

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE FEBRERO DE 2003

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

**PROBLEMAS SANITARIOS DE LAS DROGAS  
DE DISEÑO**

***SANITARY PROBLEMS OF THE DESIGN DRUGS***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

**ARQUITECTURA DEL CORAZÓN  
E INSUFICIENCIA CARDÍACA**

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

Por el Excmo. Sr. D. PEDRO ZARCO GUTIÉRREZ

Académico de Número



# PROBLEMAS SANITARIOS DE LAS DROGAS DE DISEÑO

## *SANITARY PROBLEMS OF THE DESIGN DRUGS*

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

y MARÍA LUISA REBATO ÁLVAREZ

### **Resumen**

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

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

### **Abstract**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

la 5HT; la asociación de la fluoxetina con la desipromina, inhibidor selectivo de la noradrenalina, no modifica la recaptación de la dopamina. Dos catabolitos del anorexígeno sibutramina inhiben hasta un 60% la recaptación de la 5HT y hasta un 50% la de la NA. La sibutramina no estimula la liberación de serotonina ni de DA, lo que sí hacen la d-amfetamina, y la d-fenfluramina. La sibutramina no tiene afinidad para los receptores de serotonina 5HT 1A 1B, 2A 2C, ni para los adrenérgicos  $\beta$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_3$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , ni para los dopaminérgicos D1, D2, los muscarínicos M1, M2, el histamínico H1, el glutamínico NMDA, ni para el de las benzodiazepinas. La p-clorofenilamfetamina inhibe la recaptación de serotonina. Las drogas modifican la expresión del SERT con cambios concomitantes en la serotonina (Whitworth y cols., 2002) alterando el desarrollo del neocórtex.

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

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

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

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

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

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

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

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



La fracción de dopamina que actúa como NT se une a los receptores postsinápticos D1 (y a otros periféricos que no pasan la BHE, llamados Da1 cuya activación relaja los vasos e inhibe la liberación de aldosterona, por lo que sus agonistas se usan como antihipertensivos) y a los Da2.

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

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

Sin embargo, experimentos de neuroprotección (Colado y cols., 1993) demuestran la participación de DA en la neurotoxicidad crónica (cuatro días) del MDMA sobre el sistema serotoninérgico en otras estructuras del SNC en rata. El clorometiazol, fármaco GABAmimético que actúa sobre receptores de la sustancia negra inhibe la liberación de DA en el estriado, revierte el efecto neurotóxico en corteza e hipocampo. lo que se pone de manifiesto por la recuperación de los niveles de 5-HT y 5-HIAA en estas estructuras. El pentobarbital, también GABA mimético o la gammabutirolactona, inhibidores de la liberación de DA en el estriado son neuroprotectores análogos, pero el ondansetron, inhibidor de la liberación de DA en el *nucleus accumbens* (y antagonista de receptores 5HT<sub>1B</sub>) no revierte los efectos neurotóxicos de la MDMA manteniendo reducidos los niveles de 5-HT y de 5-HIAA. No está demostrada la intervención de un metabolito tóxico de la dopamina. La MDMA aumenta la liberación de dopamina de forma directa en las primeras tres horas después de la ingesta, por medio de las alteraciones de los sistemas peptidérgicos y por la disregulación serotoninérgica, cuya brusca desaparición puede contribuir al

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## MECANISMOS DE LA NEUROTOXICIDAD DE LA MDMA

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

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



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

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

por medio de sus receptores 5HT<sub>2</sub>, estimula al simpático y, a través del eje HHS, incrementa la producción de cortisol aumentando la actividad catecolaminérgica. El consumidor tiene mayor riesgo de sufrir estrés crónica con los consiguientes niveles altos y sostenidas de glucocorticoides. Grob y cols., en 1996, en el primer estudio prospectivo sobre los efectos de la MDMA en el hombre, encontraron aumento significativo de ACTH y PRL, que ya se había visto en animales.

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

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

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

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

## INTERVENCIONES

### Prof. Rey Calero

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Prof. Rubia Vila**

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

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

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

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

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

### **Prof. Espinós Pérez**

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

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

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

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

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

### CONTESTACIÓN DEL PROF. DOMÍNGUEZ CARMONA

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

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

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

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

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

Muchas gracias a todos.





