



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

SESIÓN INAUGURAL 2021

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 27 DE MAYO
CON UN DISCURSO QUE VERSA SOBRE

BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA ANALGESIA FARMACOLÓGICA

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

PRECEDIDO DE LA
MEMORIA REGLAMENTARIA
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2020
POR EL SECRETARIO GENERAL
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA



Vol. CXVII
ZARAGOZA
27 DE MAYO DE 2021

SESIÓN INAUGURAL 2021

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 27 DE MAYO



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

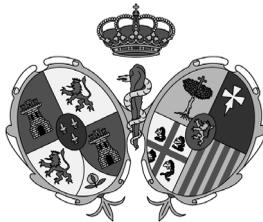
SESIÓN INAUGURAL 2021

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 27 DE MAYO
CON UN DISCURSO QUE VERSA SOBRE

BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA ANALGESIA FARMACOLÓGICA

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

PRECEDIDO DE LA
MEMORIA REGLAMENTARIA
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2020
POR EL SECRETARIO GENERAL
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA



Vol. CXVII
ZARAGOZA
27 DE MAYO DE 2021

I.S.S.N.: 1134-1750 – Inaugural Vol. CXVII

Depósito legal: Z-1735-2020

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

SUMARIO

Composición de la Academia, relación de Académicos, Secciones	7
Memoria Reglamentaria del curso 2020 por el Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga, Secretario General de la Corporación	21
Conferencia Inaugural, por el Académico de Número Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga	33
Obras recibidas para la Biblioteca en el año 2020	99
Discursos Inaugurales desde el año 1831 al 2021	105
Ingresos desde el año 1832 al 2020. Contiene: el nombre del Académico que ingresó, del que le contestó y el título del discurso de ingreso	115

COMPOSICIÓN DE LA ACADEMIA
RELACIÓN DE ACADÉMICOS
SECCIONES

JUNTA DIRECTIVA

PRESIDENTE Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio
VICEPRESIDENTE..... Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián
SECRETARIO GENERAL..... Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga
VICESECRETARIO Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós
TESORERO..... Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó
BIBLIOTECARIA Ilma. Sra. D^a. Caridad Sánchez Acedo

RESIDENCIA

Plaza Basilio Paraíso, 4
50005 Zaragoza
Telefono y fax: 976 23 50 20
E-mail: ramed@unizar.es
Página web: www.ramz.es

ACADÉMICOS DE HONOR ESPAÑOLES

<i>Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González</i>	2008	Madrid
<i>Excmo. Sr. D. Aurelio Usón Calvo</i>	2008	Madrid
<i>Excmo. Sr. D. Jorge Cervós Navarro</i>	2010	Barcelona
<i>Excmo. Sr. D. Luis Oro Giral</i>	2017	Zaragoza
<i>Excmo. Sr. D. Carlos López Otín</i>	2017	Oviedo

ACADÉMICOS DE HONOR EXTRANJEROS

<i>Excmo. Sr. D. Julian E. Davies</i>	2-X-2008	Canadá
<i>Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz</i>	6-V-2010	EEUU

ACADÉMICOS DE NÚMERO

Nº	NOMBRE	FECHA	MED.
1.	Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero	11-III-1976	22
2.	Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	9-VI-1983	12
3.	Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán	7-V-1987	11
4.	Ilmo. Sr. D. Vicente Ferreira Montero	24-IX-1987	17
5.	Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda	5-XI-1987	9
6.	Ilma. Sra. D ^a . Caridad Sánchez Acedo	7-V-1992	20
7.	Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel †	4-II-1993	3
8.	Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández	8-II-1996	8
9.	Ilmo. Sr. D. José Manuel Martínez Lage	14-III-1996	10
10.	Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó	18-IV-1996	40
11.	Ilmo. Sr. D. Eduardo Coscolín Fuertes	17-X-1996	31
12.	Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta	14-XI-1996	34
13.	Ilmo. Sr. D. Ricardo Lozano Mantecón	24-IV-1997	2
14.	Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio	9-III-2000	37
15.	Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián	30-III-2000	39
16.	Ilmo. Sr. D. Héctor Vallés Varela	24-X-2002	27
17.	Ilmo. Sr. D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado	21-X-2004	30
18.	Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós	18-XI-2004	4
19.	Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo	12-IV-2007	25
20.	Ilmo. Sr. D. Alfredo Milazzo Estefanía	26-IV-2007	6
21.	Ilmo. Sr. D. Miguel Andérez López	3-V-2007	21
22.	Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas	17-V-2007	26
23.	Ilmo. Sr. D. José Ignacio Castaño Lasaoa	5-V-2011	7
24.	Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes	7-VI-2012	23
25.	Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga	15-XI-2012	1
26.	Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla	21-II-2013	36
27.	Ilmo. Sr. D. Arturo vera Gil	17-X-2013	32
28.	Ilmo. Sr. D. Manuel Sarasa Barrio †	2-X-2014	35
29.	Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto	30-X-2014	38
30.	Ilmo. Sr. D. Juan Pie Juste	20-XI-2014	33
31.	Ilmo. Sr. D. Francisco J. Castillo García	17-XI-2016	13
32.	Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés	16-III-2017	14
33.	Ilma. Sra. D ^a Gloria Bueno Lozano	17-X-2019	19

ACADEMICOS ELECTOS

Nº NOMBRE	FECHA
Dr. D. Francisco Javier García Tirado	7-XI-2019

ACADEMICOS HONORARIOS

Nº NOMBRE	FECHA
Ilmo. Sr. D. Francisco Martínez Tello	19-IX-1974
Ilmo. Sr. D. Antonio Piñero Bustamante	18-XII-1987
Excma. Sra. D. ^a María Castellano Arroyo	19-XII-1996

SECCIONES

1ª. CIENCIAS FUNDAMENTALES

PRESIDENTE	D. José Antonio Bascuas Asta
SECRETARIO	D. Juan Pié Juste
VOCALES	D. Gregorio García Julián
	D. Miguel Anderiz López
	D. Feliciano J. Ramos Fuentes
	D. Arturo Vera Gil

2ª. MEDICINA Y ESPECIALIDADES

PRESIDENTE	D. Ignacio Ferreira Montero
SECRETARIO	D. ^a Gloria Bueno Lozano
VOCALES	D. Heraclio Martínez Hernández
	D. José Manuel Martínez Lage
	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. José M ^a Civeira Murillo
	D. Alfredo Milazzo Estafanía
	D. Miguel Andériz López

3ª. CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES

PRESIDENTE	D. Vicente Calatayud Maldonado
SECRETARIO	D. Javier Martínez Ubieto
VOCALES	D. José Manuel Gómez Beltrán
	D. Vicente Ferreira Montero
	D. Carlos Val-Carreres Guinda
	D. Heraclio Martínez Hernández
	D. Eduardo Coscolín Fuertes
	D. Ricardo Lozano Mantecón
	D. Héctor Vallés Varela
	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. José Ángel Cristóbal Bescós

4ª. MEDICINA FÍSICA Y AFINES

PRESIDENTE	D. Francisco José Gaudó Gaudó
SECRETARIO	D. Luis Miguel Tobajas Asensio
VOCALES	D. José A. Bascuas Asta

5ª. MEDICINA PREVENTIVA Y MICROBIOLOGÍA

PRESIDENTE	D ^a . Caridad Sánchez Acedo
SECRETARIO	D. Carlos Martín Montañés
VOCALES	D. Luis Miguel Tobajas Asensio
	D. José Ignacio Castaño Lasiosa
	D. Francisco J. Castillo García

6ª. FARMACOLOGÍA Y TERAPEUTICA

PRESIDENTE	D. Francisco José Gaudó Gaudó
SECRETARIO	D. Mariano Mateo Arrizabalaga
VOCALES	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. Alfredo Milazzo Estefanía
	D. Ignacio Andrés Arribas

7ª. PSIQUIATRÍA, HISTORIA DE LA M. Y MEDICINA LEGAL

PRESIDENTE	D. Carlos Val-Carreres Guinda
SECRETARIO	D. José M ^a Civeira Murillo
VOCALES	D. Heraclio Martínez Hernández

8ª. CIENCIAS AFINES

PRESIDENTE	Dña. Caridad Sánchez Acedo
SECRETARIO	D. Eduardo Montull Lavilla
VOCALES	D. Francisco José Gaudó Gaudó
	D. Luis Miguel Tobajas Asensio
	D. José Antonio Bascuas Asta
	D. Gregorio García Julián
	D. Miguel Andériz López

NOTA: De conformidad con el artículo 24 del Reglamento de Régimen Interior el Secretario General formará parte de todas las Secciones y Comisiones.

ACADÉMICOS
CORRESPONDIENTES ESPAÑOLES

A) POR DERECHO PROPIO TODOS LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS DE TODAS LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA ESPAÑOLAS.

B) POR DERECHOS PROPIOS Y MÉRITOS PROFESIONALES.

Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	19-V-1988
Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto	11-VI-1981

C) ACADÉMICOS POR PREMIOS Y ELECCIÓN

NOMBRE	FECHA
D. Manuel Becana Crusellas	28-I-1957
D. Francisco Del Río Marco	29-I-1963
D. Lucas Bermudo Fernandez	29-I-1963
D. Jesús Cebollada Muro	30-I-1965
D. Ramón Sansebastián Vicioso	19-I-1967
D. Juan Escrivá Pla	16-I-1969
D. Juan Díaz Yanguas	5-II-1970
D. Jose L. Bermejo Zapatero	27-V-1970
D. Tomás Antona Leal	27-V-1970
Ilma. Sra. D ^a Carmen Rubio Calvo	19-I-1973
D. Alfonso Del Río Ligorit	17-V-1973
D. Antonio Moliner Tarragó	17-V-1973
D. Emilio García Ibañez	20-V-1974
D. Luís García Ibañez	20-V-1974
D. Gabriel Guillen Martínez	12-XII-1974
D. Javier Valero Martínez	26-V-1975
D. Jesús Escanero Marcen	8-XII-1976
D. Miguel Horno González	20-I-1977
D. Armando Giner Soria	8-VI-1977
D. Ramón Zubiri de Salinas	1-XII-1977

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
D. Francisco Hernandez Altemir	14-XII-1978
D. Antonio Clavel Parrilla	1-V-1978
D. Francisco Javier Romero Fernandez	22-I-1981
D. José Manuel Pérez García	11-VI-1981
D. Antonio Val-Carreres Guinda	21-I-1982
D. Félix Barrao Comps	17-VI-1982
D. Mariano Martínez Díez	1-VI-1983
D. Julio Knaster del Olmo	15-XI-1983
D. Pedro Cía Gómez	13-XII-1984
D. Luis Larrad Mur	24-I-1985
D. Juan Mansilla Martínez	30-V-1985
D. Fernando Gilsanz Rodríguez	30-V-1985
Dña. Ana María Torres del Puerto	23-I-1986
D. Miguel López- Franco Pérez	22-V-1986
D. Galó Elía Casanova	25-V-1986
D. ^a Lourdes Zubiri Ara	22-I-1987
D. José Fereres Castiel	17-XII-1987
D. Bernardo Ebri Torne	19-V-1988
D. Jose Luis Nieto Amada	19-V-1988
D. ^a Maria Luisa Gómez-Lus Centelles	26-I-1989
D. Carlos Dante Heredia García	14-XII-1989
D. Javier Benito Mora	14-XII-1989
D. Ciriaco Aguirre Errasti	13-VI-1991
D. Francisco Javier Bosch	13-VI-1991
D. Jose Angel García Rodriguez	13-VI-1991
D. Alfonso González Cruz Cervellera	12-XII-1991
D. Joaquín Aznar Coste	23-I-1992
D. Juan José Artigas Cortés	12-XII-1992
D. ^a Nelida Sarrat Torrequitart	16-XII-1993
D. Carlos Romeo Casabona	16-XII-1993
D. Jesús María Garagorri Otero	16-XII-1993
D. Antonio Casasnovas Lenguas	20-I-1994
D. Juan José Badiola Díez	15-XII-1994
D. Antonio Brugarolas Masllorens	15-XII-1994
D. ^a María Jesús Abadía Anadón	15-XII-1994
D. ^a María Teresa Cuchí Alfaro	15-XII-1994
D. José Ramón Ricoy Campo	15-XII-1994
D. Rafael Velillas Milán	15-XII-1994

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

NOMBRE	FECHA
D. Julio Lázaro Castillo	19-I-1995
D. Luis Humberto Ros Mendoza	27-XI-1996
D. Antonio Mateo Navarro	27-VI-1996
D. ^a Asunción Fernández Doctor	16-XII-1996
D. ^a Remedios Moralejo Alvarez	16-XII-1996
D. José Luis Marqués Insa	7-III-1997
D. ^a Mercedes Zubiri de Salinas	18-XII-1997
D. Jaime Whye Orozco	21-I-1998
D. Victor Longás Vilellas	9-VII-1998
D. ^a M ^a del Carmen Calatayud Pinuaga	21-I-1999
D. Jesús García-Foncillas López	21-I-1999
D. Jorge Mallol Mirón	16-XII-1999
D. ^a Cecilia Martín Bourgon	16-XII-1999
D. ^a Carmen Pelaz Antolín	16-XII-1999
D. Ramón Gracia Marco	16-XII-1999
D. ^a Marta Calatayud Pinuaga	16-XII-1999
D. Fausto García Hegardt	16-XII-1999
D. Alberto Casas González	16-XII-1999
D. José Mariano Velilla Picazo	16-XII-1999
D. Jesús Fleta Zaragoza	16-XII-1999
D. ^a Milagros Bernal Pérez	20-I-2000
D. ^a Pilar Díaz Herrera	18-I-2001
Excmo. Sr. D. Alberto Larraz Vileta	20-XII-2001
D. Ramón Cisterna Cáncer	20-XII-2001
D. Manuel Carrasco Mallén	20-XII-2001
Excmo. Sr. D. Felipe Petriz Calvo	20-XII-2001
D. Juan Manuel Ruíz Liso	20-XII-2001
D. Santiago Hernández Fernández	20-XII-2001
D. Martín Laclaustra Gimeno	23-I-2003
D. Luis Gómez López	20-IX-2003
D. Enrique Gómez Barrrena	20-IX-2003
D. ^a María Teresa Estevan Bolea	20-IX-2003
D. José Prieto Prieto	20-IX-2003
Excmo. Sr. D. José Fernando Val Bernal	20-IX-2003
D. Celso Mostacero Miguel	20-IX-2003
D. Juan Antonio Abascal Ruiz	20-IX-2003
D. Alfonso Vicente Barra	20-IX-2003
D. Javier Lanuza Jiménez	18-XII-2003

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
D. Víctor García Carcellé	18-XII-2003
D ^a Cristina Seral García	18-XII-2003
D. Juan Antonio Cobo Plana	16-XII-2004
D. Eduardo Del Pueyo Ara	16-XII-2004
Excma. Sra. Dña. Dolores Serrat Moré	16-XII-2004
D. Gabriel Delgado Bona	16-XII-2004
D Sebastián Celaya Pérez	15-XII-2005
Ilmo. Sr. D. José Ramón Huerta Blanco	15-XII-2005
D. Ignacio Cobeta Marco	15-XII-2005
Excmo. Sr. D. Alberto Ramos Cormenzana	15-XII-2005
Ilmo. Sr. D. José Luis Olivares López	15-XII-2005
D. José Antonio Cuchí Oterino	15-XII-2005
D. José M. Miguelena Bobadilla	15-XII-2005
D. Javier Azúa Romeo	19-I-2006
Excmo. Sr. D. José Luis Merino Hernández	15-XII-2006
D. Miguel Ángel Nalda Felipe	15-XII-2006
D. Miguel Ángel de Gregorio Ariza	15-XII-2006
D. Lorenzo López Bescós	15-XII-2006
Excmo. Sr. D. Fernando Zubiri de Salinas	15-XII-2006
D. Víctor Palomar García	21-VI-2007
Ilmo. Sr. D. Roque Gistau Gistau	21-VI-2007
Dña. Reyes Ibáñez Carreras	13-XII-2007
Dña. Pilar Val-Carreres Rivera	13-XII-2007
D. Juan B. Calatayud Pérez	13-XII-2007
D. Fernando Comuñas González	19-VI-2008
Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed Carracedo	19-VI-2008
D. Santiago Guelbenzu Morte	19-VI-2008
D. Antonio Lechuga Álvaro	19-VI-2008
Excmo. Sr. D. Alfredo Boné Pueyo	19-VI-2008
D. Javier López del Val	18-XII-2008
D. Antonio Portolés Suso	24-IX-2009
D. Gregorio Tiberio López	24-IX-2009
D. Ramiro Álvarez Alegret	24-IX-2009
D. José Aso Escario	24-IX-2009
D. Pedro González Ramos	24-IX-2009
Excmo. Sr. D. Juan Luis Arsuaga Ferreras	24-IX-2009
D. Fernando Civeira Murillo	17-XII-2009
D. Antonio Gascón Sánchez	17-XII-2009

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

NOMBRE	FECHA
D. José Pac Sa	17-VI-2010
Ilmo. Sr. D. Manuel A. Villa Vigil	17-VI-2010
D. Antonio Carrascosa Lezcano	17-VI-2010
D. Manuel Casal Román	17-VI-2010
Dña. Pilar Bosqued Lacambra	16-XII-2010
D. Nicolás Fayed Miguel	16-XII-2010
Dña. Raquel Crespo Esteras	20-I-2011
D. Luís Fernández-Vega Sanz	22-XII-2011
D. Jesús Manuel Cantoral Fernández	22-XII-2011
D. Jesús Argente Oliver	22-XII-2011
Dña. M ^a Pilar Tobajas Morlana	22-XII-2011
D. Pedro Marquina Sola	22-XII-2011
D. Carlos Soler Licerias	22-XII-2011
D. Manuel Moros García	21-VI-2012
D. José Argemí Renom	21-VI-2012
Ilmo. Sr. D. Alberto Gómez Alonso	21-VI-2012
D. Pablo de Unamuno Pérez	21-VI-2012
D. Pablo Martínez-Lage Álvarez	21-VI-2012
Ilmo. Sr. D. Miguel Pocoví Mieras	21-VI-2012
D. José Luís Balibrea Cantero	20-VI-2013
D. José Manuel García Aznar	20-VI-2013
D. Pedro Pablo Medina Vico	16-I-2014
D. Carlos Mur de Viu Bernad	19-VI-2014
D. Ángel Lanas Arbeloa	19-VI-2014
D. Ángel Carracedo Álvarez	19-VI-2014
D. Ernesto Fabre González	19-VI-2014
D. Javier Ascaso Puyuelo	18-XII-2014
D. José Antonio Salido Valle	18-XII-2014
Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos	18-VI-2015
Excmo. Sr. D. Elías Campo Güerri	18-VI-2015
Excmo. Sr. D. Jesús Rubio Izquierdo	18-VI-2015
D. Hugo Liaño Martínez	18-VI-2015
D. Germán Jorge Gómez Bernal	21-I-2016
D. Juan Bustamante Munguira	18-I-2018
D ^a María Isabel Adiego Leza	17-I-2019
D. Javier Longas Valien	23-I-2020
Excmo. Sr. D. Miguel Alcañiz Comas	18-XII-2020
D ^a M ^a Victoria Arruga Laviña	18-XII-2020

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
Ilmo. Sr. D. Antonio Ballesta Gimeno	18-XII-2020
D. Rafael Bernabeu Pérez	18-XII-2020
Excmo. Sr. D. Pedro Clarós Blanch	18-XII-2020
D. Pedro Corona Virón	18-XII-2020
D. Vicente Ferreira González	18-XII-2020
D. Alberjo Jiménez Schumacher	18-XII-2020
D. Manuel Lahoz Gimeno	18-XII-2020
Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya	18-XII-2020
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García	18-XII-2020
Ilmo. Sr. D. Jesús Usón Gargallo	18-XII-2020
Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés	18-XII-2020
D. Manuel Valiente Cortés	18-XII-2020
D. Julio Virseda Rodríguez	18-XII-2020

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES EXTRANJEROS

NOMBRE	FECHA	MED.:P.
Prof. J. Dureix	11-VI-1981	Francia
D. Patrice Couvalin	1-VI-1983	Francia
D. Giuseppe Nicoletti	17-XII-1992	Italia
D. Brigitte Gicquel, Md	22-VI-1995	Francia
D. Maurizio Luca Moretti	7-XI-1994	USA
D. Fabio Andrés Cabrera Polanco	9-VII-1998	Republica Dominicana
D ^a . Anna Grandi Pietra	9-VII-1998	Republica Dominicana
D. Ramón Alonso	9-VII-1998	Republica Dominicana
Su Eminencia D. Nicolás de J.S. López Rodríguez	9-VII-1998	Republica Dominicana
D. Gianni Capelli	20-XII-2001	Italia
D. Francisco J. Adrián Cabestré	14-IX-2003	USA
Dña. Paloma Cuchí Alfaro	18-XII-2003	USA
Dña. Alejandra Rabadán	18-XII-2003	Argentina

MEMORIA REGLAMENTARIA

DEL CURSO 2020

ACERCA DE LAS TAREAS EN QUE SE HA OCUPADO
LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

POR EL

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

SECRETARIO GENERAL DE LA CORPORACIÓN

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
Dignísimas Autoridades
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. pertenecientes
a esta Real Academia
Respetable público.

Otro año más les daré cuenta de lo acontecido en nuestra Real Academia, con más parquedad que de ordinario, debido a circunstancias que, desde luego, no habríamos deseado experimentar.

Es justo encabezar esta exposición con un profundo y sentido lamento por las personas pertenecientes a las profesiones sanitarias que dieron su vida por cumplir con su deber. Ante la falta de medios no volvieron la cabeza ni se declararon incapaces de seguir. Eso no les hace héroes sino ejemplares, pues en las profesiones vocacionales no nos es extraño el concepto de morir en el cumplimiento del deber.

Recordaré también con dolor a los académicos que se fueron este año. Falleció el 27 de mayo el Académico de Número, Ilmo. Sr. D. Manuel Sarasa Barrio, Catedrático de Anatomía Comparada de la Facultad de Veterinaria, importante investigador de la enfermedad de Alzheimer, a cuyo conocimiento había hecho trascendentes aportaciones.

Se fue el día 20 de noviembre, nuestro Presidente de Honor, el Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel, gran aragonés, gran científico, gran profesor, gran maestro, gran académico, pues perteneció a tres academias aragonesas, la de Medicina, la de Ciencias y la de Bellas Artes, y gran amigo. Fue grande en todo y no olvidaremos su inmenso legado.

También nos abandonó el Ilmo. Sr. D. Santiago Rodríguez García, Catedrático de Anatomía Humana, antiguo Académico de Número de nuestra Corporación y posteriormente Académico Honorario. Excelente profesor y persona ejemplar ha dejado un grato recuerdo.

Por otra parte, el día 12 de noviembre, en sesión Plenaria, el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio fue elegido para un segundo mandato como Presidente de esta Academia. La unanimidad lograda demuestra el acuerdo sobre el acierto de su gestión y el deseo de continuar bajo su dirección en los difíciles tiempos que se avecinan.

La Junta Directiva fue parcialmente renovada, pues el Ilmo. Sr. D. Miguel Andérez López solicitó cesar como Tesorero de la Corporación, tras unos años de labor fructífera e impecable, que nos dejan un imborrable recuerdo de su saber hacer. Deseamos vivamente que como Académico siga enriqueciendo el

acervo científico de la Academia con sus valiosas e innovadoras aportaciones en el campo de la biomatemática.

Continúan en sus cargos los Ilmos. Sres. D. Gregorio García Julián como Vicepresidente y D. Mariano Mateo Arrizabalaga, quien les habla, como Secretario General, así como la Ilma. Sra. Dña. Caridad Sánchez Acedo como Bibliotecaria. El Ilmo. Sr. D. Francisco Gaudó Gaudó es el nuevo Tesorero y se incorpora como Vicesecretario el Ilmo. Sr. D. José Angel Cristóbal Bescós, a quien deseamos nos acompañe en estos difíciles momentos con el acierto que le caracteriza.

En la Sesión Plenaria de Gobierno del día 18 de diciembre de 2020 fueron aprobadas por unanimidad las propuestas de nombramiento de Académico Correspondiente a favor de personas cuyos importantes méritos les han hecho merecer tal distinción, pero cuyo detalle sería tan amplio que no permite su inclusión. Por tanto me limitaré a mencionar sus nombres: **Excmo. Sr. D. Miguel Alcañiz Comas, Dra. D^a María Victoria Arruga Laviña, Ilmo. Sr. D. Antonio Ballesta Gimeno, Dr. D. Rafael Bernabeu Pérez, Excmo. Sr. D. Pedro Clarós Blanch, Dr. D. Pedro Corona Virón, Dr. D. Vicente Ferreira González, Dr. D. Alberto Jiménez Schuhmacher, Dr. D. Manuel Lahoz Gimeno, Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya, Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García, Ilmo. Sr. D. Jesús Usón Gargallo, Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés, Dr. D. Manuel Valiente Cortés y Prof. Dr. D. Julio Virseda Rodríguez.** No dudo que, dados sus currículos darán prestigio a nuestra Real Academia con sus logros futuros.

Reciban también la enhorabuena las personas que recibirán los Premios 2020 al final de este acto.

Debemos congratularnos por la merecida distinción de que ha sido objeto el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Catedrático de Neurocirugía de nuestra Universidad y Académico de Número de dos Academias de Medicina, la de Zaragoza y la Nacional de España, de Madrid, que ha sido nombrado “Colegiado de Honor Año 2020” por el Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza.

SESIONES CIENTÍFICAS CELEBRADAS EN EL AÑO 2020

Las actividades científicas de nuestra Academia, ambiciosas cuando fueron programadas, quedaron drásticamente reducidas por razones evidentes. Mencionaré las sesiones que tuvieron lugar en 2020:

Día 23 de enero: Solemne Sesión Inaugural.

El Ilmo. Sr. D. Feliciano Ramos Fuentes, Académico de Número, pronunció el discurso preceptivo titulado **“Quo vadis Genoma?”**.

Día 6 de febrero: Sesión científica.

El Dr. D. Julio Virseda Rodríguez, Jefe de Servicio de Urología, Complejo Hospitalario de Albacete, Profesor Titular de Urología de la Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha, pronunció la conferencia **“El asombroso Camino Histórico del Trasplante Renal”**, presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Académico de Número.

Día 20 de febrero: Sesión científica.

El Dr. D. Fernando Simón Soria, director del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad, pronunció la conferencia **“Cambio global y amenazas sanitarias: ¿estamos preparados?”**, presentado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García, Académico de Número.

Hubieron de cesar las sesiones presenciales, pero durante el verano la Junta Directiva estudió la posibilidad de realizarlas telemáticas, lo que al fin pudo hacerse, comenzando el pasado mes de noviembre. Mencionaré las que tuvieron lugar hasta ahora:

Día 19 de noviembre: Sesión científica.

En conmemoración del 125 aniversario del descubrimiento de los rayos X, el Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, pronunció desde Valencia la conferencia **“Retos y oportunidades de la Inteligencia Artificial en Radiología”**. Le dio la bienvenida el Presidente y Académico de Número Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio.

Día 26 de noviembre: Sesión científica del ciclo sobre COVID-19.

Inaugurando el ciclo, la Ilma. Sra. D^a Caridad Sánchez Acedo, Académica de Número, pronunció la conferencia **“Origen y evolución de las enfermedades emergentes transmitidas entre los animales y el hombre”**.

Día 3 de diciembre: Sesión científica del ciclo sobre COVID-19.

El Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García, Académico de Número, pronunció la conferencia **“Coronavirus SARS-CoV-2: conociendo al enemigo”**.

Día 17 de diciembre: Sesión de clausura del curso 2020.

El Excmo. Sr. D. Elías Campo Güerri, Académico Correspondiente, Académico de la National Academy of Medicine de E.E.U.U., Director del Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi y Sunyer y Fundació Clínic para la Investigación Biomédica, Catedrático de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, pronunció la conferencia **“Neoplasias linfoides: del microscopio al genoma, de la investigación a la clínica”**, presentado por el Presidente y Académico de Número Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio.

SESIONES PLENARIAS

Día 12 de noviembre: Sesión Plenaria para elección de Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Día 18 de diciembre: Sesión Plenaria Extraordinaria constitución Junta directiva. Sesión Plenaria de Gobierno

ACTOS RELEVANTES ACONTECIDOS EN EL AÑO 2020

Como es preceptivo, citaré ahora los actos relevantes en que nuestra Real Academia estuvo representada por el Excmo. Sr. Presidente:

El 4 de enero: Visita en Calaceite (Teruel) a la exposición de fotografía del Dr. Miguel Perdiguier.

El 24 de enero: Visita Institucional al Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Rioja, en la celebración de su centenario.

El 30 de enero: Asistencia a la Inauguración del XX Ciclo del Aula Montpellier. Habló el Prof. Tomás Ortiz Alonso, sobre: “Neuroplasticidad Cross-modal: ¿Un ciego podría llegar a ver mediante el tacto?”.

El 31 de enero: Asistencia en la Academia de Logística de Calatayud a la Commemoración de San Juan Bosco, patrón del Cuerpo de los Especialistas de Ejercito de Tierra.

El 14 de febrero: Descubrimiento de una placa dedicada al Prof. D. José Escolar, que fue Catedrático de Anatomía Humana, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

El 22 de febrero: Asistencia al acto de Toma de Posesión de la Delegada del Gobierno en Aragón, Excma. Sra. D^a María del Pilar Alegría Continente, en la sede de la Delegación del Gobierno en Aragón.

El 27 de febrero: Asistencia a la conferencia del XX Ciclo del Aula Montpellier. Habló el Prof. D. Ricardo Ibarra García sobre: “Contribución de la Nanociencia a las nuevas terapias y diagnóstico médico”. Fue presentado por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado.

El 28 de febrero: Asistencia en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza al solemne acto de investidura de Doctor Honoris Causa de D. Joan Manuel Serrat Teresa.

El 13 de julio: Asistencia, con motivo de la recepción del académico electo de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza del Ilmo. Sr. D. José Luís Simón Gómez, cuyo discurso tituló: “Investigar en Geología: debilidades y grandeza de una tarea humana”. Le contestó el Ilmo. Sr. D. Andrés Pocoví Juan.

El 19 de octubre: Asistencia en el Aula Magna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza a la festividad de San Lucas.

El 22 de diciembre: Asistencia al acto de nombramiento de Colegiado de Honor 2020 a favor del Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado en la sede del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Zaragoza.

PALABRAS FINALES

Lo expuesto demuestra que, a pesar del cese de actividades impuesto por la situación sociosanitaria, la Academia no ha renunciado a cumplir con sus funciones, según el 2º artículo del Reglamento: “Celebrar sesiones científicas sobre el progreso, desarrollo y aplicación de las ciencias médicas y la sanidad”.

En efecto, a propuesta del Sr. Presidente, la Junta Directiva emprendió dos iniciativas: programar un ciclo sobre COVID-19, del que han sido muestra las dos conferencias citadas y hacer llegar las sesiones científicas por vía telemática, incluso a otras ciudades incluídas en el ámbito geográfico de la Academia. El Ilmo. Sr. D. Francisco Gaudó tomó sobre sí, con indudable acierto, la tarea de implantar la tecnología adecuada para este fin. Nuestra intención es continuar en esta línea.

