCIÓN (S) PARA UNA TFP DADA Y ESTIMANDO LA TFP PARA UNA TASA DE DETECCIÓN DADA

		<i>S (%) para TFP de:</i>					<i>TFP (%) para S de:</i>			
		1%	3%	5%	8%	10%	70%	75%	80%	85%
Todas las edades										
	EM	0	0	21,1	31,6	31,6	34,6	42,4	50,5	58,4
	PAPP-A	26,3	36,8	47,4	47,4	57,9	18,1	21,5	28,5	29,4
	$\beta$ -hCGI	10,5	10,5	10,5	15,8	26,3	55,7	60,5	65,5	67,3
	TN	52,6	63,2	63,2	63,2	63,2	26	30	50,6	65
	Combinado	57,9	73,7	78,9	84,2	89,5	1,8	4,7	5,2	8,6
Combinado $\geq$ 35 a		69,2	92,3	92,3	92,3	100	1,7	1,7	2,3	2,7
Combinado $\geq$ 38 a		57,1	71,4	100	100	100	2,4	3,4	3,4	3,4

S: sensibilidad; TFP: tasa de falsos positivos; EM: edad materna;  $\beta$ -hCGI : fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; TN: traslucencia nucal fetal

## CONCLUSIONES

En países desarrollados, hay aproximadamente 100.000 partos al año por cada 10.000.000 de habitantes. La incidencia de nacimientos con trisomía 21 es de alrededor de 1/500, y por tanto en una población como la anterior el número total de neonatos afectados es de 200.

Una política de screening basada en la edad materna ofreciendo

un test invasivo a toda mujer de 35 ó más años implicaría un 15% de test invasivos (15.000), con sus consiguientes 150 abortos, para detectar el 50% (100 de 200) de los fetos con trisomía 21. La práctica de someter a toda mujer de 35 ó más años a test invasivo y en aquellas menores de 35 años llevar a cabo una serie adicional de ecografías y test bioquímicos en el primer y segundo trimestre, interpretando los resultados independientemente unos de otros y realizando una prueba invasiva a toda mujer con un resultado positivo en alguna de las pruebas de screening, podría identificar potencialmente a más del 95% (190/200) de los fetos trisómicos, pero supondría someter a más del 40% de las embarazadas a un test invasivo y provocar 400 abortos.

Una aproximación más racional es llevar a cabo un test de screening a las 11-14 semanas combinando la edad materna con la medida sonográfica de la TN fetal y la  $\beta$ -hCG y PAPP-A en suero materno. Además, puede examinarse la presencia o ausencia de hueso nasal. De esta manera puede conseguirse potencialmente una tasa de detección del 95% con una tasa de pruebas invasivas de alrededor del 2% (2000 embarazos y 20 abortos). Por tanto, **sería irracional, tanto en términos de costes económicos como logísticos, someter a las restantes 98.000 embarazadas a un test bioquímico serológico del segundo trimestre con el objetivo de identificar alrededor del 60-70% de los restantes 10 casos de trisomía 21.** Puesto que a todas estas mujeres se les debería ofrecer una ecografía del segundo trimestre para identificar defectos mayores como espina bífida y defectos cardiacos, el diagnóstico de defectos mayores o menores, incluyendo la hipoplasia del hueso nasal, podría elevar la detección a más del 70% de los restantes 10 casos de trisomía 21. Nicolaidis muestra la metodología para calcular la razón de probabilidad para trisomía 21 con algunos de los marcadores ultrasónicos y el proceso de screening secuencial de interpretación de los resultados. Sospecha que solo la hipoplasia del hueso nasal, el edema nucal y la presencia de otros múltiples marcadores sonográficos del segundo trimestre se asociarían con razones de probabilidad lo suficientemente altas para revertir un bajo riesgo previo del screening del primer trimestre.

Nuestra responsabilidad es asesorar sobre el riesgo que tiene un embarazo usando el método más exacto dentro de las posibilidades de nuestro medio, teniendo en cuenta las relaciones coste/efectividad, para permitir posteriormente a los padres decidir por sí mis-

mos a favor o en contra de la realización de una prueba invasiva disponiendo de la mejor información posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaidis KH. Investigation of maternal blood enriched for fetal cells: role in screening and diagnosis of fetal trisomies. *Am J Med Genet* 1999;85:66-75.
2. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data: National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation study. *Prenat Diagn* 2002; 22:609-15.
3. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-92.
4. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
5. Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993;13:557-62.
6. Spencer K, Aitken DA, Crossli JA, McCaw G, Berry E, Anderson R, et al. First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free beta hCG, alpha fetoprotein and pregnancy associated plasma protein A. *Ann Clin Biochem* 1994;31:447-54.
7. Wald NJ, Stone R, Cuckle HS. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down syndrome. *BMJ* 1992;305:28-31.
8. Macintosh MC, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, et al. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8-14 weeks. *Prenat Diagn* 1994;14:203-8.
9. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal karyotype. *Br Obstet Gynaecol* 1993;100:324-6.
10. Spencer K, Tul N, Nicolaidis KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000;20:390-4
11. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaidis KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
12. Sabriá J, Cabero D, Bach C. Aneuploidy screening: ultrasound versus biochemistry. *Ultrasound Review Obstet Gynecol* 2002;2:221-8.
13. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound

- and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6
14. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
  15. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabriá J. Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. *Metodología y resultados. Prog Obstet Ginecol* 2004;47(1):5-19.
  16. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.
  17. Hourvitz A, Kuwahara A, Hennebold JD, et al. The regulated expression of the pregnancy-associated plasma protein-A in the rodent ovary: a proposed role in the development of dominant follicles and of corpora lutea. *Endocrinology* 2002;143(5):1833-44.
  18. Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003;68(1):77-86.
  19. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein-A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):5235-40.
  20. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-36.
  21. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96;quiz 1097-98.

## INTERVENCIONES

### Prof. Vidart Aragón

Quiero felicitarle por su magnífica exposición y una vez demostrar que es usted digno discípulo de nuestro maestro, que mantiene siempre una actualización permanente en todos los temas de la especialidad. La edad de 35 años como punto clave para una técnica invasiva ha pasado a un segundo plano, y eso ya no nos sirve como petición por parte de la paciente ni como cribado. El cribado integral hoy día creo que no debemos utilizarlo porque tiene más inconvenientes que ventajas, y sobre todo la experiencia que tiene el Dr. Montalvo y su equipo en ecografía con el cribado del primer trimestre, creo que los resultados son suficientemente satisfactorios.

**Prof. Pérez Pérez**

Felicitar al Prof. Escudero porque sólo una persona con esa preparación científica, con esa dedicación técnica y con esa dedicación a la clínica nos ha podido dar una conferencia tan maravillosa. Es muy importante tener en cuenta el efecto teratógeno que tiene el medio ambiente; nosotros sabemos que la contaminación de los pastos al utilizar insecticidas, micocidas, herbicidas, molusquicidas... ha elevado el porcentaje de teratogénias en el ganado ovino y en el ganado caprino que toma directamente estos productos.

Sabemos el problema que tenemos con la exportación de frutas, que cuando van éstos productos en los mismos son rechazados en las exportaciones por el miedo que se tiene a la incidencia de este tema en la especie humana. No solamente cuenta la edad de la hembra, sino la edad del macho. A las vacas las inseminamos a los siete años porque el parto es muy lactopoyético, muy económico y muy productivo; utilizamos toros de gran valor genético que tienen 12 ó 14 años y en este caso se observa que se incrementa notablemente el número de abortos y aparecen cuestiones teratológicas como son la micromelia, la polimelia... y esto quiere decir que tal vez el esperma de animales de cierta edad machos hacen que el embrión no se desarrolle porque no tienen potencia suficiente que aporta el macho joven, y por tanto, el aborto precoz es muy frecuente. La influencia del sexo masculino en el ganado vacuno tiene gran importancia. ¿Qué pasaría si una mujer de 35 años conjuga con un señor de 80? ¿Qué pasa si una señora de 50 conjuga con un señor de 25? Me parece que es importante que tengáis en cuenta la influencia de la edad del macho en orden a estas perturbaciones, porque al menos en alguna especie veterinaria si que tenemos datos, como es el ganado vacuno.

**Prof. Jiménez Collado**

Me levanto para felicitar una vez más al Prof. Escudero por el trabajo que nos ha presentado, es muy completo y aclara toda duda que haya. Hay un factor que quiero indicar; nos dice que uno de los puntos de la técnica de Nicolaidés es el hueso nasal. Como punto de referencia estoy de acuerdo con él en que no es correcto por una

razón, primero es cartílago nasal en este periodo, a la vez que la primera formación ósea detectable final de la tercera semana es el extremo normal de la clavícula. No se puede hacer incidencia en un punto de referencia cuando no existe ese hueso como tal en las primeras semanas.

Respecto al medio ambiental teratógeno nosotros pudimos evidenciar hace 44 años que una vulgar infección por el virus del PR8 influenza tiene experimentalmente un cierto carácter teratogénico; pudimos evidenciar experimentalmente primero y después clínicamente porocefalias, anencefalias y acleayencefalias que presentaban cuando los fetos cuyas madres habían sufrido esta influenza en la segunda y tercera semana, con producción de abortos en el quinto o sexto mes, incluso fetos a término con malformación neural. Son tantos los factores que hay en el medioambiente que respiramos de modo constante y continuo, y más en el momento actual, que es un riesgo que asumimos y desgraciadamente no podemos en muchas ocasiones luchar.

Creo que lo que nos acabas de decir es mucho más que suficiente para poder de un modo científico, sistemático y totalmente válido, detectar, inducir o simplemente criticar un tipo de malformación o alteración, que son dos procesos distintos: malformación en los tres primeros meses y alteración a partir del cuarto mes.

Prof. Escudero, una vez más mi más sincera felicitación. Estamos total y absolutamente de acuerdo con lo que acabas de decir en todos y cada uno de los puntos. Enhorabuena.

### **PALABRAS FINALES DEL VICEPRESIDENTE, PROF. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA**

Hoy la Academia ha tenido la fortuna de asistir a dos conferencias muy unidas entre sí en dos aspectos que son fundamentales en el desarrollo de la vida. Uno es el proceso del desarrollo y otro es el proceso del envejecimiento. Procesos que están influidos unos por la programación genética y otros por factores medioambientales; son dos procesos dinámicos que continuamente se están produciendo, es decir, el desarrollo nunca acaba y el envejecimiento comienza desde el principio de la vida. Son dos procesos que nos llenan de vida y dan vida la ser humano.

La conferencia del Prof. Tresguerres nos expone con mucha

humildad y aporta un modelo experimental aparentemente sencillo, y que cumple de alguna forma la palabra que él nos viene diciendo desde hace varios años ocupándose del tema del envejecimiento, sobre los mecanismos que intervenían en la producción del envejecimiento. El envejecimiento no tiene nada que ver con la vejez, son conceptos totalmente diferentes, el envejecimiento es un concepto dinámico que se está produciendo desde el momento en que nos engendramos, es un proceso que no para. El estrés oxidativo es el que nos oxida y el que de alguna forma nos mata. La conferencia del Prof. Tresguerres ha sido un prodigio de erudición sobre los mecanismos moleculares y enzimáticos. Nos hablas del papel tan importante que pueden jugar la proliferación celular y el mecanismo apoptótico como dos elementos fundamentales para entender el proceso del envejecimiento y cómo se pudiera incidir sobre ello y como determinados factores como la hiperproducción de ATP pueden disminuir el proceso del estrés oxidativo.

Nos había hablado hace unos años de la melatonina y se que eres un defensor de la misma y que tienes el deseo de presentarnos futuros estudios sobre el posible papel que la hormona del crecimiento y la melatonina puedan tener no sólo en las intervención de los mecanismos antiapoptóticos, sino en los mecanismos de proliferación celular. Serán estudios de una gran importancia.

Respecto al Prof. Escudero, de nuevo nos sorprende con algo que es propio de su mentalidad y su capacidad de análisis crítico. Aporta una grandísima experiencia, prácticamente 5.000 mujeres embarazadas que se han sometido a estos cribados que realizáis con una seriedad importante. El screening secuencial al que haces referencia, la combinación de la ecografía con los aspectos bioquímicos son factores importantísimos que cuando se analizan todos juntos pueden ofrecer unos resultados del 80%, y haciendo ese análisis crítico cuando te refieres al que pudiera ser el patrón oro del 90%. Este análisis crítico es muy importante puesto que está basado en una importante cantidad de mujeres embarazadas; es un número de casos sumamente llamativo y tienen un alto valor significativo.

Hay que felicitarte a ti y a todo tu grupo por este estudio clínico, que pone de manifiesto la experiencia de un servicio que es ejemplar en el desarrollo de su materia. El Prof. Escudero nos demuestra, una vez más, que además de un gran ginecólogo es un gran obstetra, cosa que cada vez es menos frecuente encontrar.

Hay una coincidencia en las conferencias; uno ha hablado del

envejecimiento y otro ha hablado de parte del desarrollo, dos elementos consustanciales a la vida que aúnan estas dos magníficas conferencias. Quiero resaltar en los dos esta importante perseverancia que han mostrado a lo largo de todos sus estudios, que no es insistencia ni persistencia, es perseverancia, en este caso, una cualidad académica porque la perseverancia está de alguna manera pasada por el tamiz intelectual.

No me queda si no en nombre mío y en nombre de toda la Academia felicitaros a los dos por estas magníficas conferencias que habéis traído hoy a esta Real Academia.

Se levanta la sesión.

## XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE JUNIO DE 2006

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

### **TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA EN EL AÑO 2006** *CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT IN THE YEAR 2006*

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

Académico de Número

#### **Resumen**

La insuficiencia cardíaca (IC) tiene una alta incidencia, estimándose que afecta a cerca de un 2% de la población, que aumenta con la edad, llegando a afectar al 15-20 % de la población de más de 70 años. En los últimos 20 años se ha mejorado el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, principalmente neurohormonales, que desarrollan y empeoran la IC. En los últimos 15 años el bloqueo de estos mecanismos han mejorado el pronóstico de la IC. Los bloqueadores del enzima convertidor de la angiotensina, de los receptores ATII de la angiotensina, los betabloqueantes y los bloqueantes de la Aldosterona han sido los fármacos que han reducido la mortalidad y mejorado los síntomas de los pacientes. Sin embargo un 50% de los pacientes con IC fallecen por trastornos eléctricos, taquicardia y fibrilación ventricular, y los trastornos de la conducción intraventricular empeoran el grado funcional. Dos medidas han mejorado el pronóstico en este subgrupo de pacientes, la implantación de los Desfibriladores automáticos reduciendo la mortalidad, y la resincronización cardíaca con marcapasos tricamerales que mejoran la sintomatología y posiblemente también el pronóstico de los pacientes. Otras medidas, son más excepcionales, así los trasplantes cardíacos y las medidas de apoyo circulatorio se han ido reduciendo paulatinamente en todos los países de nuestro entorno. La terapia celular es la mayor esperanza para tratar a estos pacientes, pero existen todavía numerosas incógnitas y los distintos ensayos son aún poco concluyentes.

## Abstract

Heart failure (HF) has a high incidence, near 2 % of the population suffered this process, that increases with the age, affecting between 15-20 % of the population elder than 70 years. In the last 20 years the knowledge in pathophysiological mechanisms has improved, mainly, the role of neurohormonal response in the development and worsening of HF. In the last 15 years the efficient blockade of these mechanisms have improved the follow-up of these patients. The use of Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, Beta-blockers and antialdosteronic drugs have significantly decreased cardiovascular morbidity and mortality of these patients. Nevertheless 50 % of patients with HF dies for electrical disturbance of the ventricular rithm, tachycardia and ventricular fibrillation. Also, disorders of intraventricular conduction worsen the functional degree. The implantable cardioverter defibrillator reduce mortality in patients at higher risk for mortality due to HF and Cardiac Resynchronization Therapy may lead to remarkable improvement in clinical status in selected patients with HF. Other measures, as cardiac transplants and implantable left ventricular assist devices are becoming more exceptional in all occidental countries. Cell transplantation is an innovative technology and has the potential to revolutionize alternative therapeutic approaches to management of heart failure, but still a numkber of problems persist before the extending use of these techniques.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un deterioro de la función contráctil que impide mantener un volumen minuto eficaz , o lo hace aumentando anormalmente la presión de llenado ventricular, y se acompaña de una activación neuro hormonal compensadora.

Es una enfermedad progresiva, con una alta incidencia. Cerca de 5 millones de norteamericanos padecen este síndrome, doblándose la incidencia cada década. La incidencia es cuatro veces superior en los varones que en las mujeres, salvo en las dos últimas décadas (1). Con una mortalidad muy elevada, falleciendo el 37 % de los varones y el 33% de las mujeres a los dos años del diagnóstico. La muerte súbita es 9 veces más alta que la de la población general y es reponsable del 28% de las muertes cardiovasculares en los hombres y del 14% en mujeres (2).

En España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por IC cada año. Al igual que en otros países desarrollados, la IC es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y supone aproximadamente, del 5% de todas las hospitalizaciones. En el año 2000, entre los varones, la IC fue responsable del 4% de todas las defunciones y del 10% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares (3). Las mujeres padecen la enfermedad cardiovascular tanto como los varones y la IC es una de las causas más importantes de fallecimiento, solo que ocurre una década más tarde que en el varón (4).

El aumento de las hospitalizaciones es una de las mayores cargas económicas de esta patología, por lo que en los ensayos clínicos más importantes, además del objetivo de mortalidad, se incluyen objetivos como la hospitalización con el fin de estudiar la reducción del coste económico que produce el añadir el tratamiento en estudio (5).

## SUPERVIVENCIA CON INSUFICIENCIA CARDÍACA. FACTORES PRONÓSTICOS

Una vez diagnosticada la IC, la supervivencia es baja. En el estudio de Framingham, sólo un 25% viven a los 5 años y un 11% a los 10 . Los primeros meses tras el diagnóstico parecen ser cruciales, porque la supervivencia mejora de forma importante en los pacientes que sobreviven al menos 90 días (6). A pesar de datos previos que apuntaban un mejor pronóstico de los pacientes con FE normal, recientemente se ha mostrado que la diferencia en la mortalidad y reingresos a menos de un año del episodio agudo de ICC no es diferente a los pacientes con FE reducida (7).

## FISIOPATOLOGÍA

Aunque existe IC con función sistólica conservada, la situación más común es de disfunción sistólica, en la que el mecanismo desencadenante es la pérdida de función contráctil de un número importante de cardiomiocitos (8). A esta pérdida el miocardio responde con una serie de cambios que conocemos como remodelado cardíaco, con dilatación en el caso de una miocardiopatía dilatada difusa o dilatación e hipertrofia compensadora de la pared sana en caso de una IC secundaria a un infarto de miocardio. La reducción contráctil se acompaña de un aumento de la precarga, responsable de los signos y síntomas congestivos, y de la postcarga responsable de la reducción del gasto cardíaco.

Para mantener el gasto cardíaco se activan los sistemas neuro endocrinos, como el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y el sistema adrenérgico con liberación de Nor Epinefrina (NE). Ambos sistemas sin embargo aumentan la retención de sodio y agua y la postcarga. Pero a la larga favorecen la hipertrofia miocárdica, la fibrosis intersticial y con ello el remodelado de la cavidad ventricular con progresiva dilatación, deterioro contráctil y arritmogénesis (9).

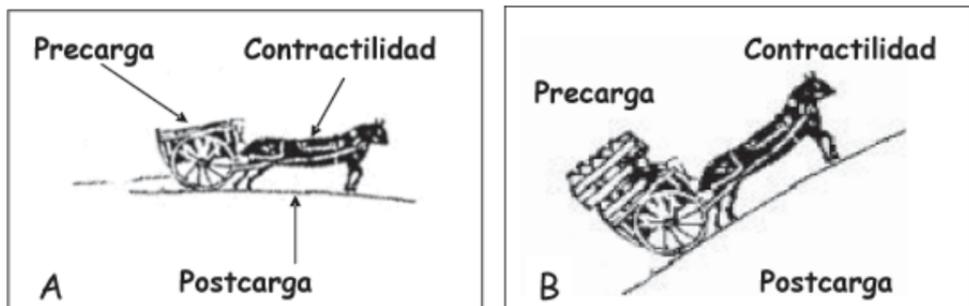
Además, se activan otras sustancias vasopresoras, como la endotelina-1 (10) y la vasopresina. Se activa el Adenosin Monofosfato cíclico (AMPC) que favorece la entrada de calcio intracitosólico que reduce o empeora la relajación y la contractilidad, por aumento de los procesos de muerte celular (11). Paralelamente se reducen los mecanismos contrarreguladores, vasodilatadores endógenos, como Oxido Nítrico (NO), prostaglandinas (PGs), bradikina (BK), péptido atrial natriuretico (ANP), y péptido natriurético B (BNP) (12). La disfunción endotelial expresa la menor síntesis de factores vasodilatadores y se asocia al peor pronóstico de la IC. (13). El efecto del NO sobre el miocardio se realiza a través del efecto de las tres sintasas. De ellas, la NOS2 (inducible) favorece la producción de cantidades de NO que acaban siendo tóxicas para el miocardio y deprimiendo su actividad (14). La NOS3 tiene efectos contrarios dependiendo de su sobre o infraexpresión. Si se expresa en menor cantidad se produce la disfunción endotelial. Mientras que si se sobreexpresa en situaciones como el post infarto, atenúa el remodelado y la hipertrofia consiguiente, es decir se comporta como una sustancia cardioprotectora, lo que indica que el aumento de síntesis de NO no siempre es deletéreo para el miocardio (15).

## INFLAMACIÓN E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Otros marcadores indican que la IC se comporta en realidad como un proceso inflamatorio crónico. Se produce una elevación de TNF-alfa, que se correlaciona con el grado de disfunción ventricular izquierda (16). El estudio Health, Aging and Body Composition (Health ABC) ha encontrado una asociación entre niveles elevados de interleucina-6 (IL6) y riesgo de IAM, accidente cerebro vascular e IC, niveles elevados de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) con el riesgo de IAM e IC, y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y riesgo de IAM (17). Otros estudios han mostrado que la PCR elevada se asocia con peor pronóstico en la enfermedad coronaria (18). En el estudio Framingham se encontró que los niveles elevados de TNF-alfa, IL6 y PCR aumentaban el riesgo de IC en pacientes sin antecedentes de IAM; sin embargo, el valor predictivo de los tres marcadores en el riesgo de IC no pudo compararse (19). Igualmente, en los pacientes con IAM, la IC y la mortalidad en el primer año eran más altas en relación a niveles mayores de PCR (20).

## CAMBIOS HEMODINÁMICOS

En condiciones normales, el aumento del gasto cardíaco depende del aumento del llenado, de la precarga, mientras que no se modifica con los cambios de la postcarga. Sin embargo cuando la contractilidad está muy deprimida, el aumento de llenado no produce aumento del reducido volumen de eyección y sí sin embargo síntomas congestivos. La reducción de la contractilidad aumenta la postcarga ventricular, que favorece la reducción del gasto cardíaco. Es decir en la IC el gasto cardíaco es dependiente de la postcarga, mientras que en el corazón normal lo es de la precarga (ver figura).



Representación esquemática de los determinantes del gasto cardíaco en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

A. Situación fisiológica normal. La contractilidad, representada por la cabalgadura es normal. Realiza su función con facilidad a expensas de una precarga normal, que no produce síntomas congestivos y las variaciones de la postcarga, el plano por el que se desliza, no afectan a su rendimiento eficaz.

B. En la situación de insuficiencia cardíaca el factor desencadenante es el deterioro de la función contráctil. La cabalgadura debilitada, se encuentra que los mecanismos compensadores que se ponen en marcha para compensar la situación aumentan la (pre) carga que debe llevar, lo que favorece los síntomas congestivos, y por ende la postcarga aumentada le impide avanzar (aumentar o mantener el gasto eficaz para sostener las necesidades energéticas del organismo). El tratamiento eficaz consiste en reducir la precarga con diuréticos o nitrovasodilatadores, y aumentar el gasto bloqueando los mecanismos neuro hormonales que aumentan la postcarga, el tono simpático (betabloqueantes) y el sistema renina angiotensina aldosterona (IECAS, ARAII y Antialdosterónicos).