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

Por el Excmo. Sr. D. PEDRO ZARCO GUTIÉRREZ

Académico de Número

**Resumen**

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

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

**Abstract**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

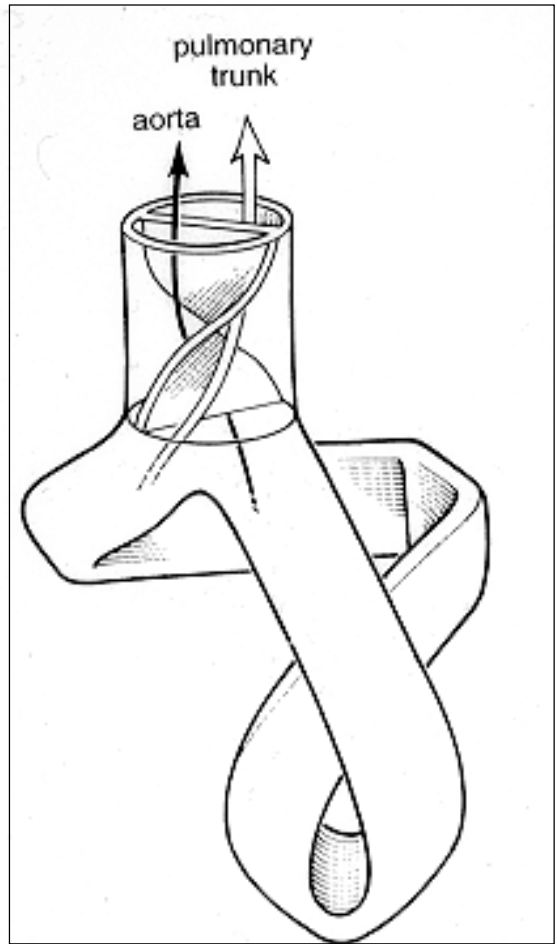


FIGURA 1.—Triple hélice del corazón.

## DINÁMICA VENTRICULAR

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

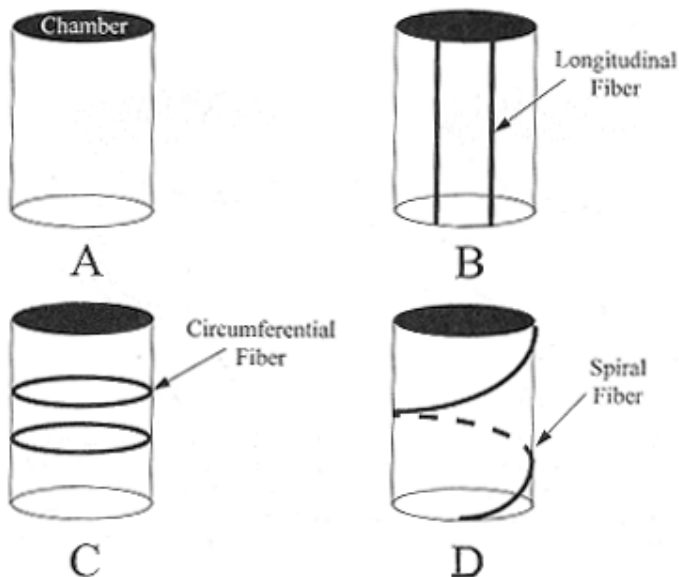


FIGURA 2.—Cilindro de Sallin simulando el ventrículo izquierdo. Explicación en el texto. (Inspirada en Ingels) (8).

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

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

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

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

Torrent Guasp defiende la idea revolucionaria de que la mecáni-

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

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

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

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

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

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

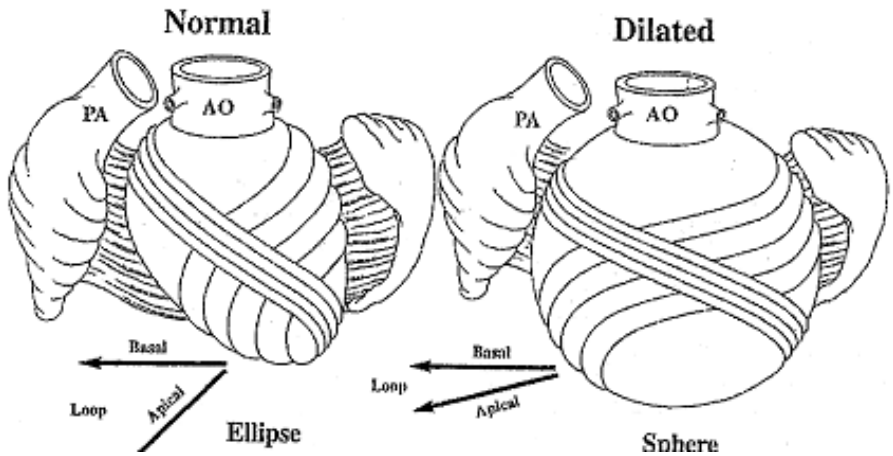


FIGURA 3.—Aspecto cónico (gótico) del ventrículo izquierdo normal y esférico (románico) del VI dilatado en la insuficiencia cardíaca. [Tomado de (13)].

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

TABLA 1

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

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

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

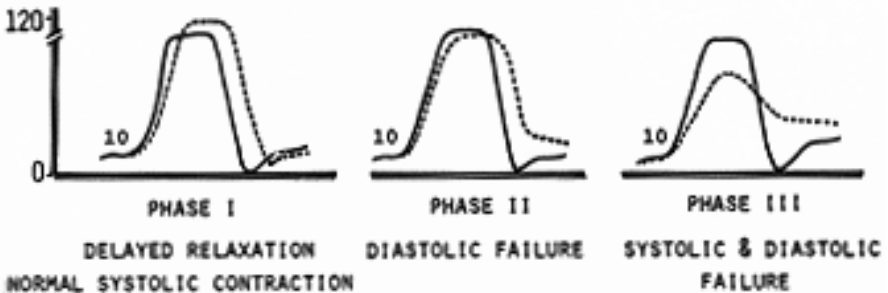


FIGURA 4.—Las tres fases de la insuficiencia cardíaca según Brutsaert (24).

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

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

## INTERVENCIONES

### Prof. Tamames Escobar

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

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

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

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

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

### **Prof. Blázquez Fernández**

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

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

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

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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