Para concluir, no es adecuado despedirse hasta otro año sin desearles que el presente sea todo lo fructífero posible, aunque no resulte tan feliz como deseáramos. Ya mencioné el ejemplo de quienes abandonaron nuestra profesión por fuerza mayor y, en ese sentido, útil será mencionar algún hecho que nos haga soñar con una Sanidad por la que luchamos cuantos estuvimos en activo y de cuya dotación una vez estuvimos razonablemente orgullosos.

La Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, en su Gaceta núm. 67, de 20 de mayo de 2020, publica unas ponencias dedicadas a las *Personas Mayores en domicilio*. En ese número, una antigua alumna mía escribió:

“...Nos quedamos sin permisos, sin fines de semana libres, sin vacaciones de Semana Santa... Perdemos compañeros que fallecen por hacer su trabajo sin la protección adecuada, vemos a otros tantos enfermar y vemos a otros marchar a casa llorando porque no van a poder seguir trabajando... No podemos abrazar ni besar a nuestras familias, no sabemos si podemos portar el virus y estaremos contagiando a nuestros pacientes y/o seres queridos...”.

Y más adelante continuaba: *“A pesar de ello, en cada contacto con nuestros pacientes mayores y no tan mayores, con sus **“gracias doctora”**, con sus **“por favor cuidense, les necesitamos”** o cuando nos dicen **“gracias por acordarse de mí, por llamarme...”**, hemos encontrado la fuerza para seguir adelante...”*

No comento sus palabras por respeto a ella y porque al quedar escritas, constituyen un documento que alguna vez podrá consultar un historiador que se interese por la actitud médica ante esta pandemia.

Sólo transcribiré lo que le contesté cuando recibí su ponencia: *“Tu sensibilidad es la propia de tantos compañeros fallecidos en acto de servicio, porque el movimiento se demuestra andando. Se os entrenó para salvar vidas y eso tratáis de hacer poniendo en peligro la vuestra. Algo bueno os debimos enseñar.”* A esto contestó a su vez: *“Gracias Mariano”*.

Ahora debo dar gracias a los Colegios de Médicos de las provincias de nuestro ámbito, que han sabido acompañarnos moralmente, aconsejarnos, animarnos y, sobre todo, defender nuestro buen nombre.

Gracias también a las Fuerzas del orden y a las Fuerzas Armadas, cuya ejecutoria ejemplar tanto ha ayudado a contener la pandemia. Envío un saludo particular a nuestros queridos y admirados amigos del IV Batallón de la Unidad Militar de Emergencias (UME).

Nada es necesario añadir a lo dicho porque ha quedado claro que deseamos la Sanidad que creemos merecer y, ante todo, que nos merezca.

He dicho.

RELACIONES INSTITUCIONALES

Mantenemos relaciones muy cordiales con el Instituto de España, con la Real Academia Nacional de Medicina de España, con el Ministerio de Educación y con todas las demás Reales Academias de Medicina de España.

También con todos los Organismos de nuestro ámbito territorial:

—Gobierno de Aragón.

—El Justicia de Aragón, con su Presidente el Excmo. Sr. D. Ángel Dolado Pérez.

—Tribunal Superior de Justicia de Aragón, con su Presidente el Excmo. Sr. D. Manuel Bellido Aspas.

—Ayuntamiento de Zaragoza.

—Universidad de Zaragoza, con el Rector Magnífico Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo.

—Facultad de Medicina, con su Decano el Ilmo. Sr. D. Francisco J. Lanuza Giménez.

—Asimismo con los Ilustres Colegios de Médicos de Huesca, La Rioja, Navarra, Soria, Teruel y Zaragoza.

—Con las Reales Academias con sede en Zaragoza: la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luís, con su presidente el Excmo. Sr. D. Domingo Buesa Conde.

—Con la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, con su presidente el Excmo. Sr. D. Antonio Elípe Sánchez.

—Con la Academia de Jurisprudencia y Legislación, con su presidente el Excmo. Sr. D. José Luís Merino Hernández.

—Con la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, con su presidente el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

—Con el Ateneo de Zaragoza, con su presidente D. Gonzalo Martínez.

CONCESIÓN DE PREMIOS

Premio REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA AÑO 2020.

Se concedió el Premio Real Academia de Medicina de Zaragoza año 2020 al mejor trabajo de tema libre sobre Ciencias Médicas al presentado con el lema: “¿Estamos asistiendo al nacimiento de una nueva enfermedad congénita?”, cuyo título es: “COVID-19 en el embarazo. Evidencias de su posible transmisión materno fetal.”

Premio ASISA-MONTPELLIER 2020.

Se concedió el Premio ASISA 2020 al Médico Interno Residente procedente de la Facultad de Medicina de Zaragoza que ha obtenido la mejor puntuación en el examen de acceso (MIR) para iniciar su formación especializada a D. Daniel Pérez Ajami.

Premio ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2020.

Se concedió el Premio Analiza&Montpellier Laboratorio 2020 a la mejor Tesis Doctoral defendida en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza en el Curso Académico precedente titulada: “Influencia de los cambios en la presión intra abdominal en el daño y la disfunción renal y el pronóstico vital de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca.” Autor: D. Jorge Rubio Gracia

Premio PREVISIÓN SANITARIA NACIONAL AÑO 2020.

Se concedió el Premio Previsión Sanitaria Nacional (PSN) año 2020 al mejor trabajo presentado sobre: “La sensibilidad humanitaria del ejercicio médico” al proyecto presentado con el título: “Un médico rural. Manuel Millán Catalán”, presentado por: Grupo de trabajo de Medicina Rural y SemFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y comunitaria).

Premio EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ- LUS AÑO 2020.

Se concedió el Premio Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus año 2020 al mejor trabajo nacional en el campo de la Microbiología, publicado en el año 2020, al titulado “Implicaciones de los resultados en Zona Gris en el cribado rutinario del Virus de la Hepatitis C con el ensayo ARCHITECT HCV-Ag”, publicado en Applied Microbiology, cuyo autor es el Prof. D. Rafael Benito Ruesca.

Premio CAI AL MÉRITO PROFESIONAL AÑO 2020.

Al médico que se ha distinguido por sus virtudes y labor en el ejercicio de sus funciones a lo largo de su vida profesional, ejercida dentro del ámbito territorial de la Real Academia de Medicina de Zaragoza (Huesca, La Rioja, Navarra, Soria, Teruel y Zaragoza).

Se concedió en la Sesión Plenaria de Gobierno de esta Real Academia del día 18 de diciembre de 2020, al candidato propuesto por el Colegio Oficial de Médicos de Navarra, Dr. D. Juan José Unzué Gaztelu. Nacido en Pamplona en 1949, nefrólogo del Hospital Ntra. Sra. del Camino durante 41 años y Coordinador Autonómico de Donación y trasplantes de Navarra, tras su jubilación en 2013 ha sido Coordinador de la Oficina de Cooperación del Colegio de Médicos de Navarra y se ha dedicado al voluntariado en distintas instituciones, entre ellas en residencias de ancianos a fin de paliar los efectos de la actual pandemia.

CONFERENCIA INAUGURAL

BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS
DE LA ANALGESIA FARMACOLÓGICA

POR EL

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza
Dignísimas Autoridades

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. pertenecientes
a esta Real Academia
Respetable público.

Por segunda vez tengo el honor de dirigirles la palabra en sesión solemne. La primera fue con motivo de mi recepción como Académico de Número para ocupar la plaza de Farmacología y en esta ocasión, tras más de ocho años, el turno de antigüedad, criterio para pronunciar el discurso de la inauguración solemne del curso, supone una veteranía suficiente como para salir airoso, sin abrumar, abordando un tema de neurofarmacología pura y dura.

El reto, no intelectual sino didáctico, se salva ciñéndonos estrictamente al título del discurso, relacionando la anatomía funcional con los procesos fisiológicos y fisiopatológicos que explican el dolor, mostrando a cada paso las dianas farmacológicas donde actúan los analgésicos, sentando con ello las bases científicas de la terapéutica. No se trata, en todo caso, de una lección magistral ni de una conferencia, como tampoco de una revisión, por lo que las citas son las mínimas imprescindibles, sino que es en realidad una interpretación de la farmacología de los analgésicos desde el punto donde coinciden las ciencias antes citadas, que permiten entender los mecanismos de acción de estos fármacos. No en vano la farmacología es interdisciplinar.

INTRODUCCIÓN

Si preguntamos al público no especializado “*qué es el dolor*”, seguramente se nos contestaría con una relación subjetiva de alguna experiencia propia o ajena, con más o menos carga emocional, incluso se nos referiría algún caso de alguien insensible, que no lo siente, o de soldados o deportistas heridos, que no perciben la lesión hasta terminar el combate o la competición. Todo ello sería cierto como relato, pero referente al “*cómo*”, no al “*qué*”, a la esencia, tal como se formuló la pregunta.

Sherrington, autor del concepto de sinapsis, definió al estímulo doloroso o nocivo como aquel que amenaza al tejido por su capacidad lesiva. Con más precisión, la “*Internacional Association for the study of pain*” (IASP), define el dolor como una “*experiencia sensorial y emocional desagradable que se manifiesta con lesiones tisulares reales o posibles, o descrita en términos de tales lesiones*”.

Sin embargo los antiguos griegos, de reconocido ingenio, ya que fundamentaron nuestra filosofía, nos ofrecieron una excelente síntesis ontológica, pues llamaron al dolor “*perro guardián y ladrador*”. En efecto, el dolor protege la integridad de nuestro cuerpo y nos informa de su origen y localización, favoreciendo la toma de medidas al respecto, bien sea la huida, el cuidado, el reposo, etc. Esa es precisamente su función y su esencia es, por lo tanto, fisiológica.

Desarrollando la idea de esencia fisiológica del dolor, debemos pensar que la protección esperada debe darse frente a estímulos nocivos procedentes tanto del exterior como del interior del organismo. Por tanto, en el primer caso, la respuesta podrá ser la retirada rápida del estímulo, para lo que es idóneo un reflejo motor que la permita sin necesidad de la voluntad. Luego hará falta que unas vías nerviosas de conducción rápida de la información, que llamaremos “*nocicepción*”, la lleven a centros nerviosos que, tras la ubicación y valoración de la gravedad de la lesión, la transmitan a otros que ordenen la ejecución voluntaria de las acciones adecuadas para poner a salvo la parte afectada, así como a centros que impregnen la nocicepción con un componente emocional que la conviertan en sufrimiento, para crear una experiencia que ayude a prever futuros daños por el mismo tipo de estímulos, propiciando así una conducta aversiva hacia éstos. Este es el modo de saber qué puede lesionar y cómo evitarlo en el futuro. Será pues el sufrimiento, es decir, el dolor, lo que realmente protegerá de posibles daños ulteriores.

Pero en el caso de que la injuria proceda del interior del organismo, la señal no inducirá un reflejo motor de retirada ni una respuesta rápida voluntaria de huida, pues no es posible como en el caso anterior. La respuesta inmediata podría ser la quietud, la adopción de posturas antiálgicas que permitan aguantar el sufrimiento, pensar en buscar cobijo, tal vez el calor... en fin, cuanto el sentido común indique como útil con vistas a la recuperación.

I. NEUROANATOMÍA DE LA NOCICEPCIÓN.

La organización de este sistema protector tan importante exige un sustrato anatómico de vías y centros nerviosos que soporten esta función sometida a un finísimo control, es decir a una homeostasis rigurosa que por una parte asegure que se producen señales lo suficientemente alarmantes como para ser transmitidas, pero sin sobrepasar límites que paralicen la respuesta de retirada o conviertan el dolor en el núcleo funcional del sistema, dejando de ser una advertencia protectora para convertirse en enfermedad.

Con el fin de hallar las dianas para los fármacos de que disponemos para la terapéutica analgésica, es preciso conocer el soporte anátomo-fisiológico de que dispone el organismo y la fisiopatología que explican los trastornos de la homeostasis del sistema.

Para ello nos basaremos en un **modelo cibernético de retroalimentación** en bucle, que, de manera simplificada consta de una rama ascendente que transmite nocicepción a cuatro niveles sucesivamente, a lo largo de tres neuronas: desde los puntos sensibles de la piel llamados **nociceptores**, por una primera neurona, hasta las **astas posteriores de la medula espinal**; desde allí, por una segunda neurona, hasta el tálamo y otros centros; finalmente, una tercera neurona hará llegar la información periférica con las aportaciones de los centros de

paso hasta la **corteza sensorial primaria**. Esta rama ascendente utiliza como neurotransmisor principal el **glutamato** y accesoriamente, la **substancia P**. El bucle lo cierra una rama **descendente** cuyos haces, por medio de **péptidos opioides, serotonina y noradrenalina**, inhiben el exceso de nocicepción que pueda ser contraproducente para el fin protector del dispositivo.

1. Los nociceptores.

La nocicepción y las sensaciones de calor procedentes de la cabeza, del tronco y de las extremidades, se reciben en nociceptores de los que se describen dos tipos: los mecánicos **A-delta**, con puntos de recepción dérmicos pequeños y muy numerosos, y los **polimodales C**, que deben su nombre a su sensibilidad a estímulos mecánicos, térmicos y químicos y cuyos puntos de recepción son de mayor tamaño y menos numerosos.

Estos estímulos, en su trayecto por los nervios craneales y espinales, son conducidos en su mayor parte por terminaciones nerviosas libres, mielinizadas hasta cierto punto, aferentes primarias que reciben el nombre de fibras A-delta y, en menor medida por fibras C, no mielinizadas, cuyos nombres se corresponden con los de los nociceptores de los que reciben el estímulo. El pericarion de ambas neuronas está en el ganglio espinal, de tal modo que su forma de T hace que la dendrita se continúe con el axón, por lo que algunos autores llaman a esta estructura "*axón dendrítico*". En las fibras A-delta, la mielina la forman las células de Schwann, que envuelven sólo un axón, dejando entre una célula y la siguiente un nódulo de Ranvier, por lo que la conducción no es continua, sino **saltatoria**, de un nódulo a otro, lo que le confiere gran velocidad, siendo, por ello, óptimos para la transmisión de información relativa a la localización y cualidad de las señales externas.

En el sistema nervioso central, la mayoría de fibras nerviosas están mielinizadas por oligodendrocitos, que envuelven varios axones. En consecuencia las señales externas, productoras de la nocicepción, se hacen rápidamente conscientes.

En cuanto al dolor visceral, se conduce de forma continua, más lenta, por axones no mielinizados, paralelos a las eferencias de los sistemas simpático y parasimpático, a través de los nervios esplácnicos. El pericarion de estas neuronas está también en los ganglios espinales y, desde allí, van a coincidir en el asta posterior medular con las mismas neuronas que reciben las aferencias somáticas. Esta señal nociceptiva se puede originar por compresión, distensión, tracción, isquemia o espasmo de vísceras huecas y proceder de abdomen o pelvis y tórax, como el dolor anginoso. Cuando es agudo suele acompañarse de síntomas vegetativos, como náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia y subida de la presión arterial. No en vano transitan juntas las vías nociceptivas y las vegetativas.

Las fibras A-delta requieren estímulos intensos para activarse, y transmiten el dolor agudo a una velocidad estimada entre 5 y 30 m/s, que se percibe antes que las sensaciones detectadas por las fibras C. Se conocen dos clases de nociceptores A-delta, I y II. Los **I A-delta** responden a estímulos intensos de tipo mecánico y químico, pero son menos sensibles a los estímulos térmicos, mientras que los **II A-delta** reciben las sensaciones de calor con un umbral mucho más bajo que para las mecánicas y químicas. Por tanto discriminan entre unas señales y otras con una selectividad incompleta pero preferente.

Las fibras del tipo C se denominan polimodales por su sensibilidad a estímulos mecánicos, químicos y térmicos, aun habiendo diferencias para unos u otros según el subtipo de nociceptor. Se activan con estímulos más intensos que las A-delta y transmiten las señales con mayor lentitud, a 2 m/s., siendo responsables de la percepción de un dolor más sordo, tardío y duradero. Por el contrario, las fibras **A-alfa y A-beta**, transmiten las sensaciones somáticas inocuas, no dolorosas, con mucha más rapidez.

Hay una estrecha colaboración entre los dos tipos de la nocicepción externa en la conducción y modulación de la transmisión nociceptiva. En efecto, tras la percepción del dolor **agudo o fásico**, suele notarse el **persistente o tónico**. El primero, conducido por fibras algo mielinizadas A-delta, de transmisión relativamente rápida, es inmediato y corto, para facilitar la retirada. El segundo, duradero y más tardío porque llega por las fibras de tipo C amielínicas de conducción lenta, una vez obtenido el alejamiento propicia la quietud. La explicación es fácil si aceptamos que **interneuronas inhibitoras medulares** de tipo encefalinérgico reciben aferencias de ambos tipos. De este modo el dolor fásico o agudo las estimula y, gracias a las **encefalinas** liberadas, inhibe su propia transmisión. Esto permite el paso del dolor tónico, que sin activar la interneurona inhibitora, se hace persistente, sustituyendo al fásico.

Las sensaciones captadas por estos nociceptores necesitan ser transducidas al interior de las correspondientes neuronas para generar los potenciales de acción que permitan su transmisión hasta los axones. Lo hacen activando receptores de la clase **TRP**, que significa "*potencial transitorio de receptor*" y que se caracterizan por su versatilidad, pues son sensibles a multitud de estímulos externos e internos, físicos y químicos, como luz, temperatura, osmolaridad, pH, tacto, agentes inflamatorios, exocitosis, sustancias vegetales, como vaniloideas o capsaicina, etc... Son receptores acoplados a canales iónicos y responden a los estímulos con su apertura, permitiendo la entrada de sodio y calcio en las neuronas, lo que origina los potenciales de acción.

El receptor de esta familia más conocido es el **TRPV1**, llamado "*receptor vanilloide*", presente en fibras A-delta y C, y sensible, entre otros estímulos, al calor intenso, a la **anandamida**, un cannabinoide endógeno, que también dispone de sus propios receptores y a la **capsaicina**, responsable del sabor picante de los chiles. Por eso los chiles producen irritación de la mucosa bucal y ardor,

que se pasa pronto, pues la irritación persistente provoca la desensibilización receptorial. Quizás los activadores endógenos de estos receptores TRP sean la anandamida y el calor intenso.

2. Sistema anterolateral aferente.

Estos axones de las fibras A-delta y C, cuyos neurotransmisores son el glutamato y la sustancia P, hacen sinapsis en el asta posterior medular con unas segundas neuronas, en general glutamatérgicas, que cruzan en su mayoría por delante de la comisura anterior y transmiten la información hacia el asta medular anterior contralateral, donde se forman varios tractos que, en su conjunto, reciben el nombre de **sistema anterolateral (SAL)**.

Se debe considerar que, debido a la confluencia de fibras aferentes somáticas y viscerales desde las astas posteriores medulares, siguiendo por el SAL hasta centros superiores, se pierde la percepción estricta del origen del dolor visceral, que el cerebro refiere a la pared abdominal. Este “*dolor referido*” procedente de un órgano interno concreto, se proyecta en un área cutánea definida. Estas áreas reciben el nombre de **zonas de Head** y, como cada una de ellas corresponde a un órgano determinado, previa experiencia consciente se puede inferir el origen de la lesión.

Entre los tractos del sistema anterolateral formados en las astas anteriores es importante el **espinotalámico lateral**, en el que hay **somatotopía**, es decir, disposición ordenada de las neuronas que llegan de cada lugar, de modo que desde atrás hacia delante, se colocan primero las fibras sacras y al final, en la parte ventral, las fibras cervicales. Esta propiedad, que se mantiene hasta el córtex, explica que allí se identifique, referida al lado contralateral, la localización exacta del estímulo nocivo, así como la aparición de la patología llamada del “miembro fantasma”, dolor atribuido a extremidades inexistentes, bien por amputación o defecto congénito.

El tracto espinotalámico lateral se escinde en dos haces, uno **neoespinotalámico**, formado sobre todo por fibras A-delta, que asciende directamente hasta el **núcleo ventral posterolateral del tálamo**, donde ya puede darse cierta percepción sensorial difusa, aunque no se hará consciente hasta ser elaborada en el córtex. Sin embargo esto implica que las lesiones en este lugar puedan producir una sintomatología aguda llamada “*dolor talámico*”. Algunas de sus ramas son descendentes que acaban sinaptando con interneuronas de la **substancia gris medular**, que participan en el origen de los reflejos medulares segmentarios de retirada.

En el tálamo las neuronas del haz neoespinotalámico hacen sinapsis con terceras neuronas que proyectan hacia el **córtex somatosensorial primario**, terminando allí, si bien informan al córtex motor mediante una interneurona que, a su vez, conecta con la primera neurona del córtex motor, la cual transmite la orden a una segunda que ocasiona la contracción muscular voluntaria.

Esta relación entre ambos sistemas permite hablar de “*sensomotricidad*”, pues por una parte, la representación somatotópica posibilita la identificación de la zona del cuerpo de la que se recibe información sensorial y, por otra, se implica al tálamo en el control de la motricidad voluntaria.

Las propiedades del haz neoespinalámico, la veloz conducción de los impulsos y la somatotopía, lo capacitan para transmitir a los centros ese dolor epicrítico, agudo y localizable, fásico, que puede atenuarse pronto gracias a la activación de un sistema inhibitor que evite embotar al sujeto impidiéndole la respuesta inmediata que exige.

El otro haz del tracto espinalámico es el **paleoespinalámico**, que conduce estímulos aportados por fibras C, por tanto nociceptivos y térmicos, hacia la formación reticular del tronco encefálico. Es polisináptico e indirecto, porque la segunda neurona, propia de esta porción **espinoreticular**, que mantiene el ascenso ipsilateral preferente hacia los **núcleos gigantocelular y magno del rafe y el locus coeruleus de la formación reticular bulbar**, continúa la transmisión por la vía **reticulotalámica** hasta el **tálamo medial, el hipotálamo y el sistema límbico**, concretamente al **complejo amigdalino**.

En la formación reticular del bulbo activa reacciones cardíacas y respiratorias. En el locus cerúleus produce una descarga de noradrenalina, que aumenta la vigilancia y la ansiedad. El complejo amigdalino es sede de emociones como el miedo, la acometividad, y otras, y además está íntimamente relacionado con el hipocampo, sede de la memoria. Neuronas de unos núcleos talámicos de posición medial proyectan hacia la **corteza cingular anterior y a la ínsula**. Es así como el haz paleoespinalámico participa en el origen de los componentes vegetativo, emocional y aversivo del dolor, pues su tercera neurona proyecta a diversas áreas corticales. Este haz induce dolor persistente, cuyos matices emocionales provocan actitudes de abatimiento y quietud que pueden facilitar el restablecimiento del individuo si sobrevive. Por otra parte conecta con el sistema descendente inhibitor del dolor.

Otro tracto es el **espinomesencefálico**, cuyas fibras ascienden sobre todo de modo contralateral y proyecta fundamentalmente a la **sustancia gris periacueductal**, donde conecta también con el sistema descendente inhibitor del dolor.

Por su parte, el dolor visceral, además del trayecto común con la nocicepción externa por el sistema anterolateral, dispone de un sistema propio de transmisión, cuyas neuronas de segundo orden establecen sinapsis con otras de la **sustancia gris intermedia** de la médula. Los axones de éstas discurren por las **columnas dorsales** hasta el **bulbo raquídeo caudal**, donde una nueva sinapsis dará origen a las fibras del **lemnisco medial contralateral** que, en el núcleo ventral posterior del tálamo, contactarán con neuronas de proyección **tálamo-corticales**. Obviamente en el tálamo confluyen las neuronas de ambos sistemas, el anterolateral y el dorsal, pero este último mantiene independiente

su información hasta el córtex. Esta parece ser la vía principal para la localización y discriminación de la nocicepción visceral, interpretación avalada por la técnica quirúrgica denominada “*mielotomía de la línea media*”, capaz de suprimir el dolor incapacitante del cáncer visceral incontrolable por los opiáceos.

3. Procesamiento cortical del dolor.

Dado que el córtex recibe información preferente del lado contralateral a su origen, la procesa manteniendo la somatotopía del lado contrario y, como es de esperar, la magnetoencefalografía detecta una importante actividad en las áreas de asociación somatosensorial secundaria del hemisferio cerebral contrario al lugar de origen de la nocicepción. Pero si recordamos que algunas fibras, sobre todo del haz espinoreticular son ipsilaterales, debemos concluir que si hasta el tálamo el dolor seguía un trayecto preferente unilateral, la corteza recibe información bilateral y, al procesarla, registra actividad simultánea de ambos lados. Así el cerebro compara ambas señales e infiere conscientemente de qué mitad del cuerpo procede el dolor. Por otra parte, se piensa que la memoria a largo plazo de las experiencias táctiles se almacena en la corteza sensorial que procesó la información original.

El dolor es una experiencia con variados matices pertenecientes a esferas tan diferentes como la sensorial, la motora, la emocional y la cognitiva. Es decir, la corteza ha de integrar toda la información y por eso la representación cortical del dolor es tan extensa. De hecho, los componentes sensitivos discriminativos conducidos por el haz neoespinalámico, son procesados por el **córtex somatosensorial** y los procedentes del paleoespinalámico son recibidos por las **cortezas insular y cingular anterior**. Estas regiones interconectadas integran la información sensitiva con los aspectos emocionales del dolor y comunican con el **complejo amigdalino**, que genera el miedo e inicia la reacción de retirada. El **córtex cingular** conecta también con el **hipotálamo**, que rige las respuestas vegetativas, como el sudor, la taquicardia o las náuseas. El **cingulo anterior** se interconecta con la **corteza prefrontal**, a la que suministra información, ya que ésta controla los aspectos cognitivos del dolor y su interpretación final para la toma de decisiones. De ahí la influencia que ejercen los estados previos de atención, el humor y la experiencia anterior sobre la percepción del dolor.

4. Sistema antinociceptivo descendente.

El antes citado sistema central descendente inhibitor del dolor, cuya función es atenuarlo para que no paralice al sujeto en su acción motora evasiva, es activado por las aferencias medulares nociceptivas hacia centros superiores, a su paso por la **substancia gris periacueductal mesencefálica y la formación reticular bulbar**, así como por aferencias del hipotálamo, de los cuerpos amigdalinos del sistema límbico y del córtex prefrontal. Es decir, el sistema inhibitor puede ser estimulado por una nocicepción excesiva y por los componentes vegetativos, emocionales y conscientes del dolor.

Se compone de neuronas de la **substancia gris periacueductal**, activadas por las anteriores aferencias, que excitan a las neuronas **serotonérgicas** de los núcleos del rafe y a las **noradrenérgicas** del locus cerúleus, así como a un sistema **encefalinérgico**, cuyos axones descienden por el **cordón dorsolateral medular**, formando las vías **rafe-espinal y retículo-espinal**. Estas vías terminan, directa o indirectamente, a través de interneuronas, que pueden ser excitadoras o inhibitoras, en las neuronas nociceptivas primarias y en las aferentes de los tractos espinales, así como en las terminaciones de distintas vías descendentes, modulando la conducción de la nocicepción, en sentido facilitador o inhibitor, procurando el equilibrio entre ambas influencias. En todo caso se preserva la eficacia de la neurotransmisión nociceptiva, evitando excesos que paralicen al sujeto.

Obviamente este sistema descendente coordina su actividad inhibitora con la de las **interneuronas encefalinérgicas** ya descritas, que facilitaban la secuencia desde el dolor fásico al tónico. Todo ello forma parte de la homeostasis del dolor y, por lo tanto, tiene finalidad protectora. Los griegos antiguos pensarían que modera el estruendo de los ladridos del perro guardián.

Puede que estos sistemas inhibidores tengan una actividad tónica, pero está claro que la nocicepción es su estimulante selectivo. Por otra parte, la somatotopía desaparece ya que la respuesta es generalizada. Sin embargo, cada componente puede inhibirse farmacológicamente por separado. Así, la actividad encefalinérgica es antagonizada por **naloxona**, la serotonérgica por antiserotonínicos de diversas clases y la noradrenérgica por antagonistas alfa-adrenérgicos, tipo **fentolamina o fenoxibenzamina**.

La **electroacupuntura** es otro modo de diferenciar su actividad. Se deduce que la de baja frecuencia estimula las vías encefalinérgicas, porque su analgesia es suprimida por naloxona, mientras que la de alta frecuencia se vale del haz serotonérgico rafe-espinal, que es inhibido por antagonismo farmacológico de receptores de serotonina, o por lesiones quirúrgicas de los núcleos del rafe.

Hemos descrito un modelo cibernético de retroalimentación negativa en bucle, cuyo tramo ascendente, compuesto por los tractos espinotalámico, espinomesencefálico y espinorreticular, de neurotransmisión por glutamato y sustancia P, ha de informar a centros superiores para obtener respuestas adaptativas vegetativas, emocionales y motoras conscientes. El tramo descendente, con tractos encefalinérgicos, serotonérgicos y noradrenérgicos, con ayuda de interneuronas intramedulares encefalinérgicas, modera los excesos de nocicepción. Todo ello se completa con la inervación motora efectora de las decisiones conscientes.

II. FISIOPATOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN.

No hay que olvidar que tanto los péptidos opioides, del tipo de las encefalinas o las monoaminas, como serotonina y noradrenalina, tienen acciones orgánicas generales, por lo que la función de los sistemas analgésicos, aunque se activen selectivamente por la nocicepción, debe integrarse en un conjunto de medidas fisiológicas protectoras.

1. Eicosanoides.

A este efecto hay que considerar otro sistema de mediadores que, a diferencia de los neurotransmisores y neuromoduladores, no son almacenados tras su síntesis para su liberación en lugares concretos y con funciones específicas, sino que aparecen con gran rapidez por distintos estímulos en casi todos los órganos, con acciones locales y fugaces por su metabolización inmediata, cuya función tónica se mantiene por su producción sostenida. Esto les da una gran flexibilidad homeostática y adaptabilidad a numerosas situaciones fisiopatológicas.

Aquí nos interesan como origen de la nocicepción y la inflamación, integrados en el modelo anterior, por su influencia en la homeostasis del dolor y en la protección general de órganos y sistemas. Me refiero a los **eicosanoides**, así llamados por proceder de ácidos grasos de 20 átomos de carbono con varios dobles enlaces, de los que el de más importancia fisiológica es el **eicosatetraénico o araquidónico**.

Para entender su papel debemos comprender la secuencia de acontecimientos resultante de un estímulo lesivo. Si éste se produce, la destrucción de las membranas celulares de los tejidos afectados implica la desorganización de su estructura, que se compone de una doble capa de fosfolípidos, entre los cuales está el ácido araquidónico en su forma de depósito, el **fosfatidilinositol**, con moléculas de colesterol intercaladas.

Pues bien, si esta estructura se rompe por un estímulo lesivo, es lógico que sea una **fosfolipasa**, generalmente la **A-2alfa**, la que procese los fragmentos de fosfolípidos, liberando el ácido araquidónico a partir del cual se inicia la respuesta. Éste es oxigenado por varios sistemas enzimáticos como las **ciclooxigenasas** y las **lipoxigenasas**.