## ICC Y SU DIAGNÓSTICO

La detección de la IC congestiva habitualmente depende del inicio de los síntomas. No existe una estrategia clara de diagnóstico antes del comienzo de los síntomas, con marcadores como pueden

existir para algunos cánceres. La nueva clasificación funcional del American College of Cardiology y American Heart Association ha tratado de modificar este problema. Se establece una clasificación basada en la evolución y progresión de la enfermedad, más que en la situación clínica concreta, como hacía la clasificación de los cuatro grados funcionales de la NYHA. Los pacientes que tienen factores de riesgo cardiovasculares que conducen a la IC, están asintomáticos y no presentan alteración cardíaca estructural, se encuentran en clase A. Cuando evolucionan a daño estructural, es decir alteran la función ventricular, pero siguen asintomáticos, se encuentran en clase B. Si los pacientes han presentado o presentan síntomas de IC, están ya en estadio C. Por último cuando presentan síntomas que se hacen refractarios al tratamiento médico se encuentran en estadio D (21). Esta clasificación tiene la ventaja de que es evolutiva, y que aunque existan oscilaciones en su estado no se modifica la clase. Cuando un paciente alcanza la clase C, ya no puede clasificarse de nuevo en clase B, como de hecho ocurre con tantos enfermos que con síntomas muy severos y limitantes, pueden ser clasificados en grados funcionales III o IV, pero posteriormente pueden quedar asintomáticos.

Clínicamente los pacientes se presentan de tres formas: principalmente con síntomas que derivan de la reducción del gasto cardíaco, por lo que la fatigabilidad y reducción de la capacidad de esfuerzo es el principal síntoma, no siempre bien identificado. Con síntomas de congestión tanto pulmonar como sistémica, disnea y edemas periféricos, los más llamativos que más fácilmente detecta el paciente, y lleva a ser tratado por el médico. Y por último como forma asintomática con reducción de la fracción de eyección aislada. Durante su progresión, se afectan secundariamente otros órganos, como riñón e hígado que modifican la respuesta y posibilidades terapéuticas. La insuficiencia renal se ve agravada por la administración de inhibidores de la angiotensina II, y la metabolización de digoxina o dicumarínicos se ve retrasada en presencia de alteración hepática, favoreciendo hemorragias y arritmias que complican el curso de la enfermedad.

En los estadios finales, la progresión de la IC, hace que sea refractaria al tratamiento convencional y a todas las medidas que podamos asociar, pero cerca de un 50% de los pacientes fallecerán sin embargo de muerte súbita por taquicardia y fibrilación ventricular.

## BNP. PREDICTOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

BNP es un aminoácido de 32 polipéptidos que se origina principalmente en los ventrículos aunque el término sea péptido natriurético cerebral. Se libera dependiendo de la expansión volumétrica del ventrículo en la sobrecarga de presión. Es un predictor independiente de aumento de presión telediastólica de VI, y se correlaciona mejor con la mortalidad que la NE o el ANP. Correlaciona con los grados funcionales y la severidad de la enfermedad, permitiendo la diferenciación de los síntomas de origen cardiovascular de los respiratorio y tiene también valor pronóstico. El propéptido amino terminal, el NT-pro BNP es un derivado biológicamente inactivo del BNP, con una vida media más prolongada, que alcanza mayores concentraciones en plasma que el propio BNP y con menos variaciones interindividuales. Su determinación es un método que proporciona información objetiva de la severidad de la enfermedad y ayuda en la toma de decisiones terapéuticas de los pacientes (22).

## TRATAMIENTO MÉDICO

Cuatro son los principios del tratamiento farmacológico de la IC: 1) La reducción de la precarga. 2) la reducción de la postcarga o resistencias vasculares. 3) el bloqueo del sistema vasoconstrictor neuro hormonal. 4) Los fármacos inotrópicos.

La reducción de la precarga y postcarga mejoran los síntomas de la ICC, mientras que el bloqueo de los mecanismos simpáticos y del sistema RAA, reduce la mortalidad y complicaciones independientemente de que existan o no síntomas.

Los fármacos inotrópicos están indicados en la ICC cuando existe disfunción sistólica severa o enfermedad valvular aguda, con hipotensión y que toleran mal los fármacos que modifican la pre y postcarga.

En las formas de descompensación aguda, los pacientes que presenta hipoxemia precisan oxigenoterapia o si presentan distress respiratorio severo, pueden requerir ventilación mecánica.

## REDUCCIÓN DE LA PRECARGA

Los principales fármacos para reducir la precarga son los diuréticos y los nitrovasodilatadores.

*Los diuréticos* más empleados y eficaces son los diuréticos de asa: Furosemida y Torasemida. Ejercen su efecto por acción venodilatadora directa y prácticamente inmediata y por un aumento de la diuresis más retrasado en el tiempo. Mejoran los síntomas congestivos pulmonares y sistémicos. No están indicados en la disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática y deben emplearse con precaución en los pacientes con IC con función sistólica normal o lo que es lo mismo, con fallo diastólico.

Los diuréticos ahorradores de potasio, se emplean asociados a los diuréticos de asa. Pero desde el estudio RALES, sabemos que el bloqueo de la aldosterona con 25 mg al día de *espironolactona*, reduce la mortalidad en pacientes con IC congestiva y fracción de eyección inferior al 30%, lo que le convierte en un tratamiento básico en el tratamiento de la IC (23).

*Los nitrovasodilatadores*, como la Nitroglicerina, el Dinitrato y Mononitrato de Isosorbide, y el Molsidaín, ejercen su efecto a través de la liberación de Óxido Nítrico. Por vía sublingual o endovenosa, la NTG reduce de forma rápida la precarga. En los pacientes con fallo muy severo y crónico, la NTG transdérmica puede ser menos efectiva por la reducción de perfusión dérmica y menor absorción.

*La Hidralacina* fue el primer fármaco vasodilatador, con efecto sobre el lecho venoso y arterial que se comenzó a emplear al final de la década de los 70, antes de que se comercializaran los IECAS. Tiene acción vasodilatadora directa sobre el músculo liso vascular. Su empleo combinado con dinitrato de isosorbide se demostró eficaz, reduciendo la mortalidad, en pacientes con ICC (Vet-HEFT). Recientemente se ha demostrado que la asociación Dinitrato de Isosorbide - Hidralazina, tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes de raza negra cuando se añaden al tratamiento con IECAS, ARAII, Beta bloqueantes, digoxina, espironolactona y diuréticos. (24).

## BLOQUEO NEURO HORMONAL

Los *Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina II* (IECAS) han demostrado su beneficio indudable en la IC crónica con aumento de la sobrevida, mejoría sintomática y son bien tolerados. Han demostrado beneficio en todas las fases de la enfermedad cardiovascular, por lo que están indicados en todo el espectro de la enfermedad desde la clase A a la Clase D (25-27).

*Antagonistas o bloqueantes de los receptores de Angiotensina II* (ARAII). Han demostrado su eficacia alternativa a los IECAS, cuando estos no son tolerados, principalmente por tos. Alguno de ellos, como el Candesartan, mostró eficacia, cuando se añaden a un IECA, cuando estos no son bien tolerados y también en pacientes con función ventricular izquierda preservada. Sus escasos efectos secundarios y la posibilidad de añadir al bloqueo del enzima, el bloqueo del receptor de la AII, hace que estos fármacos hayan ampliado su uso en la IC (28).

Los *betabloqueantes* reducen significativamente la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio y en pacientes con IC crónica. Los mecanismos por los que producen su efecto beneficioso incluyen, el antiarrítmico, disminución del tono simpático, reducción de la frecuencia cardíaca, de la demanda de oxígeno por el miocardio y un bloqueo del remodelado cardíaco.

A partir de la década de los 90, se comenzaron a emplear en la IC crónica, habiendo demostrado, tanto el carvedilol, como el bisoprolol, nebivolol y metoprolol una reducción de la mortalidad a corto y medio plazo. La reducción del riesgo oscila entre el 65% del carvedilol al 34% con los otros fármacos. Además los betabloqueantes, han reducido también el índice de hospitalizaciones en IC y se han convertido en fármacos básicos en el manejo de la IC en cualquier grado o clase funcional (29-31).

## FÁRMACOS INOTRÓPICOS

La *Digoxina* fué durante décadas el principal fármaco para el tratamiento de la IC. Es el único fármaco inotrópico por vía oral que se emplea en el tratamiento de la IC. Otros fármacos inotrópicos aumentan a la larga la mortalidad en la ICC. La Digoxina, tie-

ne un efecto neutro sobre la mortalidad, reduce la hospitalizaciones, mejora la clase funcional y la calidad de vida de los pacientes con IC (32).

Los agentes simpático miméticos Dopamina, Dobutamina, y Norepinefrina tienen un uso endovenoso para soporte inotrópico en la IC congestiva aguda y severa.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona, amrinona) aumentan los niveles de AMPc, con un efecto inotrópico positivo. Son eficaces en fase aguda por vía endovenosa, pero no han demostrado resultados favorables a largo plazo por vía oral.

## NUEVOS FÁRMACOS PARA LA IC

El Nesiritide, un BNP recombinante, es un vasodilatador venoso que mejora rápidamente los síntomas congestivos, sin aumentar la frecuencia cardíaca, ni el consumo de oxígeno miocárdico, además de no ser proarrítmico. Ha demostrado su eficacia en la fase de descompensación aguda, aunque posiblemente no sea superior al efecto final que produce la infusión de nitroglicerina.

Los sensibilizadores de los canales del calcio, como el Levosimendan, tienen efecto inotrópico, y también en fase aguda, han demostrado mejoría en la supervivencia superior a fármacos simpaticomiméticos (33).

## TRATAMIENTO ELÉCTRICO PARA LA IC

Dos nuevos tipos de tratamiento, los desfibriladores implantables y la resincronización cardíaca con marcapasos tricamerales, se han añadido al arsenal terapéutico que ha mejorado el pronóstico del cincuenta por ciento de pacientes con IC que fallecen por muerte súbita.

La implantación de un desfibrilador, debe considerarse cuando un paciente con enfermedad coronaria y otras formas de IC, presentan grado funcional II a IV, y fracción de eyección por debajo de 30%. No debería emplearse si no hay una expectativa de mejorar el pronóstico de la enfermedad crónica, y debería emplearse como puente de espera al trasplante (34).

El 15% de pacientes con IC y ritmos lentos se podrían benefi-

ciar de la implantación de un Marcapaso convencional, al permitir simultáneamente beneficiarse del tratamiento betabloqueante (35).

El tratamiento con resincronización, o marcapaso biventricular, se ha establecido como un tratamiento que ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con grados funcionales avanzados, disfunción sistólica ventricular y bloqueo de rama: El estudio CARE-HF (Cardiac Resynchronization - Heart Failure), añadió además reducción significativa de la mortalidad. Pero el tratamiento eléctrico ideal consiste en la asociación de ambas aproximaciones, la implantación de un desfibrilador con terapia de resincronización asociada (36).

Nuevos aparatos se perfilan para el mejor control de la IC; como los sensores de saturación de O<sub>2</sub>, o el sistema Chronicle® IHM, que parece reducir la tasa de hospitalizaciones de los enfermos con IC avanzada (37).

Para casos seleccionados, el trasplante cardiaco ha sido un alternativa espectacular en lo que a mejoría del pronóstico de estos pacientes se refiere, pero la limitación en la disposición de órganos ha hecho que se pongan todas las esperanzas en el trasplante de células madre. Pero a pesar de lo prometedor de algunos de los resultados recientes, todavía no se tiene claro qué tipo de células deben ser implantadas, por qué vía, con qué técnica y ni las indicaciones precisas de esta técnica, si deben administrarse citocinas o factores de crecimiento que movilicen las células progenitoras endógenas, o estimulen los cardiomiocitos supervivientes o se estimule la neovascularización. Muchas incógnitas y todavía pobres resultados a medio plazo para una esperanzadora terapéutica (38).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J.* 1987; 8 Suppl F:23-6.
2. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121(3 Pt 1):951-7.
3. Rodríguez-Artalejo F. Banegas Banegas. José R, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57: 163-70.
4. Bhatia RS, Tu JR, Lee DS, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260 – 269.

5. Shibata MC, Nilsson C, Hervas-Malo M, Jacobs P, Tsuyuki RT. Economic implications of treatment guidelines for congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2005; 21:1301-6.
6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88:107-15
7. R. Sacha Bhatia, Jack V. Tu, Douglas S. Lee, Peter C. Austin, Jiming Fang, Annick Haouzi, Yanyan Gong, and Peter P. Liu. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260 – 269.
8. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al: Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151-63.
9. Cohn JN: Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-7.
10. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-9.
11. Movsesian MA. cAMP-Mediated Signal Transduction and Sarcoplasmic Reticulum Function in Heart Failure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 853: 231-239 .
12. Chen HH, Burnett JC: Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000 ; 2: 198-205.
13. Fischer D, Rossa S, Landmesser U , et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur. Heart J* 2005; 26: 65 – 69.
14. de Belder AJ, Radomski MW, Why HJ, Richardson PJ, Martin JF. Myocardial calcium-independent nitric oxide synthase activity is present in dilated cardiomyopathy, myocarditis, and postpartum cardiomyopathy but not in ischaemic or valvar heart disease. *Br Heart J.* 1995; 74: 426-430.
15. Janssens S, Pokreisz P, Schoonjans L, et al. Cardiomyocyte-Specific Overexpression of Nitric Oxide Synthase 3 Improves Left Ventricular Performance and Reduces Compensatory Hypertrophy After Myocardial Infarction. *Circ. Res* 2004; 94 : 1256 – 1262.
16. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.
17. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Am J Cardiol* 2003;92:522-528.
18. Goldstein JA, Chandra HR, O'Neill WW. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular events at one year. *Am J Cardiol.* 2005;96: 56-60.
19. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.

20. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003; 145:1094-1101.
21. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1116-1143.
22. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol*. 2005;60: 631-8.
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
24. Taylor, AL., Ziesche, S., Yancy, C, Carson P, D'Agostino, RJr, Ferdinand K, et al., for the African-American Heart Failure Trial Investigators Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure . *NEJM* 2004; 351:2049-2057.
25. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429–35.
26. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.
27. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992 ; 327: 685-91.
28. Granger CB; McMurray JJ; Yusuf S; Held P; Michelson EL; Olofsson B; et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
29. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
30. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
31. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
32. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 525–533.
33. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobu-

- tamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360(9328):196-202.
34. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353:1471-80.
  35. Stecker, E; Fendrick, AM; Knight, BP; Aaronson, KD. Prophylactic pacemaker use to allow [beta]-blocker therapy in patients with chronic heart failure with bradycardia. *Amer Heart J*. 2006; 151:820-828.
  36. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol*. 2004;93:101-3.
  37. Cordisco ME, Beniaminovitz A, Hammond K, et al. Use of telemonitoring to decrease the rate of hospitalization in patients with severe congestive heart failure. *Am J Card* 1999; 84: 860-862
  38. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy-mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*. 2006;355 :1274-7).

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2006

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

**EL RESERVORIO PRIMORDIAL EN EL CICLO  
DE CONTAGIO INFECCIOSO.  
EL MODELO DE LA INFLUENZA AVIAR**  
***THE PRIMORDIAL RESERVOIR  
IN THE INFECTIOUS CONTAGION CYCLE.  
THE AVIAN INFLUENZA MODEL***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**Resumen**

Se hace una referencia y puesta al día del papel del reservorio primordial en el ciclo de infección y contagio, tomando como modelo una serie de enfermedades de interés universal y del máximo interés para la Península Ibérica y el Área Mediterránea tales como el Síndrome Respiratorio Agudo (SARS), Rabia, Enfermedad de Lyme, Peste Equina Africana, Lengua Azul, Peste Porcina Africana, Enfermedad de Ébola, Hantaviriosis, Influenza Aviar. Se valora muy positivamente la clasificación de zoonosis para el área Mediterránea propuesta por el Centro de Control de la OMS en Atenas en 1994 (Circular 33) basada en el tipo de reservorio, importancia del proceso y forma de transmisión dejando en un segundo plano el agente patógeno.

Por último se revisa ampliamente el problema actual de la Influenza Aviar y la participación de las aves acuáticas migratorias en la difusión de la influenza.

## Abstract

An update of the role of the primordial reservoir in the biological cycle of the process of infection and contagion is made, using diseases of very frequent incidence at the present moment in the Mediterranean Area and the Iberian Peninsula. These diseases are, amongst others Severe and Acute Respiratory Syndrome (SARS), Rabies, Lyme disease, African Horse Sickness, Blue Tongue, African Swine Fever, Ebola Hemorrhagic Fever, Hantavirus, and Avian Influenza. The zoonoses classification proposed by the WHO Control Center in Athens in 1994 for the Mediterranean Area, based on the type of reservoir, the importance of the process and the type of transmission, and not focusing on the etiological agent, is very positively valued.

Finally, the problem of Avian Influenza and the real risk posed by aquatic migratory birds in the diffusion and contagion of the present Avian Influence epidemics is reviewed.

## INTRODUCCIÓN

La infección es un conflicto. Un conflicto que se establece cuando un microbio, de virulencia suficiente, logra sortear las barreras y defensas orgánicas y así penetra en el organismo produciendo diferentes tipos de alteración.

La infección, desde un punto de vista conceptual, presenta muy diferentes matices. Vista desde un ángulo biológico puro y de filosofía científica la infección es un fracaso de la relación microbio/organismo hospedador. Vista la infección desde el conflicto, tantas veces violento, que plantea la interacción agente/hospedador y la posible extensión del contagio, los objetivos de urgencia han de ser la prevención, de forma preferente y el tratamiento una vez instaurado el proceso infeccioso, tomando a tiempo las medidas conducentes a evitar su difusión.

En idea de Teobaldo Smith «la enfermedad infecciosa es el fenómeno accesorio de un parasitismo en evolución». En efecto, las reacciones violentas que caracterizan a la enfermedad infecciosa, se atenúan terminando por desaparecer, a medida que avanza la interacción y el ajuste parásito/hospedador.

Cuando esa interadaptación falla, ante la violencia de la agresión y el hospedador muere, el agente infeccioso pierde el suministro de nutrientes y el cómodo cobijo que aquel le facilitaba, lo que nos permite calificar al parasitismo de suicida.

Esta interadaptación, que es claro objetivo de toda colonización o invasión microbiana, a veces es muy lenta y necesita «eones» de tiempo. El virus de la rabia es y ha sido patógeno a lo largo de la historia de la humanidad sin variación apreciable de su virulencia y lo mismo sucede con otros microorganismos. Sin embargo, hay casos en que la adaptación no es tan lenta y existen ejemplos muy cercanos a la profesión Veterinaria. A finales de los años cincuenta del pasado siglo XX se declara en Extremadura y Salamanca, principalmente, la Peste Porcina Africana (PPA) y la mortalidad era del cien por cien de los cerdos afectados. La epizootia remite tras una prolongada lucha y treinta años más tarde es erradicada la enfermedad de la península ibérica, con una mortalidad no superior al cinco por cien, lo que demuestra una adaptación del virus.

## CONTAGIO INFECCIOSO

Pasando al terreno aplicado, funcional y práctico, nos encontramos con ese enorme interés que siempre ha prestado el ser humano a la enfermedad infecciosa y, en especial, al contagio de ésta.

La existencia de graves epidemias humanas a lo largo de la historia tales como la peste, la viruela, la lepra, la sífilis, la difteria, la gripe, el carbunco, la rabia, la tuberculosis, la malaria y el cólera, entre otras, muchas de ellas catalogadas como zoonosis, han despertado en el hombre, junto al temor, un deseo o aspiración insuperable de erradicar las infecciones mediante diferentes sistemas de lucha y prevención. Esta idea permanente en el hombre desde la más remota antigüedad se sustantiviza y toma cuerpo a mediados del siglo XIX, cuando Henle, maestro de Koch, elabora la teoría germinal, microbiana o infecciosa de la enfermedad, teoría que se afianzó con los estudios del propio Henle con hongos dermatofitos productores de las tiñas, de Bassi quien detecta que una enfermedad de los gusanos de seda era producida por un hongo, de Rayer y Devaine e independientemente por Pollender, que relatan la observación de estructuras bacilares en la sangre de ovejas infectadas de carbunco, proporcionando la evidencia del origen microbiano de la misma, de Pasteur que descubre que la pebrina del gusano de seda es producida por un protozoo, prueba también la falsedad de la «generación espontánea» y tomando el carbunco como enfermedad modelo, criterio que adopta también Koch y toda una pléyade de

investigadores, discípulos de las dos luminarias de la Medicina y Biología Aplicada del siglo XIX, reafirman con contundencia la nueva doctrina atisbada por Henle.

Conocida y bien asimilada la causa microbiana de la infección, la aspiración humana de eliminar las infecciones se intensifica gradualmente en la segunda mitad del siglo XIX y principios del XX, pero tenemos que confesar que ha sido ineficaz en sus resultados. Hemos erradicado la viruela ya en los años 80 del pasado siglo, si bien el proceso no se ha culminado por falta de acuerdo para destruir las estirpes del virus variólico que permanecen en laboratorios de EE.UU y de Rusia y no parece fácil que vayan a destruirse las cepas variólicas por el temor que nace de la posibilidad de que, alguna de ellas, haya llegado a manos de un grupo terrorista, lo que no sería difícil ante el descontrol de armamento al constituirse nuevas repúblicas del Este desaparecer la Unión Soviética como nación única. Están también en vía de ser erradicadas la difteria y la poliomiélitis. Pero son estas enfermedades cuyo único hospedador y reservorio a la vez es el ser humano y en todo caso, en segundo plano, alguna de las especies de simios antropoides fácilmente controlables.

## ERRADICACIÓN

Nunca se podrá erradicar la rabia, la malaria, la leishmaniosis, las encefalitis por virus, las diarreas hemorrágicas víricas transmisibles por artrópodos entre las que figura la temible enfermedad de Ébola, sin alterar los ecosistemas de forma grave e irreversible y posiblemente ni aún así. Más cerca de lo real, de lo que se puede hacer está la contención y control de los procesos infectocontagiosos mediante el mejor conocimiento de los ciclos de infección, y de contagio, en los que hay que contar con el papel del protagonista desempeñado por el reservorio y en torno a este término va a girar, en adelante, nuestra intervención, en cuyo título figura el término «reservorio» en un primer plano.

## EL RESERVORIO

El término reservorio aplicado a un agente infeccioso se ha venido a insertar como pieza principal en la cadena que conforma el

ciclo de contagio, siendo por su papel primordial el objetivo a controlar.

A nuestro juicio, la función del reservorio en la aparición de brotes epidémicos tiene más importancia desde el punto de vista epidemiológico que el tipo de agente patógeno causal, sea virus, bacteria, hongo microscópico, o protozoo.

El término ha ganado una amplia aceptación en el área de la Biología y de la Patología Infecciosa y se refiere a vertebrados silvestres (roedores, carnívoros, aves acuáticas), artrópodos (insectos, garrapatas, principalmente). Los reservorios por su predominante naturaleza silvestre escapan con frecuencia al control humano que cuenta además, con la limitación de respetar el equilibrio ecológico, tan dependiente de la fauna salvaje.

A este tipo de reservorio biológicamente activo con un destacado papel tanto en la difusión de enfermedades como en la aparición de nuevos brotes infecciosos, se le da el nombre de «reservorio primordial» a fin de diferenciarlo claramente de cualquier otro tipo de vector o portador de virus.

Algunos ejemplos de actualidad nos ayudarán a dar la exacta dimensión del problema epidemiológico que representa la aparición de un brote infeccioso y su difusión y contagio.

## SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO (SARS)

El Síndrome Respiratorio Agudo y Grave (SARS, acrónimo en inglés) tuvo su origen en China en Noviembre de 2002 y se extendió para convertirse en una amenaza mundial en la primavera de 2003.

A los quince días de declarada la epidemia aparecen focos en Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá, declarándose una alerta general, a nivel mundial, por la OMS.

La lucha contra el SARS representa un brillante ejemplo del éxito obtenido en sólo cuatro meses, para controlar una epidemia bien conocida hoy en día, pero no cuando fue denunciada. La enfermedad es producida por un Coronavirus. Hoy se tiene la seguridad de que el reservorio principal, primigenio o primordial es un vivérrido, concretamente la civeta (*Viverra civetta*) pudiendo infectar a otros animales indígenas y también a las aves, cerdos, gatos, hurones y macacos, aunque ninguno de estos animales parece actuar de reservorio natural.

La epidemia de SARS está contenida según la OMS, aunque no definitivamente erradicada. A ello contribuye, sin duda la localización del reservorio.

## RABIA O HIDROFOBIA

Una enfermedad de imposible erradicación debido al complicado papel que los reservorios de virus juegan en la epidemiología de la enfermedad es la temida Rabia. A lo largo de la Historia Natural de la enfermedad son innumerables las especies de animales vertebrados incriminados en la aparición de brotes infectocontagiosos de Rabia, tanto en la fauna salvaje como en los animales de renta y de compañía.

La posibilidad de cambiar de reservorio en el curso de una epidemia o epizootia ha sido y es un hecho real a través del tiempo y del espacio geográfico. Curiosamente estos cambios se producen un tanto al azar y con independencia de la sensibilidad de la especie animal al virus rábico, tan distinta en el zorro (*Vulpes vulpes*), murciélago insectívoro (*Eptesicus serotinus* y otros), murciélago hematófago (*Desmodes rotundus*), mapache (*Procion lotor*) y mofeta (*Mephitis mephitis*), que son las especies de reservorio más frecuentes y significativas hoy en día, en las diversas áreas geográficas terrestres, y que soportan una determinada presión de cambio hacia otra especie de vertebrado que, generalmente silvestre, que comparta el mismo espacio ecológico.

Este hecho es de una gran trascendencia en la epidemiología y contagio de la rabia a largo plazo y merece un análisis a partir del zorro. Este animal es víctima, hospedador y reservorio del virus rábico, en mayor grado que ninguna otra especie, debido a unas características especiales como son su ubicuidad en la zona paleártica, su capacidad de adaptación a los más variados ambientes, incluso a los poblados por humanos, y para cruzar barreras naturales (ríos, montañas, carreteras), su naturaleza prolífica, fisiología de reproducción y longevidad. Estos factores permiten mantener el número adecuado de vectores y reservorio de virus. Especialmente peligrosos son los que logran superar la enfermedad y quedan como portadores de virus, pudiendo excretar virus rábico intermitentemente en la saliva durante un año, aproximadamente. Este hecho apoyado por los estudios llevados a efecto en el Centro para Control de

Enfermedades Infecciosas en Georgia, EE.UU, pone límites a la vieja idea de enfermedad fatal atribuida a la rabia y viene a rehabilitar una opinión de Pasteur quien, ya en 1882 señaló que los perros podían recuperarse de la enfermedad. De hecho en ningún brote epidémico de rabia silvestre se observa una gran letalidad para los reservorios, y en ocasiones son simples portadores del virus. Esto se ha observado especialmente en murciélagos.

## ACTUALIDAD PERMANENTE DE LA RABIA

El 26 de Agosto de 2004, el Instituto Pasteur de París confirmó que una cachorrita de unos seis meses, introducida ilegalmente en Francia procedente del Norte de África, en donde la rabia canina es endémica, había muerto de rabia. Francia declaró la alerta y las autoridades sanitarias han practicado la vacunación post-exposición en seis personas mordidas y en otras diez y nueve con diversos grados de exposición. La Comisión Europea amplió la alerta a los países de la UE tratando de localizar a ocho personas que posiblemente estuvieron en contacto con la perrita rabiosa en el suroeste de Francia.

No deja de ser curioso que la epidemia de rabia vulpina que ha permanecido en el país por más de treinta años no haya puesto en peligro a la Salud Humana, debido a una excelente política sanitaria, y se declare la alerta por motivo de un perro introducido en el país de forma clandestina.

Lo mismo ocurrió en España en la última epidemia de rabia en 1975 en Málaga que afectó a varios centenares de animales de compañía y silvestres y ocasionó una baja humana. El perro, portador de la enfermedad y origen del brote, procedía también de Marruecos, como en el caso francés.

En España no existen casos de rabia desde 1975, excepto rabia canina endémica en Ceuta y Melilla. El peligro, como en tantas ocasiones, proviene del Sur y aunque sea remoto conviene no olvidarlo.

Por lo que se refiere a España la rabia transmitida por quirópteros cobró gran actualidad al final de los años 80 al comunicarse casos positivos en murciélagos que mordieron a niños, uno de ellos en la playa del Saler, a diez kilómetros de Valencia (19 de Agosto de 1987) y otro caso en Granada (21 de Septiembre de 1987), en

cuya ciudad se repitió el mismo hecho en Agosto de 1994. en todos estos casos el murciélago era de la especie *Eptesicus serotinus* y la variante antigénica del virus correspondía al genotipo Duvenhague IV, muy común en Europa, con casos de rabia humana por esta estirpe en Finlandia y Rusia, pero no en España, por el momento. Nuevos casos de rabia en quirópteros (*Eptesicus serotinus*) han tenido lugar en Granada (1994), Sevilla (1999) y Murcia (1999 y 2002).

## PESTE PORCINA AFRICANA

En la Peste Porcina Africana el reservorio importante es una garrapata del cerdo del género *Ornithodoros*, especies *O. erraticus* en España y *O. moubatta* en África. Esta garrapata llamada chinchorro del cerdo apenas mide unos milímetros, es fina y «esbelta» pero cuando chupa sangre puede multiplicar su volumen por veinte y no parece sino un artrópodo diferente. Puede enterrarse hasta una cierta profundidad, esconderse bajo la corteza de un árbol y vivir años sin alimentarse de nuevo.

La Peste Porcina Africana está felizmente erradicada de España. Podría visitarnos de nuevo porque mientras prevalezca la enfermedad en África es un riesgo cierto para la vecina España pero, a nuestro juicio, la posibilidad de un nuevo foco está más en las garrapatas del género *Ornithodoros* que en ninguna otra eventualidad, al menos por algún tiempo.

Existen otras muchas enfermedades en que el reservorio lo es todo en el ciclo infeccioso de la enfermedad, tales como la enfermedad de Lyme, la Peste Equina Africana, la Enfermedad de Ébola, y las Hantaviriosis, entre otras.

## ENFERMEDAD DE LYME

En la enfermedad de Lyme son reservorios ciertas clases de roedores como el ratón de pies blancos, y rumiantes salvajes como el ciervo de cola blanca, así como las garrapatas del género *Ixodes*, que parasitan a estas especies. El hospedador preferido para el estado de ninfa de las garrapatas del género *Ixodes* es el ratón, en tanto que en la fase adulta lo es el ciervo.

Complicado ciclo de la zoonosis por espiroquetas más frecuente en el hombre, bien conocida en España, Europa y los EE.UU.

## PESTE EQUINA AFRICANA

La Peste Equina aparece por segunda vez en España con nuevos brotes en 1988 y 1989. La epizootia se debió a la importación de seis cebras y dos asnos africanos procedentes de Namibia, vía Angola y Portugal, para la Reserva El Rincón (Aldea del Fresno), al sur de Madrid.

El agente transmisor de la enfermedad es un artrópodo de la clase Insectos, mosquito hematófago de hábitos nocturnos, perteneciente al género *Culicoides*, con más de veinte especies, pero en España la especie predominante es *Culicoides imicola*.

En 1988 y 1989 se presentaron nuevos brotes en Andalucía y siendo la misma estirpe vírica del agente infeccioso ¿dónde permaneció el virus en los más de diez meses que mediaron entre brotes? ¿en algún reservorio desconocido? ¿difundiéndose la enfermedad en forma de goteo sin que se sospechase o denunciase el proceso infeccioso? Una pregunta cuya respuesta nadie conoce.

El tema de reservorio desconocido se repite en muchas enfermedades, lo que impide romper el ciclo biológico de infección por el eslabón más fino y, en casos como en la enfermedad de Ébola, no se conoce todavía.

## LENGUA AZUL

Enfermedad vírica propia de los rumiantes, con mayor virulencia para el ganado ovino, seguido del vacuno y caprino. En 1956 se diagnosticó en España y Portugal, y fue erradicada mediante vacunación y rígidas medidas de control. Hacia el año 2000 se detectó de nuevo en España afectando al ganado vacuno de lidia. Como la Peste Equina Africana es producida por un orbivirus y como reservorio también actúan mosquitos del género *Culicoides*, especies *C. variipennis* y *C. imicola* junto a rumiantes silvestres.

## ENFERMEDAD DE ÉBOLA

Las cepas víricas de virus Ébola de Sudán (1976), Zaire (1976), Zaire (1995) y Gabón (1996), productoras de alta mortalidad, hasta el 80 por cien, son idénticas. ¿Cuál es el reservorio donde se ha mantenido el virus durante diez y nueve años? No se sabe a ciencia cierta a pesar de los exhaustivos estudios realizados en busca de virus o sus anticuerpos en roedores silvestres, en miles de artrópodos e insectos, incluso de plantas de la región afectada, sin resultado claro por el momento. Las sospechas sobre una especie de murciélago frugívoro africano no se ha confirmado hasta el momento.

## HANTAVIROSIS

En otras ocasiones ha existido mayor suerte, tal es el caso de la epidemia de fiebre hemorrágica aguda con síndrome renal en 1993 en el norte de Francia, región de Alsacia-Lorena. Era producida por un Bunyavirus (Familia *Bunyaviridae*) del género Hantavirus, estirpe Puumula. Se registraron 192 casos de enfermedad y los reservorios fueron los roedores silvestres campañol rosado (*Clethrionomys glareolus*), el ratón de campo de cuello amarillo (*Apodemus flavicollis*) y el ratón gris (*Apodemus sylvaticus*). Conocidos los reservorios, la onda epidémica fue neutralizada con rapidez.

## INFLUENZA AVIAR

Los virus influenza A son endémicos y causan infección y enfermedad en el hombre, caballo, cerdo y varias especies de aves. Ocasionalmente pueden infectar al visón y a varios mamíferos marinos, así como a carnívoros y ungulados rumiantes, pero ninguno de éstos son reservorios naturales del virus y no se tiene la evidencia de que actúen, ni siquiera como vectores, en la transmisión del virus influenza A, a las especies que experimentan influenza endémica (hombre, caballo, cerdo y aves).

El reservorio primitivo o primordial de todos los virus influenza A son las aves salvajes del Orden *Anseriformes* (patos, gansos, cisnes y ocas entre otras), y varias especies de aves acuáticas silves-

tres y migratorias del *Orden Charadriiformes* (gaviotas, chorlitos, avefrías, andarríos, gritones, agachadizas, alcaravanes, alcas, etc).

En estas aves se muestra la mayor diversidad de virus Influenza A, con combinaciones de 15 subtipos de homoaglutinina y 9 de neuraminidasa. Estas 256 combinaciones se han encontrado en las aves acuáticas. La infección en estas especies no se manifiesta o lo hace de forma subclínica e inaparente y han sido el origen de los genes de las estirpes de virus Influenza A, que han infectado a las aves domésticas y mamíferos sensibles, incluido el hombre. Ahí está la fuente de contagio y el temido peligro potencial de epidemia a nivel mundial para un virus nuevo frente al que no existe vacuna en estos momentos, ni puede existir mientras no aparezca un nuevo subtipo capaz de infectar por vía interhumana.

No debemos olvidar al cerdo, que puede ser un peligro en la cadena de contagio, sin que pueda ser considerado auténtico reservorio. El cerdo ha sido catalogado por los anglosajones como «mixing vessel» o una especie de coctelera debido a la posibilidad de coinfección por virus influenza de aves y mamíferos, con reordenación de segmentos de genes y desarrollo de estirpes híbridas capaces de infectar al hombre y a diferentes mamíferos.

En estos momentos la OMS se encuentra expectante, se fabrican antivirales y todo está a punto para preparar una vacuna frente a un nuevo subtipo apto para el contagio humano, y no cabe descartar la posibilidad de que parta del caballo o del cerdo o que no aparezca. La naturaleza siempre nos sorprende.

Se está estudiando la variación genética de los virus influenza A en las aves migratorias y así como la precisión de las rutas migratorias, tan variables que es difícil encontrar mapas semejantes. Lo que parece cierto es que el contagio es más difícil cuando las aves realizan vuelos largos con suficiente grasa como fuente de energía que en vuelos cortos para buscar alimentos en zonas húmedas para poder seguir viaje y en donde pueden contactar con la fauna silvestre y con aves domésticas o industriales.

## RESERVORIOS DE VIDA SALVAJE EN LA REGIÓN MEDITERRÁNEA Y EN EUROPA

Es evidente que España, la Península Ibérica, por su posición geográfica entre África y Europa viene actuando como un filtro o

barrera frente a las frecuentes enfermedades infecciosas que afectan tanto a la fauna silvestre y a los animales domésticos de renta y compañía, como a la población humana. Es así que la mayoría de los problemas sanitarios de carácter infeccioso con que cuentan las áreas de Sanidad Animal y de Salud Pública europeas provienen del Sur de la Región Mediterránea y de África.

El continente africano, por sus variadas condiciones climáticas, ecológicas y sociales, unido a la riqueza de ecosistemas que encierra y a su frondosa biodiversidad, ha sido siempre un auténtico biogenerador a todos los niveles. Diversos parásitos, protozoos, bacterias y virus encuentran con facilidad el nicho ecológico adecuado para su crecimiento y multiplicación, que puede estar en un reservorio o vector desconocido, animal vertebrado, invertebrado artrópodo o no, sin excluir al mundo vegetal.

Los países nórdicos con temperatura más baja, y una estructura social y económica de nivel superior, no son tan propicios a generar infecciones, y menos a difundirlas, aunque esta posibilidad no debe excluirse, y de ello hay ejemplos a lo largo de la historia sanitaria. En otras palabras, el contagio norte-sur es posible, pero menos frecuente que a la inversa, y de ello hay múltiples ejemplos tanto de enfermedades animales (Lengua azul, Peste Equina Africana, Leishmaniasis, Peste Porcina Africana, Rabia) como humanas (SIDA, Malaria, Tuberculosis, Leptospirosis, Toxoplasmosis).

Hace exactamente doce años, en Marzo de 1994, el Centro de Control de Zoonosis de la Organización Mundial de la Salud para el Área del Mediterráneo, situado en Atenas, publicó una clasificación de las zoonosis propias de la Región y de Europa en cuatro categorías o grupos de enfermedades en base al tipo de reservorio, importancia del proceso infeccioso y ciclo de transmisión, dejando en segundo plano al agente etiológico (Circular n° 33).

Estos grupos o categorías eran:

- Grupo A (Categoría 1<sup>a</sup>). Comprende las siguientes enfermedades:

Brucelosis, Salmonelosis, Tuberculosis, Rabia, Leptospirosis, Toxoplasmosis.

Estos procesos infecciosos de carácter grave son comunes a los animales salvajes y domésticos incluidas las aves y fácilmente transmisibles al hombre. Los reservorios están en la fauna silvestre de donde parte el ciclo de contagio.

- Grupo B (Categoría 2<sup>a</sup>). Se integran en él la enfermedad de Lyme, Tularemia, Fiebre Q, Fiebre del Valle del Rif, y Fiebres Hemorrágicas Víricas.  
Las enfermedades de esta categoría se transmiten por artrópodos (mosquitos y garrapatas) tanto a los animales como al hombre, quienes toman la sangre infectada de los reservorios silvestres, y de forma mecánica infectan a los vertebrados, cerrando así el ciclo de la infección.
- Grupo C (Categoría 3<sup>a</sup>). En este apartado se integran las enfermedades parasitarias típicas, tales como la Hidiatosis (por *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis*) y Triquinosis. Son enfermedades con un ciclo selvático y doméstico. El hombre es un hospedador accidental que puede contraer la infección de ambos ciclos.
- Grupo D (Categoría 4<sup>a</sup>). Pertenecen a esta categoría la Leishmaniasis, Hepatitis (Chimpancé), Herpes (*Simius rhesus*) y Ébola/Marburgo.

Son enfermedades en las que la fauna animal juega el papel de reservorio, desde donde se transmiten a otros animales, incluidos los de compañía y al hombre, pero no a los animales de renta.

En cada grupo figuran, indiscriminadamente, enfermedades con diferentes agentes etiológicos, bacterias, virus, protozoos y parásitos.

Es claro que en todos estos procesos la base de la agrupación y clasificación se apoya en el Ciclo de Contagio, piedra angular de la Epidemiología Infecciosa, en donde prima la oportunidad de interrumpir ese Ciclo por el punto más débil.

Hace diez años que comenzamos a impartir un Curso de Doctorado con el título «Emergencia Infecciosa en el Área Mediterránea», considerado como de mérito y para el que seleccionamos aquellos temas de mayor interés actual en el momento y que varían de año en año. El curso es auspiciado conjuntamente por la Universidad Complutense, el Instituto de España y la Real Academia Nacional de Medicina. El curso sigue su marcha con éxito, demuestra nuestra convicción en el superior interés epidemiológico del ciclo de contagio infeccioso, frente al propio agente etiológico y quizá no sea ajena la propia formación veterinaria y el sentido de la Patología Infecciosa Comparada en esta predilección personal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo (2004) Avian influenza (H5N1). WHO Weekly Epidemiol. Rec. 79: 96-99.
- Ash, C., Roberts, L. (2006) Influenza: the state of our ignorance. *Science* 312: 379.
- Baer, G..M. (1991) The natural history of rabies. CRC Press.
- García, M., Suárez, D.L., Crawford, J.M. (1997) Evolution of H5 subtype avian influenza A viruses in North America. *Virus Res.* 51: 115-124.
- Heymann, D.L., Rodier, G. (2004) Global surveillance, National surveillance and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 10: 173-178.
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2006) *Microbiología clínica*. Edit. Elsevier. Madrid.
- Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldeström, J., Osterhaus, A., Fouchier, R. (2006) Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 312: 384-388.
- Peiris, V.S., Yu, W.C., Cheung, C.Y., Ng, W.F., Nichols, J.M. (2004) Reemergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 31: 617-619.
- Pérez Breña, P., Casas, I. (2004) Infecciones producidas por los virus de la gripe aviar A (H5N1) en las poblaciones de aves en el sudeste asiático y en la especie humana. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 22:412-418.
- Prescott, L.M., Harley, J.P., Klein, D.A. (2006) *Microbiología 4ª Ed.* McGraw Hill. Madrid.
- Rodríguez Torres, A., Castrodeza, J., Ortiz de Lejarazu, R (1998) *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Ed. Masson, Barcelona.
- Suárez Fernández (1992) La epidemiología de la rabia como tema de actualidad. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 103: 223-251.
- Suárez Fernández, G. (1997) *Patógenos emergentes y zoonosis. Curso sobre zoonosis*. Universidad de León. Secretariado de Publicaciones.
- Suárez Fernández, G. (1998) *Medicina preventiva frente a emergencia infecciosa*. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. 115: 571-579.
- Suárez Fernández, G. (1998) Los animales como reservorios de las enfermedades transmisibles al hombre. *Anales de la Real Academia de Doctores*. 2: 217-230.
- Suárez Fernández, G. (2000) Los factores ecológicos en la infección y contagio. *Anales de la Real Academia de Doctores*. 4: 127-135.
- Suárez Fernández, G. (2000) Presente y futuro de la patología infecciosa. *Anales de la Real Academia de Medicina*. 44: 3-20.
- Suárez Fernández, G. (2000) *Emergencia infecciosa. ¿Cuánto de realidad y de especulación?* Real Academia de Ciencias Veterinarias. Madrid.
- Suárez Fernández, G. (2004) *Influenza aviar y enfermedad de Newcastle. Mesa Redonda sobre la «gripe del pollo» como amenaza para la Salud Pública*. Real Academia de Ciencias Veterinarias y Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense.

- Suárez Fernández, G. (2005) Natural history of Avian Influenza or Chicken Flu. Present and Future Health Analysis. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 122: 215-232.
- Suárez Fernández, G. (2005) España y su misión como defensa en Europa de las infecciones que vienen del Sur. *El Estado de España*. Ed. Real Academia de Doctores. San Bernardo, 49. 28015 Madrid.
- Suárez, D.L., García, M., Latimer, J. (1999) Phylogenetic analysis of H7 avian influenza viruses isolated from the live bird markets of the Northeast United States. *J. Virol.* 71: 3567-3573.
- Swayne, D.E., King, D.J. (2003) Avian influenza and Newcastle disease. *Veterinary Medicine today: zoonosis update. JAVMA* 22: 1534-1540.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Quiero felicitar al Prof. Suárez, son muchas las infecciones a nivel animal y humano que tienen como especial cometido los trabajos de muchas Academias y centros científicos. Magnífica su proyección sobre epidemiología y cuestiones de la gripe aviar. Sigue teniendo grandes problemas e incógnitas como en general muchas enfermedades infecciosas, vírales. Toda la lucha en ese campo es poco para lo que se requiere y se necesita.



XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 10 DE OCTUBRE DE 2006

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

**PET-TAC: UNA NUEVA LUZ EN EL TÚNEL  
DEL DIAGNÓSTICO**

***CT-PET: A NEW LIGHT  
IN THE DIAGNOSTIC TUNNEL***

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

Académico de Número

**CIRUGÍA DEL NÓDULO DE TIROIDES.  
TRATAMIENTO ACTUAL**

***SURGERY OF THE THYROID NODULE  
CURRENT TREATMENT***

Por el Ilmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES GÓMEZ

Académico Correspondiente



# **PET-TAC: UNA NUEVA LUZ EN EL TÚNEL DEL DIAGNÓSTICO**

## ***CT-PET: A NEW LIGHT IN THE DIAGNOSTIC TUNNEL***

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

Académico de Número

### **Resumen**

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha alcanzado un importante papel en oncología. Tras su introducción en 1995 se ha alcanzado en España un número de más de 40 equipos. En los 3 últimos años han aparecido los nuevos equipos híbridos PET-TAC que aúnan la información anatómica y funcional de ambas técnicas. La adición de TAC permite: reducir la duración de la exploración PET, mejorar la calidad de las imágenes, mejorar su rendimiento diagnóstico e incrementar sus indicaciones. Los nuevos equipos instalados son todos PET-TAC, que muy pronto superarán en número en nuestro país a los previos equipos PET.

### **Abstract**

Positron Emission Tomography (PET) has got an important role in oncology. Since its introduction in 1995, more than 40 PETs have been installed in Spain. New hybrid CT-PET equipment that have appeared in the last three years have the anatomical and functional information of both techniques. The addition of CT makes it possible to reduce the duration of the PET study, to ameliorate the image quality, to ameliorate its diagnostic performance and to increase its indications. The new equipment being installed are all CT-PET and they will soon be more numerous than the previous PETs.

El 24 de Octubre de 1995 leímos el Discurso de Ingreso en esta Real Academia, titulado "La Tomografía por emisión de positrones en Oncología". En este Discurso avanzábamos las principales indicaciones que se vislumbraban en el horizonte bibliográfico. En ese mismo año inauguramos el primer Centro español de esta tecnología de diagnóstico por imagen. A fecha de hoy se pueden contar hasta mas de 40 equipos de PET en nuestro país y se prevee que el incremento en el número de equipos va a continuar. El camino ha sido arduo, pues no resulta fácil introducir en el mundo sanitario nuevas técnicas de alto precio, especialmente en épocas de control del gasto. Sin embargo la PET se ha ido asentando en Oncología por su gran capacidad diagnóstica, por su elevado impacto en el manejo de los pacientes y por ser superior el ahorro que genera que el gasto que supone.

El Real Decreto 1030/2006 de 15 de Septiembre (B.O.E. de 16 de Septiembre), por el que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, en el párrafo 5.2.5 del Anexo reconoce la inclusión en esta cartera de servicios de: "*Medicina nuclear diagnóstica y terapéutica, incluida la tomografía por emisión de positrones (PET), y combinada con el TC (PET-TC), en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco*". Este reconocimiento supone la aprobación de la técnica en la mayoría de situaciones oncológicas, tal como figuran en las fichas técnicas de los diversos fabricantes europeos de FDG, el principal radiofármaco utilizado.