1.1. Sistema de la ciclooxigenasas.

En 1971, Vane describió el mecanismo de acción de la **aspirina** y otros fármacos relacionados, que atribuyó a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas por la ciclooxigenasa, cuya actividad en el origen de los eicosanoides estudió entre los años 1960 y 1970, lo que le valió el premio Nobel en 1982. Con él lo recibió también Samuelsson, por desentrañar "*el árbol de la prostaglandina con todas sus ramas*", según el comunicado oficial. Mas tarde, entre 1989 y 1992, Needleman y cols., identificaron dos isoformas del enzima, llamadas **COX-1** y **COX-2**. Por último, en 2003, Simmons y cols. propusieron la existencia de un tercer tipo, la **COX-3**, ésta última no aceptada por todos los autores.

Las ciclooxigenasas se hallan en casi todas las células del organismo. La COX-1 y la COX-2 se diferencian en su estructura química por un aminoácido, lo que hace que el centro activo de ésta última tenga una morfología particular que le permite admitir inhibidores específicos. Sin embargo sus funciones se solapan en gran medida. Así, a partir del ácido araquidónico, ambas darán lugar sucesivamente a dos compuestos inestables, los **endoperóxidos cíclicos PGG-2 y PGH-2**, que, a su vez, serán sustrato de otros enzimas.

Las diferencias más importantes entre ambas isoformas, se encuentran en su codificación por genes localizados en distintos cromosomas, lo que determina su distinta sensibilidad a los factores inductores de su expresión. Su aparición preferente en unos u otros tejidos, influye en unas u otras funciones y su transcendencia para la terapéutica depende de los fármacos inhibidores, sean o no selectivos.

1.1.1. La **COX-1** procede de un gen localizado en el cromosoma 9, de transcripción constante, por lo que es **constitutiva** y presente en casi todas las células. Por tal motivo produce compuestos implicados en la homeostasis general, sobre todo en las funciones del estómago, el intestino, el riñón, las plaquetas y los macrófagos. También puede ser inducible, aunque sólo hasta cuatro veces su expresión, por estímulos hormonales y factores de crecimiento. El equipo de Simmons ha descrito dos isoformas llamadas **“ciclooxigenasas parciales”**, las **PCOX-1a y PCOX-1b**, incapaces de sintetizar prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

El dominio catalítico de la COX-1 presenta dos locus, para la ciclooxigenación y para la peroxidación, que se hallan al fondo de un **canal hidrofóbico** conformado por segmentos aminoácidos del dominio de unión a la membrana mitocondrial. A este lugar, limitado por una cadena lateral de **isoleucina**, accede el ácido araquidónico, que será precursor de los endoperóxidos cíclicos, PGG-2 y PGH-2.

De éste último, por isomerización catalizada por las **peróxido-isomerasas**, derivan las prostaglandinas **PGD-2 y PGE-2** y, por reducción, la **PGF-2alfa**, estas dos últimas interconvertibles. Tienen acción protectora de la función renal y de la mucosa del aparato digestivo, y regulan la motilidad de éste, la agregación plaquetaria, el ciclo femenino y el dolor y la temperatura. El mismo endoperóxido PGH-2, catalizado por la **tromboxano-sintetasa** plaquetaria, da lugar a los **tromboxanos TXA-2 y TXB-2**, que son **proagregantes y vasoconstrictores**.

1.1.2. La **COX-2** difiere de la COX-1 en que es codificada por un gen, localizado en el cromosoma 1, muy sensible a **factores de transcripción** inductores o inhibidores, como corticoides e interleucinas. Además se sintetiza por un ARNm de corta vida media, lo que la hace inducible entre tres y seis horas. Por estos dos motivos la COX-2 es **inducible** en un rango muy superior al de la COX-1, entre 10 y 80 veces su concentración, en respuesta a mediadores de

procesos inflamatorios y de proliferación celular, como citocinas, endotoxinas, mitógenos o factores de crecimiento. Por ello se expresa preferentemente en células de la inmunidad y de tejidos inflamados, o en los que se da proliferación celular normal o patológica. La COX-2 es relevante en procesos inflamatorios y proliferativos y participa en la génesis del dolor asociado a éstos, en los que las PGs dependientes de aquélla sensibilizan las terminaciones nociceptoras.

También es constitutiva en varios de los tejidos en los que se presenta la COX-1. Entre otros, en el endotelio vascular, donde a partir del PGH-2, la **prostaciclín-sintetasa** da lugar a la **PGI-2 o prostaciclina, vasodilatadora y antiagregante**. La COX-2 es constitutiva, además, en el riñón, en aparato reproductor, y en el S.N.C. donde interviene en la producción de la fiebre y en la neurotransmisión de la nocicepción, pues se expresa de forma transitoria pero significativa en la zona dorsal de la médula espinal, tras lesiones de los segmentos sensoriales correspondientes. Por tanto, participa en la regulación de funciones antes consideradas exclusivas de la COX-1, pero su influencia es menor.

En su estructura se diferencia de la COX-1 solamente en el aminoácido que limita el acceso al locus activo, que en lugar de dos residuos de isoleucina tiene dos de **valina**, lo que amplía la apertura al locus. El parecido estructural con la COX-1 permite que los antitérmico-analgésicos o **antiinflamatorios no esteroideos** clásicos (**AINEs**), tipo **aspirina o ibuprofeno**, inhiban ambas isoenzimas simultáneamente. Sin embargo la pequeña diferencia es suficiente para que inhibidores de segunda generación puedan llegar cerca del locus activo y formen enlaces adicionales con residuos aminoácidos de histidina y glutamina, lo que reduce su afinidad por la COX-1 y la incrementa mucho por la COX-2. De ahí que se les describa como inhibidores selectivos de ésta.

Por otra parte, la isomerasa que transforma el endoperóxido PGH-2 en PGE-2, se denomina por esta razón **prostaglandina E sintetasa**, de la que se describen tres isoformas. Una se llama **cPGES** por hallarse en el citoplasma y actúa sobre el PGH-2 procedente de la COX-1. Otra isoforma, que se asocia a membranas microsomales, es la **mPGES-1** y es activa sobre el PGH-2 producido por la COX-2, lo que se explica dada la localización de ambas en la zona perinuclear y el retículo endoplásmico. La última isoforma, también asociada a membranas, es la **mPGES-2**, cuyo sustrato, el PGH-2 procede de ambas COX-1 y 2. Es interesante señalar que la PGE-2, producto de ambas isoformas de COX, es, como la prostaciclina, vasodilatadora y antiagregante.

1.1.3. En cuanto a la **COX-3**, fue descrita con estructura química parecida a la de la COX-1, pero con funciones diferentes. Es codificada por el mismo gen del cromosoma 9, aunque por un ARNm específico que da lugar a una secuencia de treinta aminoácidos, localizada en el extremo N-terminal del enzima y que confiere sensibilidad al ambiente rico en peróxidos propio de los focos inflamatorios. Como esta isoforma no se sintetiza en dichos ambientes,

no es inducible ni se encuentra en zonas inflamadas, por lo que no participaría en la producción de la nocicepción originada en los procesos inflamatorios. Ello explica también que los inhibidores de COX-3 carezcan de acción antiinflamatoria.

Asimismo es constitutiva, no inducible, y sintetiza prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, sobre todo en el S.N.C., concretamente en el endotelio de los plexos coroideos y a mayor concentración que las otras isoformas en las células de sostén, médula, epítalamo, hipotálamo, hipocampo, cerebelo y córtex. Por este motivo las PGs sintetizadas por la COX-3, sobre todo la PGE-2, actúan como mediadoras de la **fiebre y del dolor a nivel central**.

1.2. Sistema de las lipoxigenasas.

Alternativamente, el ácido araquidónico puede ser sustrato de las lipoxigenasas, que lo oxidan sin ciclarlo, en los carbonos 5, 12 y 15. La **5-lipoxigenasa o LOX-5**, es la más importante, pues se halla en células responsables de la respuesta inflamatoria. Su catálisis del ácido araquidónico da lugar a los **leucotrienos**, cuyo nombre revela su actividad estimulante de los leucocitos y cuya función defensiva a través del fomento de procesos inflamatorios es conocida. En concreto, el **leucotrieno B-4** produce una intensa **quimiotaxis** hacia el foco inflamado de monocitos y neutrófilos y, en presencia de éstos, **hiperalgesia** por disminución del umbral del dolor. Sus acciones son mediadas por receptores de membrana del tipo **BLT**, localizados en las células inflamatorias.

Las llamadas “substancias de reacción lenta de la anafilaxia” o **SRS-A**, son una mezcla de leucotrienos, los **LTC-4, LTD-4**, el más activo y el **LTE-4**, lo que demuestra su implicación en la fisiopatología de procesos inmunes. Lo hacen a través de receptores del tipo de los **Cys-LT**, cuyo subtipo **Cys-LT1** es inhibido selectivamente por fármacos del tipo del **montelukast o zafirlukast**, usados como antiasmáticos.

La oxidación combinada en los carbonos 5 y 15 por la **5-LOX** y la **15-LOX** origina las **lipoxinas A-4 o LXA-4** y **B-4 o LXB-4**, que, sintetizadas en los neutrófilos, **reducen su quimiotaxis** y la permeabilidad vascular, contribuyendo a la resolución de los procesos inflamatorios y a la **cicatrización**.

1.3. Función pronociceptiva de los eicosanoides.

Los eicosanoides recién sintetizados difunden pasivamente al exterior de las células de origen por un gradiente electroquímico, es decir, no sólo por la diferencia de concentración entre el interior y el exterior celular, que les empuja a salir, sino además porque al ser aniones son atraídos hacia el medio extracelular, de predominio catiónico. Su acción paracrina y autocrina es rápida y fugaz, no más de dos o tres minutos, pues tras actuar en sus receptores, antes de llegar a la circulación general, son captados por un transportador, como el PGT en el caso de las prostaglandinas, que las reintroduce en las células donde son inactivadas por oxidación.

El panorama fisiopatológico que ofrecen los eicosanoides es aparentemente complejo, pero su coherencia lo hace comprensible. Volviendo al ejemplo del origen del ácido araquidónico como precursor común de éstos, en respuesta a un estímulo lesivo, es obvio que el daño producido necesita, en primer lugar, coartar la hemorragia si la hay y propiciar la transmisión de la alarma a los centros decisorios de respuestas motoras, emocionales y aversivas. Pero si el estímulo no es suficiente para producir una señal nerviosa que, por su intensidad, merezca ser transmitida, ésta se disipará. Haría falta, pues, una sensibilización de las terminaciones A-delta y polimodales de tipo C que asegure el nacimiento de una señal de importancia. Garantizada la transmisión de la señal por los nociceptores, la lesión debe rodearse de un halo inflamatorio hipersensible que disuada de tocarlo. Cumplidas estas misiones, ha de comenzar el proceso cicatricial.

Veamos cómo se satisfacen estas necesidades. Si hubiera lesión con sangrado, lo primero es coartar la hemorragia e impedir la hipovolemia. Recordemos las acciones vasoconstrictora y agregante plaquetaria de los tromboxanos y la vasodilatadora y antiagregante de la prostaciclina, ambos producidos en sincronía. Podría parecer que ésta modula la potente acción de los tromboxanos, pero no es así, pues las acciones respectivas tienen lugar sobre sustratos diferentes.

En efecto, cuando la lesión produce sangrado por efracción de los vasos, la denudación de su endotelio pone al descubierto, en contacto con la sangre, el **colágeno** de la pared vascular. Éste es el inductor fisiológico de la primera parte de la función hemostática, la **adhesividad plaquetaria** al endotelio erosionado. Lo hace mediante el estímulo del **ADP**, **la adrenalina**, **la trombina** y, sobre todo, el **TXA-2**, por ser éste el producto final de la cadena de reacciones suscitada por todos estos inductores, que al ser estimulantes de las fosfolipasas, originan tromboxanos. El TXA-2 es muy potente proagregante, pero su vida media no supera los tres minutos y se convierte rápidamente en un derivado menos potente pero más estable, el **TXB-2**, que mantiene un tiempo la actividad.

Después, las plaquetas activadas por la adhesión previa, exponen un receptor, oculto en la membrana de las plaquetas inactivas, que permite su fijación a distintas glicoproteínas, sobre todo al **fibrinógeno**, que permite la agregación haciendo de puente interplaquetario. Ésta es irreversible tras la reacción de liberación, que emite factores que la refuerzan. Así se forma el **tapón hemostático**, atrapado por la vasoconstricción, propia de los tromboxanos y de la adrenalina. La siguiente función es la coagulación.

Ahora bien, la prostaciclina en el endotelio es producida por la COX-2, que es inducible por factores proinflamatorios, por lo que no actúa en vasos destruidos en el foco erosionado, sino en los que rodean a éste, en el halo protector inflamado. Dado que afecta a endotelios distintos a los que soportan la actividad de los tromboxanos, no se puede decir que haya una modulación homeostática entre ambos eicosanoides. No debemos olvidar que la prostaciclina

es también antiagregante, lo que no contrarresta la acción de los tromboxanos en las condiciones patológicas descritas.

Pero la inhibición selectiva de la COX-2 por **coxibs**, segunda generación de antiinflamatorios, rompe el balance entre ambos tipos de eicosanoides y favorece la **trombogénesis**, siendo éste el mayor inconveniente de estos fármacos en su empleo terapéutico.

Por otra parte, en la célula en reposo hay una diferencia de potencial entre su interior y el exterior, de unos 60 a 70 mV, debido a la gran cantidad de cationes de sodio extracelular, frente a la menor del potasio intracelular. Entonces hablamos por convenio de potencial de membrana cero. Pero cuando se desnuda un epitelio, las membranas celulares rotas no sólo responden con la activación de las fosfolipasas, generadoras de ácido araquidónico, sino que también permiten un trasiego de iones, entrando el sodio al interior de la célula a favor de un gradiente de concentración y obligando a salir al potasio, eminentemente intracelular, para compensar las cargas positivas entrantes. Esto produce un potencial inicial que iría menguando pasivamente hasta desaparecer, si no se mantiene el estímulo nociceptivo con suficiente intensidad.

Mientras tanto aparecen los eicosanoides, concretamente las PGE-2 y PGI-2, que reducen el umbral al dolor, ya que sus receptores son del tipo de los ligados a **proteínas G**, por lo general estimulantes de la **adenil-ciclasa** intracelular. Cuando se estimula ésta, cataliza la síntesis del **AMP cíclico** a partir de ATP, lo que desencadena una serie de reacciones que, tras el incremento de la concentración intracelular de calcio, inician la actividad de la célula afectada, una neurona en este caso. Clínicamente los eicosanoides producen **“hiperalgesia”**, pero no dolor, estado que resulta de una sensibilización de los nociceptores, con incrementos de la frecuencia, la duración y la intensidad de los estímulos producidos por la lesión, el calor o la presión. Esta es la **hiperalgesia primaria**, responsable de la producción de un potencial suficiente como para no disiparse y ser transmitido, llamado por ello potencial de acción. Éste nace con la apertura de canales iónicos permeables al sodio, que se añadirá al que entra por la región lesionada.

Con el inicio de un proceso inflamatorio, el leucotrieno LTB-4, en presencia de neutrófilos, también produce hiperalgesia, llamada **“secundaria”**, que afecta al tejido que rodea la lesión, estableciendo la protección a que antes nos referíamos y que parece tener un componente central. La **sensibilización central** se explica porque el incremento de la frecuencia de impulsos a partir de los nociceptores periféricos aumenta el campo receptor de las neuronas del asta posterior medular, que incluye el halo inflamatorio en torno de la lesión. Esto supone una disminución del umbral de respuesta en todo ese campo receptor ante estímulos, no sólo supraumbrales, sino a veces también no dolorosos, como un leve roce en la piel. En ocasiones se produce un dolor intenso ante un contacto inocuo, lo que se llama **“alodinia”**.

En algunos casos de dolor crónico se hallan concentraciones altas de PGs y LTs en las astas posteriores medulares, lo que señala a un factor sensibilizante central. Ya mencionamos que en este lugar la COX-2 es constitutiva y produce PGE-2, la cual impide la función inhibitoria presináptica de la neurotransmisión propia del aminoácido **glicina**, responsable de una disminución del umbral de excitabilidad neuronal y, en consecuencia, aparece una hipersensibilidad a los estímulos nociceptivos.

Cumplida la misión protectora del dolor periférico, la inflamación local y la hemostasia, en el ejemplo propuesto de lesión externa, sólo queda a los eicosanoides, en concreto a las lipoxinas, poner fin a la quimiotaxis y al aumento de la permeabilidad vascular y dar inicio al proceso cicatricial.

1.4. Funciones protectoras de los eicosanoides en órganos.

Por su trascendencia en la farmacología es relevante dar una idea somera de las funciones protectoras de las prostaglandinas en órganos concretos. En el aparato **digestivo** son constitutivas e inducidas por agentes ulcerógenos, frente a los cuales protegen la mucosa. Las PGE-2 y PGI-2, por su acción **vasodilatadora** regulan el flujo sanguíneo, con incremento de la producción del moco y de bicarbonato, lo que diluye la concentración de clorhídrico y pepsina, que, además tienen inhibida su secreción por aquéllas. Esta mejora del flujo sanguíneo favorece la nutrición local y la eliminación de hidrogeniones. También regulan su motilidad, pues mientras todos los eicosanoides contraen las fibras longitudinales, la PGE-2 relaja las circulares, lo que resulta en una aceleración del tránsito intestinal.

En el **riñón**, ambas PGE-2 y PGI-2, en patologías que disminuyen la perfusión renal, como insuficiencia cardíaca, hipotensión o cirrosis, dilatan los vasos medulares, **redistribuyendo el flujo** sanguíneo desde la corteza hacia las nefronas próximas a la médula, lo que aumenta la filtración glomerular, facilitando la diuresis y la eliminación de sodio y cloruro. Así influyen en el **balance hidroelectrolítico**. Además inhiben la hormona antidiurética y estimulan la producción de **renina**.

Es obvio que la inhibición de las COX puede impedir estas acciones protectoras, por lo que los efectos colaterales más frecuentes de los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs suelen depender de este hecho, apareciendo **úlceras** en las mucosas digestivas, más en la duodenal, retención hidrosalina con **edemas y nefropatías** diversas.

En el **útero** varía la acción según el predominio hormonal, proceso facilitado por la interconversión de las dos PGs implicadas. La PGE-2 lo va relajando según se acerca la ovulación y la PGF-2 alfa va contrayendo la musculatura cada vez más al aproximarse la menstruación, pudiendo ser la causa de algunas **dismenorreas**. Durante la gravidez las PGs vasodilatadoras mantienen abierto el **ductus arteriosus** del feto, mientras la PGF-2 alfa contrae la musculatura

progresivamente conforme se acerca el momento del parto. Estas últimas acciones tienen transcendencia terapéutica, pero los AINEs, deben utilizarse con precaución durante el último tercio del embarazo, pues pueden provocar el **cierre prematuro del ductus** e iniciar contracciones uterinas.

Los eicosanoides ofrecen un buen ejemplo de ahorro energético al proceder de un sistema enzimático con pocas variantes entre sus miembros, que a partir del mismo precursor, originado por estímulos lesivos o necesidades fisiológicas de ciertas células, prácticamente a demanda, provee de mediadores específicos para funciones diversas. Mejor ejemplo aún es poder regular el resultado final, producto de un finísimo ajuste, gracias a un proceso autolimitado mediante acciones contrapuestas dentro del sistema. Así lo demuestra la modulación de la función proinflamatoria de los leucotrienos por la acción antiinflamatoria de las lipoxinas. Ya hemos comentado la función equilibrada sobre la hemostasia, en condiciones fisiológicas, resultante de la acción vasoconstrictora y proagregante de los tromboxanos y la vasodilatadora y antiagregante de las PGE-2 y PGI-2.

2. Otros mediadores de la nocicepción.

Con los eicosanoides, otros mediadores interactúan entre sí y con aquéllos. En efecto, la **bradicinina** es mediadora de la nocicepción y la inflamación por acción en sus receptores **B-2**, constitutivos y acoplados a **proteínas Gq**, activadoras de la **fosfolipasa C**. Despolarizan la membrana de las neuronas que los poseen, que son las terminaciones A-delta y polimodales de tipo C, de los ganglios sensoriales y de la médula espinal, lo que explica la producción de dolor y de reflejos nociceptivos. Tiene también una acción vasodilatadora, que la implica en la inflamación dependiente de los prostanoïdes, que aparecen porque la fosfolipasa C, generadora de ácido araquidónico, cierra un ciclo que asegura su propia perpetuación. La bradicinina cumple pues los dos objetivos antes señalados: producir **dolor e inflamación** protectora de la lesión.

La **substancia P, cotransmisora del glutamato** en las aferencias sensitivas A-delta y C, se halla por consiguiente en los ganglios raquídeos y sus proyecciones a la médula, y también en los ganglios vegetativos y los plexos mientéricos. Muestra afinidad por los receptores **NK1**, de la familia receptorial para **taquicininas**, extensamente distribuidos por el S.N.C. y periferia. Están asociados a **proteínas Gq**, que activa la fosfolipasa C, con liberación de calcio intracelular y penetración del extraneuronal, lo que activa la transmisión de las señales somatosensoriales recibidas por las fibras nociceptoras.

Debe mencionarse que los eicosanoides y la bradicinina facilitan la liberación de la substancia P, que por ser un péptido, no dispone de sistemas de recaptación que la retiren del medio, por lo que puede difundir a distancia. Esto le permite liberar, a su vez, más bradicinina, histamina a partir de los mastocitos y serotonina de las plaquetas. La histamina y la substancia P aumentan la permeabilidad vascular, contribuyendo a la inflamación local. Además, la histamina y la serotonina activan a más nociceptores, liberándose más substancia P, lo que cierra otro **ciclo perpetuador de hiperalgesia, nocicepción e inflamación**.

III. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs).

Lo dicho hasta ahora provee de base anatómica y fisiopatológica para entender la intervención farmacológica sobre el dolor periférico, la fiebre y la inflamación.

A este efecto contamos con un amplio arsenal de analgésicos, cuyo mecanismo de acción se basa en la modificación de las acciones de los eicosanoides. Son fármacos ya citados como antitérmico-analgésicos y, si incluimos las acciones antiinflamatorias, se les llama, para distinguirlos de los corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o por el acrónimo AINEs.

Se conocen muchos AINEs pertenecientes a diversos grupos: los clásicos, de primera generación, **inhibidores no selectivos** de las isoformas COX-1 y COX-2, de carácter ácido, con acciones **antipirética, analgésica, antiinflamatoria y antiagregante** y con efectos adversos gastrointestinales y renales y posibles hemorragias. Éstos son los derivados de los ácidos **salicílico** (acetil-salicílico o aspirina, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, salicilamida, fosfosal, etc.), **fenilacético** (diclofenaco, aceclofenaco, etc.), **indolacético** (indometacina, proglumetacina, etc.), **pirrolacético** (ketorolaco, sulindaco, tolmetina, etc.), **propiónico** (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, etc.), **nicotínico** (clonixina), **pirazolonas** (metamizol, propifenazona, etc.), **pirazolidindionas** (fenilbutazona) y **oxicams** (piroxicam, tenoxicam, meloxicam, lornoxicam, etc.).

El **paracetamol o acetaminofen**, derivado de **paraaminofenol**, ya que no tiene carácter ácido, carece de acción antiinflamatoria y antiagregante, así como de toxicidad gastrointestinal y renal, por lo que no es un AINE.

Los AINEs de segunda generación reciben el nombre genérico de coxibs y son inhibidores preferentes de la COX-2, por lo que conservan las acciones analgésica y antiinflamatoria pero no los efectos adversos renales, digestivos y hemorrágicos.

1. AINEs no selectivos.

Todos los AINEs de la primera generación, inhibidores no selectivos de ambas formas de la COX, al compartir su mecanismo de acción, tienen cualitativamente las mismas acciones farmacológicas, aunque difiera su perfil farmacológico y tóxico, lo que influye en las distintas preferencias a favor de una u otra indicación terapéutica. El perfil de cada AINE depende de la selectividad preferente por cada isoforma, del modo de interacción con el locus del dominio catalítico del enzima, de la intervención de otros mecanismos no relacionados con la inhibición de las COX, que pueden modular la cualidad y/o la intensidad de las acciones comunes, incluso aportando nuevas acciones, de las propiedades farmacocinéticas y, como siempre, de los factores individuales del paciente.

El primer factor citado, la **inhibición preferente** por una u otra isoforma, influirá en grado variable según la distribución tisular de cada fármaco, las

diferencias de actividad y la sensibilidad relativa de cada COX a la inhibición, pues ambas tienen expresión preferente pero no exclusiva. Además, la COX-2, al ser inducible en un rango tan amplio, entre 10 y 80 veces la concentración de la fracción constitutiva, producirá más o menos cantidad de su producto más característico, la PGI-2, según la intensidad del agente desencadenante. Esto presupone que los efectos clínicos de los inhibidores dependen del estado de actividad previo de cada una de las dos isoformas. En principio presentarán con más constancia las acciones que dependen de la inhibición de la COX-1, por ser constitutiva y de actividad tónica, continua, mientras que la intensidad de la acción antiinflamatoria debería ser menos previsible, al ser la inflamación en mayor medida influida por la actividad de la COX-2.

El segundo factor diferencial es el modo de **interacción con el locus catalítico** del enzima, lo que depende de la estructura de cada AINE y de la de cada isoforma e influye en el grado de reversibilidad y, por tanto, en la duración de la acción. Ya se dijo que ambas tienen un dominio de unión a la membrana celular. Éste se compone de segmentos de aminoácidos que forman un canal, el cual se continúa con una estructura globular, en cuyo fondo se hallan los centros activos catalíticos. El ácido araquidónico llega, desde la membrana celular lesionada, atraído por un residuo de **arginina-120** del canal, hasta el dominio catalítico, que consta de dos locus. El de función **peroxidasa** está asociado a un grupo hemo, del cual depende la formación de un radical de **tirosina-385**, esencial para la función **ciclooxigenasa**, y que se encuentra en el fondo del túnel, cuyo acceso lo limitan precisamente los aminoácidos que diferencian a las dos isoformas.

Ese único aminoácido distintivo es esencial para determinar la especificidad de las dos clases de inhibidores, selectivos y no selectivos. Así la COX-1 tiene el túnel de acceso limitado por una cadena lateral de isoleucina, que impide el paso de los coxib. En cuanto a la COX-2, tiene en cambio un residuo de **valina**, que permite su entrada y su inhibición específica, al interactuar con residuos de histidina o glutamina. Mientras tanto, ni la isoleucina de la COX-1 ni la valina de la COX-2, impiden la entrada en el túnel de los AINEs clásicos.

Además éstos se diferencian en el tipo de enlace con el locus catalítico de ambas isoformas que, como hemos dicho, contenía el punto activo de tirosina. Por ejemplo, un residuo de **serina** del canal es **acetilado irreversiblemente** por la **aspirina**, lo que impide el acceso del ácido araquidónico al residuo catalítico de tirosina, pero deja el salicilato dentro del túnel. Es decir, la aspirina es inhibidor irreversible de las dos isoenzimas mientras conserve su estructura completa de **acetilsalicilato**, porque es el grupo acetilo el responsable de ello y, por lo tanto de las acciones **antipirética, analgésica, antiagregante** y supresora de las funciones protectoras digestiva y renal. A su vez, al residuo **salicilato** se le puede atribuir la actividad **antiinflamatoria**, puesto que los coxibs también penetran en el canal y carecen de grupo acetilo. Por su parte, el **ibuprofeno**

compite reversiblemente con el ácido araquidónico por el locus catalítico, mientras la **indometacina y el flurbiprofeno** impiden la llegada de este sustrato al locus, al que se unen de modo reversible, por un enlace electrostático entre el carboxilo y la arginina-120 del túnel, lo que lo incapacita para atraer hacia él al ácido araquidónico. Se trata pues de **inhibiciones competitivas**.

Debe quedar claro que la más importante singularidad de la aspirina, aunque no la única, es la de poseer un **grupo acetilo capaz de formar enlaces irreversibles con la serina-530**, pues a ello debe su gran utilidad terapéutica como antiagregante. Esto se explica porque la agregación plaquetaria dependiente de los tromboxanos se realiza en las plaquetas, que poseen la tromboxano-sintetasa, capaz de sintetizarlos a partir del endoperoxido PGH-2, que, a su vez, aparece por catálisis del ácido araquidónico por la COX-1 plaquetaria, activada por el colágeno y el ADP. Al fallar la síntesis de los tromboxanos por la inhibición irreversible de dicha isoforma, ésta no puede ser repuesta, ya que las plaquetas no tienen núcleo. Podría aducirse que la inhibición simultánea de la síntesis de PGI-2 impediría la acción antiagregante de ésta, pero dicho eicosanoide se origina en las células endoteliales vasculares, que tienen núcleo y por ello son capaces de reponerlo.

Dado que la vida media de las plaquetas dura menos que la acción inhibidora de la aspirina, se necesita la renovación de toda la población plaquetaria afectada para recuperar la función agregante. Ahora bien, esta inhibición definitiva depende de que la aspirina esté completa, es decir, de que conserve el grupo acetilo responsable de esta acción, pues la perderá si se metaboliza y se libera el acetilo.

De hecho, esto sucede cuando la aspirina se da por vía oral, ya que se absorbe en su mayor parte en intestino y, en consecuencia, se vehicula por el sistema porta, hasta el hígado. Hay pérdida del acetilo por hidrólisis a salicilato, ya en cierta proporción en la mucosa digestiva durante el proceso de absorción y en el hígado sobre todo, perdiendo así la acción antiagregante irreversible, la deseada en terapéutica. Esta metabolización hepática de un medicamento antes de su llegada a la circulación general, cuando se usa la vía oral, se llama **“first pass”**, en este caso intestinal y hepático que, habitualmente, comporta la inactivación del compuesto, aunque hay excepciones. Pero en el caso de la aspirina se pierde la acción antiagregante, mientras se conserva la antiinflamatoria, por depender del salicilato. Por otra parte, es predecible que cuanto más lenta sea su absorción, más aún se desacetilará, por lo que no son útiles como antiagregantes las formas orales de liberación retardada, pero sí están indicadas en tratamientos crónicos como antiinflamatorios.

Hay que tener en cuenta que tal actividad de la aspirina, por vía oral, sólo afecta a las plaquetas que, tras la absorción intestinal del fármaco, se hallan circulando por el sistema porta. Pero la población plaquetaria continuamente se renueva, aunque cada célula individualmente viva tanto como la inhibición de

su función, es decir, unos diez días, por lo que hay que continuar el tratamiento si se quiere obtener un efecto mantenido. Esto imposibilita su uso parenteral, al menos para esta indicación, aunque por esa vía es obvio que se evitaría el “first pass” tanto intestinal como hepático. Si aceptamos que hay que tratar crónicamente por vía oral, no debemos preocuparnos de las reacciones adversas sobre riñón y mucosa digestiva, pues el efecto terapéutico puede conseguirse con dosis de 125 mg/día, incluso con 75 mg. Estas dosis, aunque adaptables a cada caso clínico dan idea de su utilidad para la prevención secundaria de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales.