Pero mientras se discutía la utilidad de la PET, los avances en instrumentación ya estaban generando un nuevo dilema, al introducir los equipos híbridos PET-TAC. Parece clara la superioridad de los equipos híbridos PET-TAC respecto a los equipos de PET<sup>1-6</sup>, hasta el punto de que ya no se fabrican y venden estos últimos. La combinación de datos morfológicos y metabólicos tiene un efecto no sólo aditivo sino sinérgico.

La fusión de imágenes no es un hecho novedoso en Medicina Nuclear. Las primitivas gammagrafías hepáticas y tiroideas obtenidas con gammágrafos se fusionaban con radiografías hace mas de 30 años. En los últimos años se ha venido realizando fusión de imágenes entre equipos separados de PET y TAC mediante programas informáticos. Este tipo de fusión ya permitía, al sumar la información morfológica y metabólica de ambas, mejorar la localiza-

ción anatómica de las alteraciones de la PET, aunar la mejor resolución espacial de la TAC con la mejor resolución de contraste de la PET, así como transferir información (áreas de interés, datos físicos, etc.), de una a la otra modalidad. Sin embargo si las imágenes a fundir provienen de una PET y una TAC situadas en un mismo equipo el posicionamiento del paciente en ambas pruebas es idéntico, hay menos artefactos de movimiento, no se precisan puntos de referencia, la fusión es mas rápida, automática y precisa y sin problemas de compatibilidad de los programas. Además el tiempo de adquisición es mas corto, ambos estudios se realizan en una única sesión, la corrección de atenuación es mas exacta con una menor variación interobservador. La TAC detecta alteraciones no vistas en la PET, como pequeñas metástasis pulmonares diseminadas, calcificaciones o derrames pleurales. Todo ello tiene como consecuencia una mejor calidad de las imágenes, con mejor localización y clasificación de las lesiones<sup>6</sup> y por tanto un mejor rendimiento diagnóstico<sup>7</sup>. Al localizar mejor las lesiones se consigue optimizar la estadificación. La mejora en el rendimiento diagnóstico<sup>8,9</sup> se traduce en una reducción de los casos falsos positivos y falsos negativos así como en los diagnósticos no concluyentes. Las imágenes PET-TAC son mas fácilmente entendibles por médicos no especializados en Medicina Nuclear por su componente anatómico. Finalmente la PET-TAC ofrece nuevas indicaciones no accesibles a la PET, como su utilización en la planificación de radioterapia<sup>10</sup>, el guiado de biopsias o la detección de inflamación y arterioesclerosis. El mayor precio de PET-TAC respecto a PET se compensa ampliamente con el mayor flujo de pacientes de la primera.

Las modalidades de imagen molecular y de imagen anatómica que se aúnan en PET-TAC son complementarias y la síntesis intelectual de los hallazgos de las dos modalidades es relevante<sup>11</sup>. La componente TAC del sistema PET-TAC puede utilizarse según una amplia variedad de protocolos, con y/o sin contraste y con diferentes características del haz de rayos X. No existe acuerdo sobre cuales son las mejores condiciones en la utilización de la TAC. En nuestro país hasta hace poco tiempo esta discusión era irrelevante puesto que para que un estudio PET fuese autorizado por el Sistema Nacional de Salud se exigía la realización previa de un estudio TAC en las mejores condiciones diagnósticas y por tanto con contraste. La segunda TAC, realizada simultáneamente a la PET, solamente aportaba en estas condiciones una parte de la información

que era capaz de suministrar, como la localización anatómica y los datos para la corrección de atenuación. A partir de la inclusión de la PET y PET-TAC en la cartera de servicios del Sistema Nacional de la Salud ya no es exigible el prerequisite de la realización de una TAC, por lo que puede plantear la realización en todos o algunos de los pacientes de PET-TAC en una sola sesión y con la TAC en las mejores condiciones diagnósticas: con contraste oral e intravenoso y altas dosis de rayos X. Esta nueva situación obliga a los especialistas en PET a formarse también en TAC y además se puede considerar recomendable contar con la colaboración puntual de especialistas en radiodiagnóstico con competencia en TAC.

El contraste radiológico permite establecer las relaciones entre lesiones y estructuras vasculares, información muy importante para el cirujano al operar cánceres broncopulmonares centrales o tumores hepáticos y abdominales. Pero este uso de contraste requiere la implementación de los oportunos protocolos<sup>12-14</sup>. También se han hecho protocolos para reducir los artefactos inducidos por la respiración<sup>15-18</sup> ya que las imágenes de TAC se obtienen en un corto espacio de tiempo (segundos), espacio que puede coincidir con cualquier fase de la respiración, mientras la larga duración (minutos) de la adquisición de las imágenes PET hace que estas correspondan mas bien a una posición respiratoria intermedia. Sin embargo también hay que considerar el incremento de la dosis absorbida de radiaciones que supone para los pacientes la aplicación de estos protocolos<sup>19-21</sup>, especialmente en pacientes pediátricos<sup>22,23</sup>.

Desde su introducción hace una década<sup>24-25</sup> la técnica combinada PET-TAC ha experimentado una rápida evolución<sup>26</sup> y se ha convertido en absolutamente imprescindible en el manejo clínico de los pacientes con cáncer. En Diciembre del año 2000 fue elegida como el mejor invento médico del año por *TIME Magazine*<sup>27</sup>. En la actualidad hay mas de 1000 equipos en todo el mundo, 23 de ellos en España, lo que supone el crecimiento mas rápido conocido en el mundo de la imagen médica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1419-1437.

2. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:325-329.
3. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-533.
4. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
5. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-1209.
6. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002;225:575-581.
7. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1456-1461.
8. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of Unexpected Additional Primary Malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752-757.
9. Sachelarie I, Kerr K, Ghesani M, Blum RH. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Oncology* 2005;19:481-496
10. Ciernik EF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:853-863.
11. von Schulthes GK. Maximising the benefit of integrated PET/CT: the road ahead. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1462-1463.
12. Beyer T, Antoch G, Bockisch A, Stattaus J. Optimized intravenous contrast administration for diagnostic whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46:429-435.
13. Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T, Eschmann SM, Bares R, Claussen CD, Pfannenberga AC. Optimized Contrast-Enhanced CT Protocols for Diagnostic Whole-Body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: Technical Aspects of Single-Phase Versus Multiphase CT Imaging. *J Nucl Med* 2006;47:470-476.
14. Yau YY, Chan WS, Tam YM, et al. Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error? *J Nucl Med* 2005;46:283-291.
15. de Juan R, Seifert B, Berthold T, von Schulthess GK, Goerres GW. Clinical evaluation of a breathing protocol for PET/CT. *Eur Radiol* 2004 ; 14:1118-1123.
16. Cohade C, Osman M, Marshall LN, Wahl RN. PET-CT: accuracy of PET and CT spatial resolution of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:721-726.

17. Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von Schulthness GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:351-360.
18. Goerres GW, Burger C, Schwitter MR, Heidelberg TN, Seifert B, von Schulthness GK. PET/CT of the abdomen optimizing the patient breathing pattern. *Eur Radiol* 2003;13:734-739.
19. Brix G, Lechel U, Glatting G, et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual modality <sup>18</sup>F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 2005;46:608-613.
20. Plak T, Rhea JT, Noveline RA. Radiation dose is reduced with a single-pass whole-body multi-detector row CT trauma protocol compared with a conventional segmented method: initial experience. *Radiology* 2003;229:902-905.
21. Hamberg LM, Rhea JT, Hunter GJ, Thrall JH. Multi-detector row CT: radiation dose characteristics. *Radiology* 2003;226:762-772.
22. Franzius C, Juergens KU. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? *For. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:960-965.
23. Hahn K, Pfluger T. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? *Against. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:966-968. Kinahan P, et al. The SMART scanner, a combined PET/CT tomography for clinical oncology. *Radiology* 1998;209(P):169-170.
24. Townsend DW, Beyer T,
25. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy with function: the path to the true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968-1974.
26. Beyer T, Townsend DW. Putting "clear" into nuclear medicine: a decade of PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:857-861.
27. Jaroff LA. A winning combination. *TIME Magazine* 2000;156:72-74.

## INTERVENCIONES

### Prof. García-Sancho

Quiero felicitar al Prof. Carreras por esta excelente presentación que nos ha puesto al día del estado actual de la PET-TAC. Con esa belleza de imágenes y demostrando de un modo absolutamente práctico su interés en los diferentes estudios de estadificación. Quiero hacerle un par de precisiones terminológicas. Me ha encantado oírle decir estadificación, desterrando de una vez por todas la palabra estadiaje que con tanta frecuencia se ve en los textos médicos. Me ha gustado menos oírle hablar de estadíos de la enfermedad; no se dice estadíos, sino estadios. También me ha encantado escucharle la PET y la TAC; ambas palabras, tanto la tomografía por emisión de positrones así como la tomografía asial computarizada, son palabras femeninas, y como tal han de utilizarse.

## **Prof. Eduardo Díaz-Rubio García**

Quisiera felicitar al Prof. Carreras por la magnífica exposición que nos ha hecho y fundamentalmente por el trabajo de los últimos diez años para introducir la tecnología PET y posteriormente PET-TAC. Realmente en el campo de la oncología hemos podido colaborar personalmente con él desde un principio con proyectos de investigación y en la clínica del día a día porque hay muchas indicaciones que están aprobadas desde hace bastante tiempo. Para nosotros son de suma utilidad en el campo del diagnóstico, en el campo del diagnóstico de extensión, para hacer un seguimiento y la monitorización de la respuesta. Entiendo que en el futuro cada vez va a ser absolutamente más imperativo porque nosotros estamos trabajando en oncología en el momento actual con nuevas dianas moleculares, con nuevos fármacos basados en mecanismos de inhibiciones de señales, tanto de la prohibición como de la angiogénesis; esto hace que la valoración de la respuesta con los métodos clásicos como puede ser la ecografía, el TAC o la resonancia nuclear magnética realmente son insuficientes, y estamos viendo casos en muchos pacientes en donde esperamos obtener una respuesta porque el paciente ha mejorado notablemente con el tratamiento que le estamos haciendo o frustración cuando vemos en el TAC que realmente parece que no ha habido una respuesta.

Sin embargo, si hacemos un PET-TAC, observamos que realmente esas células han dejado de consumir la glucosa en la cantidad que lo hacían anteriormente y vemos con sorpresa que el paciente está en respuesta. Incluso cuando algunos de estos pacientes van a cirugía se observa que esos tumores no contienen prácticamente células tumorales, sino que contienen hemorragias, necrosis... porque el mecanismo de acción es absolutamente diferente.

Mi preocupación es que, una vez liberalizado el uso tutelado con el Decreto del Ministerio de Sanidad, podamos atender la demanda que se nos va a presentar en los próximos años, porque nosotros los oncólogos vamos a querer para cada paciente una PET-TAC. En cualquier caso, yo creo que la oferta que podéis hacer en el momento actual es claramente insuficiente y esto me preocupa enormemente, si no se acompaña de una dotación por parte de las Comunidades Autónomas, y si en cada uno de los hospitales no tenemos un PET-TAC va a ser difícil que podamos asumirlo.

Me gustaría conocer en ese sentido cual es su opinión y cuáles son las predicciones que teóricamente deberían hacerse para los próximos años.

### **Prof. Moya Pueyo**

Me uno a la felicitación de los dos Académicos que me han precedido y me alegra mucho haber estado aquí escuchando la conferencia del Prof. Carreras; hemos visto los grandes avances que se han experimentado en los últimos años en estas técnicas diagnósticas y terapéuticas tan importantes. Ha sido reconocido por el propio Gobierno que ha promulgado recientemente un Decreto en donde se ha modificado el catálogo de prestaciones sanitarias de 1996 por la cartera de prestaciones sanitarias. Ha experimentado una grandísima modificación y va a generar una serie de problemas en el sentido de que los 60 u 80 centros de esta naturaleza van a ser insuficientes teniendo en cuenta la oferta que ha sido aceptada en esa cartera de prestaciones.

Querría saber dentro de otro campo de aplicaciones que tienen estas técnicas, como es el diagnóstico en el campo de las enfermedades mentales que están en una fase de diagnóstico retrasadas en relación con éstas en el campo de las enfermedades con base somática de un modo claro y evidente, de tal manera que se ha podido ver cómo todavía en el campo psiquiátrico nos tenemos que valer de una serie de manuales diagnósticos y que suponen un elevado grado de subjetividad a la hora del diagnóstico, y se necesitaría progresar en este campo.

Recuerdo que el Prof. Carreras ha expuesto aquí en otra ocasión algunas de las alteraciones en el campo de las enfermedades esquizofrénicas, de tal manera que existían bases morfológicas y se creía que con el perfeccionamiento de estos procedimientos se podrían dar pasos de interés en el campo de la patología psiquiátrica.

### **Prof. Moreno González**

En primer lugar, unirne a las felicitaciones de los Académicos que han intervenido porque creo que es un privilegio para todos nosotros escuchar al líder de la PET, porque es el primero que ha

traído las experiencias a este país de un procedimiento que ha revolucionado el diagnóstico, seguimiento, evolución y tratamiento de las enfermedades oncológicas.

El devenir de los hechos de todos los procedimientos diagnósticos, hay veces que llegamos a tener tantas posibilidades que llegamos a confundirnos, porque la PET, en cierto sentido, para los tratamientos quirúrgicos siempre tiene un hueco, una especie de agujero negro. Parte de la angiogénesis es determinante en el cáncer y también para la cicatrización de las heridas. La TAC no se ha demostrado en la actualidad como el método mejor para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades; en la actualidad, parece que la carrera está en la resonancia nuclear magnética.

En estos momentos, cuando la difusión y puesta a punto del scanner por resonancia nuclear magnética del scanner total, ¿Por qué no asociarla a la PET? ¿Por qué son incompatibles? Desde el punto de vista del cirujano que conoce la anatomía, nos parece que desde el punto de vista morfológico es mucho mejor contar con el esqueleto completo en cortes sagitales, en cortes transversales y en cortes frontales, cosa que evidentemente no nos la TAC ni la angio-tac; el problema es que se le escapan a la PET-TAC los miembros, nos da muchas imágenes pero los miembros superiores e inferiores no se ven bien en el scanner; la columna vertebral no se ve representada mas que en cortes transversales en la TAC. La ventaja de la resonancia magnética en el scanner de cuerpo total es que es inocua, la desventaja de la TAC es que no lo es. La ventaja de la PET es que es inocua pero es un radiofármaco. ¿El futuro nos va a traer la posibilidad de asociar un procedimiento tan importante como la PET pero asociada a un procedimiento realmente imbatible en estos momentos cómo la resonancia nuclear de cuerpo completo?



# **CIRUGÍA DEL NÓDULO DE TIROIDES. TRATAMIENTO ACTUAL**

## ***SURGERY OF THE THYROID NODULE CURRENT TREATMENT***

Por el Ilmo. Sr. D. SANTIAGO TAMAMES GÓMEZ

Académico Correspondiente

### **Resumen**

El concepto de «nódulo tiroideo» es la presencia en la glándula de una neoformación con un diámetro suficiente para que sea palpable. Desde un punto de vista clínico, el problema fundamental estriba en establecer un diagnóstico diferencial con el cáncer de tiroides. Aparece en el 50% de los casos, con un 85-90% de benignidad. La prevalencia del cáncer oscila entre 10-15%. Se destacan las pruebas diagnósticas, así como los diferentes accesos y tratamientos quirúrgicos. La morbilidad que se relaciona es una de las mayores preocupaciones del cirujano, con una mortalidad inexistente. Por último, se expone la experiencia del autor.

### **Abstract**

The concept of «thyroid nodule» is the presence in the gland of a neoformation with an enough diameter in order to be palpable. From a clinical point of view, the problem relies in establishing its differential diagnosis with the cancer which prevails between the 10-15% of the cases. We emphasize the diagnostical tests, the different accesses and the surgical treatments with a morbidity that focus the attention of the surgeon. Finally, the author will present its experience.

El concepto clínico de «nódulo tiroideo» consiste en la presencia en la glándula de una neoformación nodular con un diámetro suficiente para que sea palpable. Desde un punto de vista clínico, el problema fundamental estriba en establecer un diagnóstico diferencial con el cáncer de tiroides.

El nódulo tiroideo lo padece aproximadamente el 4% de la población y es una de las causas más frecuentes de consulta al cirujano. Habitualmente lo presentan 1 de cada 12-15 mujeres y 1 de cada 40-50 varones, con una proporción de 8:1 en patología benigna y 2:1 en neoplásica. Suele aparecer entre los 30 y 50 años de edad, aumentado con la edad.



Es interesante destacar que en estudios ecográficos seriados hasta un 30% de los sujetos presentaban un nódulo tiroideo.

La patología nodular única aparece en el 50% de los casos, con un porcentaje de benignidad que alcanza un 85-90%. La prevalencia del cáncer oscila entre 10-15%, con una variación entre el 3-29% según las distintas series.

En el proceso diagnóstico del nódulo tiroideo, son importantes los antecedentes familiares tanto por historia de ca. medular o capilar, los personales con una irradiación cervical o torácica duran-

te la infancia, el sexo y la edad (aumento de incidencia en edades extremas), a la velocidad de crecimiento, al número de nódulos palpables, consistencia, fijación y a la aparición de adenopatías cervicales que juegan un papel determinante a la hora de establecer un criterio clínico y terapéutico.

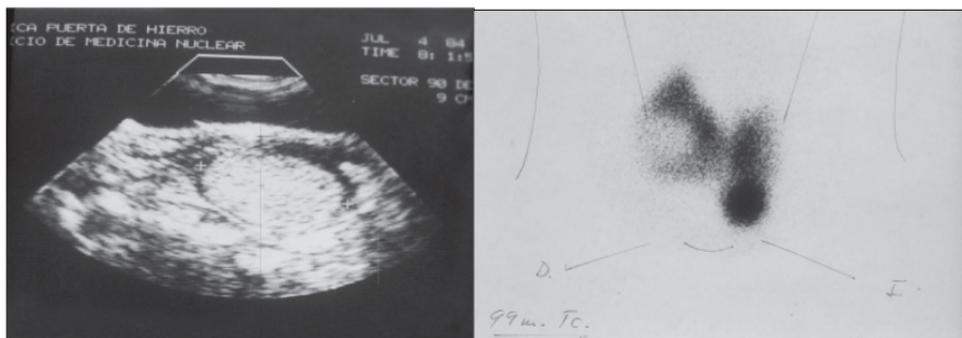
Los datos de laboratorio, en concreto los anticuerpos anti-TG y anti-microsomales, junto con la determinación de la calcitonina y del CEA, también son factores añadidos a tener en cuenta.

Sin embargo, en la actualidad la prueba de elección para valorar la naturaleza de un nódulo tiroideo único es la P.A.A.F. Se la puede considerar como un método seguro, barato y efectivo. Presenta una sensibilidad del 85% y una especificidad del 70-99%, con limitaciones en lo que al ca. folicular y ca. de células de Hürthle se refiere.

Como cualquier técnica tiene sus ventajas e inconvenientes, siendo estos últimos los que tienden a ponerla en tela de juicio.

Lo más importante es contar con un citólogo experto, pero aún así aparecerán falsos negativos, habrá toma de muestras insuficientes y de lesiones tiroideas no geográficamente homogéneas con zonas benignas contiguas a nódulos neoplásicos. De ahí, de que el porcentaje de extensiones citológicas no diagnósticas oscile entre el 5-15%.

El papel de la ecografía en el nódulo tiroideo es doble, por un lado sirve de apoyo en la realización de la P.A.A.F. y, por el otro nos determina el volumen de la glándula, el número y tamaño de los nódulos (identifica nódulos sólidos de 2 mm. y quísticos de 1 mm.), su consistencia e inclusive la presencia de adenopatía cervicales.



En la actualidad, la gammagrafía tiroidea, prueba de referencia hace dos décadas, se encuentra en declive, dado el gran protagonis-

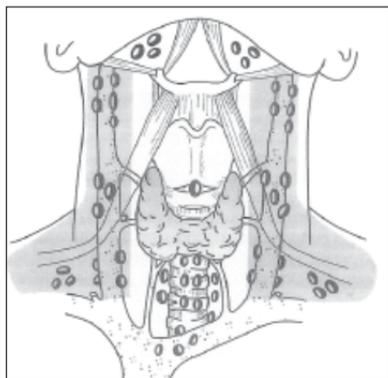
mo que han adquirido tanto las pruebas de función tiroidea, la determinación de Ac. anti-tiroideos, la P.A.A.F., la ayuda del TAC y las innovadoras como la RMN y el PET-TAC.

A la vista de todo lo expuesto, surge la pregunta de cuando intervenir a un paciente con un nódulo tiroideo. Serán tributarios de cirugía los nódulos que presentan una citología sospechosa o diagnóstica de carcinoma, los que presentan un patrón folicular siendo sugerente de neoplasia (adenoma o ca.), los oxifílicos con una citología compatible con tumor de células de Hürthle, los quistes punccionados y recidivados, aquellos bocios coloides que aumentan rápidamente de tamaño y los que provoquen síntomas compresivos, a pesar de su benignidad.

Merece la pena el detenerse a valorar la utilidad de la biopsia intraoperatoria, que antes de la P.A.A.F. era una práctica rutinaria. El aumento de fiabilidad de ésta última ha hecho que pierda vigencia, aunque la emplearemos de forma selectiva, con el fin de intentar establecer un diagnóstico mas preciso y completar el tratamiento en un solo acto quirúrgico, conociendo que en la proliferación folicular existen serias dificultades para distinguir entre un adenoma y un ca. folicular.

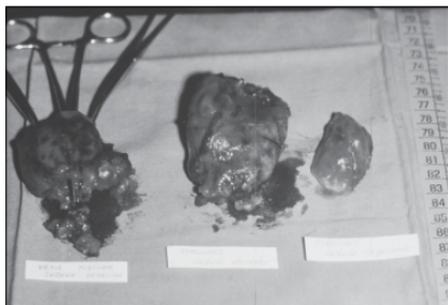
La táctica quirúrgica en el ca. diferenciado será la tiroidectomía total por técnica convencional, sin olvidarnos de la cervicoscopia que presenta grandes posibilidades tanto en el abordaje de la glándula tiroidea como de los ganglios cervicales, con prometedores resultados en cuanto a la técnica, a los resultados y a la disminución de las complicaciones.

Si bien hay unanimidad en la indicación de la tiroidectomía total en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, no la hay tanto en lo que se refiere a realizar el vaciamiento ganglionar del

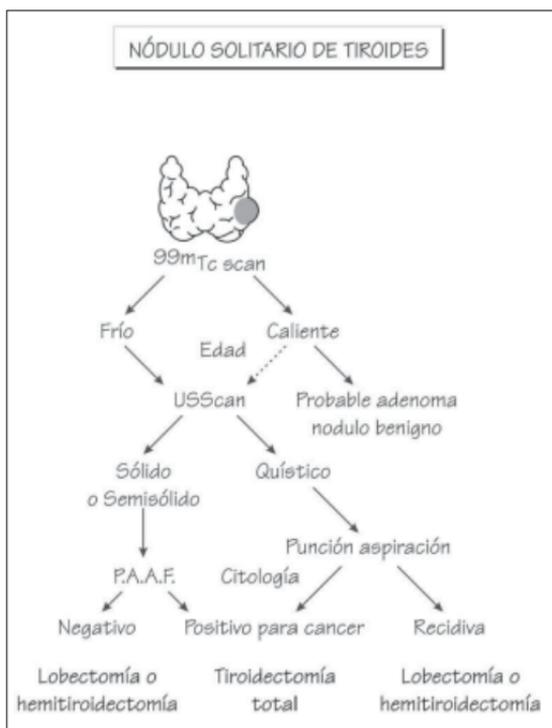


compartimento central del cuello o de las cadenas yugulares, en el caso de tratarse de un ca. papilar, folicular o de células de Hürthle sin adenopatías demostradas de forma sistemática.

Por el contrario, sí existe consenso en el momento de la existencia de adenopatías palpables metastásicas confirmadas por P.A.A.F. o sospechosas por ecografía, TAC, RMN o PET-TAC en las que realizaremos la oportuna biopsia intraoperatoria, y haremos vaciamiento ganglionares de los compartimentos oportunos.



Todo lo expuesto anteriormente se resume en el algoritmo que se expone a continuación.

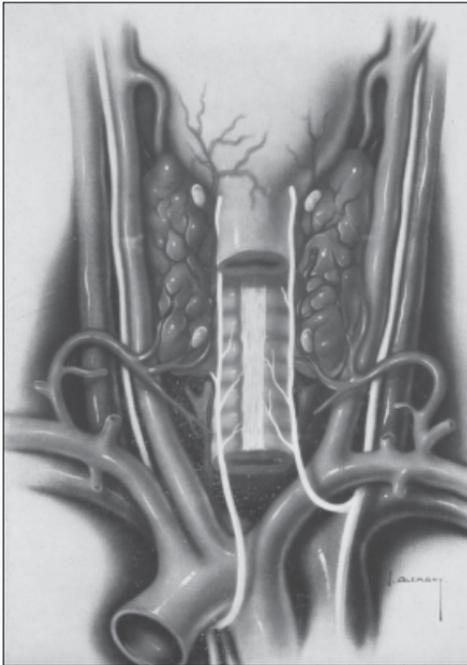


La morbilidad de esta cirugía es una de las mayores preocupaciones del cirujano, dado que la mortalidad es prácticamente inexistente (nula en algunas series).

Las complicaciones podrán ser las generales de cualquier intervención quirúrgica, y las locales.

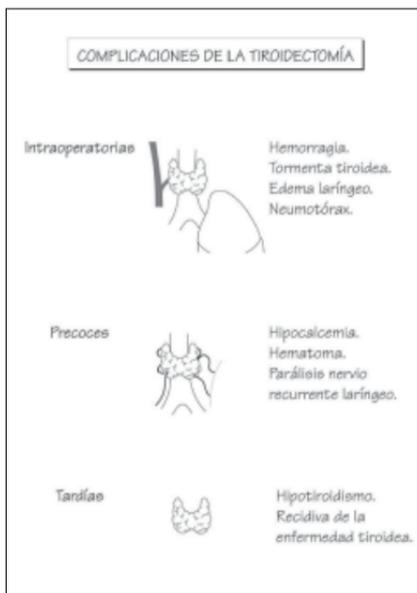
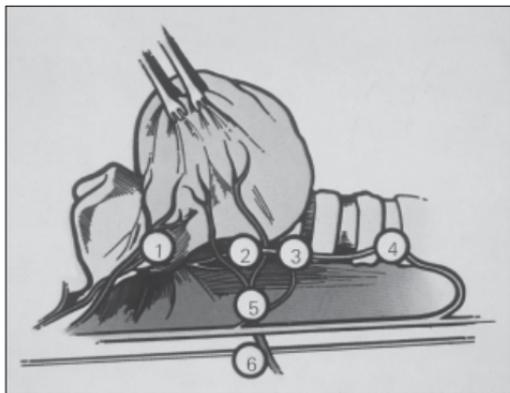
Dentro de éstas últimas, nos encontramos con las hemorragias peroperatorias y las postquirúrgicas inmediatas, con la consecuencia inmediata de una compresión de la vía aérea.

La obstrucción respiratoria, bien secundaria a un hematoma como se ha mencionado, el edema laríngeo, la traqueomalacia o la parálisis bilateral de la cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente laríngeo. Esta temible lesión oscila entre el 0-14% en las series publicadas, de ahí que siempre se intente identificar intraoperatoriamente el nervio para su protección, con una parálisis de las cuerdas vocales temporal, que dura entre 6-8 semanas, o permanente.



La lesión del nervio laríngeo superior, es poco valorada, y sin embargo origina problemas aspirativos en relación con la deglución por lesión de su rama interna o laxitud de las cuerdas vocales por lesión de la externa.

La hipocalcemia postoperatoria transitoria es más frecuente, por mecanismos diversos no suficientemente explicados y la definitiva, secundaria a un hipoparatiroidismo. Menos frecuentes se pueden considerar, la embolia aérea, la fístula de linfa y quilo por lesión del conducto torácico, el enfisema, la lesión del nervio simpático, y la dislocación del cartílago aritenoides.



Entre 1996 y 2006, hemos intervenido un total de 370 pacientes, de los que 58 (15.6%) presentaban una patología tumoral maligna del tiroides. El 80% de ellos eran mujeres, con una relación de 4:1. Sus edades estaban comprendidas entre los 16 y los 87 años, con una máxima incidencia en la quinta década de la vida.

El tiempo medio de evolución de los síntomas fue de 1.5 años, existiendo molestias de tipo compresivo en un 14%, adenopatías en un 20% y metástasis a distancia en 3%.

El 49% eran carcinomas papilares, el 28% foliculares, el 8% de células de Hürthle y el 7% indiferenciados.

Se practicó una tiroidectomía total bilateral en el 96% de los casos, de las que en un 14% fue en dos tiempos por discrepancias biópsicas. Se asoció linfadenectomía en el 20% de las tiroidectomías.

No hubo mortalidad postoperatoria. Presentaron complicaciones postoperatorias 2 pacientes con hematoma postoperatorio, 2 cursa-

ron con parálisis recurrenciales, uno de ellos bilateral, y 7 hipoparatiroidismo, 5 de forma transitoria y dos definitivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- CAMPILLO SOTO A., FLORES PASTOR B. et al. Utilidad de la biopsia intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir. Esp.* 2006; 79: 176-179
- DE VEGA D.S., CORTINA M.A., ANGULO F., GOMEZ M., TAMAMES GOMEZ S., TAMAMES ESCOBAR S. Cirugía del cáncer de tiroides. Comunicación presentada en la VII Reunión Nacional de la A.E.C. León, 19-21 de Junio de 1989.
- GRACE PIERCE A., BORLEY NEIL R. *Surgery at a Glance.* Blackwell Science Ltd. 1999; 104-105
- KEBEBEW E., CLARK O.H. Differentiated thyroid cancer: «complete» rational approach. *World J. Surg.* 2000; 24: 942-951
- LANDALUCE A., ESTRAVIZ B., BASAÑEZ A., SARABIA S. Actitud terapéutica ante un nódulo tiroideo. *Cir. Esp.* 2003; 74: 105-206
- LIOE-FEE DE GEUS-OEI, PIETERS G.F.F.M., BONENKAMP J.J., MUDDE A.H., BLEEKER-ROVERS C.P., CORSTENS F.H.M., OYEN W.J.G. F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J. Nucl. Med.* 2006; 47:770-775
- MICCOLI P., MATERAZZI G. Cirugía cervical endoscópica. *Cir. Esp.* 2005; 77: 181-186
- PARRILLA PARICIO P., JAURRIETA MAS E., MORENO AZCOITIA M. Cirugía A.E.C. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Med. Panamericana 2005
- PONCE J.L., MESEGUER M.F., SEBASTIAN M.C., CASTILLO E., MARTINEZ J.M., REVERT F., ESCRIVA J. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Encuesta a endocrinólogos. *Cir. Esp.* 2003; 74: 1-90
- RODRIGUEZ J.M., PARRILLA P., SOLA J. et al. Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 1151-1154
- RUIZ M., RODRIGUEZ CAÑETE A., RIBEIRO M., LUNA M., MARTINEZ MESEGUER L., DE LA FUENTE A. Valor del PET en la detección del carcinoma diferenciado de tiroides. *Cir. Esp.* 2003; 74: 105-206
- SANCHO FORNOS S., VAQUÉ URBANEJA J., PONCE MARCO J.L., PALASI GIMENEZ R., HERRERA VELA C. Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cir. Esp.* 2001; 69: 198-203
- SITGES-SERRA A., SANCHO INSENSER J. Cirugía Endocrina. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ed. 1999

## INTERVENCIONES

### **Prof. García-Sancho**

Quiero felicitar al Prof. Tamames Gómez por esta conferencia y por su gran experiencia en este campo. Querría resaltar como exploración de partida ante un nódulo cervical el valor de la ecografía, que hoy por hoy es la exploración inicial, y una vez hecha la ecografía y vistas las características ecográficas de la tumoración proceder a la paf. En los últimos tiempos ha cambiado radicalmente la exploración de este tipo de pacientes. Yo insistiría en la ecografía como exploración de partida; hay que depurar y hacer una indicación precisa de exploraciones que resultan un tanto costosas, y que no se pueden hacer de forma indiscriminada a todos los pacientes.

### **Prof. Perezagua Clamagirand**

Quiero felicitar al Prof. Tamames porque nos ha dado una lección magnífica sobre todo lo que es el problema de los nódulos tiroideos. Quiero preguntarle por algunos casos que he tenido de tumores malignos, carcinomas de células anaplásicas. ¿cómo se puede evaluar al enfermo antes de entrar en cirugía?

### **Prof. Pérez Pérez**

Quiero felicitar al Prof. Tamames; no voy a hablar del tema del tumor de tiroides, pero tengo alguna experiencia en relación al minicaballo. En una época se puso de moda el tener como animales de compañía animales muy pequeños, como por ejemplo, el caballo. Las investigaciones consiguieron por genética un caballo de 50 cm. de altura que pasó a ser animal de compañía. Nosotros, mediante una tiroidectomía de animales recién nacidos, ya que existe una relación entre la función del tiroides y los factores de crecimiento.

Quiero preguntarle si ha observado esto después de hacer la tiroidectomía en personas jóvenes en periodo de crecimiento, ¿cómo se detiene el crecimiento? Existen unas alteraciones importantes

como hipotermia, adiposis, mixedema en animales pequeños con pelo largo sedoso. En esta especie equina el paratiroides está muy unido al tiroides y hay que tener mucho cuidado quirúrgicamente, porque si extirpamos el paratiroides la operación es realmente peligrosa, es decir, puede ser letal. La tiroidectomía total interfiere en el crecimiento en los operados, y me refiero a la especie humana.

### **Prof. Carreras Delgado**

Te quiero felicitar por tu presentación tan clara, docente, moderna y actual. Estoy totalmente de acuerdo contigo en que la gammagrafía de tiroides está ya prácticamente en desuso en la fase inicial del diagnóstico, pero los médicos nucleares vemos al tiroides como un órgano muy propio. Una vez operado el paciente empieza la medicina nuclear otra vez y hacemos la destrucción del tejido tiroideo restante con radioyodo, hacemos los controles con tiroglobulina, que se hace también en muchos sitios de medicina nuclear por radioinmunoanálisis, hacemos nuevos tratamientos con radioyodo, y seguimos viendo a muchos pacientes con cáncer de tiroides.

Hablando de la PET, en nuestra experiencia en la fase de diagnóstico inicial tiene muy poco interés porque tiene muchos falsos positivos. Hemos vistos nódulos benignos con captaciones muy altas y pensamos que en esa situación tiene poco interés y de hecho no está autorizado. La indicación fundamental de la PET en el cáncer de tiroides es en el cáncer diferencial de tiroides tratado cuando en el seguimiento aparece elevación de tiroglobulina con rastreo de yodo negativo; en esa situación, en un porcentaje de casos muy alto, permite hacer cirugía de rescate porque permite detectar nódulos malignos que son todavía operables y curables en una segunda intervención quirúrgica.

### **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Enormemente satisfecho de oír estas comunicaciones felicito al Dr. Carreras y al Dr. Tamames Gómez por sus magníficas exposiciones. En pocos años, la fisiopatología tiroidea ha evolucionado de una manera considerable y con ello el diagnóstico y las indicaciones terapéuticas. Que duda cabe que la aplicación de la PET-TAC

es una nueva luz para iluminar el diagnóstico que en la clínica está muy reafirmada y además aseguran el seguimiento. Ha sido importante la aportación clínica aplicada de la PET-TAC a casos de gran interés estudiados por ustedes.

Respecto a la segunda conferencia, la cirugía del nódulo tiroideo ha sido el fundamento de una magnífica exposición del Dr. Tammes Gómez. En el mismo campo hemos visto el tiroides en dos comunicaciones; así pasa en la patología donde muchos son los aspectos fisiopatológicos que se estudian en una u otra glándula. Los esfuerzos son considerables entre fisiopatólogos clínicos, cirujanos e investigadores, y es posible así llegar a avances considerables. Me maravilla ver que en España están los fisiopatólogos, los cirujanos y los clínicos en línea con otras importantes clínicas europeas.

Nos debemos felicitar en esta Real Academia porque se expongan en ella, como a nivel de cualquier otra institución mundial, importantes comunicaciones y ponencias. Estoy seguro de que seguirán así las cosas y cada día podemos ver la belleza que tiene el estudio de la medicina y las magníficas conclusiones del estudio en los enfermos.

Se levanta la sesión.



XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE OCTUBRE DE 2006

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

**CURAS BALNEARIAS EN CUADROS DEPRESIVOS  
Y DEPRESIONES ENCUBIERTAS**

***SPA THERAPY IN DEPRESIVE STATUS  
AND UNDERCOVER DEPRESSIONS***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

**LA MUJER EN EL PENSAMIENTO Y LA OBRA  
DE CAJAL (EVOCACIÓN DE SU FIGURA  
EN EL I CENTENARIO DE LA CONCESIÓN  
DEL NOBEL)**

***WOMEN THE THOUGHT AND WORKS OF CAJAL  
(REMEMBRANCES ON THE 100<sup>th</sup> ANNIVERSARY  
OF THE NOBEL PRIZE AWARD)***

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ HERMIDA

Académico Correspondiente



# **CURAS BALNEARIAS EN CUADROS DEPRESIVOS Y DEPRESIONES ENCUBIERTAS**

## ***SPA THERAPY IN DEPRESIVE STATUS AND UNDERCOVER DEPRESSIONS***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

Académico de Número

### **Resumen**

Se hace referencia al interés actual de las Curas Balnearias en los cuadros depresivos y depresiones encubiertas, como medio para combatir tales estados patológicos y peculiar manera de enfermar, determinando múltiples modalidades clínicas. En estas Curas son influyentes muy diversos factores, siendo relevante la intervención del médico que las controla y dirige.

### **Abstract**

The actual interest of Spa Therapy in Depressive states and Undercover depression has been tested in the centers of several countries and its effects have been considered of great value in this pathologic processes. This hydrothermal treatment determines subjective improvements in a high percentage of the patients and helps the implantation of an effective psychotherapy.

En general, en la clientela balnearia suelen predominar las personas de mediana o más elevada edad que, con su buen estado físico, aquejan un padecimiento crónico o convalecen de determinados procesos patológicos o de intervenciones quirúrgicas. Las estadísticas de los Establecimientos Balnearios evidencian el predomi-

nio de afecciones reumáticas, trastornos digestivos, respiratorios, circulatorios o cutáneos y, con menor frecuencia, afecciones psiquiátricas y estados depresivos o depresiones encubiertas, si bien en estos últimos trastornos la, de ordinario, escasa duración de estas curas (dos a cuatro semanas), limita su eficacia, aunque sea un hecho que, en la mayoría de los pacientes, es favorable regular adecuadamente su alimentación, la actividad física, el reposo, etc.

En esta Comunicación, vamos a prestar especial atención a la beneficiosa acción que puede producir en los sujetos con cuadros depresivos, una cura hidrotermal adecuada y convenientemente implantada y controlada, dada la peculiar forma de enfermar de estos pacientes y las modalidades de sus posibles respuestas a las normas terapéuticas que se les puedan implantar. La diversidad de las réplicas de estos pacientes a los tratamientos terapéuticos es destacable, pudiendo variar entre mínimas y muy favorables.

De ordinario, las curas balnearias adecuadamente seleccionadas y aplicadas, suelen ser muy favorables en el tratamiento de determinadas afecciones psiquiátricas y, concretamente, en los cuadros depresivos y depresiones encubiertas. Recordemos a tal efecto que las *aguas radiactivas actúan* como sedantes, analgésicas, relajantes y reguladoras del equilibrio vegetativo. De tales aguas españolas, podemos citar: Almeida (Zamora), Alange (Badajoz), Caldas de Bohí (Lérida), Caldas de Oviedo, etc., aunque ninguna esté especializada en el tratamiento de enfermos neuróticos. Las aguas con predominio del *cación calcio*, disminuyen la excitabilidad neuromuscular y la transmisión sináptica, pudiéndose citar entre ellas: Alhama de Aragón (Zaragoza), Villavieja de Nules (Castellón), Termas de Orión (Gerona), Alhama de Granada, etc. Las *aguas cloruradas* y, en particular, las *aguas madres*, tales como las de La Toja (Pontevedra), Puente Viesgo (Santander), Caldas de Besaya (Santander), Fitero (Navarra), etc., son alterantes y «modificadoras del terreno». Las *aguas sulfuradas* ejercen efectos sobre el sistema nervioso y en particular el vegetativo, tales como las de Cuntis (Pontevedra), Carballino (Orense), Guitiriz (Lugo), Montemayor (Cáceres), etc. Las *aguas carbogaseosas* de efectos excitantes, pueden ser útiles en pacientes deprimidos, si bien los baños carbogaseosos son sedantes del sistema nervioso vegetativo, en particular del Simpático, pudiéndose citar al efecto: Marmolejo (Jaén), Lanjarón (Granada), Verín (Orense), etc.

Es siempre de tener en cuenta, en la elección de aguas minero-

medicinales a utilizar, la receptividad del paciente y los medios de interés terapéutico de que dispone el Establecimiento balneario y, de manera muy destacada, la existencia de personal técnico adecuado que permita confiar, plenamente, en la más correcta utilización de los agentes crenoterapéuticos.

En esta Comunicación vamos a prestar especial atención a la favorable acción que, en los pacientes con cuadros depresivos, puede determinar una cura balnearia adecuada convenientemente implantada.

En general, el *estado depresivo* se caracteriza por una peculiar situación emocional o afectiva, que se manifiesta en pensamientos, conducta y actitudes. De ordinario, suele acompañarse de un profundo sentimiento de abatimiento y desinterés por cosas y cuestiones que anteriormente eran consideradas de gran importancia y trascendencia. Estas situaciones personales se han relacionado con desequilibrios de los neurotransmisores cerebrales y falta de adecuadas respuestas.

El término **DEPRESIÓN** se utiliza para designar situaciones en que imperan sentimientos negativos, mal delimitados y escasa importancia; pero pueden alcanzar mayor significación y hasta determinar reacciones vivenciales anómalas de carácter depresivo, pudiendo incluso producir reducción de la capacidad impulsivo-afectiva, de la posibilidad comunicante y alteración de los ritmos biológicos, en general.

El Prof. VALLEJO, Catedrático de Psiquiatría, en el IX Congreso Nacional de Psiquiatría, consideró conveniente destacar distinciones entre las depresiones graves y las más leves, toda vez que las graves son las auténticas depresiones, en tanto que las leves, que son las más frecuentes en la vida social, no pasan de ser determinantes de síntomas depresivos de abatimiento, tristeza, desesperanza, sin llegar a constituirse en verdaderas depresiones, y estas formas, que no son verdaderas depresiones, curan fácilmente en un 70% de los casos.

Esta Comunicación está basada esencialmente en las publicaciones de los Profesores ALONSO-FERNÁNDEZ en su libro titulado «La depresión y su diagnóstico», en el que considera de depresión como un colosal problema de enorme significación social y pendiente de soluciones definitivas y, también, las de los Profesores ROJAS MONTES y SAN MARTÍN BACAICOA. El Profesor ALONSO-FERNÁNDEZ, en relación a la depresión, destaca la utilidad de un

modelo clínico tetradimensional, basado en su propia experiencia sobre este proceso que considera un trastorno sincrónico corporal y psíquico, de muy variadas implicaciones médicas y sociales, lo que quizá justifica el que estos pacientes recurran con frecuencia a muy variados procederes terapéuticos y, entre ellos, las Curas balnearias, que pueden proporcionar acciones favorables y facilitar efectos crenoterápicos, adecuados para combatir y superar tales padecimientos.

El Profesor ROJAS MONTES, con su extraordinaria experiencia, considera los cuadros depresivos y las depresiones encubiertas en sus posibles variedades y significados, que pueden ir desde la simple frustración o enfado, hasta una real entidad clínica con etiología, patogenia y mecanismos predisponentes y desencadenantes, como es característica de las reales enfermedades, si bien, tal proceso, pueda ser endógeno o exógeno y dependiente de múltiples factores exteriores, actuantes sobre los genuinamente endógenos.

La Profesora SAN MARTÍN BACAICOA, en relación con este tipo de procesos, destaca la posible favorable influencia de las Curas balnearias en toda su complejidad, haciendo particular referencia a la acción en el resultado final de la Cura, a la relación que se pueda establecer entre el médico especialista que la dirige y el paciente que se va a someter a este tipo de tratamiento, de cuya eficacia dan buena cuenta los efectos globales de las Curas Balnearias generalmente admitidos, siendo de recordar que, hace ya muchos años, el Prof. VIDART destacaba la favorable acción de estas Curas en el tratamiento de trastornos somáticos y psíquicos.

La depresión, en sentido coloquial, se considera equivalente a frustración, enfado, desagrado, etc., que suele producirse a consecuencia de situaciones penosas del *sujeto que la padece*, lo que supone «reacción vivencial normal», siempre que tal respuesta esté en consonancia con el motivo determinante; pero en todo caso, se considera que tal respuesta es anómala y desproporcionada y, de ordinario, dependiente de una peculiar capacidad receptiva del sujeto que la padece.

La depresión se produce en muchos sujetos que soportan determinadas enfermedades generales, tales como hepatitis, neoplasias, hipotiroidismo, etc., que pueden ser determinantes de alteraciones en la esfera psíquica y en la forma de proceder del que las padece, pudiendo llegar a constituirse en **estado**. La depresión puede ser *endógena*, hereditaria, pero su curso suele ser breve si se trata ade-

cuadamente, a diferencia de las *exógenas* que son de comienzo insidioso y de más difícil respuesta a las normas terapéuticas.

La depresión se ha de considerar como la **enfermedad de los sentimientos** por antonomasia, si bien sea discutible tal concepto. El sentimiento es un estado subjetivo difuso, pero de marcada influencia en la conducta y el cursar de la vida del individuo que la padece. En la depresión es característico el descenso del **ánimo vital**, muy superior a lo que pueda ser el simple descenso del ánimo psíquico, que es la consecuencia de un determinado factor motivante y no requiere tratamiento alguno, a no ser que se vitalice y la tristeza psíquica se haga vital. En todo caso, *la depresión es un estado de ánimo anómalo y desproporcionado*, dependiente de la causa determinante y de la capacidad de tolerancia del sujeto receptor. El Profesor VIDART destacaba que en estos pacientes una adecuada Cura balnearia puede dar resultados excelentes y alcanzar efectos eficaces y trascendentes. El médico debe intentar conocer, con la mayor precisión posible, la situación actual somática y psíquica del paciente en cura, lo que no siempre es fácil en los depresivos. En este sentido debemos insistir en la trascendencia de la Cura balnearia en estos pacientes, toda vez que como señala el Profesor ROJAS MONTES, «cada época tiene su forma predominante de enfermar y la nuestra tiene su máximo exponente en la “depresión”».

Recientemente, el Profesor Enrique ROJAS destacaba el valor primordial de la Psicoterapia como agente terapéutico en el tratamiento de pacientes con depresión, en los que una oportuna psicoterapia puede corregir puntos débiles de la personalidad del sujeto y la Farmacoterapia combatir la ansiedad y mejorar el estado de ánimo. En estos pacientes puede ser muy favorable la lectura de libros seleccionados adecuadamente, que colaboren a elevar la personalidad y capacidad psíquica de la persona en depresión.

Con carácter muy general, pero con un considerable interés práctico, se ha establecido un **Decálogo antidepresivo**:

- 1 - Facilitar la expresión del sentimiento depresivo.
- 2 - Buscar relaciones sociales amables para el sujeto.
- 3 - Proporcionar ocupaciones que se consideren gratas.
- 4 - Realizar ejercicios físicos liberadores de endorfinas.
- 5 - Proporcionar entretenimientos humorísticos.
- 6 - Facilitar la práctica de actividades diversas: pintar, esculpir, etc.