Es afortunado el hecho de que la aspirina sea un antiagregante satisfactorio a dosis bajas por la cómoda vía oral, porque a priori se podría pensar que lo mejor sería bloquear específicamente la tromboxano-sintetasa. Y, en efecto, el **da-zoxibén** es un inhibidor selectivo, pero la derivación del endoperoxido PGH-2 hacia la síntesis de la prostaciclina, no sirvió de nada, ya que el PGH-2 tiene una gran afinidad por el receptor del TXA-2, con lo que al no transformarse en éste, aumenta su concentración y es capaz de estimular el receptor, incluso más intensamente que el agonista fisiológico, lo que produce, paradójicamente, una fuerte acción vasoconstrictora y proagregante.

Hay también antagonistas del receptor común del TXA-2 y el PGH-2, como **daltrobán y solutrobán**, e incluso fármacos que combinan ambas acciones inhibitorias, del receptor y de la tromboxano-sintetasa, como el **ridogrel y la picotamida**. Pero por el momento no parece que ofrezcan ventajas frente a la ya consagrada aspirina. Por supuesto a veces falla el tratamiento con ésta, suceso atribuible a que los tromboxanos no son los únicos agentes inductores de la agregación o, incluso, a resistencia a la aspirina, cuyo mecanismo se desconoce, caso de existir, pues no todos los autores la aceptan.

Evidentemente, la reacción adversa a temer de la aspirina relacionada con esta acción es la hemorragia, en particular si hay un factor predisponente. Esto puede suceder cuando hay una úlcera digestiva previa o cuando se usa a dosis antiinflamatorias, que son muy superiores a las antiagregantes mencionadas. El hecho de que se hayan visto con el uso repetido de la vía parenteral, aunque con factores predisponentes, prueba su carácter dependiente de la inhibición de la COX-1. En concreto, las úlceras por aspirina exigen tratamientos crónicos con dosis altas y entonces sí que puede afectarse la función protectora de la mucosa digestiva propia de los eicosanoides y aparecer una úlcera en cualquier punto, desde el estómago al recto. Es característica la úlcera de duodeno, sin historia relevante previa, cuya primera manifestación suele ser la hemorragia.

Los demás AINEs de primera generación tienen también acción antiagregante, pues su carácter ácido, es decir, aniónico, les permite ser atraídos por el locus catalítico que ofrece cargas positivas. Esto sucede con la indometacina, al unirse a la arginina del túnel del dominio catalítico por un débil enlace electrostático, el de más baja energía, que pronto se deshace y de ahí su reversibilidad.

En consecuencia, las plaquetas dejan de fabricar tromboxanos, pero como su COX no queda definitivamente inutilizada, más o menos pronto recuperan su función. Por lo tanto, como ningún AINE dispone de un grupo acetilo como la aspirina, capaz de inhibir irreversiblemente la COX-1, **no son útiles como antiagregantes**. Claro que en tratamientos largos, como antiinflamatorios, pueden producir úlceras sangrantes, donde la acción responsable es la supresora de la protección de la mucosa digestiva, y la antiagregante puede influir, pero nunca como en el caso de las úlceras duodenales por aspirina. **El único AINE terapéuticamente útil como antiagregante es la aspirina, porque es el único acetilado.**

En tercer lugar hay que considerar **otros factores** que modulan las acciones dependientes del bloqueo de las COX, además de los mecanismos particulares que las refuerzan, presentes en algún AINE concreto. En efecto, hay un hecho que afecta de modo dispar, cualitativa y cuantitativamente, a todos los AINEs, según el régimen posológico, es decir, según el grado de inhibición de ambas isoformas simultáneamente, pues al cesar la producción de eicosanoides a partir del ácido araquidónico, éste queda en mayor cantidad a disposición de las lipoxigenasas. Obviamente, si es sustrato preferente de la 15-LOX, daría lugar a las **lipoxinas**, cuya acción antiinflamatoria ya conocemos, y se reforzaría el efecto de los AINEs. Parece que la acción antiinflamatoria de la aspirina obedece parcialmente a este hecho.

Sin embargo, si el ácido araquidónico es catalizado en mayor proporción por la 5-LOX, los leucotrienos harán notar un incremento de su acción proinflamatoria, sobre todo el LTB-4. Por su parte, los LTC-4, LTD-4 y LTE-4, que fueron identificados como las **“substancias de reacción lenta de la anafilaxia”**, podrían dar lugar a reacciones **pseudoalérgicas**, indistinguibles clínicamente de las reales, salvo por el hecho de que son cruzadas entre todos los AINEs, a pesar de su diferente constitución química, pues dependen del mecanismo de acción común. En cambio, las alergias reales no serían **cruzadas**, al tener relación con su carácter alérgico, determinado por los epítomos, es decir, ciertas configuraciones atómicas reconocibles por los macrófagos. Por ello no es posible predecir la probabilidad de que se presente una posibilidad u otra, pues aunque la actividad de la 5-LOX sea la más importante, ésta debe colaborar con la 15-LOX para producir lipoxinas.

De lo dicho se deduce que los AINEs son eficaces como analgésicos, no porque supriman el dolor agudo inducido por la nocicepción que origina una lesión, cuyo valor protector radica en la posibilidad de ser transmitido para generar reacciones reflejas y voluntarias de evitación. Son útiles porque inhiben cuanto depende de las funciones de los eicosanoides. Por lo tanto, **reducen la sensibilización periférica** producida por la hiperalgesia, tanto la primaria como la secundaria, ligada a la iniciación del proceso inflamatorio agudo y las acciones algógena y proinflamatoria de mediadores como la bradicinina. Es

decir, permiten que el **estímulo nociceptivo primario se disipe** de modo pasivo sin alcanzar la intensidad suficiente como para ser transmitido.

También **limitan la sensibilización de origen central** mencionada más arriba, debido a la actividad de la COX-2 constitutiva del S.N.C., en las astas posteriores de la médula, donde sintetiza PGE-2, responsable de una hipersensibilidad a los estímulos nociceptivos. Al inhibir esta COX-2, desaparece la sensibilización central dependiente de la PGE-2. Por lo tanto los AINEs establecen un control más, esta vez en la entrada de las primeras neuronas nociceptivas en la médula espinal, para impedir el paso de la señal. Aquí la aspirina se singulariza una vez más, al añadir el aporte de las lipoxinas que, en este caso, actúan en la microglía como antiinflamatorias, según quedó dicho.

Se concluye que los AINEs serán más eficaces en **procesos dolorosos ligados a inflamación aguda**. Influye un factor común importante y es que los AINEs clásicos, al ser ácidos, se hallan muy poco disociados y son por ello más difusibles en medio ácido, como lo es el del foco inflamado. Los fármacos son siempre más difusibles en el medio interno y a través de membranas cuanto menos ionizados están, lo que depende no sólo de su constante de disociación, sino también del pH del medio. Así pues, en medio ácido los ácidos se disocian poco, siendo más penetrantes.

Pero es precisamente en la acción antiinflamatoria de los AINEs en la que más factores ajenos a la inhibición de las COX pueden influir, pues puede sumarse, a la supresión de la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores, un bloqueo de la función de los neutrófilos al iniciarse la inflamación. Incluso pueden resultar útiles en las fases iniciales de la artritis reumatoide, cuya explicación farmacológica no es motivo de esta exposición.

Hay un tipo de dolor, el propio del ataque agudo de **gota**, en que es de elección la indometacina, potente analgésica y antiinflamatoria. Algunos AINEs clásicos, como la fenilbutazona y el diflunisal, derivado del ácido salicílico, inhiben la reabsorción del ácido úrico desde el túbulo renal, lo que se traduce en una acción úricosúrica.

Una larga lista de indicaciones como analgésicos podría ser citada: en dolores **postraumáticos** resulta evidente su utilidad, pues los efectos concurrentes coinciden con la descripción de las acciones farmacológicas descritas a la perfección. En **dolor por metástasis óseas**, ya que la COX-2 es inducible por factores de crecimiento y mitógenos. Además la PGE-2 sinovial favorece la resorción ósea, por lo que su inhibición es aconsejable. En ciertas **dismenoreas** debidas a la actividad de la PGF-2alfa, cuya acción ya fue descrita. En la **persistencia del ductus arteriosus** en el recién nacido están indicados, con la máxima precocidad, la indometacina y el ibuprofeno. En **dolores articulares, musculares, dentarios, cefaleas, incluidas migrañas moderadas, incluso cólicos renales**.

Es la indicación como analgésicos en la que más diferencias se presentan entre los AINEs, porque el techo analgésico es variable de unos a otros y la tolerancia en los tratamientos crónicos lo es también de un paciente a otro.

En cuanto al **techo analgésico**, es decir la intensidad máxima del efecto que se logra con una dosis, podemos decir que el más alto lo presenta el **metamizol o dipirona**, lo que le hace preferible para el dolor postoperatorio, a dosis altas y por vía parenteral. El efecto máximo lo alcanza con 2g I.V., lo que equivale a 6-8 mg de **morfina**, o entre 50 y 75 mg de **meperidina**. También los salicilatos presentan un alto techo analgésico comparados con el resto, que ocuparían un lugar intermedio entre éstos y el paracetamol, cuyo techo es el más bajo. Lo dicho implica que el efecto analgésico máximo de los AINEs es inferior al de los opiáceos, por lo que habría que calificarlo, en su conjunto, como moderado.

En relación con este factor hay que señalar otro hecho importante y es que, en general el **efecto analgésico máximo** para cada fármaco, suele alcanzarse con dosis dos o, a lo más, tres veces la usual. Esto supone que no hay que sobrepasar el doble de la dosis usual en una misma administración ante un dolor intenso, pues no se conseguiría aumentar el efecto perseguido, al haber alcanzado el límite del mismo, pero quizá se habría llegado al umbral tóxico. Por ejemplo, el techo analgésico con paracetamol se alcanza con dos comprimidos, por lo que es absurdo tomar tres de vez.

Puede ser útil aprovechar el conocimiento de la farmacocinética, concretamente de la evolución de la curva temporal de niveles séricos del fármaco, que determina, en parte, la intensidad y duración del efecto. Por ejemplo, se puede tomar primero un comprimido de ibuprofeno y, al cuarto de hora o algo más tarde, si no se pasa el dolor, se toma otro comprimido. Así no se alcanza el umbral tóxico, cosa que podría suceder si se tomaran los dos a la vez, pues la curva de concentraciones séricas sería mucho más alta que con uno solo. Además no duraría mucho más el efecto, pues la velocidad de la eliminación del fármaco es proporcional a su concentración en sangre. Dando los dos por separado, la segunda curva se superpone a la de la primera dosis en un momento avanzado, en que ya ha comenzado la eliminación, por lo que es factible incrementar el efecto y alargarlo, sin alcanzar el umbral tóxico.

En fin, los diversos perfiles farmacológicos deciden muchas veces la indicación, teniendo en cuenta que, si bien la eficacia en procesos dolorosos por inflamación quedó explicada, no hay que olvidar que **las dosis antiinflamatorias deben ser superiores** a las analgésicas, cuando la inflamación obedece a mecanismos complejos, como puede ser el caso de **aspirina** o **indometacina en artritis reumatoide**, o ésta o la **fenilbutazona** para **espondilitis anquilopoyética, osteoartritis**, etc.

Esto implica una disociación entre la dosis analgésica y la antiinflamatoria en procesos crónicos, por lo que el dolor por inflamación aguda, como la derivada

de una lesión periférica leve, según el ejemplo que nos ha servido para explicar la actividad nociceptiva, no requeriría dosis antirreumáticas, sino las usuales recomendadas para analgesia, con derivados de los ácidos salicílico, acético y propiónico.

Naturalmente para las **reacciones adversas** hay también un perfil diferente de unos a otros AINEs. En general, por depender del mismo mecanismo de acción, hay paralelismo entre la intensidad de la acción inflamatoria en procesos crónicos y la peligrosidad para el aparato digestivo y el riñón. Así vemos una frecuencia mayor de efectos adversos en estos aparatos, precisamente con fenilbutazona e indometacina.

Pero hay efectos que no son colaterales, es decir, no se relacionan con el mecanismo de acción responsable de las acciones farmacológicas útiles y que dependen de factores que obedecen a mecanismos ajenos a la inhibición de las COX. Ejemplo paradigmático es la aparición de reacciones hematológicas como la **anemia aplástica o la agranulocitosis**, raras y atribuidas a mecanismos inmunitarios. Su incidencia tan baja como de unos pocos casos por millón de habitantes y por año, dificulta el cálculo de la frecuencia relativa en los AINEs en los que se han detectado, pero hay casos conocidos para indometacina, fenilbutazona y metamizol. Ha habido casos de anemia hemolítica por deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la **G-6-PDH**, atribuidos a ácido mefenámico y, alguna vez a aspirina o ibuprofeno.

En cuarto lugar de los factores diferenciales entre los AINEs hay que citar los que dependen de la **farmacocinética**, cuyo proceso más variable de un individuo a otro es el metabolismo de los fármacos. En este sentido es oportuno recordar el caso de la aspirina, que por vía oral, ya durante el proceso de absorción, al desacetilarse en el hígado, pierde la acción antiagregante. Por ese motivo, si se da por vía I.V. en forma soluble de **acetil-salicilato de lisina**, no sufre first pass intestinal y hepático, por lo que permanece acetilada más tiempo, lo que hace útil esta vía para **dolores intensos**, pues la acción analgésica requiere también de la aspirina completa. De este modo podemos concluir que por vía oral, cuanto más rápida sea la absorción, menos oportunidad habrá para que se desacetile por el first pass intestinal. Por lo tanto, en comprimido tradicional o en formas **tamponadas efervescentes**, por una parte aminoramos el componente irritativo directo sobre la mucosa digestiva y, por otra, su absorción más rápida les hace idóneos para al tratamiento de **dolores agudos**. En cuanto a las formas de **liberación regulada**, su prolongada absorción propicia una mayor liberación del salicilato, que, sin el grupo acetilo, pierde las acciones antiagregante y hemorrágica, conservando la acción **antiinflamatoria en los procesos crónicos**, donde será la forma medicamentosa de elección. Estas formas de absorción lenta, no sólo en el caso de la aspirina sino para todos los AINEs, aminoran mucho el factor irritativo directo sobre la mucosa digestiva, al contactar concentraciones mínimas con ella, aunque esto no elimina el mecanismo ulcerógeno dependiente de la inhibición de la COX.

En quinto y último lugar, los **factores individuales** del paciente, edad, genética condicionante de actividades metabólicas, estado patológico, etc., todo ello sumado a las anteriores diferencias en los perfiles farmacológicos entre los AINEs, explican la variabilidad en la respuesta terapéutica para una misma indicación y en la tolerancia a los efectos adversos. Sobre todo en procesos crónicos, dada la solapación de perfiles farmacológicos antes mencionada, suele suceder que sea el propio paciente quien decida cual le ofrece un balance más favorable entre beneficio y riesgo.

2. AINEs selectivos.

Desde que se observó el paralelismo entre la potencia y selectividad en la inhibición de la COX-1 por una parte y, por otra los efectos indeseables sobre la mucosa digestiva, se pensó que la inhibición selectiva de la COX-2 conllevaría la preservación de las acciones **analgésica y antiinflamatoria** y la funcionalidad protectora del riñón, aparato digestivo y hemostasia, dependiente de las PGs sintetizadas por la COX-1. Por lo tanto, aunque algunos AINEs clásicos presentaban cierta preferencia inhibitoria por la COX-2, a las dosis usadas en terapéutica, afectaban la síntesis de la PGE-2, pudiendo dañar la mucosa digestiva. Era pues imperativo sintetizar compuestos capaces de inhibir la COX-2, no sólo selectiva sino exclusivamente.

Partiendo de las diferencias estructurales entre los dominios catalíticos de ambas isoformas, se ensayó con compuestos capaces de unirse a la parte lateral del túnel de aminoácidos del locus de la COX-2, que ofrecía valina en lugar de isoleucina, lo que permitía el acceso preferente a esta isoforma de los derivados de metilsulfonilfenilo, sulfonamida y sulfonilpropanamida, respectivamente **etoricoxib, celecoxib y parecoxib**, llamados genéricamente **coxibs**.

En principio, abstracción hecha del perfil farmacológico resultante del parecido funcional entre ambas isoformas, dada la presencia de éstas en muchos tejidos y órganos, sus acciones predominantes y deseables en clínica serían la antiinflamatoria y la analgésica, debida ésta al doble mecanismo, periférico y central, por hallarse la COX-2 en las astas posteriores medulares. Por tanto, no sólo inhibiría el nacimiento de la nocicepción periférica, sobre todo la originada por procesos inflamatorios crónicos, sino también reduciría su transmisión, interceptada a nivel medular.

También se ha propuesto utilizar los coxibs en **cáncer colorrectal**, por haberse encontrado una sobreexpresión de la COX-2 en células neoplásicas gastrointestinales. Otras investigaciones sugieren su utilidad como antiinflamatorios en la enfermedad de **Alzheimer**, ya que se da una expresión importante de la COX-2 en los depósitos de proteína B-amiloide en las placas neuríticas, además de su presencia en áreas cerebrales relacionadas con la memoria, como el hipocampo y la corteza.

Como siempre pasa en farmacología, no existe el paradigma de la especificidad de las acciones farmacológicas, ni de la selectividad por ningún proceso funcional, sea a nivel molecular, subcelular, celular, tisular u orgánico, al menos hasta ahora, y de ello hemos dado pruebas abundantes con lo dicho. En este caso lo prueban varios ejemplos, como la atención pasajera por fármacos promisorios como **meloxicam o nimesulida** o la retirada del mercado de **rofecoxib y valdecoxib**. Ciertamente estos fármacos respetan más la mucosa digestiva y los pacientes los toleran mejor en este aspecto, pero la esperanza de quedar indemne la función renal no se cumplió, pues pueden producir edemas y retención hidrosalina. Por si fuera poco, la función hemostática también era afectada, pues el predominio de la actividad vasoconstrictora y agregante de los tromboxanos sobre la de la PGI-2, sintetizada por la COX-2 y, como vimos, vasodilatadora y antiagregante, explicaba los problemas cardiovasculares y, más en concreto, los episodios de isquemia coronaria.

Estos inconvenientes han obligado a reevaluar su lugar en la terapéutica de los procesos inflamatorios crónicos, como artritis reumatoide y otros. En todo caso debe valorarse la historia clínica de los pacientes tributarios de tratamiento, sobre todo en lo referido al riesgo cardiovascular y a sus antecedentes de úlcera o hemorragia gastrointestinal por AINEs clásicos. Por esto se está estudiando la posibilidad de inhibir específicamente la producción de la PGE-2, mediante el **bloqueo selectivo de la mPGES-1**, isoforma de la prostaglandín-sintetasa. Cabe especular sobre la posibilidad de que el acúmulo del precursor, el PGH-2, sea sustrato para la tromboxano-sintetasa plaquetaria y aparezcan también los efectos cardiovasculares de los coxibs.

3. Inhibición de la COX-3.

Ya se ha dicho que las PGs sintetizadas por la COX-3 en el S.N.C., como la PGE-2, intervienen en la producción de fiebre y dolor central. Se postula que las prostaglandinas producidas en la periferia por las isoformas 1 y 2, que no atraviesan la barrera hemato-encefálica, actúan sobre las células endoteliales del **área preóptica del hipotálamo anterior**, no cubierta por la B.H.E., desencadenando la síntesis de la **PGE-2** por la COX-3. Esta prostaglandina llevaría a cabo, con su estímulo, la última fase de la producción de la fiebre.

Al no participar la COX-3 en procesos inflamatorios, no los afectaría su inhibición, por lo que ésta sólo suprimiría la fiebre y el dolor de origen central. Esto explica que fármacos como **paracetamol**, con afinidad exclusiva por la COX-3, no sea antiinflamatorio como los AINEs clásicos, sino **analgésico y antipirético de acción central**. También hay AINEs clásicos que inhiben la COX-3, como aspirina, diclofenac, metamizol, ibuprofeno e indometacina, a concentraciones superiores a las necesarias para inactivar las otras isoformas, por lo que su mayor actividad antiinflamatoria los hace más útiles para tal indicación. Estos hechos hacen suponer que el locus activo de la COX-3 sea diferente al de las otras isoformas, lo que avala la especificidad inhibitoria del paracetamol.

Conviene conocer el metabolismo específico del paracetamol, muy bien tolerado para sus indicaciones como antipirético y analgésico en dolores moderados. Sin embargo en sujetos con hepatopatías, puede ser peligroso, sobre todo aquellas en que se afecta de manera difusa el parénquima donde, por tanto, se pierde funcionalidad enzimática. En efecto, en un 95% se inactiva en hígado por conjugación con sulfato y glucurónico, pero en un 5% unas oxidasas mixtas del complejo P-450, dan lugar a una forma hidroxilada que origina la **N-acetil-p-benzoquinoneimida**, muy tóxica para los parénquimas por ser muy electrofílica, lo que le da una gran reactividad. Normalmente se inactiva conjugándose con el **glutati6n** del hígado, forma en la que se elimina por orina, pero en individuos con **glutati6n-transferasa** disminuida o saturada, al no poder conjugarse con el glutati6n, su gran reactividad le permite formar enlaces estables con prote6nas, con m6s facilidad donde aparece, es decir, en hígado, pudiendo producir una necrosis hep6tica. A veces, si el metabolito difunde a 6rganos pr6ximos, extiende su acci6n necrotizante a p6ncreas y ri6n6n. Conviene saber que la dosis de paracetamol que satura la glutati6n-transferasa hep6tica en un individuo normal se calcula en 250 mg/Kg de peso corporal, dosis enorme, pero no imposible de ingerir.

Estos f6rmacos los hemos considerado con cierta extensi6n porque son los m6s utilizados en terap6utica, por la frecuencia con que se presentan las patolog6as para las que est6n indicados, por lo que la fiebre o los dolores leves o moderados no constituyen un problema insoluble en la mayor parte de los casos. Sin embargo hay otro tipo de dolores que, como los neurop6ticos, han resultado m6s dif6ciles de controlar. Por ello conviene sentar los principios de la farmacoterapia de estas importantes dolencias. Adem6s las bases anatomofisiol6gicas que la explican son precisamente las que siguen a los procesos descritos hasta ahora en el modelo cibern6tico simplificado, donde se proced6a a potenciar el est6mulo nociceptivo para que pudiera ser transmitido.

IV. TRANSMISI6N NOCICEPTIVA POR EL SISTEMA ANTEROLATERAL.

Ahora estudiamos el proceso de transmisi6n a lo largo del circuito neuronal ascendente, no s6lo a lo largo de una neurona desde su nacimiento, sino tambi6n de una a otra, para comprender los puntos sensibles a la acci6n farmacol6gica.

1. Or6gen de los potenciales de acci6n.

Puesto que la transmisi6n del impulso nervioso a lo largo de una fibra nerviosa es el6ctrica, tiene inter6s considerar la distribuci6n de cargas i6nicas a uno y otro lado de la membrana neuronal. 6sta, como la de cualquier otra c6lula, consta de una **doble capa lip6dica** hidrof6bica, y ofrece al exterior cargas i6nicas que permiten el contacto con las mol6culas de agua del medio

extracelular, el cual, herencia del agua marina que bañaba a nuestros antepasados unicelulares, contiene iones de sodio y cloro. Éstos no pueden atravesar por sí solos la parte lipídica de la membrana, por lo que ésta dispone para ello de **canales** para cada ión, consistentes en proteínas constitutivas, que ocupan todo el espesor de la membrana. También hay proteínas constitutivas receptoriales, algunas con función enzimática y otras con ionóforos en su seno capaces de transportar iones.

La lógica evolucionista explica la composición iónica de los medios intracelular y extracelular, éste con una gran concentración de cationes de sodio y aniones de cloro, mientras que en el interior de la célula predomina el catión potasio. Los aniones intracelulares corresponden a proteínas y productos del metabolismo celular con carga negativa, que permanecen allí porque la membrana es impermeable a ellos, por lo que aniones como el cloruro deben reducir su concentración con relación al exterior, mientras que los cationes de potasio son atraídos, concentrándose en el interior de la neurona.

La distribución diferencial de cargas resulta del equilibrio entre concentraciones químicas de solutos y fuerzas electrostáticas contrapuestas, cuya suma algebraica de las fuerzas individuales debidas a los gradientes de cada ión es una **fuerza electroquímica**. Así es como el cloruro sale en contra de un gradiente de concentración, a pesar de que afuera está más concentrado, al contrario que el potasio, que aunque su predominio intracelular le impulsa a difundir al exterior para igualar concentraciones a ambos lados de la membrana, es rechazado hacia dentro por el predominio de cargas positivas procedentes del sodio extracelular.

El "*potencial de equilibrio*" o "*potencial de Nernst*" para un ión es el que se alcanza cuando cesa el flujo de ese ión a través de la membrana, al equilibrarse la fuerza de difusión, debida a la concentración química, con la de sentido opuesto generada por la carga eléctrica. A ese potencial, estimado en -75 mV para el potasio, la salida de éste por el gradiente de concentración se equilibra con la entrada, debido a que la diferencia de potencial establece un gradiente eléctrico contrario que se opone a la salida del ión.

Sin embargo el sodio no difunde con la misma facilidad, pues la membrana es poco permeable para él, al no disponer de muchos canales pasivos que permitan su paso, cuyo número determina la escasa conductancia para este ión. Por lo tanto su entrada es pronto contrarrestada por la salida del potasio, más fácilmente difusible por la alta conductancia de la membrana para éste. De hecho la membrana es unas cien veces más permeable para el potasio que para el sodio.

Debe entenderse que la permeabilidad para un ión determinado es una propiedad de la membrana, pero la **conductancia**, que depende obviamente de aquélla, es un parámetro eléctrico, que se define como la recíproca de la resistencia de la membrana. Esto es lo que establece un gradiente de concentración

de cargas que se traduce en una diferencia de potencial medido como voltaje, denominado “*potencial de membrana*”, y “*potencial en reposo*” mientras se mantenga en el equilibrio descrito. En esta situación la neurona no está excitada, sino en reposo. Puesto que la membrana es preferentemente permeable para el potasio, es su potencial de equilibrio el que determina el de la membrana. Dado que se ha convenido estimar como “cero” el potencial exterior de la membrana en reposo, la medida de la diferencia de potencial entre el exterior y el interior da cifras negativas, entre -60 y -70 mV, que casi alcanzan el potencial de equilibrio de -75 mV estimado para el potasio.

La polarización de la membrana, con predominio de cargas positivas fuera con relación al interior, no consume energía metabólica, ya que obedece a la difusión de iones a través de canales pasivos. Pero el mantenimiento estacionario de los gradientes que originan el potencial de reposo sí que la requiere porque este equilibrio es inestable, por el continuo trasiego pasivo de sodio y potasio a través de la membrana que acabaría disipando los gradientes. El equilibrio de fuerzas electroquímicas propio del potencial de reposo se mantiene gracias a una proteína constitutiva con locus catalíticos que obtienen energía de la hidrólisis del ATP. Esta proteína se llama **bomba sodio-potasio**, por ser específica para transportar activamente hacia fuera de la neurona tres iones de sodio por cada dos de potasio, a los que introduce en contra del gradiente. Así restablece el gradiente electroquímico adecuado para obtener un nuevo potencial de reposo.

Por supuesto, el cloruro, que no dispone de bomba, sino de canales pasivos, adapta sus movimientos a los de los otros iones, tal como se dijo más arriba. Pero hay neuronas que sí tienen una bomba de cloro, al que transporta hacia fuera, lo que crea un gradiente de cloruro que favorece su entrada pasiva constante. Al hacer más negativo el interior de la neurona, ésta es más difícil de excitar.

Si por cualquier motivo aumenta la permeabilidad de la membrana para el sodio y éste penetra al interior, una vez dentro, repelerá a los demás cationes hacia delante, lo que disminuirá el gradiente electroquímico que primaba el predominio de cargas positivas del exterior y la neurona perderá la polaridad propia de su estado de reposo, es decir se despolarizará. Esta situación no es irreversible, pues los pequeños estímulos pueden ser insuficientes para hacer que esta despolarización inicial se propague indefinidamente. En parte se deberá a la actividad de la bomba del sodio-potasio, pero también porque el citoplasma del axón o dendrita afectados ofrece resistencia a la difusión del sodio por el medio intracelular, toda vez que los cationes de potasio de los lugares próximos a donde penetró el sodio, lo rechazarán, aparte de las colisiones de éste con moléculas locales. Es decir, la misma entrada de sodio responsable de que la carga catiónica inicie un proceso despolarizante, es causa de su propia disipación por la resistencia de otros cationes del citoplasma a su avance.

Ahora bien, los estímulos persistentes, como por un pinchazo, podrán hacer penetrar sodio progresivamente, hasta que su flujo neto permita llegar a un grado suficiente de despolarización que alcance un determinado potencial al que llamamos “*potencial umbral*” o “*potencial de excitación*”, normalmente entre -55 a -50 mV. A partir de éste, impulsado por el enorme gradiente electroquímico de partida, el sodio penetra masivamente. Tal entrada se explica porque los canales para el sodio que se abren al alcanzar el potencial umbral no son pasivos, pues están cerrados normalmente, pero son sensibles a ese voltaje concreto y se abren muy extensa y velozmente, más deprisa de lo que pueden responder los de potasio. Por esta dinámica se les llama canales “*voltaje dependientes*”.

La despolarización aumenta conforme va entrando más sodio y se abren nuevos canales dependientes de voltaje, que dejarán entrar más sodio, hasta que supera la salida compensadora de potasio y así, por un proceso de retroalimentación positiva, se llega cerca del potencial de equilibrio para el sodio, que es de +55 mV. Esta rápida inversión del potencial de membrana recibe el nombre de “*potencial de acción*”, que alcanza valores superiores al potencial de reposo, hiperpolarizando la membrana hasta llegar a los +35 a +40 mV, incluso a +50 mV.

Pero la apertura de estos canales del sodio es fugaz y rápidamente, en un milisegundo, alcanzado el punto máximo del potencial de acción, se cierran y quedan inactivados, no volviéndose a abrir hasta iniciar un nuevo ciclo. El cierre lo produce el extremo N-terminal de la proteína constitutiva del canal. Además el flujo de sodio hacia el interior es limitado, ya que su difusión en el interior de la célula es demasiado lenta por la resistencia que opone el citoplasma, como para superar el fugaz aumento de la conductancia y no puede ceder la entrada a más iones.

Cuando responden los canales de potasio voltaje-dependientes, menos sensibles que los del sodio, por lo que para abrirse necesitan una mayor despolarización inicial, el potasio sale impulsado por fuerzas electroquímicas. Este flujo de cationes hacia fuera pone fin al potencial de acción, rebasando incluso el potencial de reposo, momento en que estos canales se cierran. Puede alcanzarse incluso una hiperpolarización negativa de -80 mV, transitoria, pues el exceso de potasio que salió, rápidamente difunde por el exterior y se restablece de nuevo el potencial de membrana de -70 mV.

Los canales de sodio y de potasio dependientes de voltaje son estructuralmente parecidos entre sí. Dada la homología entre ellos, se supone que evolucionaron a partir de un modelo común, probablemente el de potasio, que es el más sencillo y se presenta en bacterias, levaduras y otros procariotas, mientras que los de sodio sólo se encuentran en seres pluricelulares. Estos canales son proteínas formadas por varias subunidades asociadas en círculo, dejando en su centro un túnel que atraviesa el espesor de la membrana y que puede estar abierto o cerrado. Obviamente, para abrirse ante la llegada de un potencial,

necesita que lo detecte un **sensor de voltaje**, incluido en su estructura, de tal modo que al cambiar el potencial, modifica su conformación y abre el canal. El sensor está constituido por cargas positivas de los aminoácidos lisina y arginina.