- 7 - Alimentación equilibrada.
- 8 - Fototerapia, toda vez que la acción de la luz es favorable.
- 9 - Medicación antidepressiva.
- 10 - Psicoterapia adecuada.

Con anterioridad a estas consideraciones, hemos hecho referencia a algunas acciones básicas en relación con las Curas Balnearias en el tratamiento de estos cuadros patológicos y así, en las **formas menores**, esto es, en aquellas en las que la sintomatología es poco acusada, su acción puede ser favorable y más si se asocian a otras terapéuticas más activas pero en los procesos **más graves** en las consideradas *reacciones depresivas*, las curas balnearias se utilizarán únicamente como suplemento de tratamiento selectivo más adecuado y eficaz.

En todos los casos, el agente básico, al que nos vamos a referir, es el agua mineromedicinal y la Cura balnearia, cuya acción puede deberse a lo que puedan aportar o a lo que faciliten como agentes eliminadores, siendo destacable que como señala el profesor ROJAS MONTES, su acción puede ser favorable en los cuadros depresivos con manifestaciones varias somáticas y/o aquellos otros, en los que la ansiedad es *síntoma predominante*. También el Profesor ROF CARBALLO ha destacado que es comprobable la efectividad de las Curas balnearias en los cuadros de transición entre lo psicossomático y lo depresivo. También y, en cuanto al tratamiento de estos cuadros patológicos, el Profesor LAÍN ENTRALGO destacaba el hecho de que el ambiente balneario y una peculiar relación médico-enfermo particularmente entrañable, suponen un aporte terapéutico importante en el tratamiento de estos pacientes, como admite la Profesora SAN MARTÍN, de cuyo amplio conocimiento de las Curas balnearias y sus efectos terapéuticos se tiene absoluta garantía. Precisamente la Profesora SAN MARTÍN, haciendo referencia a la influencia psicoterápica del médico en las Curas Balnearias en general, destacaba que en estas Curas una acción psicoterápica, prudente y adecuadamente dirigida y ordenada, es siempre favorable y así lo han destacado conocidos médicos nacionales y extranjeros.

Tales precedentes y nuestra propia práctica en la Dirección médica de Establecimientos balnearios, nos lleva a admitir que en las Curas balnearias son múltiples los factores activos y actuantes, pudiéndose citar como principales las aguas mineromedicinales y po-

sibles factores incorporados a las mismas, las técnicas crenoterápicas, las circunstancias climáticas, los regímenes dietéticos, etc., si bien sean siempre factor principal el agua minero-medicinal del Balneario y las técnicas de utilización de las mismas; pero es también de tener en cuenta que no son pocos los pacientes en los que se producen resonancias psíquicas que agravan su padecer básico y que, solamente cuando son tenidas en cuenta, atendidas y controladas, se hace posible *una mejoría* apreciable y se puede considerar beneficiosa la acción balnearia, en tales pacientes.

Parece conveniente insistir en este momento, en que se suele admitir que precisamente los cuadros patológicos depresivos constituyen -una forma frecuente y destacable *del enfermar y padecer de los* sujetos, agrupándose entre los mismos muy distintos procesos o padeceres caracterizados por sentimientos de frustración, desagrado, sufrimiento y situación vivencial anómala, esencialmente depresiva. Esta peculiar situación de los sujetos puede ser **endógena o exógena**, aquella preferentemente hereditaria y ésta determinada por causas y/o motivos diversos. Las formas de origen predominantemente **endógeno**, suelen ser de aparición aguda y curso breve, si se combaten adecuadamente; las **exógenas** son de aparición insidiosa, curso tórpido y tendencia a la cronicidad.

La depresión se ha considerado como enfermedad por antonomasia de los sentimientos, si bien las tendencias actuales pasan de **timocentrismo** al **cognitivismo**, lo que supone pasar de la **afectividad** al **pensamiento** y conocimiento.

En la depresión es característico el descenso en el estado de ánimo vital, del estado de ánimo psíquico y del estado de ánimo vitalizado, que ya toma derroteros propios y peculiares. **La forma psíquica** se produce o es consecuencia de algo; **la vital** tiene un sentido oscuro, complejo y difícilmente comprensible.

La **depresión psíquica** es de posible recuperación, puesto que obedece a algo y ese algo puede ser combatido; la **depresión vital** es más profunda y de más difícil recuperación, parece corno si el que la padece se alejara de su mundo afectivo. La forma psíquica suele ser pasajera, en cambio la vital es permanente; por otra parte, la forma psíquica vuelve paulatinamente a la normalidad, a diferencia de la vital que es progresiva.

Resumiendo, **la forma psíquica** supone padecimiento, pero es temporal, puesto que no se somatotropiza. Por el contrario, **la forma vital** se aposenta definitivamente en el sujeto afectado y es de

muy difícil recuperación plena. Con todo, es posible, cuando el paciente va mejorando de sus trastornos, implantar una serie de medidas socioterápicas que se produzcan en las direcciones: biológica, psicológica y social, puesto que todas y cada una, pueden mejorar la situación depresiva del paciente.

Insistiendo sobre las diferencias entre las formas psíquica y vital, es conveniente atender, en cada caso, a los **motivos**, al **sentido**, a la **vivencia**, a la **intensidad**, a la **duración**, a los **valores humanos**, a la **somatotropización**, etc. y, en todos los casos, es evidente que la forma psíquica no es definitivamente afectante y nunca tan lesiva como la vital, dado que aunque sus manifestaciones puedan ser alarmantes no afectan con idéntica intensidad ni sus persistencias son semejantes.

Las **formas psíquicas**, aunque de intensidad y duración variable, suelen ser pasajeras y obedecen a prácticas terapéuticas adecuadas que pueden devolver la normalidad al sujeto que las padece, en tanto que las **formas vitales**, aunque sus manifestaciones pueden ser muy variables en intensidad según los sujetos que las padecen., se plasman marcada y definitivamente, bien sea de forma localizada o generalizada en grado diverso.

Las **formas psíquicas**, por tener un soporte esencialmente psicológico, se amortiguan y atenúan sus manifestaciones, con las técnicas adecuadas de tratamiento. Las **formas vitales**, con un soporte esencialmente psicológico y bioquímico, son más profundas y definitivamente alterantes.

Las diferencias entre formas psíquicas y vitales son evidentes y, para el que las padece, trascendentes. Además, en cuanto a su posible terapéutica, las **formas psíquicas** son susceptibles y responden a los psicofármacos, en particular: ansiolíticos y psicorrelajantes y no antidepresivos, ya que el cambio negativo de la afectividad no depende de causas físicas. Las **formas vitales** requieren tratamientos a base de antidepresivos, sedantes o hipnofacilitadores.

Destacados estos principios generales en cuanto a las características básicas y tratamientos farmacológicos de la Depresión y trastornos depresivos, haremos referencia a que las Curas balnearias, ofrecen efectos esencialmente positivos en las formas menores y en las que las manifestaciones son de baja intensidad., por lo que se consideran más bien reacciones depresivas que Depresiones propiamente dichas. El Profesor ROJAS considera que estas Curas son indicadas en los **cuadros depresivos con predominio de manifes-**

**taciones somáticas** y en aquellos en los que la **ansiedad** es el síntoma destacado y, el Profesor ROF CARBALLO, en los **cuadros de transición entre lo realmente psicossomático y lo depresivo**.

En relación con el interés de las Curas balnearias en los cuadros clínicos de Depresión, la Profesora SAN MARTÍN, Catedrática de Hidrología Médica durante muchos años en la Facultad de Medicina de Madrid, considera como muy destacable y digna de especial atención la relación entre el médico que dirige la Cura en el Balneario y el paciente sometido a su vigilancia y atención profesional; siendo del mayor interés, para el mejor resultado de la Cura, la adecuada utilización de las aguas y técnicas crenoterápicas, de las circunstancias climáticas y ambientales, de la ordenación de las actividades diarias del curista del régimen dietético, etc.

Sin duda, el agente terapéutico básico es el agua mineromedicinal del Centro balneario recomendado, pero también son de considerar los posibles efectos tópicos de las técnicas crenoterápicas, que pueden ser determinantes de respuestas generales del organismo del paciente en cura, de adaptación a la agresión determinada por este tipo de tratamiento, tanto más acusada cuanto mayor sea la sensibilidad del sujeto, que suele ser destacable en los pacientes con este tipo de procesos patológicos. En este sentido, es relativamente frecuente encontrar en aquellos sujetos que padecen depresión, un componente neurótico acentuado y, en ellos, la Cura balnearia puede ser relevante y, con frecuencia, más patente la relación médico-enfermo que, si es muy importante en el tratamiento de pacientes en general, se acentúa considerablemente en cuantos padecen trastornos en sus reacciones psíquicas o presentan un componente neurótico, más o menos acentuado.

Se suele admitir que los pacientes con cuadros depresivos son esencialmente sensibles a las Curas balnearias y, en general, a las prácticas terapéuticas, por lo que requieren ser atendidos con particular prudencia y comedimiento y así ha sido recogido en Ordenanzas y Recomendaciones aprobadas por la Organización Médico Colegial, que se ajusta en gran medida a doctrinas internacionales en materia de lo que se considera «Derechos del Enfermo».

En este sentido el Profesor MOYA PUEYO, en 1993, publicó la obra «Derechos del Enfermo» en la que hacía referencia a las normas oficiales, nacionales e internacionales, acerca de los derechos primarios de los enfermos, en toda su significación somática y psíquica. Precisamente, en relación con los enfermos con cuadros de-

presivos o con depresiones encubiertas, las curas requieren particular cuidado y atención, tanto más cuanto que tales situaciones, aunque patológicas, son siempre particularmente humanas. A este respecto podemos recordar que el Profesor LÓPEZ IBOR destacaba que, en el hombre enfermo, todos sus padecimientos son particularmente humanos y el médico, por sus conocimientos profesionales, puede prestarle gran ayuda en su lucha con el padecimiento o la enfermedad y para ello, el llegar a conocer la repercusión de su padecer en el propio enfermo, es básico. La relación médico-enfermo, humanamente considerada, permite llegar a conocer el estado de ánimo del paciente, su tolerancia a su propio padecer y hasta su capacidad de lucha y resistencia. En este mismo sentido, podemos recordar que el Profesor MARAÑÓN destacaba el valor de «la silla» como medio importante para poder alcanzar un valioso conocimiento de la situación real del paciente.

Nos parece conveniente insistir en este momento en que las CURAS BALNEARIAS, con sus médicos especialistas, pueden ser de alta significación terapéutica, toda vez que el médico, además de sus conocimientos profesionales, dedica tiempo para establecer contactos personales con sus pacientes y conocer con mayor intimidad su situación actual y, con arreglo a tal conocimiento, aplicar los remedios que considere más convenientes. La relación médico-paciente debe ser cordial, amable y amistosa, aunque deba evitar camaradería y confianzas, casi siempre innecesarias y contraproducentes. Lo que sí es importante, en particular en este tipo de enfermos, es que determinadas prácticas crenoterápicas sean aplicadas por el propio médico que dirige el tratamiento, toda vez que tal proceder facilita la relación con el paciente en cura y permite apreciar mejor su respuesta a la cura implantada. Como destacaba el profesor ROF CARBALLO, el sujeto en cura es un paciente y el esfuerzo del médico crenoterapeuta con todo su saber y experiencia, debe ser mejorar al paciente y, a ser posible, alcanzar su curación.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALBASANZ, J. L.: «Las Curas balnearias en Geriátria», *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* VIII, 3, 157, 1993.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: «Psiquiatría en la clínica, en la Sociedad y en la Cultura». *Anthropos*, 195, 2002.

- AMELUNG, W. y HILDEBRANDE 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, 133, 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.*, CXVII, 283, 2000.
- ARMIJO, M. y SAN MARTÍN, J. y cols.: *Curas Balnearias y Climáticas. Talaoterapia y Helioterapia*. Ed. Complutense. Madrid, 1994.
- BERT, J. M., BESANÇON, F. y cols.: *Therapeutique Thermale et Climatique*. Masson Ed. Paris. 1972.
- BOULANGE, M.: *Les vertus des cures thermales*. Ed. Espaces, 34. Montpellier, 1997.
- BOURLIÈRE, F.: Vieillissement, vieillesse et maladies associées en *Gerontologie, Biologie Clinique*. Flammarion. Paris, 1971.
- DUBOIS, J. Cl.: Le rapport médecin-malade en station hydroclimatique psychiatrique. *Presse therm. Clim.* 111, 56, 1971.
- GUALTIEROTTI, R., *Medicina Thermale*. Lucisano Ed. 1989.
- GUIMARAES, J. L.: *Mecanismo de accio das curas termais*. Tip Da Atlantis. Coimbra, 1956.
- LAÍN ENTRALGO, P.: *La relación médico-enfermo*. Ed. Alianza. Madrid, 1983.
- LAMARCHE, M. et cols.: Crenothérapie et climatisme chez les personnes âgées en France. *J. Med. Nord-Est.*, 6, 26-36, 1969.
- LÓPEZ-IBOR, J. J., ORTIZ, T. y LÓPEZ-IBOR, M<sup>a</sup> INÉS: *Lecciones de Psicología Médica*. Masson 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 «Interés terapéutico de las Curas Balnearias». *An. R. Acad. Nac. Med.*, CXXII, 444-446, 2005.
- PARREÑO, J. R.: *Rehabilitación en Geriatría*. Ed. Médicos S.A., 1990.
- PERAL RÍOS, B.: «La depresión en la obra de Alonso Fernández: el modelo tetradimensional» en *Anthropos*, 195, 145, 2002.
- PRATZEL, H. G.: «Balneario, puesta en forma mental y psíquica». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XII, 35, 1997.
- RODRÍGUEZ-VILLAMIL, J. L., TEIJEIRO, J. y cols.: «Características del paciente geriátrico». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, IX, I, 1994.
- ROF CARBALLO, J.: «Medicina psicosomática», en *Nueva Enciclopedia Universal*, vol. XVIII, 7035-7036.
- ROF CARBALLO, J.: *Patología psicosomática*. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1951.
- ROJAS, E.: *El hombre light*, col. «Fin de siglo»/33, 1992.
- ROJAS, E.: *La ansiedad*, col. «Fin de siglo», 10 ed. Madrid, 1995.
- ROJAS, E.: «La depresión en el Balneario». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XII, 1, 1997.

- ROJAS, E.: *Adiós depresión*. Temas de hoy. ISEN, 2006.
- ROJAS, E.: «Hoy se curan el 90% de las depresiones». *ABC*, 1, 4, 2006.
- ROJAS, E. y ARMIJO, M.: «La cura balnearia en los síndromes asténicos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, VIII, 2, 1993.
- ROMERO VELASCO, E.: «Tercera Edad, Medicina Preventiva y Termalismo». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, III, 112, 1998.
- ROMERO VELASCO, E.: «Indicaciones y técnicas crenoterápicas». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, VIII, 99, 1993.
- SAN MARTÍN, J.: «Medicina Psicosomática y Cura Balnearia». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XX, nº 2, 2005.
- SAN MARTÍN, J.: «Influencia psicoterápica del médico en las curas balnearias». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XI, 3, 1996.
- SAN MARTÍN, J. y ARMIJO, M.: «Balneoterapia en el anciano», en *Rehabilitación en Geriatría*, de J. Parreño. Ed. Médicos S.A. 1990.
- SEGOVIA ARANA, J. M.: «Biosociología del envejecimiento humano». *R. Acad. Ciencias Morales y Políticas*. 1999.
- SINGRET, J. L.: «Le vieillissement mental». *Presse therm. Clim.*, 4, 266, 1992.
- SURRIBAS, C.: «Cura balnearia en los estados depresivos». *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, XII, 1, 26, 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, 1, 37. 1973.

## INTERVENCIONES

### Prof. Moya Pueyo

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Armijo, que todos los años nos expone algún aspecto dentro de su super especialidad de una manera sencilla y que nos convence acerca de las posibilidades terapéuticas que tienen las curas balnearias y que son reconocidas internacionalmente y por la Organización Médica Colegial.

Sin embargo, hasta ahora la Administración ha mantenido siempre un criterio distinto al que expone el Prof. Armijo, de tal manera que hasta hace unos 15-20 días las curas balnearias estaban excluidas del Sistema Nacional de Salud español; no se podían financiar de ninguna manera y venían expresamente excluidas como el tratamiento de otros procesos patológicos. Ahora la situación ha cambiado, de tal manera que se ha publicado una cartera de prestaciones de servicios dentro del campo de la Seguridad Social, y al no venir excluidas inicialmente están en una situación mucho más

favorable, porque el médico español por supuesto puede prescribir una cura balnearia. Los hidrólogos pueden dirigirse ahora a las Comunidades Autónomas, que pueden ofrecer una prestación complementaria, incrementar otra clase de prestaciones. Se encuentra en una situación distinta la hidrología en España en relación con la situación tan lamentable en la que se encontraba hasta hace poco, y creo que puede ser el primer paso para que se reconozcan los aspectos positivos no sólo en el campo de la depresión y de otras enfermedades mentales, sino en el campo de la reumatología, que es donde ha tenido tradicionalmente una aplicación más grande la balnoterapia.

### **Prof. Alonso Fernández**

En primer lugar sumarme a la felicitación del Prof. Moya y complementarla con el reconocimiento al Prof. Armijo del esfuerzo que está realizando al aproximar las curas balnearias a la psiquiatría y ésta a las curas balnearias; una aproximación recíproca de la que me siento muy orgulloso y satisfecho.

Pienso que toda aproximación a la depresión viene condicionada por el modelo que se adopte, los modelos son contradictorios entre sí; el modelo norteamericano es un modelo restringido, anímico, afectivo; luego surgió el modelo cognitivo y en la Universidad Complutense se creó el modelo vitalista, donde la depresión surge en el estrato vital del ser humano que está sistematizado en dos polos, el polo psíquico y el polo somático y ambos infiltrados por la estructura vital, por el estrato vital. El hundimiento del estrato vital es el que origina la depresión. Desde este punto de vista, la enfermedad depresiva o síndrome depresivo vital comprende cuatro dimensiones: el estado de ánimo depresivo, la anergia o falta de energías, la discomunicación depresiva y la arritmopatía. Ocurre que en las depresiones completas el cuadro es tetradimensional, pero abundan muchísimo las depresiones incompletas.

Dentro de las depresiones encubiertas hay muchísimas modalidades, por el alcoholismo, por las drogas, porque la sintomatología sea exclusivamente somática y leve. El síndrome depresivo distribuido en cuatro grandes categorías de enfermedad: la depresión endógena, la depresión situativa, la depresión neurótica, que está condicionada por factores neuróticos y la depresión somatógena, ori-

ginada por las hepatitis, enfermedades endocrinas, infarto de miocardio...

Con relación al decálogo terapéutico sería partidario de incluir una observación importantísima, que es que el enfermo depresivo debe abstenerse de tomar decisiones y actividades importantes que supongan alguna renovación o modificación de su vida en tanto en cuanto la enfermedad depresiva esté todavía manifiesta. Desde el punto de vista preventivo transformaría el decálogo en un pentálogo, es decir, ¿de qué modo podemos reducir el riesgo para caer en una enfermedad depresiva, incluso en una proporción superior al 50%? Simplemente con un pentálogo, tratar de neutralizar el estrés propio, fomentar una comunicación interpersonal suficiente, no dejarse caer en las garras del sedentarismo, mantener una alimentación hipocalórica, organizar la vida en tomo a un proyecto con hábitos regulares de vida. Este pentálogo tiene una gran efectividad.

En cualquier cuadro depresivo confirmado, los ansiolíticos pueden ser acompañantes en la depresión neurótica siempre en dosis mínimas y sabiendo que no tienen una acción antidepresiva de ninguna manera y que pueden ejercer por encima de la edad de 45-50 años una acción depresógena.

Hay que lanzar un mensaje muy optimista a los enfermos depresivos, sabiendo siempre que la vida de un enfermo depresivo queda distribuida en dos mitades, antes y después y que tiene que cuidarse mucho y ejercer el tratamiento preventivo porque las depresiones se curan con el esfuerzo terapéutico y que al mismo tiempo tiene un riesgo de recaída que exige un tratamiento preventivo prolongado, esto es fundamental, el tratamiento preventivo de los cuadros depresivos es tan importante como el tratamiento curativo. La depresión se cura y a partir de ese momento la persona tiene en su vida una clave distinta, en algunas deja ciertas modificaciones, a otros pequeños síntomas, a otros les enriquece, pero lo cierto es que el sufrimiento pasa, pero lo que no pasa es haber tenido el sufrimiento. Finalmente, una nota muy optimista, cuando las depresiones arraigan sobre personalidades inseguras, hipersensibles, que han tenido un desarrollo muy inhibido porque han estado impregnadas de factores neuróticos a lo largo de su vida, personas que abundan muchísimo, son las personas que salen del tratamiento antidepresivo. El mensaje positivo para los enfermos depresivos está verdaderamente confirmado y me sumo en este aspecto a las palabras del Prof. Armijo.

## **CONTESTACIÓN DEL PROF. ARMIJO VALENZUELA**

Considero una obligada y muy satisfactoria intervención en este momento, la dedicada a manifestar mi agradecimiento a los Profesores ALONSO FERNÁNDEZ y MOYA PUEYO que, con todo su saber y amplio conocimiento del tema tratado, han considerado interesante mi Comunicación y expresado sus pareceres al respecto. Realmente sus intervenciones han sido valiosísimas y las estimo como realmente aleccionadoras. Profs. ALONSO y MOYA, queridos y admirados amigos, muchas gracias.



**LA MUJER EN EL PENSAMIENTO Y LA OBRA  
DE CAJAL (EVOCACIÓN DE SU FIGURA  
EN EL I CENTENARIO DE LA CONCESIÓN  
DEL NOBEL)**

***WOMEN THE THOUGHT AND WORKS OF CAJAL  
(REMEMBRANCES ON THE 100<sup>th</sup> ANNIVERSARY  
OF THE NOBEL PRIZE AWARD)***

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ HERMIDA

Académico Correspondiente

**Resumen**

Coincidiendo con el primer centenario de la concesión del Premio Nobel a Cajal, el autor evoca a su abuelo paterno, Gaspar Cruz y Martín, Escultor Anatómico de la Facultad de Medicina de San Carlos, que labrara en piedra la Medalla conmemorativa, con su efigie, y que hoy figura en el Aula-Museo Cajal del Colegio de Médicos de Madrid.

Tras esta evocación, el Prof. Cruz y Hermida recoge una antología de Ideas y Pensamientos de Ramón y Cajal sobre la Mujer, como contrapunto literario a su obra científica. La fémina es contemplada a través de la observación cajaliana, desde diferentes facetas: la belleza, el amor, el matrimonio, la familia y el feminismo, finalizándose esta antología con una serie de «aguijonazos misóginos», como los califica Cruz y Hermida, que alternan la crítica negativa con la alabanza, dentro del fondo admirativo que la figura femenina despierta en la inteligente sensibilidad del Hombre de Ciencia, al par que gran Humanista.

Se cierra la conferencia con los momentos finales de la vida de Cajal, y las sentidas palabras de D. Teófilo Hernando, presente en el tránsito final del maestro.

**Abstract**

This conference begins with a personal evocation of the author's grandfather, Gaspar Cruz y Martín, Anatomic Sculptor at the Faculty of Medicine

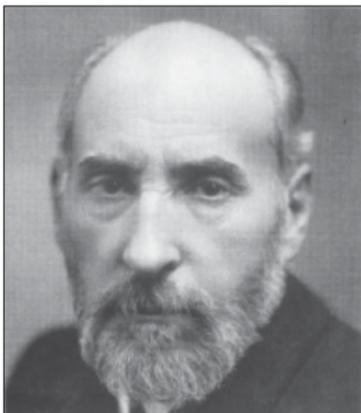
of San Carlos —the commemorative medal depicting Cajal that can be seen today at the Cajal Teaching Room Museum in the Medica]. College of Madrid is due to his hand.