A parte de las diferencias entre ambos canales en cuanto a estructura y dinámica, se distribuyen de distinto modo de unas neuronas a otras, e incluso en una misma neurona hay mayor densidad de canales en las dendritas, el soma, el cono axónico y el terminal, que en el propio axón, que quedaría como mero transmisor de señales desde su entrada hasta su salida.

2. Propagación de los potenciales de acción.

El potencial de acción debe propagarse para cumplir su misión transmisora de señales, primero a lo largo de la dendrita que recibió el estímulo inicial hasta el soma neuronal y luego continuar por el axón hasta la sinapsis que lo conecta con la neurona siguiente. Esta propagación **pasiva** se llama "*conducción electrotónica*" y en ella hay que considerar dos aspectos: el flujo iónico hacia el citoplasma próximo y su disipación con la distancia.

Es obvio que las cargas positivas ingresadas por el sodio en el origen del nociceptor que recibe el primer estímulo, deben difundir hacia delante, hacia el soma, pues no pueden retroceder hasta el inicio anatómico de la dendrita, ya que el potencial nace allí. Además, el **estado refractario** de los canales de sodio voltaje-dependientes por su rápida **inactivación** tras el paso del potencial, no sólo es responsable del final de éste, sino también de la propagación unidireccional del mismo, que **no puede retroceder**. Así pues, los potenciales de acción avanzan hacia delante y, al llegar a las zonas próximas del citoplasma, las hacen positivas, pero de modo decreciente con arreglo a un ritmo exponencial, debido a la resistencia intrínseca del medio, como ya se dijo. Pero si los estímulos continúan, y es obvio que una lesión es fuente de estímulos persistentes, la zona adyacente podrá despolarizarse gradualmente, lo suficiente como para alcanzar un voltaje umbral que permita la apertura de los canales voltaje-dependientes. Es así cómo el potencial de acción pasa de una zona a la contigua regenerándose por repetición del ciclo.

Ahora se comprende la necesidad que satisfacen los eicosanoides, en el origen de la dendrita, creando un ambiente intraneuronal más positivo que el potencial de reposo, para que sea más fácil alcanzar el potencial umbral. Así, lo que percibimos clínicamente como un estado de hiperalgesia, aparte de persuadir al paciente de proteger la zona lesionada, traduce una situación óptima para generar un potencial de acción. Recordemos que en las astas posteriores medulares hay una COX-2 constitutiva que asegura la transmisión desde la primera neurona a la segunda. Con motivo la evolución ha dado lugar a un sistema de señalización tan eficaz como la familia de eicosanoides, que, aunque de utilidad en apariencia ocasional, como fomentan la supervivencia del individuo, hacen rentable la inversión energética que supone su síntesis inducible a demanda y el mantenimiento de sus funciones protectoras y homeostáticas.

Hasta ahora queda claro por qué avanza el potencial de acción y la consiguiente onda de despolarización de la membrana, que se traduce en excitación neuronal. Pero también es evidente por qué no retrocede, pues como ya se dijo, tras el potencial quedan inactivados los canales del sodio. Esto ratifica el acierto de la **teoría de la neurona** de Cajal y, en concreto el principio de la “*polarización dinámica*”, que predice que el flujo de la información desde las dendritas, receptoras del estímulo inicial, se dirigirá hacia el axón y, de éste hasta la siguiente neurona, con cuya dendrita establece sinapsis. Esto supone que en un circuito neural las señales se transmiten en una **dirección única**. Esta ley es aplicable en condiciones fisiológicas o fisiopatológicas, por lo que no constituye una excepción el hecho experimental en que al insertar un electrodo en cualquier punto de un axón en reposo y provocar un estímulo eléctrico, el potencial creado se transmite en las dos direcciones posibles. Ello es inherente a las propiedades de la membrana.

Las posibilidades de propagación longitudinal del potencial inicial aumentan si el diámetro de la dendrita es amplio, lo que disminuiría la resistencia intrínseca de su citoplasma, pero éstas son muy finas en el caso de las fibras polimodales de tipo C, mientras que las fibras A-delta son más gruesas y ofrecen menos resistencia. La evolución no ha podido dotar a los humanos de una estructura como el axón gigante del calamar para lograr grandes velocidades de propagación, porque ha resultado más barato, desde un punto de vista energético, optar por mantener un tamaño que permita a la estructura ósea proteger un sistema nervioso muy complejo en un espacio reducido. Por eso las neuronas polimodales-C sólo adquieren el grosor que permite el tamaño corporal, lo que satisface las necesidades de transmisión de la información que recogen.

En las fibras A-delta la transmisión por sus axones es mucho más rápida que en las polimodales, más de la que corresponde a su grosor. Esto se debe a que la solución evolutiva para aumentar la velocidad de propagación del potencial de acción ha sido la **mielinización** de las fibras nerviosas. Las dendritas de las fibras de tipo A-delta no están mielinizadas pero sí lo están los axones, cuya conducción es rápida, como requiere la nocicepción externa, generadora de dolor fásico, pues su origen debe ser localizado con tanta prontitud como exactitud. Las fibras polimodales-C no son mielínicas, ni las fibras viscerales, pero la información que conducen, tanto del exterior como del interior, no comporta la urgencia propia del dolor fásico.

Tras la llegada de la corriente al soma, el potencial de acción originado en el cono axónico alcanza la zona mielinizada. Allí las prolongaciones de las células gliales, **oligodendrocitos** en el cerebro y **células de Schwann** en la periferia, impermeabilizan la membrana axónica con hasta 300 capas lipídicas de mielina, de tal modo que no hay trasiego pasivo de potasio ni apenas fugas del sodio que ya penetró. Cuanto más densa es la capa de mielina **menor es la capacitancia** de la membrana que recubre, propiedad que supone la capacidad para

acumular cargas de signo opuesto en sus dos superficies, es decir, de actuar como un condensador. Se entiende pues que tal aislamiento externo reduzca esta propiedad, cuya consecuencia es el aumento de la velocidad de conducción del potencial de acción.

Además, al **aumentar la resistencia** de la membrana, disminuye la disipación de los potenciales, que conservan su amplitud al menos a lo largo de dos segmentos mielinizados. Así, el aislamiento de la membrana reduce la capacidad de la corriente para traspasarla y escapar del axón, con lo que aumenta la distancia que puede recorrer pasivamente. Pero la extinción paulatina del potencial daría fin a la transmisión, de no ser porque, de trecho en trecho, la vaina de mielina se interrumpe, en los **nódulos de Ranvier**, donde sin protección de la membrana axónica se concentra una gran densidad de canales de sodio voltaje-dependientes. Se estima que la densidad de canales de sodio en los nódulos es de varios miles, mientras que sólo habría como máximo unos 500 por cada micra cuadrada de un axón amielínico.

En estas zonas internodales, de unos 2 mm, el potencial, por las condiciones de aislamiento descritas, despolariza la membrana con mucha más eficiencia que en un nódulo y se propaga a una velocidad de hasta 30 m/s a la temperatura corporal, lo que supera con creces la que alcanzaría en una fibra no mielinizada de grosor idéntico. Al llegar a un nódulo de Ranvier, de sólo dos micras de longitud, tienen lugar dos hechos: primero se enlentece el potencial al cesar la protección de la mielina, pero luego se activan los canales de sodio voltaje-dependientes que, muy concentrados, originan una intensa corriente despolarizante de entrada del ión en respuesta al potencial de llegada, de tal forma que éste crece en amplitud y en lugar de disiparse, reinicia su camino a gran velocidad por la siguiente región internodal. Así pues, la corriente se propaga muy deprisa entre los nodos, enlenteciéndose allí transitoriamente hasta recibir un refuerzo. Por ello se llama a este proceso "*conducción saltatoria*", con lo que la señal, que era analógica hasta la región mielinizada del axón, se convierte en digital. Esta modalidad de conducción no sólo es más rápida, sino también más eficiente, pues las bombas de sodio-potasio consumen menos energía en los nódulos para restaurar los gradientes iónicos, ya previamente reducidos por el potencial de llegada.

Hasta aquí hemos considerado dos posibles dianas para agentes patológicos: los canales iónicos y la mielina. Así pues, existen **canalopatías** congénitas, que afectan a canales específicos por obedecer a expresiones patológicas de las subunidades protéicas del canal. En cambio, las neuropatías se deben a lesiones locales. Por trastornos de la dinámica de apertura y cierre de los canales de sodio se identifican como canalopatías la epilepsia generalizada con convulsiones febriles, las parálisis periódicas hiperkalémica y la hipokalémica, la paramiotonía congénita y la paramiotonía congénita agravada por potasio. Las que afectan a los canales para el potasio provocan hiperexcitabilidad y de éstas

se conocen la ataxia episódica de tipo 1, las convulsiones neonatales familiares benignas y la sordera progresiva hereditaria. Por afectación de canales para el calcio se han descrito tres enfermedades: la ataxia episódica de tipo 2, la ataxia espinocerebelosa de tipo 6 y la migraña hemipléjica familiar.

Por desmielinización se conoce la **esclerosis múltiple**, en la que se altera la transmisión del potencial de tal modo que puede cesar, al no alcanzarse el umbral que permita su regeneración.

Los canales iónicos descritos pueden servir como dianas farmacológicas para ciertos antiepilépticos, útiles en dolores neuropáticos, y los nódulos de Ranvier lo son para los anestésicos locales.

3. Neurotransmisión de la nocicepción.

Concluído el trayecto del potencial de acción al final del axón, pues ya no queda fibra nerviosa, se ha de transmitir la señal a la neurona siguiente mediante una sinapsis química. En la región presináptica el potencial activa unos canales voltaje-dependientes específicos para el calcio que, al abrirse, dan entrada a éste al interior del axón, provocando la liberación del neurotransmisor.

Ya se dijo más arriba que se conocen dos neurotransmisores propios de las primeras neuronas nociceptivas: el **glutamato**, que es un aminoácido y un péptido, la **substancia P**. Ésta última es una de las **taquicinas**, muy extendidas en el sistema nervioso, siempre de localización intraneuronal. Se considera que la substancia P es cotransmisora, junto con el glutamato, en las aferencias sensitivas A-delta y C. Puede considerarse la cotransmisión como un mecanismo que asegure la transmisión principal ante un posible fallo.

Veremos hasta qué punto cumple el glutamato los criterios establecidos como para ser considerado neurotransmisor y que son: 1) Síntesis del neurotransmisor en el soma de la neurona, 2) almacenamiento del mismo en vesículas, 3) liberación del contenido vesicular a la hendidura sináptica por un proceso mediado por el calcio que penetró en la presinapsis ante la llegada de un potencial de acción, 4) interacción con el o con los receptores específicos, situados en la membrana postsináptica, consistentes en proteínas que, al cambiar de conformación, darán lugar al nacimiento de un nuevo potencial de acción, 5) retirada del neurotransmisor de la hendidura sináptica cumplida su función.

Consideraremos estos aspectos respecto al glutamato, que, aunque está presente en muchas células del organismo, es el neurotransmisor excitador por excelencia del sistema nervioso. Desde luego es el principal transmisor liberado por las neuronas aferentes primarias, como también lo es en la médula y en el cerebro. Dado que se ha hallado en organismos muy simples, podría ser uno de los primeros neurotransmisores que aparecieron en los procesos evolutivos.

1. Síntesis: los capilares ceden glucosa a las neuronas y a los **astrocitos** vecinos. A partir de ella puede sintetizarse el glutamato en la propia neurona.

También ésta puede hacerlo a partir del lactato obtenido de los astrocitos, que transforman la glucosa. El glutamato no se recapta por la neurona que lo liberó, ni se destruye enzimáticamente, sino que es transportado por proteínas específicas para esta función hacia el interior de los astrocitos y las neuronas postsinápticas, en un proceso de retirada como mecanismo de ahorro.

En estos lugares, por el enzima **glutamina-sintetasa**, se convierte en **glutamina**, siendo ésta recuperada por la neurona presináptica gracias a un cotransportador de sodio, y allí el glutamato se resintetiza a partir de aquélla.

Es oportuno citar el hecho de que ya Cajal intuyó que los astrocitos no eran sólo células de sostén, como en su época eran considerados. Ya en 1895 discrepaba de esta idea y propuso la “*teoría del aislamiento*”, es decir, que podrían servir como estructuras aislantes, lo que no ha resultado ser así. Mientras tanto Golgi enunció su “*teoría nutritiva*”, ratificada hoy día, pues se ha confirmado que suministran a las neuronas materiales metabólicos, como el lactato o la glutamina, esenciales para su función, así como sustancias nutritivas para su mantenimiento.

Sin embargo Cajal publicó en 1897 su artículo “Algo sobre la significación fisiológica de la neuroglía”, y en 1913 otro titulado “Contribución al conocimiento de la neuroglía en el cerebro humano”, donde exponía ideas acertadas, atribuyéndole en este último un papel elaborador de “*hormonas asociadas a la actividad cerebral*”. Hoy se acepta, como predijo Cajal, que los astrocitos no sólo liberan gliotransmisores y substancias vasoactivas, productoras de una hiperemia funcional durante la actividad neuronal, lo que permite aportar los mencionados elementos metabólicos y nutritivos, sino que además modulan la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal.

El proceso de síntesis de glutamato puede verificarse, en resumen, a partir de tres precursores: glucosa, lactato y glutamina y los astrocitos son esenciales para ello.

Esta vía biosintética también provee de glutamina para reponer los niveles de GABA, el más importante neurotransmisor inhibitor en el S.N.C., lo que no es un contrasentido, sino al contrario, es una estrategia económica de la evolución, pues las dos funciones transmisoras, estimulante e inhibitora, deben colaborar estrechamente para mantener el tono del sistema, controlado por una delicada homeostasis, como ya vimos con respecto a la conducción de la nocicepción.

2. Sintetizado el glutamato es almacenado en vesículas presinápticas, próximas a la hendidura sináptica donde han de verter su contenido. Este proceso necesita de un **transportador vesicular del glutamato**, llamado por ello **VGLUT**, que funciona a favor de un gradiente positivo creado por hidrogeniones, introducidos en la vesícula por su propio transportador, para que se pueda concentrar en su interior el glutamato, que es un anión.

3. El neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica por un proceso de exocitosis provocado por el calcio, que entró a la presinapsis por canales específicos dependientes de voltaje, al llegar el potencial de acción. Estos canales para el calcio se encuentran en protozoos más complejos que las levaduras, más antiguas, que poseían canales para el potasio, a partir de los que evolucionaron, pero son anteriores a los del sodio, propios de los metazoos.

Se conocen varios tipos de **canales del calcio**, conocidos como **L, N, P/Q, T y R**. De ellos los **N y P son exclusivos de las neuronas**, que pueden también expresar los T y L. Están compuestos por varias subunidades protéicas, y precisamente la **alfa-1**, de la que depende la función del canal, es análoga estructural de la alfa del canal del sodio. Los canales del calcio se abren ante el potencial de acción, pero son regulados por neurotransmisores y neuromoduladores diversos, por variados mecanismos, sobre todo a través de proteínas G, como los de carácter inhibitor, el GABA o los opioides.

El proceso de liberación del glutamato implica la intervención del calcio en la disponibilidad de varias proteínas de anclaje, capaces de fusionar la membrana de las vesículas que contienen el glutamato con la de la neurona presináptica, vertiendo el transmisor en la hendidura sináptica, a través de un estoma abierto en el punto de fusión de ambas membranas.

Por otra parte, la subunidad esencial, la alfa-1, de los canales neuronales N, P y Q, puede ser bloqueada selectivamente en cada subtipo por fármacos y toxinas peptídicas, que permiten su identificación. Así, la **conotoxina GVIA**, del caracol marino *Conus geographus* bloquea el subtipo N, y otra toxina hallada en el veneno de la araña *Agenelopsis aperta* lo hace con los P/Q.

En este sentido se investigan aquéllos fármacos que puedan mejorar diversas patologías o presentar efecto neuroprotector, en ictus, Parkinson, Alzheimer, epilepsias, depresión, ansiedad y dolor crónico. En el dolor crónico y neuropático es de interés la ziconotida.

4. El glutamato es el neurotransmisor excitador del 90% de las sinapsis cerebrales y su interacción con sus receptores postsinápticos es compleja, por lo que ofrece numerosas dianas farmacológicas. De ahí su interés para nuestro estudio.

Se conocen los siguientes receptores: tres son **ionotrópicos**, conductores de iones, y tres son **metabotrópicos**, es decir, actúan a través de **proteínas G** estimulantes o inhibitoras. Pueden ser tanto presinápticos como postsinápticos.

4.1. Los receptores **ionotrópicos** son llamados según sea el análogo del aminoácido estimulante fisiológico, que se comporte como agonista específico: así el receptor **AMPA** (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), **el NMDA** (N-metil-D-aspartato) **y el kainato**, que acepta al ácido kaínico. Dado que en su estructura protéica tetramérica incorporan canales iónicos, sus diferencias se traducirán en especificidades por un ión u otro.

4.1.1. El **AMPA** es selectivamente permeable para el **calcio, el sodio o el potasio**, según el subtipo de que se trate. Si posee una subunidad protéica GluA2, que es lo habitual, cede el paso al sodio y al potasio, pero no a los cationes divalentes como el calcio, porque lo impide la carga positiva de la arginina de la subunidad, pero si carece de ella, será permeable al calcio.

Esta variedad de canales permeables al calcio disminuyen su conductancia para el ión conforme se despolariza la membrana postsináptica, lo que reduce la entrada del catión progresivamente. Se trata de un mecanismo protector de la neurona y de ahorro energético, pues un exceso de calcio intraneuronal produce la necrosis celular. Por otra parte, la menor concentración del ión disminuye la energía consumida por la bomba de calcio.

El canal va aumentando la conductancia y el tiempo de apertura en paralelo con el número de moléculas de glutamato que se unan al dominio de unión del receptor, pero se desensibiliza en cuanto las moléculas se separan. La fosforilación de residuos de serina regula esta dinámica receptorial aumentando la intensidad y la duración de la respuesta al glutamato.

4.1.2. El receptor **kaínico** es generalmente **presináptico** y selectivo para el **sodio y el potasio**, por su parecido estructural con el AMPA que contiene arginina bloqueante de la entrada de calcio. Este subtipo puede provocar despolarizaciones prolongadas que rápidamente desensibilizan el complejo, por lo que inhibe las sinapsis que lo contienen. Pero a veces se expresa sin arginina y penetra el calcio. Éste subtipo, en la presinapsis, facilita la liberación del glutamato.

Esta variabilidad de comportamiento del receptor kaínico la reproduce el agonista que le da nombre, el **ácido kaínico**, pues al estimularlo provoca corrientes que rápidamente desensibilizan el complejo, mientras que no sucede lo mismo cuando interactúa con el AMPA.

Los **mariscos en mal estado** pueden concentrar una toxina producida por algas rojas, con gran afinidad por el receptor kaínico en el hipocampo y en el complejo amigdalino, donde originan despolarizaciones prolongadas que aumentan la entrada de calcio hasta niveles neurotóxicos, apareciendo el **“síndrome de intoxicación amnésica por mariscos”**. Se explica la afección teniendo en cuenta la importancia del glutamato en los procesos de aprendizaje y la memoria, mediante la llamada “potenciación a largo plazo”, sobre todo en receptores NMDA de las estructuras citadas.

4.1.3. El receptor **NMDA**, activado por **N-metil-D-aspartato**, está asociado a un canal permeable al **sodio, potasio y calcio**, con consecuencias previsibles debido a la entrada de este último en la célula. En estado de reposo responde tardíamente a los agonistas, pues para estimularlo es necesaria una despolarización previa de la membrana por la activación de cualquiera de los otros receptores, AMPA por lo general. Requiere pues de la presencia de glutamato, pero al necesitar la despolarización previa, es dependiente mixto del

ligando y del voltaje. Esto se debe a que, en la profundidad del canal, dos residuos de asparagina retienen con afinidad específica, mediante oxígenos electronegativos, al magnesio extracelular, que impide la entrada de otros cationes. Pero la despolarización repetida de la membrana, durante cientos de milisegundos, genera la fuerza electrostática positiva que va rechazando lentamente al magnesio, hasta que por fin deja expedita la entrada a los otros iones. De este modo el receptor NMDA puede contribuir al potencial postsináptico de excitación, pero en **fases tardías**.

Los receptores NMDA se concentran en las espinas dendríticas, donde se desbloquean gracias al estímulo cooperativo desde muchas neuronas presinápticas, que activan primero receptores no-NMDA, provocando la despolarización necesaria en la membrana de las espinas, cuya fina estructura retarda la difusión del calcio en ambos sentidos de la membrana. Esto implica que el efecto se limita a las sinapsis activas, pero supone un peligro para la integridad de las dendritas, que pueden afectarse por una acumulación de calcio.

Una protección la da la propiedad exclusiva del receptor NMDA para **detectar el pH** del medio, de modo que cuanto más bajo es, responde con menos intensidad y frecuencia, lo que protege al cerebro ante los estados de acidosis isquémica. Pero como protección adicional hacen falta unas señales inhibitorias, por GABA generalmente, en el soma neuronal, donde, al aumentar la conductancia de los canales del anión cloro, pueden modular los excesos procedentes de otros axones.

Lo anterior está motivado porque es el **cono axónico**, donde se inicia el axon, el lugar de **integración** de los impulsos recibidos de otras neuronas, lo que supone la suma algebraica de señales, tanto excitatorias como inhibitorias. Por eso puede haber procesos de **sumación de potenciales**, tanto **temporal** como **espacial**. La primera se da cuando impulsos repetidos, procedentes de una misma neurona presináptica, al llegar al mismo lugar provocan un efecto aditivo, aumentando la probabilidad de alcanzar el umbral para provocar un potencial de acción.

La **sumación espacial** se da cuando los impulsos proceden de distintas neuronas. La necesidad e importancia de ésta es evidente, porque rara vez una despolarización inicial y única en una postsinapsis, es capaz de originar un potencial de acción. La sumación sucede en el cono axónico, porque posee una alta concentración de canales de sodio dependientes de voltaje, más que el soma o las dendritas, por lo que a cada impulso despolarizador responde un número mayor de canales abiertos, lo que reduce el umbral para que aparezca el potencial de acción. En concreto, si el potencial de reposo es de -65 mV, en el cono bastan 10 mV para llegar a los -55mV, umbral que dispara el potencial de acción, mientras que en el soma se necesitan 30 mV para alcanzar el umbral de -35 mV. Es obvio que cualquiera de ambos procesos de sumación explican la despolarización previa al estímulo receptorial NMDA.

La dinámica receptorial necesita reguladores, entre ellos la **D-serina**, sintetizada por la glía, que la libera a la hendidura sináptica, donde se une a cada dos monómeros de los cuatro constitutivos de la proteína receptora, lo que permite la interacción con el glutamato. La **glicina**, principal inhibidor en el tronco encefálico y la médula, puede modular la actividad del receptor comportándose como la D-serina, es decir, como coagonista.

No sólo hay locus en el receptor NMDA para estos coagonistas, pues también los hay para antagonistas no competitivos de la activación por serina, como son la **fenciclidina** y la **ketamina**, que actúan cuando el canal ha comenzado a estimularse, es decir, son **“dependientes del uso”**. En concreto la fenciclidina o PCP, llamada **“polvo de ángel”**, usada como alucinógeno, se une a un lugar del interior del canal del receptor, por lo que éste debe estar abierto para permitir la entrada del fármaco.

Así pues, en presencia de glutamato y coagonistas como serina o glicina, y con fuertes despolarizaciones producidas por estímulo previo de receptores no-NMDA, los NMDA introducen calcio fundamentalmente en las espinas dendríticas.

El **calcio** modula procesos dependientes de cinasas, como la **proteín-cinasa C**, las **fosfolipasas C y A-2**, liberadoras de ácido araquidónico y activa la **sintasa de óxido nítrico**, lo que multiplica las respuestas. El estímulo de las cinasas, que fosforilan los receptores AMPA y NMDA, refuerzan así su actividad. El calcio estimula también la **cinasa II**, que activa la sintasa de óxido nítrico o **NO**, el cual, al ser un **gas**, difunde al espacio sináptico y, al entrar en la presinapsis, provoca la liberación de más glutamato. También se activan las fosfolipasas C y A2, que liberan ácido araquidónico y éste da lugar a eicosanoides que estimulan receptores presinápticos. Así se cierra un círculo que se autoperpetúa por **retroalimentación positiva**. Este mecanismo se considera responsable de la **potenciación a largo plazo (PLP)**.

4.2. Se conocen muchos subtipos de receptores **metabotropos**, obtenidos por clonación, que se agrupan en tres clases, todas asociadas a proteínas G, moduladoras de sistemas enzimáticos. La **clase I** se asocia a la **fosfolipasa C**, que activada por la **proteína Gq**, genera **inositoltrifosfato (IP3)** y **diacilglicerol (DAG)**. El **IP3 libera calcio** de sus depósitos del retículo endoplásmico, lo que reproduce los efectos del estímulo tipo NMDA, mientras el **DAG activa la proteíncinasa C (PKC)**, que puede regular la expresión de genes, el crecimiento y la diferenciación celulares. El calcio, transportado por una proteína dependiente del mismo, la **calmodulina**, puede activar la cascada del AMPc, el cual, a través de la **proteíncinasa A (PKA)**, es capaz de inducir procesos de síntesis de neurotransmisores y la transcripción genética, propiciando la creación de nuevas conexiones sinápticas.

Las **clases II y III** se asocian a la **adenil-ciclasa**, que resulta inhibida por una **proteína Gi**, lo que redundaría en la inhibición de canales de calcio de los

tipos neuronales **P/Q** de las membranas presinápticas, que a su vez implica la reducción de la entrada de calcio, limitando la liberación del neurotransmisor por retroalimentación negativa.

Se observa en este tipo de transmisión una complejidad que se debe a la multitud de factores reguladores que convergen, lo que hace pensar en la transcendencia de las funciones que protegen. Primero **se asegura la transmisión** por la participación del NO y los eicosanoides en la liberación del glutamato. Después, el estímulo de los receptores AMPA, con el coagonismo de la glicina o de la serina, permite la despolarización postsináptica necesaria para activar los NMDA, uno de cuyos subtipos se implica en la inducción de la memoria a largo plazo y otro subtipo, el metabotrópico de clase I, en su almacenamiento. Adicionalmente funcionan varios **mecanismos protectores**: uno es la modulación presináptica por receptores metabotrópicos de las clases II y III y otro, la regulación postsináptica de los receptores NMDA por la acidez del medio y la inhibición en el soma por GABA.

La configuración de las neuronas organiza de modo escalonado estas influencias moduladoras, para asegurar su eficiencia: en efecto, en las **presinapsis** se regula la liberación del transmisor. A continuación las **espinas dendríticas**, donde se concentran los receptores NMDA, reciben estímulos de numerosos axones. Más adelante, en el **soma**, se realiza la inhibición por el GABA. Por fin, en el **cono axónico**, se integran las señales activadoras e inhibitorias, cuya suma algebraica dará la intensidad justa a la señal que ha de ser transmitida. La transmisión la facilita la abundancia de canales de sodio en el cono, que reduce el umbral para la producción del potencial de acción.

No es sorprendente la existencia de varios dispositivos coordinados moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica, dada la importancia fisiológica y fisiopatológica de los procesos implicados. En primer lugar el glutamato es el excitador principal en las sinapsis que aquí nos interesan, que son las de las vías nociceptivas aferentes hacia el asta posterior medular y las sinapsis de las interneuronas. También en vías que, desde la corteza, proyectan al estriado, sistema límbico, diencéfalo y tronco cerebral, por cuyos centros ya vimos que transcurrían vías nociceptivas que recogían la información emocional que convertía la nocicepción en dolor. Pero así mismo se hallan sus sinapsis en proyecciones del hipocampo al septo, en neuronas intraestriales y del cerebelo.

Lo dicho denota su influencia en varias funciones importantes. Queda explicada la función protectora a través del dolor, pero también es capital la influencia en los procesos de **la memoria y del aprendizaje**, que sería una de las consecuencias más interesantes de la producción de la **PLP**, o **“potenciación a largo plazo”**, conocida también como **LTP**, acrónimo de **“long-term potentiation”**, un fenómeno atribuido a la activación de receptores de glutamato.

La PLP se produce por estímulos sinápticos cortos y frecuentes que acaban dando lugar a potenciales postsinápticos prolongados. Se ha estudiado en el

hipocampo principalmente, pero también se da en otros lugares. Intervienen todos los receptores, excitados por la frecuente activación aferente, tanto de los ionotropos AMPA, kainato y NMDA como de los metabotropos, presinápticos y postsinápticos, con las funciones ya descritas, cuyo factor común es la mayor disponibilidad del calcio intraneuronal.

V. EL DOLOR NEUROPÁTICO.

1. Fisiopatología del dolor neuropático.

Concentraciones altas de calcio intraneuronal activan proteasas generadoras de radicales libres tóxicos, dando lugar al proceso de **“excitotoxicidad por glutamato”**, que, obviamente obedece a intensa actividad postsináptica del transmisor. Ésta trae consigo la muerte celular. De hecho se le ha implicado en la muerte neuronal por isquemia tras un ictus. Por eso, la pobre difusión del calcio desde el interior de las espinas dendríticas, supone un peligro para su fina estructura, que puede afectarse por una acumulación del ión. Otra consecuencia de la hiperactividad del glutamato sería la inducción de focos epilépticos, incluso las convulsiones continuas del status epiléptico, que darían lugar a tal excitotoxicidad neuronal que puede acarrear la muerte. Por eso se han ensayado con éxito fármacos antiepilépticos en diversos tipos de dolor, neuropático y crónico, sobre todo.

El **dolor neuropático** puede ser debido a una lesión en las vías aferentes o centrales del dolor, y tener su origen en una diversa etiología, como complicación de una diabetes, herpes zóster, sida, esclerosis múltiple y accidente cerebrovascular. Suele cronificarse y al ser generalmente rebelde a los analgésicos convencionales, sean AINEs u opiáceos, merece la pena considerar las alternativas.

No se debe ignorar la importancia de la **glía** en la etiología del dolor neuropático. La glía recibe información de la actividad neuronal de los propios neurotransmisores o cotransmisores, neuromoduladores, etc., que intervienen en el proceso y que la glía contribuye a retirar de la sinapsis, bien sea glutamato, sustancia P, óxido nítrico o iones de potasio procedentes de las despolarizaciones. En el dolor crónico, la glía interpreta la hiperactividad neuronal como petición de ayuda y responde emitiendo moléculas para aliviar el estrés neuronal, entre éstas las mismas que procedían de las neuronas hiperestimuladas, glutamato, sustancia P, etc., así como citocinas que atraen células inmunitarias a la lesión y factores de crecimiento para inducir su curación, es decir, contribuyen al proceso inflamatorio ya citado, lo que produce una **sensibilización neuronal** con objeto de favorecer la inmovilidad necesaria para la **cicatrización**.