The talk goes on to compile a little anthology of texts on women by Cajal, chosen as literary counterparts to his scientific writings. Women are seen by Cajal under the light of beauty, love, marriage, family and even feminism. The anthology ends with a series of «misogynistic stings» —as Dr. Cruz y Hermida calls them—, which alternate negative criticism with open praise, mostly showing the admiration that women caused in the sensitive intelligence of the great humanist.

The conference finishes with an account of the last moments of Cajal and the moving words by D. Teófilo Hernando, who was at the side of the Maestro when he passed away.

El próximo día 25 de Octubre, se cumplirá el primer centenario de la concesión del Premio Nobel de Medicina a don Santiago Ramón y Cajal. La Academia sueca le comunica tal concesión, recibida por el maestro con escéptica modestia, achacándola a una simpática broma de sus alumnos de la Facultad. La broma resultó gloriosa realidad, y nuestra Academia de Medicina, durante el presente año ha resaltado la efemérides con diferentes actos conmemorativos, entre los que es digno de reseñar el celebrado en este mismo salón el pasado 7 de Marzo con las brillantes intervenciones de los Profesores: Sten Grillner, Reinoso, Sanz Esponera, Campos Muñoz, y Jiménez Collado. Posteriormente, el Prof. Sánchez García nos habló de Cajal, en amena conferencia, evocándole junto a los Farmacólogos de su época. Hoy, me van a permitir sumarme al recuerdo académico, desde el anecdotario familiar, aportando algunos datos inéditos sobre este importante evento conmemorativo.

El 26 de Octubre de 1906, mi abuelo paterno Gaspar Cruz y Martín (figs. 1-2) notable escultor de su época y amigo personal de D. Santiago; com-



Figs. 1-2.



Figs. 3-4.

Jimeno, Madinaveitia, Alejandro San Martín, Tomás Maestre, Azúa, Castresana, Simonena, Gómez Ocaña, Alonso Sañudo, Eugenio Gutiérrez y el propio Cajal (dibujos del caricaturista Julio Cortiguera).

Gaspar Cruz labra en piedra la medalla (fig. 5), cuyo original creo está en las manos de su nieta María Ángeles Ramón y Cajal Junquera, y cuya reproducción fotográfica ocupa un destacado lugar en una de las vitrinas del Aula-Museo Cajal, en el actual Colegio de Médicos de Madrid (antiguo San Carlos).

Mi abuelo refirió a mi padre —y éste hizo lo propio conmigo— que, tras conocerse la gran noticia, pasó, desde su Estudio del Museo Antropológico del doctor Velasco, al de Investigaciones biológicas de Cajal, sito a pocos metros, para felicitarle y abrazarle. El sabio histólogo agradeció sus cordiales palabras con otras marcadas

pañero de éste en el Claustro de la Facultad de Medicina de San Carlos, en su condición de Escultor anatómico por Oposición, de la misma, recibe el honroso encargo de elaborar la medalla conmemorativa de tal nombramiento, por parte del Decano, Conde de Calleja y del Vicedecano D. Federico Oloriz, en nombre de todo aquel Parnaso claustral de la ciencia Médica, integrado por figuras de la talla de (figs. 3-4) Amalio



Fig. 5.

por el deje escéptico de la amargura: «Gracias, amigo Gaspar por tu felicitación que me consta es sincera, pero no creas que estoy del todo contento. Los seres humanos suelen, en su mayoría, ser falsos y serviles. Muchos de los que ahora me jalean, antes se han dedicado a hacerme bien la puñeta» (sic). No era Cajal especial optimista con la grey humana, y este negativo sentimiento lo supo plasmar en certero refrán de su cosecha: «Homenaje en puerta, menosprecio a la vuelta».

Estas palabras, previas a mi charla, quieren ser un modesto homenaje a la memoria de Cajal. Palabras emotivas dictadas por el recuerdo compartido a su figura y a la del abuelo paterno, que sumó a la de D. Santiago, devoción y respeto de amigo.

\* \* \*

Soslayando la gran faceta científica de Ramón y Cajal, de la que tanto se ha hablado y escrito, cabe admirar en él otra de gran valor: su cultura humanística, expresada a través de sus Ensayos y Pensamientos, con prosa incisiva y brillante.

Se ha dicho que el Hombre de ciencia casi malogró al pensador y literato. No es cierto. Lo que sí buscaba era adornar su ciencia con fuertes basamentos de saberes culturales varios. Gustaba «acudir como alumno oyente, desconocido y algo viejo» así lo autoproclamaba —a las lecciones en sus respectivas Cátedras, de Nicolás Salmerón, Giner de los Ríos, y Menéndez Pelayo—. A fin de cuentas, era un sabio que pretendía continuar aprendiendo con sentido holístico del saber, siguiendo la vieja máxima de «no ser lector de un solo libro, ni oyente de un solo maestro».

Su producción literaria se condensa, a mi juicio, en tres importantes Obras: «Cuentos de vacaciones», «El mundo visto a los 80 años — memorias de un arterioesclerótico», y «Charlas de Café». Esta última es nuestra principal fuente de atención y selección de material de trabajo, cuya 1ª edición se publica en 1904 (Librería Beltrán. Madrid).

Se nos antoja como un auténtico Ideario, que reúne pensamientos, confidencias y esbozos de ensayos sobre la más diversa temática. Nosotros hemos seleccionado, a modo antológico, un variopinto manojito de reflexiones, con la MUJER como protagonista central. Escritas estas charlas en edad proveyta, el autor las define como «grafomanía que suele exacerbarse en la senectud» y justifica el tí-

tulo por el valor que el Diccionario da a la palabra **charla**: «hablar mucho, sin sustancia, y solo por mero entretenimiento», apostillando «¡Qué diablos! También los hombres de Laboratorio necesitamos, de vez en cuando, para no anquilosamos, explayar la imaginación por los amenos vergeles de la literatura, la sociología y el costumbrismo, aunque como novicios desempeñemos harto modesto papel». Hay que constatar que «este novicio» tiene tal calidad de escritor y pensador profundo, que le conduce, justamente, a uno de los sillones de la Real Academia de la Lengua y le obliga, por amistad y cortesía a contestar, en fase de avanzada enfermedad, el Discurso de Ingreso de D. Ramón Menéndez Pidal, atendiendo la imperativa petición de éste que le escribe: «Ante todo necesito que nos honre con su presencia, aunque la contestación no se alargue más de 10 ó 12 minutos».

\* \* \*

Cajal, un gran observador de los fenómenos de la Naturaleza, coloca a la MUJER en la platina de su microscopio crítico y la observa desde diferentes ángulos de visión: psicobiológicos, filosóficos y sociales, con el aderezo de la fina ironía, unas veces dulce, y otras acibarada. Así, veremos lo que piensa de la Mujer en sus múltiples facetas, con la semilla de la polémica, para que sus lectores se identifiquen o disientan con el maestro. Los temas que hemos elegido para ser tratados son: «La mujer y la belleza», «La mujer y el amor», «La mujer y el matrimonio», «La mujer y la familia/maternidad», «La mujer y el feminismo», y «Cajal y la misoginia».

Escuchemos primeramente lo que piensa sobre el binomio **Mujer-belleza**, desvelando cierta conversación: «—Careces de gusto artístico —le decía un soltero a cierto casado más sensible a la riqueza que a los hechizos de la belleza femenina—. —Estás equivocado —le respondió—. Precisamente adoro las bellas estatuas, singularmente la Venus de Milo. —¿Por qué? —Pues porque además de ser bella y muda, es incapaz de registrar mis bolsillos».

Más tarde se pregunta: «¿Qué debes preferir, la mujer hermosa o la fea? La hermosa, con tal de ser medianamente discreta, porque si te sale casquivana y coqueta, de ella te libraré cualquier don Juan callejero; más de la fea y la necia, ni el propio diablo».

Luego filosofa: «Lo más triste de la fealdad femenina es que aleja desdeñosamente la curiosidad sentimental de los jóvenes, esterilizan-

do tesoros de talento, abnegación y ternura. Complácese, a menudo, la Naturaleza, en compensar la fealdad externa con la belleza interior, lo que no arregla demasiado las cosas».

Sobre los **encantos** femeninos, Cajal recuerda a aquel escritor cínico que fundaba su desdén hacia la mujer por la breve duración de sus encantos en el tiempo, y opina: «Es una estafa. La mujer, primero se nos presenta como un **ángel de amor**; conviértese después en **opulenta ama de cría**; pasa luego a ser **ama de llaves** y llegada la fase de suegra, transfórmase en **alcaparrón en vinagre**. Pero lo más grave es que, según las estadísticas, la anciana abandonada de las Gracias y de Minerva, vive bastantes años más que el hombre, y en vez de librarnos de ella, es ella quien se libra de nosotros». Y prosigue «Otro encanto del que presume la mujer es la bella dentadura, el consabido «collar de perlas» de los poetas. A propósito de lo cual se me ocurre pensar que si el brote de la primera dentición hace llorar, el de la tercera, es decir, la comprada, hace reír».

El **vestido en la mujer**, puede aumentar sus encantos y sobre ello opina don Santiago: «De acuerdo con mi amigo el doctor Juarros, el semidesnudo de hoy tiene menos atractivo que el recato de las mujeres totalmente vestidas o las enigmáticas tapadas de antaño. En esto, como en todo, el misterio atrae y la claridad desencanta».

Finalizando el capítulo de la belleza, Cajal se extiende con dos singulares aportaciones: el **cambio de color y el instinto ornamental en la mujer**. Respecto al primero se expresa así: «Durante el proceso evolutivo se han perdido ciertas admirables propiedades fisiológicas, como el cambio de color por impulsos de la voluntad, a imitación de camaleones y calamares. Si la mujer gozara de tan utilísimo privilegio, perderían algo las perfumerías, pero ganaría bastante la felicidad conyugal. Merced al oportuno juego de los cromatóforos (células pigmentarias que aclaran u oscurecen el tono de la piel) en el camaleón y los cefalópodos se activan colores variados regidos por el sistema nervioso. Traspolado este fenómeno a la especie humana, toda esposa podría convertirse alternativamente en rubia o morena, según cambiaran las aficiones y gustos cromáticos del marido».

Respecto al instinto **ornamental** femenino, apunta al «lucimiento de alhajas valiosas y trajes costosísimos. Ya Goethe significó que las ingenuas Margaritas ríndense mejor al brillo de los diamantes que

al perfume de las flores». Y dentro de la ornamentación del cuerpo femenino no podía faltar la tiranía de la **moda**: «No creeré en la emancipación política de la mujer mientras no la vea emanciparse, primero, de la tiranía del modisto». Y añade: «La tiranía de los modistos parisinos impuso a nuestras mujeres la exhibición de clavículas y músculos pectorales, de rasgado descote posterior, revelador de la columna vertebral, de los trapecios y los omóplatos, y la desnudez del brazo hasta el deltoides. Ahora priva la moda de lucir por calles y paseos el tendón de Aquiles y los cuádriceps de la pierna, velados por la sutilísima malla de araña, con lo cual, muchas infelices, en vez de curvas atrayentes ostentan fúnebres canillas o amoratados sabañones».

Tras estas elucubraciones crítico-anatómicas, Cajal pone punto final a las disquisiciones ornamentales, apoyando las ideas de sus amigos Gómez de la Serna y Unamuno, que afirman respectivamente: «Lo que obsesiona a la mujer moderna es lograr que su pulsera llegue a ser su cinturón», y «La mujer se viste sobre todo para las demás mujeres».

Don Santiago nos ofrece sus ideas sobre **la Mujer y el Amor**, con un primer consejo: «No huyas de las mujeres durante la juventud, sino quieres correr ridículamente tras ellas en la vejez». Y sentencia luego: «El primer amor del hombre —amor de mariposa— tiene por objeto la flor. El segundo, mas avisado y práctico, —amor de gorrión— solo pica en el fruto». Luego advierte: «Por pequeña que sea una mujer, siempre alcanzará, si posee talento, belleza y simpatía, el corazón del hombre más grande». Y también nos habla de «El tiempo, gran destructor de la vida e implacable apagador de los mas firmes sentimientos. Por eso cáusame asombro el dolor de los maridos que, después de diez años de ausencia, hallan a su mujer en brazos de un amante. ¿Puede extrañar a nadie que, en el último acto de las Comedias, las butacas vacías sean ocupadas por público ajeno?». Seguidamente piensa que «la mujer suele enamorarse del talento y el hombre de la hermosura. Es un fenómeno selectivo en que el instinto femenino demuestra exquisita perspicacia porque la belleza pasa y el talento, con sus sabrosos frutos económicos, perdura.»

También muestra su aversión hacia los sujetos «conquistadores»: «Los tenorios de casadas, amén de odiosos egoístas, tienen condición de chicos pequeños: solo hallan deleite en los juegos peli-grosos».

Meditando sobre el amor femenino asegura: «Solo hay en la mujer una época en que el amor surge limpio de toda codicia: la inocente edad de los 15 a los 17 años. Después, todo pretendiente suele ser, antes pensado y valorado que escuchado. Superfluo parece indicar que en esta operación comercial, la romana está en las prudentes manos de la futura suegra». Y apostilla «las jóvenes enamoradas se suicidan alguna vez por el novio esquivo, nunca, o casi nunca, por el esposo fallecido».

Y sin salir del campo del amor, estima que «Las uniones baratas e instantáneas, son las que dejan recuerdo más caro y duradero». Poniendo acento trágico a su reflexión naturalista: «Fabre nos conmueve al contarnos las crueldades del escorpión, que se come a su consorte, o de la **mantis religiosa**, que devora al macho en pleno espasmo de amor». Y se pregunta: ¿Es que en nuestra propia vida no se dan, a veces, pequeñas monstruosidades? ¡Cuántos maridos y amantes no mueren devorados por sus mujeres!».

Saliéndose del amor antropofágico, medita con serena filosofía: «El amor en el varón suele ser fugaz episodio, mientras que en la mujer llena toda su vida».

Cajal introduce al **beso** como aderezo del amor, y en alguna ocasión como **metáfora astronómico-teatral**: «Para muchos **tenorios** del teatro, el beso de una **estrella** suele ser tan catastrófico como el choque de un **astro**». Y de la metáfora a la taxonomía. «Hay muchas clasificaciones del beso. Una de las más sencillas es la siguiente: existe el ósculo par o doble, frío, ceremonioso y ritual que las mujeres se dan entrambas mejillas, y el ósculo único o impar, que es un beso de pasión, estampado en los labios por jóvenes de sexo diferente» (nota personal aclaratoria: eran tiempos en que los besos entre iguales de sexo, solo se ejecutaban «dentro del armario» y no se exhibían fuera del mismo).

Continúa D. Santiago con la osculología, aportando un matiz bacteriológico: «El beso que los poetas consideran como sublime conjugación de dos almas, no es, para el científico, sino un simple intercambio de microbios labiales, y es que solo hay tres besos asépticos: el de la madre, el de la esposa y el del niño». Insiste en el tema: «Hay en los besos apasionados de ciertas hembras sensuales, un no sé qué de amenazador y de salvaje, que recuerdan el feroz transporte amoroso de arácnidos e insectos. En la frase vulgar «te comería», late quizá un vestigio de ancestral canibalismo». Cierra esta expresión de cariño o pasión, con una malévola reflexión: «¿Qué

ilusión puede causar a un hombre de buen gusto el beso automático de sobadas maniqués, henchidas de orgullo y vanidad, y para cuyo funcionamiento es indispensable echar una moneda o colgar un dije?».

Los **celos** suelen implicarse en el amor y no pasan desapercibidos para Cajal, que soslaya despectivamente los encuadrados en el «amor propio» y se centra básicamente en los del amor afectivo y pasional, que no son tan puros como aparentan. Arguye «Los celos iracundos de algunas hembras significan, antes que el temor de perder un amante, el temor de que se cierre un bolsillo...».

La mayoría de los celos tienen el substratum de la **infidelidad**, y sobre este punto, D. Santiago desvela que «Incontables filósofos, poetas y novelistas, han deplorado amargamente la pretendida ligereza y versatilidad de la casada. Séame lícito disentir de tal opinión y pensar, como Goethe que «donde reinan las mujeres, reinan la moral y el decoro». Por otra parte, la fisiología viene en apoyo de la fidelidad femenina. Aún las hembras mas libres, viciosas y casquivanas, conceden al esposo una tregua de lealtad, que se cuenta desde la boda hasta la crianza del primer hijo. Una fidelidad de más de año y medio. Algunos diréis: muy poco. Yo os respondo: ¿Cuántos jóvenes esposos se obligarían a mantenerse fieles en igual tiempo?».

Y continúa: «La gordura excesiva, garantía de bondad en el hombre, suele serlo de fidelidad en la mujer. Dejando a un lado el impudor que supondría la exhibición de exceso de grasas, harto tiene el corazón de las orondas matronas con irrigar varias arrobas de panículo adiposo».

Don Santiago cierra este apartado apostando por la eficacia de lo que hoy llamamos mascotas de compañía, como salvaguarda de la fidelidad femenina. Y dice: «personas frívolas suelen ridiculizar al matrimonio estéril, consolado de su soledad con el acompañamiento de un perrito. Personalmente, contemplo la conjunción humano-zoológica con profundo enternecimiento. Ese falderillo desempeña papel social importantísimo. Viene a ser como la Guardia Civil de la lealtad conyugal. Derivativo de la ternura maternal, constituye además salvaguardia insustituible de la virtud de la mujer y, por tanto, coraza efficacísima contra el acechador amante, que siempre rehuye testigos».

Cajal, que hizo explícita fe de apoyo y admiración a ese gran valor que es la **Institución matrimonial**, situando en el trono de

la misma a su venerada esposa D<sup>a</sup> Silveria Fañanas García, quiso compartir la paz eterna con ella en una sepultura del madrileño Cementerio de la Almudena. Antes de entrar en reflexiones sobre el **Matrimonio**, séame permitido como introducción a ellas, transcribir los «Consejos de un solterón recalcitrante». Toda una pieza de irónica y crítica filosofía:

Decía el solterón: «Desengáñate: el matrimonio constituye carga insoportable. Si te casas con una mujer hermosa corres riesgo de que salga ñoña o imbécil. ¿Eres dócil y paciente? Sufrirás un mari-macho.

¿Buscas novia huérfana y rica? Toparás con tantos padres como confesores y con tantas suegras como parientas y amigas.

¿Te sale recatada y casera? Te aburrirá.

¿Coqueta y callejera? Te dará celos.

¿La escoges elegante? Te arruinará.

¿Madura? No saldrá de la Iglesia.

¿Locuaz? Hablará para lucirse.

¿Tonta? Hablará para probar que no lo es

¿Y si alardea de culta? Te humillará.

¿Y si peca de ignorante? Te avergonzará.

¿Si te abandona? Lo pasarás peor.

¿Si es fecunda? Te empobrecerá.

Si se muere, la llorarás, y si reincides en maridar, la llorarás todavía más.

En conclusión: únicamente el soltero puede trazarse en la vida una trayectoria noble y cultivar, sin trabas ni desazones, un ideal superior.

Transcurrieron los años y llegaron los tristes achaques de la vejez. Y un día supe que el irreductible solterón se había casado con su cocinera: un adefesio cincuentón, gruñón, legañoso y zafio».

Hemos oído la voz del **solterón**. Oigamos también lo que don Santiago, con cierto acento machista, piensa de las **solteronas**: «La solterona fea y buena tiene, dentro de la familia, noble y cristiana misión que cumplir: acompañar a sus padres ancianos o enfermos. Pero el afecto filial no debe exigir de la Naturaleza más de lo que buenamente pueda darnos. Quién no ha sorprendido un gesto de fastidio en la hija que, del bracero, lleva al padre ciego o tullido. (También, la faz displicente y aburrída de la mujer acompañante del esposo paralítico). ¡Cuan trágicos son esos interminables silencios familiares, cuando hasta la palabra más frívola podría constituir

distracción y consuelo para quien contempla de cerca la sima del sepulcro».

Centrémonos de lleno en el **Matrimonio** con una reflexión sentenciosa del propio Cajal: «Aunque el caso sea raro, se ven mujeres listas y bellas casadas con imbéciles. ¿Para elevarlos o para deprimirlos? Lo último parece más probable que lo primero. Al revés del asno de Apuleyo, que recibió la forma humana comiéndose una rosa, estos infelices se comen una rosa para convertirse en asnos». También pone en duda si el matrimonio, con sus grandes virtudes es, por otra parte, compatible con el amor y la pasión, y piensa: «El amor y el matrimonio rara vez pueden vivir juntos. Si Laura, la amante de Petrarca, hubiese sido su esposa, ¿se hubiera pasado la vida escribiendo poemas?».

En otro momento advierte: «Todas las desdichas del matrimonio nacen de que la mujer no elige, sino que es elegida. Afortunadamente, en la mayoría de los casos, la esposa acostúmbrase al marido, como éste se habitúa a la cerveza y al tabaco». Y seguidamente aplica un consejo eugenésico «Mucho mejor haría la raza humana, si en la elección de novio interviniera algo más el cerebro y menos el estómago».

En su proceso observador, Cajal ve cómo incide la **pereza** en el matrimonio: «En materia de amor, cúmplase a menudo la ley del mínimo esfuerzo. Hay gentes tan perezosas que se casan con su prima, con su madrastra, hasta con su criada, por la sencilla razón de tenerla más a mano». Y también enjuicia al casorio desde la **edad**, con estas palabras: «Afirmaban Voltaire y Schopenhauer que, necesitada de un amo, la mujer joven se somete a un amante y la vieja a un confesor. Dando por exacto el concepto, al futuro marido solo le queda esta solución: escoger esposa, de la cual pueda ser, a un mismo tiempo, amante y Director espiritual».

Don Santiago Ramón y Cajal, velando por sus iguales del saber, les aconseja en la materia: «Contra el parecer de muchos hemos declarado que el hombre de ciencia debe estar casado y arrostrar valerosamente las inquietudes y responsabilidades de la vida de familia. No imitará el egoísmo de Epicuro, que no se casó por ahorrarse cuidados e inquietudes, ni el refinado Napoleón, que solo veía en la mujer una utilísima enfermera para la vejez. En este punto solo haremos una restricción: que el hombre de Ciencia tenga en cuenta su propia y especial psicología antes de escoger compañera, y, sobre todo, evitar que se la elijan los demás». Y apostilla contun-

dente: «Aludimos aquí especialmente a los efectos de la concentración mental y del trabajo intensivo, capaces de convertir al sabio en perpetuo distraído, flojo y descuidado tanto en la educación de sus hijos como en la administración de sus bienes». Y seguidamente se pregunta: «¿Qué cualidades han de adornar a la elegida del Científico? Los atributos morales de la esposa son decisivos para el éxito de su Obra. ¡Cuántas obras importantes fueron interrumpidas por el egoísmo de la joven esposa! ¡Cuántas vocaciones se frustraron por la vanidad o el capricho femenino! ¡Cuántos profesores esclarecidos rindiéronse al peso de la coyunda matrimonial, convirtiéndose en vulgares buscadores de oro, rebajándose con el acaparamiento insaciable de dignidades y prebendas!».

Persiste en el consejo: «Poco hay que insistir para justificar el matrimonio del sabio. El celibato suele ser invitación permanente a la vida irregular o al libertinaje. El soltero vive en plena preocupación sexual, y según es notorio, no hay más seguro medio para despreocuparse de mujer ajena que satisfacerse de mujer propia».

Finaliza este apartado: «Como norma general, aconsejamos al aficionado a la Ciencia buscar en la elegida de su corazón, mas que belleza y caudales, adecuada psicología; esto es: sentimientos, gustos y tendencias complementarias de las suyas. Y por encima de todo, lealtad e inteligencia. No escogerá la mujer, sino **su** mujer, cuya mejor dote será la cordial aceptación del ideario de vida del esposo». Deja finalmente una advertencia: «A la manera del globo cautivo, el hombre culto se perdería en el azul, si la mujer, que representa el lastre y la cuerda, no tirara de ella prudentemente hacia abajo».

Continuemos con otros enfoques cajalianos sobre el matrimonio, con dos anécdotas que nos refiere. La primera, «un casamentero infatigable, deseando convencer a cierto amigo solterón de las ventajas del matrimonio, le arguyó como prueba irrefutable: ¿no comprendes que, llegada la vejez, necesitamos una mujer paciente que cuide nuestros catarros, y con quien podamos impunemente desahogar el mal humor?». La segunda: «Paseaban juntos dos geómetras; joven y de buen humor el uno; anciano y fúnebre el otro. De repente, se topan con una buena moza y exclama el regocijado discípulo: he aquí un magnífico tratado de **geometría esférica**. Le contesta el maestro: acaso tengas razón, pero a mi edad, las mujeres se han convertido solo en bonitas estampas. Han perdido, definitivamente, la tercera dimensión».

Rompe una lanza a favor del matrimonio humilde : «Quéjense de su desgracia los matrimonios de obreros, y, sin embargo, el esposo goza de un excelso privilegio pocas veces concedido a los hombres de posición y refinada cultura, la posibilidad de dialogar con su mujer. La esposa del jornalero, equivalente a su marido en gustos y aspiraciones, desempeña el cuádruple oficio de consejera, confidente, camarada y amante».

Y tras esta loa general a la mujer casada, surge una miscelánea de aguijonazos **misóginos**, característicos de D. Santiago. Oigamos el primero: «El hombre casado es el mas paciente de los animales domésticos». Le siguen algunos más: «La mujer tiene algo de pájaro. Se adorna con plumas, habla cual cotorra y posee la ligereza del aire». «La mujer es la píldora amarga que la naturaleza y el arte se han complacido en dorar para que el hombre la trague más fácilmente». «La mujer nos da el opio, como el cirujano el cloroformo para despedazarnos». «Existen poco lazos de amistad tan fuertes, que no puedan ser cortados por un cabello de mujer». «¿Quieres ser invisible para los hombres? Sé pobre. ¿Quieres serlo para las mujeres? Sé viejo». «Muchos vicios y rarezas tendría Lord Byron, pero ¿no los exacerbaron la seca altivez y austeridad puritana de su esposa?». «La mujer es el cebo con que la naturaleza atrae al hombre para asegurar la permanencia de la especie. El pez listo sabe morder la carne sin sacudir el anzuelo, para que el pescador no pierda la paciencia y continúe alargándole la caña». «La mujer, de soltera, parece un búcaro de flores; de jamona, ánfora romana; de casada, tinaja de Alcorcón; y en todo tiempo, puede tener alma de cántaro».

«Cuéntase que en una Universidad inglesa, una solterona hombruna y malhumorada, representante de la Sociedad Protectora de animales, denostó acremente a un profesor de Fisiología por practicar vivisecciones en gatos. Este la replicó molesto: las hago en animales porque las leyes no permiten todavía efectuarlas en mari-machos».

Para redimirse de su evidente propensión a la misoginia, Cajal nos muestra un alegato, como si la cosa no fuera con él: «Los verdaderos misóginos debieran recordar que la más rústica e ignorante de las mujeres, puede engendrar un genio».

Restañemos con el precedente y bondadoso pensamiento, las heridas que los dardos misóginos hayan podido ocasionar en los lectores y entremos en el sosegado capítulo de la **Familia**, a la que

D. Santiago consideró como uno de los grandes valores de la Sociedad. **Familia** y **Maternidad**, son conceptos implicados y entrelazados, a los que se referirá en las siguientes reflexiones.

«La hembra, fea o hermosa, preferirá siempre al varón que acredite mayores capacidades financieras o copiosas disponibilidades, con la única condición de satisfacer el instinto de maternidad, el más profundo y sagrado de la vida. Este supremo fin santifica todo su posible egoísmo».

«La mujer venera a sus padres, estima y admira, a veces, a su esposo, pero solo, verdaderamente, adora a sus hijos». Don Santiago se extiende en la relación paterno-filial: «Adora y venera a los padres, cuanto más ancianos, y el hogar común subsiste mientras vive la madre, corazón de la familia. Desaparecido el ángel del hogar, la prole suele dispersarse como colmena sin reina. No sin razón y profundidad ha dicho Renán: «Lo que quiere la mujer lo quiere Dios». Concentra ésta su amor y abnegación en la prole. El varón, menos exclusivo, sabe distribuir sus afectos entre la familia y la sociedad, pero anteponiendo, en muchos casos, la causa de la humanidad al interés de la familia. Por eso la madre anhela vivir solamente en la memoria de sus hijos, mientras que el padre ansía, además, sobrevivir en los fastos de la Historia».

En un momento de su reflexión «familiar», entra en juego el **feminismo**: «Cuando asisto a la polémica en torno al feminismo y al machismo, advierto que unos defienden al **hombre** contra la **mujer**; otros a la **mujer** contra el **hombre**, pero ninguno a la **familia**, a la **raza**, de las que hembra y varón son simples células integrantes. No se cae en la cuenta de que, para la prosperidad de un pueblo, la mujer y el varón, aislados, equivalen a cero».

Cajal insiste en el tema del feminismo alzando su voz: «Lo que los extremistas del feminismo llaman **emancipación de la mujer**, no es otra cosa, en el fondo, que la imposición del formidable yugo del trabajo agotante, sin la compensación consoladora del amor y la familia.»

Familia y feminismo caminan, a veces, paralelos. Don Santiago tercia en el mismo, desde la apreciación biofilosófica, con un largo discurso: «Cuando los ilustres biólogos, Loeb, Hertwig, Dataillon, Delage y otros, produjeron experimentalmente en varias especies animales sexuadas la **partenogénesis artificial** (fecundación del óvulo con diversos agentes físico-químicos), ciertas fanáticas feministas felicitaron calurosamente a Delage diciéndole: «por fin está próxi-

mo el día en que podamos procrear hijos sin el odioso y humillante concurso del hombre». Pero en su ingenua e ignorante alegría se equivocaron, ya que probado está que, sin la colaboración masculina, muchas hembras pueden ser fecundadas, pero en la partenogénesis artificial, la descendencia se compone exclusivamente de machos, con lo que se deduciría, primero: la desaparición absoluta de la mujer, puesto que sin varón, no se producirían hembras. Segundo: el aniquilamiento definitivo y radical de una raza humana. ¡Bonito porvenir!». Y continúa: «El feminismo biológico-social, como decía Gómez Ocaña, conduce a un círculo vicioso. Cuantos mas derechos políticos y trabajo extradoméstico se otorgue a la mujer, mas se apartarán los hombres del matrimonio, y cuantos menos matrimonios, mas exigente se mostrará la mujer, atormentada por el sobre-trabajo, el abandono y la imposibilidad de satisfacer legalmente sus íntimas aspiraciones a la maternidad. Lejos, pues, de resolverse el conflicto, se enconará día a día. Por mi parte, pienso que al reclamar la mujer los privilegios políticos del hombre y toda clase de oficios mecánicos, reclama, sin pensarlo, el derecho a la fealdad y a la vejez prematura» (cabe puntualizar que estos radicales juicios, hoy muchos obsoletos, hay que contemplarlos desde una visión de los años 20 del pasado siglo, pese a que algunos sigan teniendo aromas de vigencia).

Sobre la **feminidad**, irrumpe Cajal con la amarga reflexión de la **desdiferenciación sexual**, en estos términos «Será acaso desilusión de la vejez, pero paréceme que la hembra clásica, de cuyas formas nos legaron Grecia y Roma modelos inmortales, se masculiniza progresivamente en nuestros tiempos, a impulso del exótico deportismo en las ricas, y de las torturas del obrerismo en las pobres, impresión que se acentúa cuando se viaja por Alemania, Inglaterra o Estados Unidos. Observo que el seno gentil, atenuase de día a día en las razas mas civilizadas, como presagiando el biberón compensador. El talle se alarga, perdiendo sus graciosas curvas, y el cerebro, inestimable joya femenil (gusta el autor de usar este sinónimo de femenino) de adorable sensibilidad, de generosa pasión y de jovialidad atrayente, adquiere paulatinamente contextura viril, cuando no se convierte en lamentable artefacto de calcular, escribir, cocinar y perorar. Como hace notar Azorín, se va produciendo la moderna tendencia a la unificación de los sexos. ¿Adónde iremos a parar con este desdichado fenómeno de la desdiferenciación sexual?». Y continúa: «Mucho me temo que, en lo futuro, el ángel del

hogar se convierta en antipático virago, y que el amor, supremo deleite de la vida, se transforme en onerosa carga impuesta por el Estado para fabricar a destajo obreras y soldados». Y apostilla: «Preguntaba yo, algo indiscretamente, a cierto caballero yanqui, sesentón, culto y acaudalado, por qué no se había casado, a lo que me dio cumplida respuesta: «Porque las jóvenes americanas han perdido definitivamente su sexo. Ya no son las hembras de antaño, sino una especie epicena que tiene formas diversas: desde el virago, pasando por la sufragista, la agente electoral, la antiviviseccionista, hasta la tirana del hogar en donde, para alivio del marido, reside lo menos posible. Claro que, por fortuna, existen todavía mujeres cabales, sobre todo en el campo y en las poblaciones del Oeste. Por todos estos motivos, yo he resuelto el problema sexual pasando mis veladas en casa de cierta ex artista francesa, encantadora y espiritual, cultivadora de la música, y de la que me confieso ferviente apasionado. Ella se contenta con ser mi reina y mi ama femenina, que no feminista».

En la contemplación del feminismo, Cajal, tras centrarlo en su crítica, le concede un aliento: «En esta época de feminismo militante y bullicioso, me extraña que la mujer no reivindique para sí y para sus hijos, el derecho a repudiar el apellido de su esposo, y sí llevar, en primer término el de la madre, el suyo, para que así no se pierda en la segunda generación.

¿Razones?, numerosas. He aquí algunas de índole biológica. Primera: en el fenómeno de la procreación, la madre colabora con una cantidad de protoplasma muy superior a la aportada por el padre. Segunda: la nutrición del feto y la crianza del hijo corren a cargo de la madre, por ello es imposible no admitir que buena parte de la arquitectura química y celular específica de ella se transmite a la prole. Tercera: de acuerdo con lo anterior, el vástago, sobre todo si goza de gran talento, se parece más a menudo a la madre que al padre, con lo que no pretendo negar el fenómeno contrario ni la combinación, en variables proporciones, de los caracteres de ambos progenitores. Cuarta: en la especie zoológica se da con frecuencia, natural o experimentalmente, el fenómeno de la generación virginal o partenogénesis (procreación con madre pero sin padre). Y quinta: «No pocos sabios especialistas en problemas biogenéticos, afirman que la partenogénesis recae, en ocasiones, hasta en la mujer misma, cuando tiene la desgracia de sufrir un cónyuge parasifíltico, alcohólico, o con agotamiento vital. En casos tales, según apun-

tábamos en otro lugar, el esposo no aporta ningún factor hereditario.

Es preciso, en fin, que la mujer moderna adquiriera la conciencia plena de su estirpe, singularmente la representada por la línea materna. Pero hay que aceptar que el hombre y la mujer no son iguales, sino complementarios, como son la abeja y la flor. Por indudable tengo que las divergencias física y moral de los sexos, obra milenaria de la naturaleza, constituye inestimable ventaja para la prosperidad de la especie».

Al hilo de la herencia de caracteres, Cajal nos regala con un toque irónico, recordándonos el **salto atrás**, o atavismo, que a veces depara desagradables sorpresas. «A lo mejor esperamos un hijo perfecto y nos encontramos con un vástago del hombre cavernario. Hay muchos esposos que tienen el mal gusto de aborrecer a la suegra. De ellos se venga el atavismo porque, cuando menos se piensa, se encuentran con que la esposa le regala un retoño, trasunto fiel de la mamá política, y se reconocen, con pena y sobresalto para los efectos biológicos, que en vez de casarse con la hija, se casaron con la madre».

\* \* \*

Hasta aquí, la selección de ideas y pensamientos de Cajal sobre la Mujer; unos apologeticos, otros críticos, que, en su conjunto, valoran positivamente el complejo mundo femenino, siguiendo la admirativa estela del poeta Lamartine: «En el origen de todas las grandes cosas, hay una Mujer».

Con esta singular antología, hemos querido rendir homenaje al maestro, que con su clarividencia, ingenio y observación, puso feliz contrapunto literario a su obra científica e investigadora

También la muerte pone el contrapunto triste a una larga y gloriosa vida. Don Santiago Ramón y Cajal deja de existir, a los 82 años de edad, el día 17 de Octubre de 1934 —hoy hace justamente 72 años— en su madrileña casa de la calle Alfonso XII, frente al Parque del Retiro, que le ofrece el triste réquiem de su agonía, con la serena ofrenda de la muerte floral del Otoño, como homenaje de despedida.

A falta de Fe religiosa, no exenta de perenne búsqueda de un Dios subyacente en sus nobles sentimientos, se apoyó en otra Fe, su hija Fe Ramón y Cajal Fañanás, que cuidó con profundo amor al anciano padre.

Ella estuvo presente en los instantes finales del apagamiento de su vida, junto con sus hermanos, con Dora, la fiel ama de llaves y la no menos fiel secretaria Enriqueta Levi. A los pies del lecho, contemplando a su dios agónico, cinco notables médicos y discípulos: Jorge Francisco Tello, Fernando de Castro, Luis Calderón, Santiago Carro y Teófilo Hernando. Este último nos describe su muerte con emocionadas palabras: «viéndole avanzar en su digna agonía, no podía convencerme de que en aquella cabeza, asiento de una voluntad invencible, de un extraordinario talento que le llevó a escudriñar en las estructuras mas delicadas de los seres vivos, aportando descubrimientos definitivos en el saber de los hombres, se fuera apagando la luz que alumbró al mundo científico, hasta perder toda su conciencia. Por fin, quedó inmóvil y convertido en materia inerte aquel cerebro portentoso».

En una de sus múltiples y sentidas Necrologías, Gregorio Marañón dejó escrito: «La mayoría de los hombres mueren para ser enterrados; solo una parte, los elegidos, mueren para resucitar». Hoy, la sentencia marañoniana cobra mayor valor y nos obliga a pensar que esta reunión académica nos ha permitido **resucitar** con el recuerdo, el espíritu y la palabra de Cajal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Laín Entralgo, P.; Albarracín Teulón, A.: *Santiago Ramón y Cajal o la pasión de España*. Edit. Labor S.A. Barcelona, 1968.
- Cruz y Hermida, J.: *Cajal y mi abuelo. Historia de una imagen y del artista que la creó*. Edita Excmo. Ayuntamiento de Torrelavega, 1997.
- Cruz y Hermida, J.: «El escultor Gaspar Cruz, y Cajal». Conferencia Basílica de la Asunción (Torrelavega, 2001).
- Cruz y Hermida, J.: «La Mujer en el Pensamiento y en la Obra de Cajal». Conferencia en la Real Academia Nacional de Medicina. Octubre 2006.
- S. Ramón y Cajal: *La Mujer*. Edit.García Perona. Madrid, 1944.
- S. Ramón y Cajal: *Charlas de café*. Edit. Espasa-Calpe. Colección Austral, número 187, 9ª edición, Madrid, 1966.
- F.S.R.: *Obras Literarias Completas de S. Ramón y Cajal*. Edit. M. Aguilar. Madrid, 1947.
- González Santander, R.: *La escuela histológica española-El Instituto Cajal*. Ediciones C.E.R.S.A., 2005.
- Colegio oficial de Médicos de Madrid: *Santiago Ramón y Cajal. Homenaje en el 150 Aniversario de su nacimiento*. Edita. I.C.O.M.E.M., Madrid, 2003.
- Alonso Fernández, F.: «Perfil historiográfico de Ramón y Cajal», *Rev. Psicopatología*, 22-IV-2002.

- Martínez Falero, J.: «Cajal y su obra literaria», *Rev. Toko-Ginecología-Práctica - Tribuna humanística*, núm. 64, 2005.
- Sten Grillner: *Lección conmemorativa en el primer centenario del premio Nobel a Cajal*. Real Academia Nacional de Medicina, 7-11-2006.
- Reinoso Suárez, F.: *Actualidad de la obra científica de Cajal*, Real Academia Nacional de Medicina, 7-11-2006.
- Sanz Esponera, J.: *Cajal y la patología*, Real Academia Nacional de Medicina, 7-III-2006.
- Campos Muñoz, A.: *El legado de Cajal a la cultura española*. Real Academia Nacional de Medicina, 7-11-2006.
- Jiménez Collado, J.: *Cajal en la Real Academia Nacional de Medicina*. R. A. Nacional de Medicina, 7-III-2006.
- Sánchez García, P.: *Farmacólogos en tiempos de Cajal*. Real Academia Nacional de Medicina, mayo 2006.
- García Durán; Alonso Burón: *Cajal. Vida y obra*, 2 tomos. Edit. Científico-Médica, 2ª edición, Barcelona, 1983.

## INTERVENCIONES

### Prof. Alonso Fernández

Tengo la gran satisfacción de levantarme para felicitar al Prof. Julio Cruz Hermida porque siempre sus exposiciones resultan de un sabor humanista puro y además siempre son muy entrañables, y una vez más nos lo ha confirmado esta tarde.

Quisiera saber si es posible el cruce de datos con lo que ha sido Cajal a lo largo de su vida. Cajal ha cambiado muchísimo a lo largo de su vida; en este sentido se dice que es un hombre de una sola pieza. Revisando mucho la biografía de Cajal me encontré que la persona que conociendo a Cajal directamente mejor ha atinado con la formulación de sus rasgos esenciales ha sido el psiquiatra César Juarros, que lo condensaba en una fórmula, voluntad enérgica e indomable y afán ciego de sobresalir. Efectivamente esta fórmula es vigente a lo largo de la vida de Cajal, pero luego cambia mucho en su vida, de manera que si el perfil transversal es éste, el perfil diacrónico es completamente distinto.

Quisiera llamar tu atención en el sentido de que a lo mejor sería posible cruzar los datos que has recogido esta tarde en relación con el mundo femenino y ver a qué época de la vida de Cajal pertenecen; en la infancia y en la primera adolescencia Cajal era un rebelde y fue cuando tuvo los mayores enfrentamientos con su padre. Luego cambia, como consecuencia de vivencia amorosa, del

encuentro con la fotografía y con el dibujo y se convierte ya en el estudioso autodidacta, en el genial investigador que todos conocemos.

Pasado el tiempo y colmado de honores y prestigio, Gregorio Marañón decía que España se recuesta en la figura de Ramón y Cajal, y efectivamente, España buscaba a Ramón y Cajal para todo y Cajal se jubiló antes de tiempo, abandonando el laboratorio a los 60 años. No se le dejaba editar, estudiar ni investigar y fue retirándose del laboratorio. En esta segunda etapa se convirtió en el sabio que sabe de todo, que habla de todo, que hace unas grandes arengas a los administrativos, a los oficinistas, a los trabajadores. Hace discursos con la convicción de que entra dentro de sus responsabilidades la regeneración de España. Sus opiniones sobre la mujer han cambiado y la prueba está en que en esta última etapa dice Lafora que a Cajal le entró una gran debilidad senil por las chicas jovencitas y él cayó en su propia trampa con arreglo a lo mantenido a lo largo de su vida, él cambió notablemente.

Las opiniones de Cajal sobre las mujeres estaban impregnadas de misoginia. Distingo en la vida de Cajal estas tres grandes etapas en la psicohistoria de Cajal, etapas psicobiográficas: la rebeldía, la genialidad científica y la sabiduría uniciente. El antagonismo de Cajal con su padre no podía ser más profundo, ya que su padre Justo entraba en el puritanismo de la hipocresía, la santurronería. El padre en este sentido se enfrentó terriblemente con Cajal y le proporcionaba un trato completamente distinto al de su hermano; Cajal tenía creencias religiosas deístas y era político liberal y todo su esfuerzo por regenerar España lo orientaba en este sentido.

Por el antagonismo con su padre surge el refugio en su madre, que se convierte en su madre musa. La madre de Cajal no tenía condiciones para ser madre musa porque era muy rudimentaria y estaba totalmente sometida al marido. Como consecuencia de ello, Cajal elaboró una vivencia de orfandad que le llenó de vacío y también de impulso de gloria, y creo que aquí está la raíz psicohistórica fundamental de Cajal, la vivencia imaginaria de orfandad.

### **Prof. Castillo Ojugas**

Querido Julio, siempre tus conferencias son una delicia y además has comenzado hablando de unos recuerdos personales. Hace

una semana también hablé yo de Cajal en Madrid y comencé recordando una secuencia mía «Luis Calderón me puso en la mano derecha la medalla de oro del Premio Nobel de Cajal y en la izquierda otra medalla de oro mucho más pesada, la medalla Helmholtz».

En tu conferencia de hoy has tocado una serie de puntos importantes sobre la mujer. Cajal inicialmente fue un enamorado de su mujer, tuvo una numerosa prole y una faceta en la que muestra su amor a la mujer era en las charlas de café. Era muy misógino, la comparación que hacía de la mujer con la mochila del soldado, cuando va uno caminando es una molestia importante, pero cuando se llega y descansa, que placer. Es un gran admirador de la belleza y destaca en fotografía. Al poco de casarse con su mujer hace unas placas de bromuro de plata que patenta y gana un dinero, después hace fotografía esteroscópica y en 1912 publica el libro «La fotografía de los colores». Esta afición a la fotografía, con la inspiración de otros socios de la Real Sociedad Fotográfica Española, alquila un ático en la calle del Prado, muy luminoso, donde pudo realizar la fotografía artística que le gustaba. Cuando murió, otras placas artísticas fueron destruidas por la familia.

### **Prof. Martínez Fornés**

Felicitar al Prof. Cruz Hermida por esta deliciosa antología de D. Santiago Ramón y Cajal y sus bellísimos comentarios. Fue precursor de la virilización de la mujer moderna porque las chicas de hoy tienen unas hipertrichosis tremendas que no son conocidas en los textos anteriores, no sabemos si es por el sol de la playa, si es por las cremas, por los aditivos de la alimentación, por su precocidad sexual.

La devoción de D. Santiago por las chicas jóvenes no era de los últimos años; me contaba el Prof. Velázquez que cuando un día salió la conversación de los viejos verdes delante de D. Santiago, éste se sintió tocado y ofendido y dijo que no era un viejo verde, sino un verde que ha llegado a viejo.

D. Teófilo Herrando, que dirigía el equipo médico que trató a D. Santiago, me contó que tenía una insuficiencia renal con un cuadro de uremia, se lo descompensó una neumonía y falleció por este motivo. Tenemos en el Colegio de Médicos una carta escrita 48 horas antes de su muerte, casi en coma urémico, donde contesta a

su discípulo Lorente de No, que le había escrito una carta diciendo que no había podido comprobar unos experimentos que había publicado D. Santiago. Cajal le dice que no lo ha podido corroborar porque no había utilizado embriones de gato de 15 días. Esto es admirable dos días antes de morir de un coma urémico.

### **CONTESTACIÓN DEL PROF. CRUZ HERMIDA**

En contestación a los señores académicos que han intervenido en el turno de «intervenciones» para expresar sus pareceres en relación a mi comunicación, debo manifestar que todas sus consideraciones me han parecido ecuanímes, acertadísimas y, en todos los casos, de la mayor amabilidad. A todos, mi más profundo agradecimiento y cordial felicitación. En cuanto a nuestro Excmo. Sr. Presidente, debo manifestarle una vez más mi agradecimiento por su siempre amable proceder y su extraordinaria simpatía.

### **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Hoy como tantas otras veces hay que felicitar a los ponentes, Prof. Armijo y Prof. Cruz Hermida. Sus dos conferencias de gran interés, bien distintas, pero conservando gran interés de polémicas que se traen a una Academia. Les agradezco mucho a ambos el esfuerzo que suponen vuestras dos conferencias; me imagino las horas que habéis utilizado para aquí en media hora magníficamente resumir. Quiero hacer constar la gratitud de los que os hemos oído.

Prof. Armijo, aquella hidrología médica que te oíamos hace muchos años explicar y que constituía cierta dificultad porque apareció de repente. Nos dimos cuenta de la importancia que tenía esta asignatura, era el despertar de una ciencia importante.

Prof. Cruz Hermida, nos ha maravillado tu relato de gran interés, precisión y conocimiento. La situación de lo tratado en tu pensamiento y la manera de exponerlo a los demás es digno de mencionar.

Se levanta la sesión.