Pero la glía libera **citocinas** a varios niveles, en tantos cuantos percibe estrés neuronal, por lo que se extiende la sensibilización al dolor a fibras adyacentes no dañadas, incluso las sensoriales del tacto no doloroso, respondiendo la

glía como al principio y amplificando la sensibilización, desde los nociceptores hasta la médula, sea con **hiperalgesia** o con **alodinia**, cuyo origen ya no será sólo periférico, sino también **central**, por lo que el dolor se cronifica. De lo dicho se deduce que la glía es el principal productor de citocinas en caso de lesión neural. Pero al menos aumenta la expresión de receptores de los **cannabinoides** endógenos, en concreto los **CB2**, en la glía, ofreciendo una diana farmacológica.

Se ha investigado la posible acción analgésica en dolor neuropático de fármacos útiles en la artritis reumatoide. Uno de ellos es el **etanercept**, un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa o **TNF-alfa**. Otro, el **anakinra**, es inhibidor del receptor de la **interleucina IL-1**. Ambos inmunosupresores, con acción inhibitoria de citocinas o sus receptores, han demostrado eficacia como antiartríticos pero no en el dolor neuropático.

Posiblemente actúe en las neuronas de la médula espinal un mecanismo de potenciación a largo plazo que les permita prolongar la situación de dolor crónico. Además, el paralelismo que se da en la médula espinal entre fibras nociceptivas y sensoriales de tacto no doloroso, facilitan la activación de éstas últimas por las citocinas emitidas por la glía. Así se amplía el sustrato anatómico de las fibras nociceptivas para responder al incremento de la actividad, lo que cronifica más aún el círculo vicioso.

Por si fuera poco, el dolor crónico amplía el área somatotópica de la corteza donde se representa y, cuanto mayor se hace este área, más sensible al dolor resulta. Incluso se ha pensado que las alteraciones cognitivas observadas en pacientes con dolor crónico pueden deberse a una afectación de la corteza prefrontal, sometida a un exceso de mensajes inhibidores del complejo amigdalino, receptor de una nocicepción extrema. El efecto podría llegar incluso a una neurodegeneración prefrontal, cuya base molecular sería la excitotoxicidad por glutamato.

También, en los casos de dolor crónico, se da un incremento de la concentración de los canales de sodio dependientes de voltaje en las terminaciones nociceptivas, donde hay mayor actividad, con lo que ésta aumenta. Esto se debe a que genes regulados por la actividad neuronal codifican las proteínas que contienen los canales citados, así como sustancias que aumentan la sensibilidad neuronal. De los nueve tipos de canales de sodio dependientes de voltaje conocidos, atendiendo a la subunidad alfa, la más grande de las que lo integran, el que se expresa en exceso en las fibras nociceptivas en el dolor crónico es el Nav1.7. Se está investigando la utilidad de fármacos que lo bloqueen selectivamente, como anticuerpos contra la unidad sensora del voltaje, en el interior del canal.

2. Fármacos para el dolor neuropático.

2.1. Antiepilépticos.

En consecuencia, debemos repasar los mecanismos sobre canales iónicos dependientes del glutamato, que median la acción analgésica de los antiepilépticos en el dolor neuropático:

1. **Inhibidores de los canales de sodio presinápticos**, con la consiguiente disminución de la liberación del glutamato: **carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, topiramato y valproato**.

2. Potenciación de la inhibición gabérgica por **estímulo de los receptores GABA_B presinápticos**, que al impedir la entrada de calcio reducen también la liberación de glutamato: **gabapentina y vigabatrina**.

3. **Inhibición de los canales de calcio N y P/Q presinápticos**, con disminución de la liberación: **gabapentina, pregabalina, lamotrigina, oxcarbazepina** (profármaco de la carbamazepina) y **zonisamida**.

4. **Inhibición del receptor NMDA** por bloqueo del canal: **felbamato**.

5. **Bloqueo del canal de sodio del receptor AMPA**: **fenobarbital**.

6. **Bloqueo del canal de sodio del receptor kainato**: **topiramato**.

Veamos ahora cuales de los fármacos, inhibidores de la liberación del glutamato, están indicados como analgésicos:

2.1.1. Antiepilépticos de primera generación:

Carbamazepina: en el tratamiento crónico de la neuralgia del trigémino y dolores neuropáticos, con la ventaja de no afectar las funciones cognitivas a las dosis altas necesarias, pero induce su propio metabolismo, por lo que es necesario ir aumentando las dosis progresivamente, hasta que las reacciones adversas, en los tratamientos largos, obligan a suspender el tratamiento.

Oxcarbazepina: con eficacia similar en neuralgia de trigémino, sin las reacciones adversas de la anterior.

Fenitoína: en migrañas y neuralgias del trigémino.

Valproato: en migrañas y dolor neuropático, sólo o asociado con carbamazepina.

2.1.2. Antiepilépticos de segunda generación:

Gabapentina y pregabalina: son análogos estructurales del GABA, que no se convierten en éste. La primera se une a los receptores **GABA_B** y a los canales de calcio dependientes de voltaje **N y P/Q presinápticos**. La segunda por el **bloqueo de los canales del calcio**, inhibe la liberación del glutamato y de su cotransmisor, la sustancia P. Se usan ambas en el dolor neuropático.

Topiramato: Antagonista de receptores **kainato y NMDA**, bloqueante de **canales de sodio** dependientes de voltaje y potenciador de la inhibición gabérgica. Útil en migrañas y dolor neuropático.

2.1.3. Nuevos analgésicos con mecanismo de acción similar.

Muchos otros fármacos de mecanismo de acción similar al de los antiepilépticos citados, están siendo investigados como analgésicos en dolor neuropático, entre los que citaré algunos.

La **eslicarbazepina**, del grupo de la carbamazepina, es también bloqueante de canales de sodio voltaje-dependientes.

La **funapatida** es un bloqueante selectivo de los canales de sodio de los subtipos Nav1.7 y Nav1.8 y se ha ensayado, por vías oral y tópica, para la osteoartritis, dolor neuropático, neuralgia postherpética y eritromelalgia.

La **lacosamida** es un bloqueante de canales de sodio voltaje-dependientes, que ha resultado útil como antiepiléptico en crisis parciales y como analgésico en neuropatía diabética, fibromialgia y cefaleas.

La **ralfinamida** tiene varios mecanismos de acción, pues es bloqueante mixto de canales de sodio voltaje-dependientes (incluso el subtipo Nav1.7), canales de calcio del tipo N, antagonista no competitivo de receptores NMDA de glutamato e inhibidor de la monoaminoxidasa-B. Es útil en dolor neuropático y dolor dental postoperatorio.

La **vixotrigina**, bloqueante no selectivo de canales de sodio voltaje-dependientes, se ensaya para la neuralgia del trigémino y la radiculopatía lumbosacra o ciática.

2.2. Toxinas analgésicas.

Recordemos aquí la ya citada **ziconotida**, forma sintética de la toxina peptídica **MVIIA**, obtenida del *Conus magus*, molusco de los océanos Índico y Pacífico. Bloquea selectivamente los **canales de calcio del tipo N**, por lo que inhibe la liberación de glutamato y sustancia P en el cerebro y médula, pues estos canales se hallan muy concentrados en las astas posteriores medulares, que preferentemente participan en la transmisión del dolor neuropático. Es analgésico más potente que la morfina, por lo que en casos rebeldes a ésta se recurre a ella. Se usa por vía intratecal, en bomba de infusión, para neuralgia postherpética, síndrome del miembro fantasma, dolor neuropático por VIH y dolor por espasticidad. El problema de la ziconotida es que por vía intravenosa es tóxica y por vía oral, por su estructura de cadena peptídica, se inactiva por los enzimas digestivos. Por eso se investiga con otras conotoxinas que, en vez de tener forma de cadena, se cierran en anillo, uniendo sus regiones amino y carboxi-terminales, para que los enzimas no las destruyan.

2.3. Estimulantes de receptores TRPV.

La **capsaicina** estimula los receptores **TRPV1** de las fibras polimodales C, lo que abre canales dependientes de este receptor, permitiendo la entrada de sodio y calcio y la salida de potasio, con lo cual la despolarización producida libera sustancia P. El estímulo mantenido lleva a la depleción de sustancia P, con inhibición de su reposición por la **desensibilización receptorial**. Esta es

la razón por la que se ha utilizado como analgésico en dolores neuropáticos, como neuralgias postherpética y del trigémino, y como analgésico y antiinflamatorio en dolores artríticos. Se administra por vía tópica, en crema, espaciadamente, porque al principio provoca irritación con escozor.

Se está estudiando la utilidad de una combinación de capsaicina y diclofenaco, por la inhibición no selectiva de la COX-2 de éste.

Un análogo natural de la capsaicina es la **resiniferatoxina**, producida por el cardo resinoso *Euphorbia resinifera* y por la *Euphorbia poissonii*, cuyo nombre indica su potencia. En efecto, actúa como la capsaicina, activando los receptores vanilloides del tipo TRPV1 en los nociceptores aferentes primarios, terminando por desensibilizarlos, tras un período de irritación que puede dar lugar a quemaduras químicas. Al parecer es la sustancia más picante conocida hasta el momento.

Otros inhibidores de receptores TRPV1 en estudio son: **mavatrep**, como analgésico y antiinflamatorio y **parentide**, en dolor neuropático.

2.4. Antagonistas de receptores NMDA.

Algunos opiáceos, como la **metadona** y el **dextropropoxifeno**, tienen una acción antagonista de los receptores NMDA, por lo que se les ha propuesto como tratamiento del dolor neuropático.

La metadona es un agonista de receptores opioides más potente que la morfina. Es racémica, pero su d-isómero, que no tiene acción opioide, es inhibidor de los receptores NMDA. No es apropiada para tratamientos prolongados, como es el caso de dolores neuropáticos, porque su acción analgésica es corta en relación a su semivida y, tras administraciones repetidas, se acumula en tejidos que actúan como reservorio, de donde se libera y, aunque el aumento consiguiente de niveles plasmáticos fuerza su metabolización, puede producir una grave depresión respiratoria.

El dextropropoxifeno es el enantiómero de la metadona, pero de menor actividad analgésica. Tampoco es recomendable en tratamientos largos, ya que su metabolito, el norpropoxifeno, tiene una semivida muy larga y se elimina por orina, siendo peligroso en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, en los que puede producir temblor y convulsiones, por su neurotoxicidad.

2.5. Anestésicos locales.

Los anestésicos locales conforman un grupo de gran interés farmacológico como analgésicos, ya que son **bloqueantes de canales de sodio, potasio y calcio dependientes de voltaje y de receptores de glutamato**. También actúan sobre vías de señalización de las **proteínas G** y de las **MAP-cinasas o MAPK** (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), de las que dependen procesos reguladores de la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y el metabolismo de las células. Se piensa que algunas de las acciones relacionadas con estas cascadas de señalización estarían implicadas en la etiología de algunos dolores neuropáticos, motivo que explica su mención en este apartado.

Sin embargo, basta su mecanismo principal de acción, que es el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, para explicar su acción anestésica local y analgésica.

Todos estos anestésicos, tanto ésteres como amidas, son bases débiles, por lo que se disocian, perdiendo difusibilidad, en medio ácido, como en un proceso inflamatorio. Por eso no deben inyectarse en lugares inflamados.

El modo de acceso al lugar de bloqueo, localizado en el interior del canal iónico, depende de su estado de ionización. Son bases débiles, poco ionizadas en el medio interno, por lo que la importante fracción no ionizada, que es liposoluble, puede llegar por difusión al interior del canal que atraviesa la capa lipídica de la membrana neuronal. Por eso su acción anestésica no depende del estado del canal, abierto o cerrado, es decir, de su situación de actividad o reposo.

Pero la fracción que haya atravesado todo el espesor de la membrana, al llegar al citoplasma neuronal, menos alcalino que el medio extracelular, se ioniza y no difunde a través de barreras. Así pues, esta fracción ionizada, ha de penetrar al interior del canal desde dentro de la neurona, cuando los canales están abiertos por la despolarización. Rápidamente quedan estabilizados en configuración “*inactiva*”, lo que alarga el período refractario y va disminuyendo la amplitud y número de los potenciales de acción, conforme más canales van quedando inactivados y estabilizados, debido a la ocupación creciente por el anestésico, que aprovecha el alargamiento del período refractario. Esta condición explica que sean tanto más activos estos fármacos cuanto mayor sea el grado de apertura de los canales, es decir, mayor la intensidad y frecuencia de los potenciales de acción, por ejemplo, en casos de dolor neuropático.

De lo dicho también se deduce que si el bloqueo afecta sobre todo a los canales de sodio voltaje-dependientes, la acción será más obvia donde éstos se hallen más concentrados, es decir, en los nódulos de Ranvier de las fibras mielinizadas, como las A-delta, conductoras preferentes de la nocicepción fáscica. Las polimodales C también son muy sensibles por su finura. Por tanto, a bajas concentraciones, la actividad puede ser selectiva para la nocicepción, sea de conducción rápida o lenta, pero con más altas concentraciones se afectan también las sensaciones de temperatura, propiocepción y tacto.

En dolor crónico se utilizan sólo como coadyuvantes, pues la **lidocaína** se ha de dar por infusión intravenosa diariamente para que el efecto persista, por lo que hay que sustituirla por **mexiletina**, antiarrítmico análogo de la lidocaína, que puede administrarse por vía oral, pero no siempre es eficaz en pacientes que responden previamente a la lidocaína.

En dolores resistentes a otros tratamientos de administración más sencilla, se puede recurrir al bloqueo espinal, por las vías epidural o intratecal, por catéter espinal o bomba de infusión. Por ejemplo, por vía intratecal, en reservorio implantable de **bupivacaína**, por su mayor duración y estabilidad. Dado que

este procedimiento no es inocuo y las reacciones adversas de estos fármacos pueden incluir el bloqueo motor y simpático, con hipotensión, paro respiratorio y acceso a centros nerviosos superiores, se puede aprovechar la acción de los opiáceos sobre las astas posteriores medulares, con lo que se consigue una sinergia de la analgesia, ya que tienen diferentes mecanismos de acción. Las ventajas son, además de una mayor rapidez y duración del bloqueo, menores dosis de cada fármaco, con la consiguiente reducción de los riesgos antes mencionados. Este tipo de administración se ha usado para el dolor crónico y canceroso, pero también quirúrgico, intra y postoperatorio, obstétrico y traumático.

2.6. Sistema cannabinoide.

Otro sistema de regulación general de funciones del S.N.C. tales como el control motor, procesos cognitivos, el aprendizaje y la memoria, es el de los cannabinoides endógenos, de los que falta mucho por investigar.

2.6.1. Cannabinoides endógenos.

Se han identificado dos **endocannabinoides** endógenos, la **anandamida** y el **2-araquidonilglicerol (2-AG)**, ácidos grasos insaturados procedentes por degradación enzimática de los lípidos de la membrana. Su producción se estimula por una alta concentración de calcio en las neuronas postsinápticas, desde donde difunden al exterior hacia sus receptores, de localización presináptica. Su acción cesa al ser transportados después nuevamente al interior de la neuronas postsinápticas. Recordemos que la anandamida podría ser el activador endógeno propio del receptor vanilloide TRPV1, sensible al calor intenso y a la capsaicina.

Los receptores **CB1** y **CB2** son la diana fisiológica de los endocannabinoides endógenos. El primero se expresa en cerebro extensamente, en núcleos de proyección de los ganglios basales al hipocampo y al cerebelo, en el complejo amigdalino y en la sustancia gris periacueductal y las interneuronas de la médula espinal. Su presencia en estos lugares explica la multiplicidad de acciones de los cannabinoides. Se ha propuesto que los efectos psíquicos dependen de la acción en el córtex; las alteraciones de la memoria residen en la afectación del hipocampo; las de los movimientos, de las áreas de control motor; la acción antiemética se efectúa en el tallo cerebral; la analgésica también allí y en la médula espinal, mientras que las acciones en el complejo amigdalino intervienen en los efectos emocionales y los estímulos recibidos por el hipotálamo influyen en la regulación del apetito.

Los receptores CB1, que se acumulan en terminaciones axónicas de neuronas gabérgicas y glutamatérgicas, modulan su actividad mediante la unión a una proteína Gi/o, que inhibe la adenil-ciclase, con bloqueo de los canales de calcio N y P/Q. Sin embargo pueden facilitar la liberación de NO, que cierra el círculo de excitación de los receptores NMDA, pero también pueden inhibir

su síntesis, pero no se conoce bien el mecanismo de control de este proceso. Por lo tanto se piensa que participan en la regulación de los procesos de neurotransmisión de varios modos, lo que explicaría las disfunciones motoras y de la percepción sensorial.

Por ejemplo, en el hipocampo y el cerebelo, quizá por efecto en canales de calcio presinápticos, bloquean la liberación del GABA en ciertas sinapsis inhibitorias. Esto se debe a que al activarse la neurona postsináptica, aumenta la concentración de calcio en su interior, lo que libera los endocannabinoides que estimulan los receptores CB1 de la presinapsis gabérgica, con efecto depresor transitorio de la señal inhibitoria. Esta inhibición actúa en grupos reducidos de neuronas próximas, debido a la difícil difusión de los cannabinoides por el líquido extracelular cerebral acuoso, ya que son lípidos, y por la rápida recaptación de los mismos. Así pues, se trata de una acción local de refuerzo de la PLP, que permite a estos grupos neuronales almacenar más información mientras están en reposo.

Por el momento, se propone al estímulo receptorial CB2 como responsable de la acción analgésica en dolores por esclerosis múltiple y neuropáticos, en los que se ha encontrado un aumento de receptores de este tipo en la microglía y en los ganglios raquídeos, donde normalmente apenas se hallan. La razón reside en la respuesta de la glía a la estimulación neuronal continua por el dolor crónico, consistente en la inducción de la expresión local de estos receptores.

2.6.2. Fármacos cannabinoides.

En este grupo se investiga con profusión y haremos una breve exposición:

El **sativex** es un extracto de cepas de *Cannabis sativa* de la que se obtienen altas concentraciones de **THC o tetrahidrocannabinol y CBD o cannabidiol**. Su interés reside en que el THC actúa en los dos tipos conocidos de receptores cannabinoides, los CB1 y CB2, aunque este último apenas se encuentra en el S.N.C. Como el THC muestra afinidad por ambos receptores y es potenciado por cannabidiol, aunque éste no se une a ellos, se ha propuesto su uso conjunto por vía sublingual y orofaríngea, en spray, en el tratamiento de los dolores neuropáticos y por esclerosis múltiple.

El **dronabinol** es un enantiómero natural del THC, la forma (-)-trans-delta-tetrahidrocannabinol, y por tanto es agonista CB1 y CB2 y psicoactivo. Se ha propuesto para abrir el apetito en la anorexia por VIH y cáncer y como antiemético en la quimioterapia oncológica. Parece buen analgésico en dolores crónicos.

La **cannabidivarina** es un homólogo del cannabidiol, por lo tanto sin actividad psíquica, pero como modulador receptorial puede tener la misma utilidad que su homólogo, es decir, potenciando al THC.

La **nabilona** es un cannabinoide sintético, agonista CB1 y CB2, usado como antiemético, analgésico en dolor crónico con eficacia relativa y en cefaleas.

El **NEO-1940**, agonista CB1 y CB2, se halla en estudio para la caquexia, el dolor, las náuseas y vómitos, la ansiedad y el insomnio relacionados con el cáncer.

VI. SISTEMA ANTINOCICEPTIVO DESCENDENTE.

Con la consideración del sistema cannabinoide creamos concluído el repaso a las posibilidades de intervención farmacológica basada en los conocimientos integrados de la anatomía funcional, la fisiología y la fisiopatología, de la porción ascendente a lo largo de los cuatro niveles del neuroeje, conectados por la estructura trineuronal ascendente del modelo cibernético propuesto como esquema conductor de nuestro estudio. Pero su influencia en la sustancia gris periacueductal y las interneuronas medulares relaciona este sistema con el antinociceptivo descendente.

Ahora estudiaremos lo concerniente a este sistema, comenzando por el exámen de los **antidepresivos**. Conviene recordar las estructuras anatómicas que serán diana de estos fármacos: **la corteza somatosensitiva frontal, sistema límbico, núcleo paraventricular del hipotálamo, sustancia gris periacueductal (PAG) y paraventricular (PVG), locus cerúleus, núcleos del rafe y formación reticular adyacente.**

La transmisión nociceptiva aferente, a su paso por la PVG o sustancia gris periventricular, activa por vías encefalinérgicas la sustancia gris periacueductal (PAG), cuyas fibras descendentes estimulan las neuronas serotoninérgicas del núcleo magno del rafe y las noradrenérgicas del locus cerúleus. Éstas neuronas proyectan sus haces hacia el asta posterior medular y la porción caudal del núcleo del trigémino, estableciendo sinapsis con las interneuronas encefalinérgicas ya mencionadas, que como vimos actúan en la presinapsis de las aferencias nociceptivas y en el soma de las postsinápticas del sistema anterolateral ascendente.

1. Antidepresivos.

La frecuente coincidencia de dolor y depresión, incluso el dolor como parte de un trastorno depresivo, no debe inducir a confusión en el caso de los efectos clínicos de los fármacos antidepresivos, pues la acción analgésica es independiente de la antidepresiva. De hecho la analgesia se logra con dosis inferiores a las antidepresivas y con más precocidad, incluso en dolores no coincidentes con depresión. Otra cosa es que si el dolor forma parte de la clínica depresiva, ceda al controlar ésta, lo que puede tardar hasta un mes. Como se explicó más arriba, la corteza cingular anterior integra los estímulos sensitivos con el estado emocional, constituyendo la base de los trastornos asociados al dolor crónico, como la depresión y las alteraciones del sueño.

La acción analgésica de los antidepresivos bloqueantes de la captación de monoaminas, sean tricíclicos o no, se explica por la base anatómica y fisiológica del sistema antinociceptivo descendente esbozado más arriba. En efecto,

la analgesia depende sobre todo, aunque no exclusivamente, del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina, liberadas por los haces rafeespinales y cerúleoespinales en las presinapsis y postsinapsis neuronales de las astas posteriores medulares. Se ha demostrado que los antidepresivos más eficaces son los que inhiben la recaptación de ambas aminas. Por este mecanismo son útiles, a dosis analgésicas, los **tricíclicos amitriptilina, imipramina y clorimipramina**. También son buenos analgésicos la **duloxetina y la venlafaxina**, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, aunque carecen de la actividad bloqueante de receptores y de canales de sodio propia de los tricíclicos.

Contribuyen a la acción analgésica de los tricíclicos, pero en medida difícil de cuantificar, mecanismos como el bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos, **H1** de histamina, **5-HT1** y **5-HT2** de serotonina y **alfa-1** y **alfa-2** de noradrenalina. En concreto el **bloqueo de los receptores alfa-2** de la noradrenalina incrementa la liberación de ésta hacia la hendidura sináptica, pues son autorreceptores presinápticos, que, al ser estimulados por el exceso de noradrenalina en la sinapsis, inhiben su liberación.

Los receptores **5-HT1A de serotonina**, entre otras muchas localizaciones del S.N.C., se comportan como autorreceptores somatodendríticos en neuronas de los núcleos del rafe, regulando por inhibición la actividad serotoninérgica. Por lo tanto, su bloqueo implica mayor **liberación de serotonina**, con aumento de su acción analgésica. En cuanto a los receptores 5-HT1D, en neuronas del rafe dorsal, regulan la liberación de serotonina y se piensa que intervienen en la inflamación neurógena y la neuralgia del trigémino. También se estudia la participación en la analgesia de los receptores 5-HT3, por su localización en neuronas sensitivas periféricas.

Por su parte, la **histamina** está extensamente distribuída por todo el S.N.C. y se le reconoce un papel en la analgesia. Recordemos también que tanto la histamina como la serotonina están implicadas en el ciclo de producción de hiperalgesia e inflamación, inducidas por la substancia P y la bradicinina. Los antidepresivos aminoran la liberación de substancia P. De ahí la influencia del **bloqueo de los receptores H1** de la histamina en la acción analgésica de estos fármacos.

Los tricíclicos presentan incluso una acción **anestésica local**, por bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje y “dependientes de uso”, es decir, en estado de apertura por despolarización, acción en la que participan receptores de histamina H1. Se ha propuesto que algunos antidepresivos modulan la nocicepción a través de la regulación de los canales de calcio y potasio. Así mismo se piensa que, además de bloquear la liberación del glutamato, podrían inhibir los receptores NMDA. De hecho el bloqueo de éstos proporciona analgesia en la fibromialgia y dolor neuropático.

Experimentos recientes con amitriptilina sugieren que su acción analgésica depende en parte del bloqueo de la síntesis del TNF-alfa.

Se ha demostrado la conexión de los antidepresivos con el sistema opioide. En efecto, estos fármacos estimulan la **síntesis de las encefalinas**, de conocida actividad en la sustancia gris periacueductal. También modifican la expresión de los receptores opioides en la corteza, sistema límbico y médula espinal. Estos mecanismos pueden explicar la potenciación de la analgesia de los opiáceos por los antidepresivos. En la práctica clínica esta asociación está acertada y ampliamente extendida en el tratamiento del dolor oncológico.

Son, como hemos visto, muy variados los mecanismos que explican la acción analgésica de los antidepresivos, lo que justifica su indicación en dolores neuropáticos, como las neuralgias postherpética y diabética y dolor de miembro fantasma, así como en el dolor oncológico, el artrítico y en cefaleas.

2. Opiáceos.

Finalizaremos con el estudio más fascinante: el de los analgésicos opiáceos, también llamados opioides, cuya actividad analgésica depende fundamentalmente del estímulo de las neuronas de las sustancias grises periventricular y periacueductal.

2.1. Opioides endógenos.

Conocemos ya la base anatómica en esquema y la fisiológica se entiende a partir del conocimiento de los receptores específicos donde actúan los opioides endógenos. Éstos pertenecen a cinco grupos fundamentales de péptidos: **endorfinas, encefalinas, dinorfinas, orfaninas y endomorfina**.

Todos ellos proceden de precursores, de modo que el de la **beta-endorfina** es la **proopiomelanocortina (POMC)**, cuyo nombre denota que en su cadena de aminoácidos contiene ciertos péptidos no opioides, como la hormona **adrenocorticotrófica (ACTH)**, la **melanocortina (MSH)** y la **beta-lipotropina**, además del opioide beta-endorfina. No es casualidad que las hormonas a que da lugar tengan una función protectora evidente, como la tiene la beta-endorfina. La síntesis de mediadores es cara porque supone la inversión de energía. Por eso la naturaleza suele utilizar vías sintéticas comunes para utilizar sus productos en funciones muy diversas, que por caminos distintos conduzcan a un mismo fin, que es la preservación del organismo.

Debido a la variedad de funciones encomendadas a sus derivados, las neuronas que sintetizan POMC tienen una amplia distribución por los lóbulos anterior y medio de la hipófisis, hipotálamo, tálamo medial, sistema límbico, sustancia gris periacueductal, locus cerúleus, formación reticular, núcleo del tracto solitario y motor dorsal del vago. Vemos pues que se halla el precursor en los lugares donde ha de liberar hormonas y el opioide involucrado en el control de la nocicepción, lugares que ya hemos citado, por lo que era previsible hallarlo allí.

Consecuencia de ello es que cuando una situación de estrés, como una lesión, induce la liberación de ACTH por la hipófisis, se libera paralelamente

beta-endorfina, por lo que no es sorprendente que soldados heridos en batalla, o deportistas lesionados en acción, apenas sientan el dolor hasta concluida la actividad estresante.

Las **encefalinas**, los pentapéptidos **met-encefalina** y **leu-encefalina**, proceden de la **proencefalina (PENC)**, que contiene cinco copias de la primera y una de la segunda, no siempre liberadas como tales, sino con frecuencia con fragmentos peptídicos que modulan su potencia. Su distribución por todo el S.N.C., desde la corteza a las astas posteriores medulares, sistema nervioso vegetativo, hipófisis y médula suprarrenal, demuestra la variedad de funciones de las encefalinas, desde el control del dolor al de la motilidad y del sistema endocrino. En este sentido es significativo el hecho de sean producidas por la hipófisis posterior, lo mismo que la ADH cuya liberación inhiben, como lo hace la morfina. Se trata de un mecanismo de interacción concurrente a fin de mantener el equilibrio homeostático. Del mismo modo es liberada por la médula suprarrenal a la vez que la adrenalina en situaciones estresantes, como sucedía con las endorfinas y ACTH por la hipófisis en las mismas circunstancias y con el mismo fin.

En 2006, investigadores del Instituto Pasteur comunicaron el aislamiento, en la saliva humana, de un inhibidor de las peptidasas que inactivan a las encefalinas, al que llamaron **opiorfina**. Las encefalinas, así protegidas, pueden ejercer su agonismo mu y delta, por lo que el efecto analgésico de la opiorfina es equivalente al de la morfina. La opiorfina tiene también una acción antidepresiva como la de la imipramina, por lo que podría ser un antidepresivo endógeno.

Las **dinorfinas A y B**, así como la **alfa-neoendorfina**, proceden de la **pro-dinorfina (PDIN)**, cuya extensión es parecida a la de la PENC en el S.N.C. y vegetativo, aunque en menor concentración, hallándose también en el eje hipotálamo-hipofisario. Estos péptidos intervienen en la percepción del dolor, el comportamiento afectivo y la regulación de los sistemas vegetativo y endocrino. En la hipófisis la PDIN se encuentra junto con la vasopresina, liberándose con ella, proceso inhibido por la dinorfina, en un bucle de retroalimentación negativo.

La **prepronociceptina (PPNOC)** o **proorfanina** da lugar a la **nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ)**, parecida a la dinorfina, la **orfanina-2** y la **nocistatina**. En el S.N.C. está muy extendida por regiones relacionadas con la sensibilidad, pero con una singularidad consistente en que la orfanina puede producir analgesia o inhibir la de los opioides, hiperalgesia y alodinia, según el contexto fisiológico y, en los experimentos, según la dosis y la vía de administración. También modifica las conductas motora y exploratoria, la motivación, el estrés y la ansiedad, el aprendizaje y la memoria. Además, el hallazgo de la orfanina en los linfocitos humanos la implica en las funciones inmunológicas. Por su parte, la nocistatina antagoniza la hiperalgesia y la alodinia provocadas por la orfanina.

En cuanto a las **endomorfina**s, si bien la 1 está ampliamente expresada en el cerebro, donde apenas se halla la 2, ésta se va concentrando conforme se desciende en el cilindroje, hasta predominar en las astas posteriores medulares, ganglios raquídeos y aferentes primarias. En esta localización se le encuentra junto a la sustancia P.

Los precursores mencionados, POMC, PENC, PDIN y PPNOC son muy parecidos en su estructura y los genes que los codifican presentan características organizativas y estructurales similares, lo que sugiere que proceden de un **gen ancestral** común. Se piensa que del gen de la pronociceptina pueden haber derivado los de la prodinorfina y de la proencefalina.

2.2. Receptores opioides.

Las acciones biológicas que definen las implicaciones funcionales de los cinco grupos de opioides endógenos se deben a las interacciones con receptores específicos, los cuales se asocian a proteínas G, de modo que, según en qué células se expresen darán lugar a efectos concretos, característicos de cada estímulo receptorial y de cada célula. Hay variantes fisiológicas de cada receptor y asociaciones diméricas entre ellos, bien entre iguales, es decir homodímeros, o bien heterodímeros, si son diferentes.

Se han identificado cuatro clases de receptores: los **mu** o **MOR**, por su ligando específico, la **morfina**; los **delta** o **DOR**, los **kappa** o **KOR** y los **N/OFQ** o **NOR-R**, también llamados **ORL-1** (“**opioid receptor like-1**”). Su distribución se corresponde con la de los opioides que los estimulan preferentemente, por lo que las acciones derivadas de ello definirán sus implicaciones funcionales. Así pues, la **beta-endorfina** y las **endomorfina**s interactúan con los receptores **mu**, las **encefalina**s y la **beta-endorfina** con los receptores **delta**, la **dinorfina-A** con los **kappa**, aunque la afinidad por uno u otro no es exclusiva, como se verá. Por su parte la **nociceptina**, se une exclusivamente con los **ORL-1**. El receptor kappa es el que presenta mayor homología con los ORL-1. En todo caso, la secuencia que codifica los cuatro receptores es casi idéntica para todos ellos, lo que indica que los cuatro genes proceden de un **ancestro común**, como sucedía con los codificantes de los precursores de los opioides.

Son receptores de membrana, y en la de las neuronas se localizan tanto en las dendritas como en el soma y los axones, en las regiones presináptica y postsináptica, de todo el sistema nervioso central y periférico, en los aferentes primarios y del simpático, y plexos mientérico y submucoso del aparato digestivo. Se hallan, por tanto, desde donde nace la nocicepción, en los terminales sensitivos primarios A-delta y C, hasta el córtex y, de allí a las astas posteriores medulares, modulando la neurotransmisión en todas las partes, **ascendente y descendente**, del sistema.

Su acción se manifiesta, dada su localización ubicua, mediante la **inhibición de la liberación** del neurotransmisor, sea éste cual sea, y en el **bloqueo de las respuestas postsinápticas**. En células de la inmunidad se hallan también y en las de la inflamación, donde el proceso puede incluso aumentar la expresión de los receptores.

Es obvio que los opiáceos exógenos deben sus acciones farmacológicas a su afinidad y capacidad intrínseca de estimular a cada tipo de receptor, sus variantes o sus dímeros, por lo que cada uno presentará un perfil característico. Pero, en líneas generales, es predecible el mecanismo de acción, dada la asociación receptorial a proteínas G, según se trate de **Gi/o, Gs o Gq**.

El estímulo de una proteína Gi/o implica la inhibición generalizada de la adenil-ciclase con disminución del AMPc intracelular y de los canales de calcio, sobre todo del tipo N, así como activación, también generalizada, de los canales de potasio, todo lo cual supone la inhibición de la liberación de neurotransmisores de distinta naturaleza, según la neurona afectada. El estímulo de una proteína Gq supone la activación de la fosfolipasa C-beta, con formación del IP3, inositoltrifosfato, que moviliza el calcio intracelular del retículo endoplásmico. Por su parte, el estímulo de tipo Gs conlleva la activación de la adenil-ciclase con aumento del AMPc y acciones de tipo estimulante, dependientes de la proteincinasa A, o PKA, aunque en general predominan las acciones depresoras propias del estímulo de las proteínas Gi/o.

Tras estímulo prolongado de receptores asociados a proteínas Gi/o se altera la actividad nuclear y la expresión de genes que provocan la dependencia, a lo que contribuyen la adenil-ciclase y la PKA.

Los receptores mu o MOR disponen del sistema efector Gi/o, por lo que su estímulo implicará inhibición de la neurotransmisión, con inhibición del dolor en las astas posteriores medulares y centros supraespinales; depresión respiratoria en centros del tronco cerebral; miosis, por acción en el centro pupiloconstrictor; náuseas y vómitos, sobre el área postrema; aumento del tono de la fibra lisa y de los esfínteres del aparato digestivo y del esfínter vesical; liberación de prolactina, hormona antidiurética y de ACTH e inhibición de la liberación de LH, FSH y TSH.

Sus ligandos específicos endógenos, **beta-endorfina y endomorfina**, así como los exógenos, **morfina, heroína, meperidina, metadona, fentanilo y sufentanilo**, conocidos como **agonistas puros tipo mu**, por ser selectivos para este receptor, presentarán las acciones relacionadas con su espectro de actividad. Hay **agonistas parciales**, como la **buprenorfina**, que tienen menos actividad intrínseca sobre los receptores mu, por lo que no producen una analgesia tan completa y, además, al presentar una afinidad mayor que la morfina por el receptor puede expulsarla de él, reduciendo con ello la intensidad de la analgesia.

Los receptores **delta**, cuyos ligandos específicos son las **encefalinas**, se asocian al mismo sistema efector que los **mu**, y se expresan en casi los mismos lugares, pero a menor concentración. Sus agonistas exógenos son los mismos también, por lo que las acciones farmacológicas de éstos son mixtas, **mu** y **delta**, aunque evidentemente debe predominar el componente **mu**.

El receptor **kappa** se asocia a un sistema efector **Gi/o Gs**, según actúe sobre una subunidad u otra de la proteína G. Con menos frecuencia se activa una **proteína Gq**, activadora de fosfolipasas. Su ligando endógeno es la **dinorfina A**, y los exógenos son la **pentazocina**, la **nalbufina** y el **butorfanol**. Lo interesante de este grupo es que al ser agonistas **kappa**, su analgesia no es igual que la de la morfina, típicamente **mu**. Lo más singular es que son **antagonistas o agonistas parciales** sobre receptores **mu**, es decir, pueden expulsar a la morfina de su lugar si está presente, disminuyendo el nivel de analgesia. Es un error, cometido a veces, pretender complementar la analgesia morfinica con pentazocina por miedo a la depresión respiratoria. Por esta propiedad peculiar se les denomina a los miembros de este grupo agonistas-antagonistas mixtos.

El receptor **ORL-1**, específico para **orfanina**, está acoplado a la misma **proteína Gi** que otros opioides, por lo que inhibe la adenilciclasa, los canales de sodio y calcio, y activa los de potasio, cuyo resultado es la reducción de la actividad neuronal. Sin embargo las acciones de la orfanina son contradictorias sobre la nocicepción y otras funciones según las condiciones de los experimentos “in vivo”, la dosis y la vía de administración, lo que hace pensar que puede actuar como la morfina, inhibiendo en ciertos circuitos a las neuronas gabérgicas inhibitorias. En todo caso, cabe definir a este péptido tan singular como modulador. Un ejemplo paradigmático es que, en animales de experimentación, cuando predomina el tono simpático lo inhibe y entonces se impone el parasimpático, con vasodilatación, hipotensión y bradicardia. Pero si predomina el tono parasimpático, el efecto es el contrario, es decir hay taquicardia e hipertensión. Por lo tanto, las respuestas dependen del tono vegetativo basal y se manifiestan a través de la inhibición del tono predominante.

No es fácil interpretar las acciones hiperalgésica y alodínica de la orfanina, inhibidas por la glicina y la prostaglandina D2 en la médula espinal, mientras que son insensibles a los antagonistas opioides. Pero, en cambio, la analgesia sí es inhibida por éstos. Además, la orfanina revierte los efectos analgésicos de la morfina y de la electroacupuntura. Recordemos que la nocistatina antagoniza las acciones pronociceptivas de la orfanina. Los efectos sobre la ansiedad, el sistema motor y la memoria y el aprendizaje dependen también de las condiciones experimentales. Así que no queda otra opción, comprobada su implicación en tan variados procesos, que atribuirle el calificativo de modulador funcional de la nocicepción, el procesamiento motor, neuroendocrino, funciones cardiovasculares, renales e intestinales, la alimentación y el balance hidroelectrolítico, la motivación, el estrés y la ansiedad, el aprendizaje y la memoria.

En todo caso tanto el parecido estructural entre los genes que codifican a los precursores de los opioides, como la similitud de los genes codificadores de los receptores indica en ambos casos su respectiva procedencia de un precursor común. También la distribución similar de los receptores opioides en órganos y sistemas, su asociación a señalizadores intracelulares idénticos, su presencia en especies de todas las clases de la escala filogenética, desde los organismos unicelulares hasta los humanos, señalan a un proceso evolutivo dirigido a preservar de un modo concertado y, a veces, vicariante, las funciones en que se hallan involucrados.

2.3. Agonistas mu.

Merece la pena profundizar algo más en la analgesia morfínica. Es muy completa, al depender de receptores mu, dada su expresión en todo el sistema central y periférico, en zonas pre y postsinápticas, desde los nociceptores que transmiten al sistema aferente anterolateral, hasta el sistema límbico y la corteza, y el sistema eferente antinociceptivo, con lo que elimina, además de la nocicepción, los componentes afectivos y emocionales que las aferencias van incorporando a su paso por regiones subcorticales. Es eficaz en dolores de cualquier intensidad, duración, localización y cualidad, excepto los producidos por desaferentización, como el síndrome de miembro fantasma y algunas neuralgias, pero este aspecto ha sido tratado más arriba.

La **morfina** es, sin duda, el mejor analgésico del que se dispone, para dolores importantes, a pesar de sus inconvenientes, que los tiene, pero se pueden minimizar conociéndolos. Tiene su leyenda negra, que se debe reducir a sus justos términos.

El mayor temor se centra en la depresión respiratoria, cuya intensidad depende de la dosis y de la vía de administración, que determina la rapidez de acceso al S.N.C. Lógicamente es máxima por vía intravenosa e intraventricular, pero a estas vías se recurre en casos de dolores intensos. Pero como el propio dolor es el mejor antagonista de la depresión respiratoria, es precisamente en estos casos cuando está controlada. Sin embargo, se deduce de lo dicho, que el momento del cese del dolor es el que hay que vigilar, pues puede aparecer repentinamente la depresión. Ésta se manifiesta por una reducción de la frecuencia, que obedece a la acción en centros protuberanciales, pudiendo dar lugar a ritmos anormales, incluso a la apnea. Por otra parte, el umbral apnéico se eleva, porque disminuye la sensibilidad de los centros respiratorios bulbares al CO₂ y a la hipooxia, por lo que en caso de recurrir a la ventilación artificial, es preferible el aire completo, que contiene CO₂ y se mantiene la respiración, aunque con ritmo reducido. Por estas vías la depresión respiratoria es más frecuente si hay factores de riesgo que impliquen insuficiencia respiratoria, como enfisema, cifoescoliosis, cor pulmonale u obesidad grave. Pero la acción depresora de la frecuencia espontánea es útil para adaptar el ritmo respiratorio del paciente con respiración artificial al del aparato, por poder mantener alto el umbral apnéico.

La depresión respiratoria es mínima por las vías oral y epidural. Por la vía intratecal, conviene tener en cuenta que la morfina es más hidrosoluble que liposoluble, por lo que en el líquido cefalorraquídeo tiene la misma difusión rostral que éste, y puede llegar a afectar los centros respiratorios. Obviamente será más rápida esta difusión en decúbito supino, pudiéndose calcular que en cuatro o cinco horas llegará a los centros, por lo que hay que prestar atención a la hora de la administración. Esta consideración es aplicable también a la vía epidural, aunque tarda más en llegar la morfina al L.C.R., lo que da lugar a concentraciones más bajas en las astas posteriores medulares.

La vía de elección en tratamientos crónicos es la oral, por la que la depresión respiratoria no es de temer, salvo los factores de riesgo antes citados. Por esta vía el momento del efecto máximo se presenta según la forma de administración, en solución acuosa, comprimido normal o de liberación sostenida. Sin embargo, la intensidad del efecto tiene cierta variabilidad individual, pues la morfina se metaboliza en el hígado dando lugar a dos metabolitos, por conjugación con ácido glucurónico: la morfina-3-glucurónido y **morfina-6-glucurónido**. La primera aparece en mayor proporción y no es analgésica, pero si lo es la segunda, cuya afinidad por los receptores mu la dota de acción analgésica y depresora respiratoria. Por eso el efecto final de la morfina por vía oral resulta de la suma de estos factores, los cuales, al depender de procesos metabólicos variables de un paciente a otro, pero constantes en uno mismo, obligan a individualizar la dosis. Por supuesto se ha ensayado la morfina-6-glucurónido por vía oral y ha resultado prometedora, más potente que la morfina y con menos efectos indeseables.

En tratamientos crónicos también es útil la infusión por vía subcutánea, pues la hidrosolubilidad de la morfina garantiza su difusión por el medio extracelular hasta los vasos sanguíneos.

En estos tratamientos largos el mayor inconveniente suele ser el estreñimiento, de difícil solución, por lo que requiere prevención con dieta y laxantes. Las acciones endocrinas no suelen ser clínicamente relevantes. En cuanto a las náuseas y vómitos, más comunes en posición ortostática o en deambulación, ceden con el tiempo.

Una acción no comentada de la morfina, pero útil en el tratamiento del edema agudo de pulmón es la reducción de la precarga y la postcarga cardíacas, lo que alivia la congestión pulmonar y la angustia respiratoria.

Por lo que respecta a los demás opiáceos tipo mu, la codeína, derivada de la morfina, es metilmorfina y también alcaloide natural del opio. Menos afín por los receptores mu, produce una analgesia inferior, y correlativamente, menos depresión respiratoria. Es antitusígeno de referencia y como analgésico para dolores moderados es muy utilizada.

La **heroína**, obtenida por semisíntesis, es la diacetil-morfina, mucho más liposoluble que ésta, por lo que atraviesa muy rápidamente la barrera hemato-encefálica y llega enseguida al cerebro. Allí se desacetila parcialmente a monoacetilmorfina y en morfina, e igualmente da lugar a la morfina-6-glucurónido, que son sus metabolitos activos, bajo cuya forma actúa. La prefieren los adictos por ser más euforizante que la morfina, pero en terapéutica, tras una época en que se propuso su reglamentación para su uso en dolores irresistibles, no parece haber superado las expectativas.

Ya hemos hablado de la metadona como antagonista de receptores de glutamato NMDA, muy parecida en su acción analgésica a la morfina, aunque su acumulación en tejidos podía dar lugar a problemas respiratorios. Su enantiómero, el dextropropoxifeno, de inferior techo analgésico, puede usarse, como la codeína, en dolores moderados.

Fentanilo y derivados tienen importancia por su mayor potencia que la morfina. Hay que tener en cuenta que la potencia se define como la actividad por unidad de dosis, por lo que ser más potente que un fármaco de referencia no implica una ventaja terapéutica, salvo que la superior potencia afecte sólo al efecto deseado, mientras que los indeseables no cursan paralelos. Así, en el caso del fentanilo, la dosis analgésica está muy lejos de la cardiopélica, lo que lo hace recomendable en cirugía cardiovascular. Pero se acumula en músculos y tejido adiposo, por lo que la repetición de la dosis puede repleccionar estos depósitos, de los que se redistribuirá dando lugar a una depresión respiratoria diferida.

Sufentanilo es útil en anestesia por su mayor liposolubilidad que el fentanilo, lo que le permite llegar antes al S.N.C. El **alfentanilo** y **remifentanilo** producen una analgesia más corta por ser rápidamente eliminados. Éste último presenta la ventaja del cese de la acción cuando se suspende la infusión intravenosa, lo que permite un control estricto de la duración del efecto.

El **agonista parcial, buprenorfina**, se singulariza por varias propiedades. En primer lugar no produce una analgesia tan intensa como la morfina, pero tiene una mayor afinidad por los receptores μ , y adicionalmente por los κ , por lo que, a suficiente dosis, puede, en presencia de morfina, desplazarla de los receptores μ y reducir la analgesia. Es pues un error intentar complementar con buprenorfina la analgesia morfínica, como de costumbre por miedo a la depresión respiratoria de ésta. Consecuencia de su alta afinidad por el receptor μ su acción es muy prolongada y de ahí su utilidad, por vía sublingual o transdérmica. Pero en caso de intoxicación, esta larga acción, que incluye la depresión respiratoria, resulta un problema, pues es muy difícil desplazarla de los receptores con el antagonista naloxona.

El **tramadol** es un agonista, principalmente **μ** , pero también **delta** y **κ** . Su techo analgésico se encuentra entre el de la codeína y el de la buprenorfina. Además su analgesia obedece a un mecanismo complementario, pues bloquea la recaptación de la noradrenalina y la serotonina por sus neuronas

descendientes, como los antidepresivos ya citados. Produce menos depresión respiratoria que otros opiáceos, porque consta de una mezcla racémica de dos enantiómeros, sinérgicos en cuanto a la analgesia, pero antagonistas en la acción respiratoria.

2.4. Agonistas-antagonistas mixtos.

Tiene gran interés farmacológico el grupo de agonistas-antagonistas mixtos, compuesto por **pentazocina, butorfanol y nalbufina**, siendo la primera el referente. Éstos fármacos tienen afinidad por los receptores **mu, delta y kappa**, pero con actividad intrínseca sólo en éstos últimos, mientras en los dos primeros se comportan como agonistas parciales e incluso como antagonistas. Esta característica hace que pueda **desplazar** a la morfina de sus receptores mu, por lo que sirve la advertencia de no administrar estos fármacos en presencia de morfina, cuya analgesia de tipo mu pueden sustituir por la kappa, menos intensa. De hecho la analgesia de la pentazocina es inferior incluso a la de la codeína. Por otra parte, debido a esta misma actividad receptorial, no son capaces de suprimir el síndrome de abstinencia por privación de agonistas mu, tipo morfina o heroína, pero pueden provocarlo en adictos bajo los efectos de éstas. En cambio no presentan depresión respiratoria ni hipertensión intestinal, que son acciones mu, pero aparecen otras acciones por la diferente expresión tisular de los receptores kappa, como la disforia y los efectos psicotomiméticos, o también en el sistema endocrino, pues en vez de inhibir la hormona antidiurética, la estimulan.

Dado que la analgesia de la pentazocina no es intensa y que presenta los efectos psicológicos desagradables, que limitan la dosis a un máximo de 60 mg, no resulta útil para dolores de importancia. Además produce taquicardia, hipertensión y aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, por lo que está contraindicada en enfermedad coronaria. Por todo lo anterior no ocupa un lugar importante en la terapéutica del dolor. Con respecto a los demás agonistas kappa, poco hay que decir, salvo que son más potentes que la pentazocina, pero no más eficaces. En todo caso la nalbufina afecta menos al aparato cardiovascular y no provoca tantos efectos psicotomiméticos.

2.5. Nuevos opiáceos.

Debido a los inconvenientes de los opiáceos clásicos, agonistas mu, no debe extrañar que se investigue con profusión en este campo tratando de hallar fármacos más seguros. Por ejemplo, en agosto de 2020 se aprobó para su uso en E.E.U.U. la **oliceridina**, un agonista preferente mu, con potencia y eficacia similares a la morfina, pero con menos depresión respiratoria. Su administración por vía I.V. y exclusivamente en medio hospitalario limita su uso para dolores agudos moderados y fuertes en adultos.

Un agonista mu de interés es el **NKTR-181**, pues llega al S.N.C. con lentitud suficiente como para no provocar una rápida activación de los receptores,

con lo no se produce la liberación inmediata de dopamina por parte del núcleo tegmental ventral hacia el núcleo accumbens. Así se aminora la euforia producida por otros opiáceos como la heroína que llegan con rapidez suficiente al S.N.C. como para activar los circuitos de recompensa. Por esto se indica en dolor crónico de espalda, no neuropático, moderado o severo, y en osteoartritis de rodilla.

Otro fármaco reciente es el **desmetramadol**, que, como su nombre indica, es el desmetiltramadol, el metabolito activo del tramadol, cuyo enantiómero dextrógiro es agonista preferente mu, con menor afinidad por receptores delta y kappa. Ambos enantiómeros inhiben la recaptación de serotonina en el mismo sistema descendente que el tramadol, mientras el enantiómero levógiro es inhibidor preferente de la recaptación de noradrenalina. Estos mecanismos lo hacen útil en dolor neuropático. Además, a altas concentraciones es inhibidor competitivo de los receptores 5-HT_{2c} de serotonina, lo que explica su acción antidepresiva similar a la de otros fármacos como la maprotilina.

Se halla en estudio un prometedor agonista kappa periférico: la **difelikefalina**, que por su selectividad sobre receptores que inhiben canales iónicos de los nervios periféricos aferentes, carece de las acciones centrales características de la pentazocina, tales como alucinaciones o disforia. Además estimula receptores kappa de células del sistema inmune, lo que reduce la liberación de sustancias flogógenas y sensibilizantes para la nocicepción, como los eicosanoides. Se tolera bien en dolor postoperatorio.

Muy interesante resulta el hallazgo de **lexanopadol**, potente agonista del receptor de la orfanina, el ORL-1, del que se espera una acción sinérgica con la actividad de tipo mu, pues ambas clases de receptores se asocian a proteínas G_i, inhibidoras de adenil-ciclasa. Se ha ensayado en dolor neuropático moderado a severo.

Finalmente citaré un estimulante no selectivo de todos los receptores opioides, el **cebranopadol**, que ha resultado agonista mu y delta y agonista parcial kappa y ORL-1. En consecuencia es un potente analgésico, tanto en dolor agudo como crónico, de tipo neuropático. En comparación con morfina produce una tolerancia más tardía y no afecta la coordinación motora ni la función respiratoria. Por su agonismo kappa puede producir disforia y otros efectos psicotomiméticos, pero a dosis altas, por lo que parece también prometedor.

2.6. Antagonistas.

Por último hay un grupo de fármacos cuya utilidad estriba en su comportamiento como antagonistas en presencia de agonistas, por lo que se usan en caso de intoxicación aguda. Son la **naloxona** y la **naltrexona**, con afinidad por todos los receptores, aunque la primera actúa preferentemente sobre receptores mu y delta, siendo apropiada para intoxicaciones por agonistas mu, mientras que la naltrexona tiene más afinidad por receptores kappa, lo que la hace de elección para intoxicación por el grupo de la pentazocina.

2.7. Conclusión.

Visto el amplio panorama de analgésicos opiáceos disponibles que puede inducir a desconcierto, queda claro que los más útiles y utilizados son los agonistas μ , por la calidad de la analgesia que les es propia y, por encima de todos, la superioridad de la morfina. Es pues el momento adecuado para poner en su lugar la importancia de la dependencia, que, en efecto, existe. Ahora bien, no hay que confundir el significado de términos como “motivo” y “motivación”. En efecto, el paciente con un dolor intenso no está motivado hacia el consumo del opiáceo, pero tiene para ello un “motivo” poderoso, el sufrimiento, a veces terrible. Sin embargo el adicto está “motivado” para buscarlo por cualquier medio, para evitar el síndrome de abstinencia. En cuanto a las razones que puedan haberle llevado a esa situación ¿por qué ha de ser el dolor?. La motivación suele ser el afán de experimentar los efectos psíquicos o aliviar tensiones.

Sin embargo es rara la adicción en pacientes doloridos, como mostraba Melzack, gran conocedor del dolor por sus importantes estudios sobre la neurobiología de la nocicepción, en un artículo de divulgación, publicado en abril de 1990, en la revista Investigación y Ciencia, la presentación española del Scientific American. Titulaba el artículo “*La tragedia del dolor innecesario*”. En él criticaba con acierto la prescripción, que la mayoría de los presentes estudiamos, consistente en una administración “**PRN**”, que significa “*pro re nata*”, es decir, “*según necesidad*”, cuando ha reaparecido el dolor. Citaba casos de supuestos sin base científica, en que no se daba opiáceos a niños y adolescentes, tras haber sufrido intervenciones de cirugía mayor, por creer que no padecían el dolor con la misma intensidad que los adultos.

Demostró que era absurdo negar las dosis necesarias a los pacientes con dolor oncológico, postquirúrgico o por quemaduras, ante la posibilidad de producir una dependencia. En el primer caso aducía que en enfermos terminales no tiene sentido tal preocupación y proponía la administración de morfina en solución oral antes de la reaparición del dolor, con lo que además se aminoraba la depresión respiratoria, al necesitar dosis inferiores a las requeridas por un dolor ya desarrollado. Incluso expuso un estudio de Twycross, entonces en Oxford, en que concluía que pacientes cancerosos que consumieron heroína durante largos períodos, apenas presentaron tolerancia, salvo al principio, pero no aumentaba, por lo que mantenían estable la dosis durante meses.

Citaba un estudio retrospectivo realizado por Porter y Jick, del Hospital Clínico de la Universidad de Boston, de **11.882** historias clínicas de pacientes que recibieron opiáceos, sin hallar anotación alguna de adicción; sólo cuatro abusaron después de las drogas. En cuanto a los quemados, mostraba los resultados del estudio de Perry, del Hospital de Nueva Cork y Heidrich, de la Universidad de Wisconsin, de más de **10.000** casos, en que **no hubo ninguna adicción** atribuible al período de hospitalización, tras haber recibido opiáceos durante semanas y meses.

Por último mencionaba las pruebas realizadas en pacientes quirúrgicos y quemados, en que se administraba la dosis necesaria para su alivio el propio paciente, mediante un dispositivo activado por él mismo. Se temió que abusaran, pero no sucedió, pues mantenían la dosis en niveles aceptables e incluso la disminuían cuando el dolor remitía.

Hoy en día sus recomendaciones se han seguido en general al pie de la letra, si bien en España, al parecer el consumo hospitalario de morfina no llega a los niveles europeos.

Como conclusión puede afirmarse que los opiáceos agonistas mu y, sobre todo, la morfina, sirven para cualquier tipo de dolor como analgésicos y en la anestesia. El problema que presenta el dolor neuropático, cualquiera que sea su etiología, se puede superar en muchos casos con dosis suficientes y asociándolos con antidepresivos o antiepilépticos. El problema general creado por el dolor crónico se puede resolver como hemos anticipado, con pautas de administración individualizadas, incluso con medios que la facilitan mucho, bien sea con bombas de infusión con reservorios de liberación reglada del fármaco, o incluso controladas por el paciente, sin miedo a una sobredosificación, ya que cuentan con dispositivos para impedirla.

Se trata siempre de **evitar el dolor innecesario**, como propugnaba Melzack.

He dicho.

AGRADECIMIENTO

Al Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil, Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, que dedicó mente y tiempo al repaso de los aspectos de neuroanatomía aquí citados y que previamente me enseñó con su habitual generosidad.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Flórez, J.; Martínez-Lage, J.M. (1983). Neurofarmacología fundamental y clínica. I. Eunsa. Pamplona.
2. Flórez, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. (2008). Farmacología Humana. 5ª ed. Ed. Elsevier España. Barcelona.
3. Haines, D.E; Mihailoff, G.A. (2019). Principios de Neurociencia. 5ª ed. Ed. Elsevier España. Barcelona.
4. Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessel, T.M. (1997). Neurociencia y conducta. Ed. Prentice Hall. Madrid.
5. Melzack, R. (1990). La tragedia del dolor innecesario. *Investigación y Ciencia*. N° 163. Pp. 11-18. Barcelona.
6. Planells-Cases, R.; Caprini, Marco; Lerma, J.; Ferrer Montiel, A. (2005, mayo). Canalopatías. *Investigación y Ciencia*. Pp. 20-31. Barcelona.
7. Purves, D.; Augustine, G.J.; Fitzpatrick, D.; Hall, W.C.; LaMantia, A.; White, L.E. (2020). Neurociencia. 5ª ed. 5ª reimp. Ed. Médica Panamericana. Madrid.
8. Vera, A. (2013). El Don: La esencia del Cerebro Humano. *Discurso leído en el acto de su recepción pública como Académico de Número en la Real Academia de Medicina de Zaragoza el día 17 de octubre de 2013*. Zaragoza.

OBRAS RECIBIDAS
PARA LA BIBLIOTECA
EN EL AÑO 2020

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

1. “ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA” Autores varios. Año 2019. Un USB, (15x21cms)

7064
2. “SOLEMNE ACTO DE APERTURA Y PRESENTACIÓN DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE CASTILLA-LA MANCHA” Autores varios. Albacete 2020. Un tomo, 45 Pág., (17x23cms)

7065
3. “LA CRONICIDAD EN ESPAÑA: UN RETO PARA EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD” Discurso para la recepción pública en la Academia de Medicina de Castilla-La Mancha del Académico Excmo. Sr. D. Pedro Juan Tárrega López, Leído el 21 de Octubre de 2020 y contestado por el Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina Excmo. Sr. D. José Antonio Rodríguez Montes. Año 2020. Un tomo, 31 Pág., (17x23cms)

7066
4. “EL CONOCIMIENTO ES PODER: ALIANZAS PARA LA INNOVACIÓN” Autor: John J. Tracy. Prensas de la Universidad de Zaragoza. Año 2019. Un tomo, 85 Pág., (13x20cms) Impr.: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza.

7067
5. “SESION INAUGURAL”. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Enero Año 2020. Un tomo, 145 Pág. (16x23cms). Impr.: Artes Graficas Soler S.L.

7068
6. “FRAUDES ALIMENTARIOS”. Academia de farmacia “Reino de Aragón”. Por el académico correspondiente electo Excmo. Sr. Dr. D. José María Ventura Ferrero. Discurso leído en el acto de su recepción académica el día 26 de noviembre de 2019. Discurso de presentación del académico de número y presidente de la Academia Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón. Año 2019. Un tomo, 22 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa S.A.

7069
7. “OXÍGENO AERONÁUTICO”. Por el académico de número electo Ilmo. Sr. d. Juan Carlos Mayo Martínez. Discurso leído en la solemne sesion de apertura del curso de la Academia de farmacia “Reino de Aragón” el día 4 de febrero de 2020. Discurso de contestación del presidente y académico de número Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón. Precedido de la memoria reglamentaria del secretario y académico de número Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas. Comprendiendo los trabajos de la Corporación durante el año 2019. Año 2020. Un tomo, 71 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa S.A

7070
8. “MEMORIAS DE LA COVID-19. RELATOS DE LA FASE 1”. Previsión Sanitaria Nacional. Editores Mario Braier y Julio Ancochea. RedTBS. Stop epidemias. Año 2020. Un tomo, 310Pág. (17x24cms). Impr.: Graficas Andalusi

7071
9. “TRATADO DE HIGIENE INFANTIL”. Por el Dr. Caston Variot. Un tomo, 816 Pág. (18x24cms). Impr.: Saturnino Calleja Fernández (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño)

7072

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

10. "LAS URGENCIAS EN MEDICINA CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES".
Juan Manuel de Palacios Mateos y Julio Monereo González. Año 1959. Un tomo. 1240 Pág. (17x24cms.) Impr.: Diana Artes Gráficas (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7073
11. "ENFERMEDADES REUMATICAS Y PROCESOS AFINES PARA EL MEDICO GENERAL" Por el Dr. José M^a Poal Ballarín. Año 1974. Un tomo. 1094 Pág. (19x26cms.) Impr.: Tecnograf S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7074
12. "ENFERMEDADES DEL RIÑON" Autor: Arthur C. Allen. Año 1952. Un tomo. 600 Pág. (20x27cms.) Impr.: Editorial Interamericana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7075
13. "TERAPUEITICA CLINICA MODERNA" Autores: Dr. Martin Emil Rehfuss y Alison Howe Price Año 1954. Un tomo. 952 Pág. (18x26cms.) Impr.: Editorial Labor S. A. . (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7076
14. "TRATADO DE GASTROENTEROLOGIA" Autores: Marvin H. Sleisenger y John S. Fordtran. Año 1978. Un tomo. 1.482 Pág. (18x26cms.) Impr.: Nueva Editorial Interamericana S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7077
15. "MANUAL DE DIAGNOSTICO ETIOLOGICO" Autor: Gregorio Marañon. Año 1950. Un tomo. 1.014Pág. (17x24cms.) Impr.: Talleres tipográficos de la Editorial Espasa-Calpe . (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7078
16. "MEDICINA INTERNA" (Tomo II) Autores: J. Rodés Teixidor y J. Guardia Massó. Año 1997. Un tomo. 3.648 Pág. (22x28cms.) Impr.: Edim S.C.C.L. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7079
17. "MEDICINA INTERNA. Compendio Práctico de Patología Médica y Terapéutica Clínica" (Tomo II) Autor: P. Farreras Valentí. Año 1967. Un tomo. 1.334Pág. (18x26cms.) Impr.: Tecnograf, S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7080
18. "MEDICINA INTERNA" Autor: Harrison. Año 1978. Un tomo. 2.298 Pág. (19x28cms.) Impr.: Prensa Médica Mexicana. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7081
19. "MEDICINA INTERNA" Decimocuarta edición. Volumen I. Autores: Farreras y Rozman. Año 2000. Un tomo. 1.664 Pág. (21x28cms.) Impr.: Grafós S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7082

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

20. "TRATADO DE MEDICINA INTERNA" (Tomo 2) Autores: M. Diaz-Rubio y D. Espinos. Año 1994. Un tomo. 3.025 Pág. (21x28cms.) Impr.: Fareso S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7083
21. "MEDICINA INTERNA". Volumen II. Undécima Edición. Autores: Farreras y Rozman. Año 1988. Un tomo. 2.629 Pág. (21x29cms.) Impr.: Emege Industria Gráfica S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7084
22. "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA". (Tomo II) Undécima edición. Autor: Harrison. Año 1989. Un tomo. 2.740 Pág. (22x27cms.) Impr.: Graficas Rogar. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7085
23. "PEDIATRÍA" Tomo I de II. Autor: M. Cruz Hernandez. Año 1977. 813 Pág., (18x26cms) Impr.: Romargraf S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7086
24. "PEDIATRÍA" Tomo II de II. Autor: M. Cruz Hernandez. Año 1977. 955 Pág., (18x26cms) Impr.: Romargraf S.A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7087
25. "MEDICINA INTERNA" Tomo I de II. Autores: Farreras y Rozman. Año 1978. 1.099 Pág., (20x26cms) Impr.: Tecnograf S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7088
26. "MEDICINA INTERNA" Tomo II de II. Autores: Farreras y Rozman. Año 1978. 1.155Pág., (20x26cms) Impr.: Tecnograf S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7089
27. "MEDICINA INTERNA" Tomo I de II. Autor: Kelley. Año 1990. 1.598Pág., (20x28cms) Impr.: Editorial Médica Panamericana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7090
28. "MEDICINA INTERNA" Tomo II de II. Autor: Kelley. Año 1990. 1.432Pág., (20x28cms) Impr.: Editorial Médica Panamericana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7091
29. "GASTROENTEROLOGÍA" Examen del paciente esófago, estómago. Tomo I de III. Autor: Henry L. Bockus. Año 1965. 1.014 Pág., (18x26cms) Impr.: Hispano-Americana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7092
30. "GASTROENTEROLOGÍA" Intestino delgado, absorción y nutrición colon-peritoneo, mesenterio y epiploon. Tomo II de III. Autor: Henry L. Bockus. Año 1965. 1.285 Pág., (18x26cms) Impr.: Hispano-Americana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7093

31. "GASTROENTEROLOGÍA" Parasitosis-hígado vías biliares y páncreas gastroenteropatías secundarias. Tomo III de III. Autor: Henry L. Bockus. Año 1965. 1.285 Pág., (18x26cms) Impr.: Hispano-Americana S. A. (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7094
32. "PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS" Tubo digestivo, hígado y vías biliares, páncreas, peritoneo y diafragma. Tomo I de III. Autor: A. Pedro-Pons. Año 1978. 1.172 Pág., (18x26cms) Impr.: EGS (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7095
33. "PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS" Enfermedades del corazón y grandes vasos, enfermedades de los vasos periféricos. Tomo II (primera parte) de III. Autor: A. Pedro-Pons. Año 1978. 1.022 Pág., (18x26cms) Impr.: EGS (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7096
34. "PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS" Enfermedades del aparato circulatorio, aparato urinario y metabolismo. Tomo II (segunda parte) de III. Autor: A. Pedro-Pons. Año 1978. 1.623 Pág., (18x26cms) Impr.: EGS (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7097
35. "PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS" Enfermedades del aparato respiratorio, mediastino, aparato locomotor y del colágeno. Tomo III de III. Autor: A. Pedro-Pons. Año 1978. 1.392 Pág., (18x26cms) Impr.: EGS (Libro donado por la familia del Excmo. Sr. D. Ricardo Malumbres Logroño) 7098

DISCURSOS INAUGURALES
DESDE EL AÑO 1831 AL 2021

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1831 D. Eusebio Lera, *Relativo a la apertura de la Academia.*
- 1832 D. José Hernando, *La observación del Reglamento para la creación de las Reales Academias de Medicina y Cirugía es suficiente para elevar nuestra profesión al rango que ella merece.*
- 1833 D. José Villar, *Recomendar con prudencia y energía la senda que siguió el gran Hipócrates en el ejercicio de la Medicina, fundada en la constante observación y sana experiencia.*
- 1834 D. José Martínez, *Sobre las relaciones tan íntimas que hay entre las enfermedades internas y externas, y ventajas de la reunión de la medicina y cirugía.*
- 1835 D. José Ignacio Causada, *Lo importante que es para un médico el estudio del pronóstico.*
- 1836 D. Ramón Alberola, *La necesidad, utilidad y nobleza de curar y de las virtudes y conocimiento que deben adornar a los que la ejercen.*
- 1837 D. Francisco Gallego y Fraile, *Que la Medicina libre por principio no puede adherirse a otros sistemas que al de la verdad y convencimiento calificado por la experiencia de todos los tiempos.*
- 1838 D. Mariano Herrando, *Del arte de curar, su origen, su necesidad y su objeto; añadiendo por incidencia las cualidades que deben adornar a un buen profesor.*
- 1839 D. Marcos Bentrán, *La ciencia que se ocupa del bien del hombre merece el primer lugar entre todas las demás.*
- 1840 D. Roque Bello, *Medicina non ingenii humani partus est, sed temporis filia Bayl Prax Mec, en la cual se propuso probar que aún cuando el tiempo todo lo destruye y borra, no obstante permanece y permanecerá la memoria del Padre de la Medicina, el grande Hipócrates.*
- 1841 D. Francisco Gari y Boix, *La naturaleza es el manantial de la salud de los hombres.*
- 1842 D. Pablo Lozano de Ena, *La naturaleza por sí sola no verifica la curación de las enfermedades sino que necesita el auxilio y conocimiento del médico, siendo éste su director y maestro.*
- 1843 D. Manuel de la Muela y Solanas, *Los medicamentos indígenas son preferibles en la curación de las enfermedades a los exóticos.*
- 1844 D. Joaquín Melendo, *El instinto de conservación, la casualidad, la imitación, la analogía y la observación, han sido las fuentes principales de las que el hombre ha sacado el conocimiento de los medicamentos, remedios y enfermedades y de las que ha formado el rico catálogo que hoy día posee la terapéutica.*
- 1845 D. Florencio Ballarín Causada, *Explicar aquella sentencia Esperientia pavit veritatem a la historia de la Fisiología o la ciencia de la vida.*
- 1846 D. José Gea, *La observación verdadera es la base fundamental de la Medicina.*
- 1847 D. Bonifacio Carbo, *La institución de las Academias de Medicina y Cirugía cual se establecieron por el Real Decreto de 18 de agosto de 1830, es útil y necesaria a la sociedad entera y a la clase facultativa.*
- 1848 D. Manuel Goded, *Del secreto en el ejercicio de la medicina.*
- 1849 D. Vicente Lombarte, *Hacer la historia de la Medicina desde su origen presentando los varios sistemas que sobre ella se han presentado, para descender a la doctrina homeopática de Aneman, fundada por el principio de Similia similibus curantur, y concluyendo manifestando que es de todo punto inadmisibile.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1850 D. Valero Causada, *Presentar algunas reflexiones sobre el estado de decadencia en que se haya la honrosa clase a que nos gloriamos pertenecer, investigando sus causas y procurando encontrar los medios de poner un dique, que si no se remede el mal, al menos contenga sus estragos.*
- 1851 D. Francisco Pratosi Piedrafito, *El hombre considerado como el ser más perfecto de la creación.*
- 1852 D. Manuel Fornés, *Probar lo desatendidos que se hayan los profesores que se dedican a la ciencia de curar y la necesidad que hay de que el Gobierno o S.M. mejore su posición si la Facultad a de volver al grado de esplendor que desde los tiempos más remotos ha disfrutado.*
- 1853 D. Eugenio Antonio Pellejero y Álvarez, *La verdadera Medicina es la clínica, por que es ciencia de observación.*
- 1854 D. Vicente Sasera y Sancho, *Manifiestar que la higiene identificada con las ideas dominantes de las épocas que ha tenido que atravesar revela su existencia desde la más remota antigüedad.*
- 1855 D. Francisco Escudero, *Sobre las putrefacciones.*
- 1856 D. Damaso Sancho, *Descripción del cólera morbo en esta capital en los años 1854 y 1855.*
- 1857 D. Matías Pérez Moreno, *La política influye de un modo tan directo en el desarrollo de las afecciones físicas y morales que subyugan al género humano, que su valor etiológico basta por sí sólo a la consideración de todo Gobierno.*
- 1858 D. Pablo Lozano de Ena, *Que el profesor no debe ser en el ejercicio de las ciencias médicas temerario ni tímido, y sí por el contrario circunspecto y reflexivo.*
- 1859 D. Manuel de la Muela y Solanas, *In morbis longis mutet.*
- 1860
- 1861
- 1862
- 1863
- 1864 D. Florencio Ballarín y Causada, *Excelencia de la Medicina y de los Profesores que la ejercen dignamente.*
- 1865 D. Manuel Fornés, *Importancia de la medicina según el modo de ejercerla en todos tiempos demostrada por la historia.*
- 1866 D. Eugenio Antonio Pellejero y Álvarez, *La marcha, curso, duración, defunciones Z.^a del cólera en esta provincia, detallando minuciosamente el cuadro estadístico de todos los pueblos respecto a las defunciones, curaciones en las diversas edades y sexos.*
- 1867 D. Vicente Sasera y Sancho, *La dignidad profesional en los diversos destinos que ocupa en la sociedad.*
- 1868 D. Damaso Sancho, *Los principios fundamentales de la Medicina, o sea, paralelo entre la Medicina antigua y moderna.*
- 1869 D. Matías Pérez Moreno, *Experiencia en Medicina.*
- 1870 No tuvo lugar por el fallecimiento de D. Gabriel Enrique García Enguita que era el Académico al que correspondía pronunciarlo.
- 1871 D. Jenaro Casas Sesé.
- 1872 D. Cipriano Barceló Badía, *Existencia de la diátesis.*
- 1873 D. Nicolás Montells y Boigas, *La teoría del desarrollo continuo, fisiológica y patológicamente considerada.*

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1874 D. Pascual Comín y Vera, *Conocer y determinar la calidad, los fundamentos y origen de las facultades mentales del hombre para deducir las relaciones de mutua dependencia entre el discernimiento, la conciencia, el albedrío y la realización de los actos que, sometidos por su índole al fallo de los Tribunales pueden entrañar o no penalidad.*
- 1875 D. José Redondo Lostalé, *Dadas las diferencias que existen entre el hombre y la mujer ¿debe modificarse la legislación hasta ponerla en consonancia con estas diferencias?*
- 1876 D. Vicente Almenara y Almenara, *De los perjuicios que irrogan, tanto a la humanidad doliente como a la clase médica en general, las instrucciones, y los titulados específicos, considerados como medicamentos universales.*
- 1877 D. Antonio Escartín y Vallejo, *Algo sobre la higiene de los enajenados.*
- 1878 D. Gregorio Antonino García y Hernández, *Breve exposición de las leyes de la energía y de sus principales aplicaciones a los cuerpos vivos.*
- 1879 D. Eduardo Fornés Gallart, *Experimentación toxicológica.*
- 1880 D. Ildefonso Ferrer y Ferrer, *Del origen de la sífilis.*
- 1881 D. Ramón Lapuente Pano, *De la influencia de las formas de Gobierno en la constitución físico-moral y en la salud de los pueblos.*
- 1882 D. Gregorio Arbuniés y Espinosa, *Algunas consideraciones sobre el suicidio y sus causas.*
- 1883 No se celebró por estar la Academia cerrada.
- 1884 D. Francisco Criado y Aguilar, *Fuerza o naturaleza medicatriz.*
- 1885 D. Salustiano Fernández de la Vega, *La última aspiración de la teoría parasitaria.*
- 1886 D. Raimundo García Quintero, *La lactancia mercenaria es nociva en general.*
- 1887 D. Francisco Blas Urzola y Marcén, *Diferencias que existen entre la fiebre traumática, la septicemia y la puobemia para deducir si son una o tres enfermedades diferentes.*
- 1888 D. Manuel Gascón Román, *La regeneración de la especie humana.*
- 1889 D. Pablo Sen y Serón, *La clínica y el parasitismo.*
- 1890 D. Juan E. Iranzo Simón, *La mortalidad en los niños de Zaragoza.*
- 1891 D. Félix Cerrada Martín, *Algunas consideraciones acerca de la compensación físico-patológica.*
- 1892 D. Nicolás Montels y Bohigas, *La crisis ante la ciencia moderna.*
- 1893 D. Manuel Simeón Pastor y Pellicer, *Los tónicos del corazón.*
- 1894 D. Agustín Ibáñez Yanguas, *La inmunidad en las enfermedades infecciosas.*
- 1895 D. Nicolas Manuel Olivar Serrano, *La rabia humana.*
- 1896 D. Mariano Berdejo y Carrera, *El paludismo.*
- 1897 D. Hipólito Fiaren y Andrés, *El peligro del tuberculoso es hacerse tísico.*
- 1898 D. Pedro Aramburuy Altuna, *Algunas consideraciones sobre las energías cósmicas y su relación con las energías de los seres vivos.*
- 1899 D. Juan Lite y Ara, *La cura de, o por la altura, en los Pirineos de Aragón.*
- 1900 D. Pedro Moyano Moyano, *La tuberculosis bacilar de Koch en los animales domésticos, considerada bajo el doble punto de vista de la policía sanitaria y de la higiene alimenticia del hombre.*
- 1901 D. José Antonio Dossat Monzón, *Del aire atmosférico, según se le conceptuaba a principios del siglo XIX, y hasta qué punto se le conoce al comenzar el XX.*
- 1902 D. Carlos Navarro Ballarín, *La importancia que merece el estudio bacteriológico, en el diagnóstico.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1903 D. Agustín García Julián, *La intubación laríngea en el Croup.*
- 1904 D. Serapio Pérez López, *Progreso intelectual del hombre.*
- 1905 D. Ramón Bosqued García, *Química de la célula viva.*
- 1906 D. Mariano Muñoz Redondo, *Infecciones que se asocian con frecuencia.*
- 1907 D. Juan Bastero Lerga, *El médico en las cuestiones de Derecho.*
- 1908 D. Luis del Río de Lara, *El pretendido agente causal de la sífilis.*
- 1909 D. Vicente Lafuerza y Erro. *El problema de la curación de la tuberculosis en el momento actual.*
- 1910 D. Atanasio Claver Bello. *La fisioterapia en el siglo XX.*
- 1911 D. Julián Guallar Torres. *Oftalmoscopio y su importancia.*
- 1912
- 1913 D. Augusto García Burriel, *Algunos estados fisiológicos y patológicos modificativos de la responsabilidad.*
- 1914 D. Constantino Ríos Sáinz, *Opoterapia.*
- 1915 D. Patricio Borobio Díaz, *Estudio médico del Fuero de Teruel.*
- 1916 D. Baldomero Berbiela Jordana, *La Fanera pilosa.*
- 1917 D. Pedro Ramón y Cajal, *Meras consideraciones de anatomía patológica de los cánceres.*
- 1918 D. Ángel Abós Ferrer, *La emoción y su importancia etiológica.*
- 1919
- 1920
- 1921 D. Agustín Ibáñez Yanguas, *Bases de la Puericultura.*
- 1922 D. Nicolás Manuel Olivar Serrano, *Investigaciones actuales acerca de la leche.*
- 1923
- 1924 D. José Sampietro Galligo, *Razonamiento.*
- 1925 D. Ricardo Royo Villanova, *Secuelas extra piramidales de la llamada encefalitis letárgica.*
- 1926 D. Eduardo Pastor Guillén, *La cura de sol.*
- 1927 D. Joaquín Aznar Molina, *Juicio crítico acerca de Laënnec, su obra y la exploración moderna.*
- 1928 D. Francisco Oliver Rubio, *Nefritis y Nefrosis.*
- 1929 D. Juan Lite Ara, *Algunos hechos e ideas sobre diagnóstico preclínico, pronóstico y terapia de la tuberculosis, y otros que tienen o pueden tener importancia en la patogenia del cáncer.*
- 1930 D. Federico Vallés García, *El pan.*
- 1931 D. Mariano Pin Novellas. *Aspecto farmacéutico, químico e industrial de la destilación de Iguñitos.*
- 1932 D. Manuel Inigo Nougés. *Porvenir de la cirugía en la guerra de la tercera dimensión.*
- 1933 D. Ricardo Horno Alcorta. *El buen gusto en medicina.*
- 1934 D. Félix García López, *Ejercicio de la profesión farmacéutica.*
- 1935 D. Víctor Marín Corralé, *La música como agente terapéutico.*
- 1936 D. Vicente Serafín Gómez Salvo, *Birth-control y eugenesia: el método de Ogino.*
- 1937 D. Eduardo de Gregorio García Serrano, *La pelagra (mal de la rosa).*
- 1938 D. Mariano Alvira Lasierra, *Valor de la intervención del médico libre en la solución del problema social de la tuberculosis.*

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1939 D. Ángel Marín Corralé, *La fiebre Quintana de His en la guerra de España.*
- 1940 D. Joaquín Midón Andía, *Origen y evolución de la Farmacia.*
- 1941 D. Antonio Gota Galligo, *Apuntes para el estudio del abastecimiento de aguas de Zaragoza.*
- 1942 D. Rafael Fernández García, *Animae in chirurgia.*
- 1943 D. Pedro Galán Bergua, *Los leproso de Cristo.*
- 1944 D. Aniceto Bercial González, *El servicio de limpieza urbana y su aspecto sanitario.*
- 1945 D. Antonio Lorente Sanz, *Contrastes en la historia de las infecciones de los niños.*
- 1946 D. José Conde Andréu, *El principio de finalidad en las ciencias médicas y biológicas.*
- 1947 D. José Giménez Gacto, *La municipalización del abastecimiento de leche en Zaragoza.*
- 1948 D. Modesto Marquín e Isasi, *Higiene y Sanidad.*
- 1949 D. Antonio Val-Carreres Gotor, *Consideraciones al tratamiento de la litiasis del colédoco.*
- 1950 D. Pedro Ramón Vinós, *Elogio de la Medicina.*
- 1951 D. Antero Noailles Pérez, *Diátesis en Pediatría.*
- 1952 D. Emiliano Echeverría Martínez, *Vivimos más, pero envejecemos antes. (Comentarios sobre la vejez).*
- 1953 D. Tomás Lerga Luna, *Reflexiones y comentarios acerca de la especialidad electrocardiológica.*
- 1954 D. Julio Ariño Cenzano, *Cómo oímos y por qué no oímos.*
- 1955 D. Ricardo Lozano Blesa, *Enfermo y cirujano ante la intervención quirúrgica.*
- 1956 D. Juan José Ribas Bosch, *Cincuenta años de profesión médica en Zaragoza.*
- 1957 D. José M^o. Andrés Asensio, *Veintidós años de lucha antituberculosa. (Evolución en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar).*
- 1958 D. Mariano Mateo Tinao, *Tendencias actuales en terapéutica.*
- 1959 D. Valentín Pérez Argilés, *Homosexualidad.*
- 1960 D. Ricardo Horno Liria, *La prensa médica, su función y su alcance.*
- 1961 D. José Anós Aznar, *Bromatología y artes figurativas.*
- 1962 D. Enrique de la Figuera y Benito, *La vejez y el envejecimiento.*
- 1963 D. Antonio Valcarreres Ortiz, *La evolución de la cirugía cardíaca.*
- 1964 D. Ramón Rey Ardid, *El mundo actual visto por un psiquiatra.*
- 1965 D. Eduardo Respaldiza Ugarte, *Hambre, calidad y economía de los alimentos del hombre.*
- 1966 D. Antonio Zubiri Vidal, *El cáncer en Zaragoza.*
- 1967 D. Joaquín Aznar García, *La nueva biología y el porvenir del hombre.*
- 1968 D. José Oca Pastor, *Antibióticos con estructura beta-lactámica en su molécula.*
- 1969 D. Ramón Celma Bernal, *Limitación de la natalidad.*
- 1970 D. Fernando Civeira Otermin, *Algunos aspectos del hombre del futuro.*
- 1971 D. Alejandro Palomar Palomar, *Manifestaciones oculares en la vejez. (Gerontología oftalmológica).*
- 1972 D. Manuel Roncalés Cativiela, *Problemas perinatales.*
- 1973 D. José M. Bermejo Correa, *Sorderas infantiles.*
- 1974 D. José Escolar García, *Reflexiones en torno al estado actual de nuestra enseñanza médica universitaria.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1975 D. Francisco Romero Aguirre, *Cirugía selectiva de sustitución vesical*.
- 1976 D. Fernando Zubiri Vidal, *Aportaciones a la Historia de la Real Academia de Medicina de Zaragoza*.
- 1977 D. Francisco Marín Górriz, *La medicina nuclear, especialidad médica*.
- 1978 D. Eduardo Teixeira Gracianeta, *El giro de la lucha contra la esterilidad. (Hacia los anticonceptivos y el aborto)*.
- 1979 D. Ricardo Malumbres Logroño, *La edad crítica en el hombre (el climaterio masculino)*.
- 1980 D. Fernando Orensanz Gutierrez, *Consideraciones sobre la involución del aparato dentario y mandibular*.
- 1981 D. Rafael Gómez-Lus, *Tosferina*.
- 1982 D. Javier Samitier Azparren, *El balneario de Fitero «Virrey Palafox»*.
- 1983 D. Manuel González González, *Omnipresencia y simbología de la mano en el lenguaje, el gesto, el arte y la cirugía*.
- 1984 D. José M^o. Martínez-Peñuela García, *Conservación con Huarte de San Juan*.
- 1985 D. Ignacio Ferreira Montero, *Sobre las palpitaciones*.
- 1986 D. Ángel Sánchez Franco, *Zoonosis transmitidas a través de los alimentos*.
- 1987 D. Manuel Catalán Calvo, *El problema de la alimentación humana. Medidas para mejorarla*.
- 1988 D. Manuel Fiaren Guillén, *Contribución española a la enseñanza de sordomudos*.
- 1989 D. Carlos Cuchí de la Cuesta, *La familia*.
- 1990 D. Andrés Pie Jordá, *La sabiduría del cuerpo*.
- 1991 D. Vicente Calatayud Maldonado, *Cerebro, erotismo y amor*.
- 1992 D. Justiniano Casas Peláez, *El origen de los elementos químicos*.
- 1993 D. Narciso Murillo Ferrol, *Connotaciones biológicas del lenguaje*.
- 1994 D. René Sarrat Torreguitart, *Aspectos deontológicos de la relación médico-enfermo*.
- 1995 D. José Manuel Gómez Beltrán, *Investigaciones sobre la prolongación de la vida. Valoración epistemológica. Repercusiones y expectativas*.
- 1996 D. Vicente Ferreira Montero, *Cirugía en el paciente anciano*.
- 1997 D. Carlos Val-Carreres Guinda, *La disección ultrasónica en cirugía hepatobiliar*.
- 1998 D. Fernando Seral Íñigo, *Cirugía ortopédica y traumatología hacia el siglo XXI*.
- 1999 D. Antonio Seva Díaz, *Salud y enfermedades psiquiátricas en los albores del siglo XXI*.
- 2000 D. Manuel Bueno Sánchez, *Bioética y Pediatría*.
- 2001 D^a. Caridad Sánchez Acedo, *Contribución de la Parasitología a la Salud Pública*.
- 2002 D. Fernando Solsona Motrel, *Don Santiago, y Cierra, España*.
- 2003 D. Fernando Tormo García, *Consideraciones en torno a la Eutanasia*.
- 2004 D. Heraclio Martínez Hernández, *Cuadros de una exposición*.
- 2005 D. José Manuel Martínez Lage, *Enfermedad de Alzheimer: Vislumbrando su curación*.
- 2006 D. Francisco José Gaudó Gaudó, *Ingeniería Sanitaria y Medicina*.
- 2007 D. Eduardo Coscolín Fuertes, *Defensa de la Odontostomatología*.
- 2008 D. José Antonio Bascuas Asta, *Evolución histórica del concepto de Anatomía Patológica*.
- 2009 D. Ricardo Lozano Mantecón, *El dominio de la reacción biológica a la agresión quirúrgica: La móvil frontera del cirujano moderno*.
- 2010 D. Luis Miguel Tobajas Asensio, *El legado de María Skłodowska-Curie en la medicina. Cien años del Instituto Curie en la lucha contra el cáncer*.

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 2011 D. Gregorio García Julián, *La Anatomía Patológica en Aragón.*
- 2012 D. Héctor Vallés Varela, *La historia del implante coclear en Aragón.*
- 2013 D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado, *Envejecer: Cuando, por qué, como.*
- 2014 D. José Ángel Cristóbal Bescós, *Cirugía de la catarata. De la reclinación al láser.*
- 2015 D. José María Civeira Murillo, *Salud: amigo y enemigo de la mente en desarrollo.*
- 2016 D. Alfredo Milazzo Estefanía, *Sostenibilidad del sistema sanitario español: del racionalismo planificador a la tan manida gestión clínica.*
- 2017 D. Miguel Andérix López, *El caos y la medicina.*
- 2018 D. Ignacio Andres Arribas, *Evolución de la farmacia hospitalaria aragonesa en el último medio siglo. Historia con dos figuras: José Oca Pastor y Mercedes Mendaza Beltrán.*
- 2019 D. José Ignacio Castaño Lasosa, *Retos y desafíos de los Servicios Sanitarios Públicos en el Altoaragón.*
- 2020 D. Feliciano J. Ramos Fuentes, *Quo vadis Genoma?*
- 2021 D. Mariano Mateo Arrizabalaga, *Bases anatómicas y fisiológicas de la analgesia farmacológica.*

INGRESOS DESDE 1832 AL 2020
CONTIENE: EL NOMBRE DEL ACADÉMICO
QUE INGRESÓ, DEL QUE LE CONTESTÓ
Y EL TÍTULO DEL DISCURSO DE INGRESO

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1832 D. FRANCISCO GARI Y BOIX.
Discurso: *«El Cáncer»*.
- 1832 D. PABLO LOZANO DE ENA.
Discurso: *«Descripción sucinta de la fiebre llamada tifoidea, o sea, el tífus epidémico, en la cual se hace ver que se consiguen más ventajas para su curación con el plan antiflogístico que no con el estimulante o antipútrido generalmente»*.
- 1833 D. MANUEL DE LA MUELA SOLANAS.
Discurso: *«Si es importante en el hombre la observación de la marcha majestuosa de la naturaleza en sus obras admirables»*.
- 1834 D. JOAQUÍN MELENDO ORTÍZ.
Discurso: *«La Apoplejía»*.
- 1840 D. FLORENCIO BALLARÍN CAUSADA.
Discurso: *«La acción misma, simultánea y recíproca del sistema nervioso»*.
- 1840 D. JOSÉ GEA.
- 1840 D. BONIFACIO CARBÓ.
- 1841 D. JOSÉ BOIRA ROMERO.
- 1841 D. MANUEL GODED.
- 1843 D. DIEGO LANUZA.
Discurso: *«Es difícil clasificar ciertas enfermedades, cuando la causa que las produce es la existencia de lombrices en el canal intestinal»*.
- 1843 D. VICENTE LOMBARTE.
Discurso: *«Contusiones y heridas craneales»*.
- 1843 D. VALERO CAUSADA.
Discurso: *«El estudio de las ciencias naturales es de una necesidad indispensable al profesor de la ciencia de curar»*.
- 1844 D. FRANCISCO PRATOSI PIEDRAFITA.
- 1844 D. JOSÉ ROMAGOSA.
- 1844 D. ANTONIO VIETA.
- 1844 D. ANDRÉS DE LA ORDEN.
- 1844 D. FRANCISCO CRIADO AGUILAR.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1845 D. MANUEL FORNÉS.
Discurso: *«Para dirigir científicamente un enfermo debe el médico tener muy en cuenta todas y cada una de las circunstancias, del mismo modo que las de la enfermedad que le aqueja».*
- 1845 D. VICENTE SASERA SANCHO.
Discurso: *«Al importante estudio de la Anatomía Patológica se deben los principales adelantos que la Medicina ha hecho en estos últimos tiempos».*
- 1845 D. EUGENIO ANTONIO PELLEJERO ÁLVAREZ.
Discurso: *«Las enfermedades llamadas propiamente hereditarias, tan sólo pueden transmitirse por la vía de generación; su desarrollo no se efectúa igualmente en todas las edades ni épocas de la vida, porque pende de la energía orgánica, y fuerza predispositiva, en combinación de acción, con las causas ocasionales».*
- 1845 D. CELESTINO LOSCOS NADAL.
Discurso: *«Las indicaciones que deben tenerse presentes para la administración de los diferentes baños, tanto generales como parciales, ya como método higiénico, ya como terapéutico».*
- 1849 D. FRANCISCO ESCUDERO.
Discurso: *«Investigación de la naturaleza íntima del cáncer».*
- 1849 D. DÁMASO SANCHO.
Discurso: *«Memoria sobre los medios de exploración del útero».*
- 1849 D. MATÍAS PÉREZ MORENO.
Discurso: *«Patología médica sobre la fiebre tifoidea y tifo».*
- 1850 D. SANTIAGO LOZANO BELTRÁN.
Discurso: *«Las ventajas que se reportan de la esterilización aplicada convenientemente y teniendo presentes las contraindicaciones en el tratamiento de ciertos dolores neurálgicos».*
- 1851 D. MARTÍN BALLARÍN.
Discurso: *«Las profesiones liberales consideradas en sus relaciones con la higiene y el orden social».*
- 1859 D. JENARO CASAS SESÉ.
Discurso: *«De la apreciación de la Anatomía Patológica en su relación con la Filosofía Clínica».*
- 1859 D. VICTORIANO CAUSADA.
Discurso: *«El cáncer».*
- 1860 D. GABRIEL ENRIQUE GARCÍA ENGUITA.
Discurso: *«Las enajenaciones mentales».*
- 1863 D. CIPRIANO BARCELÓ GARCÍA.
Discurso: *«Hay muchas enfermedades que se transmiten de padres a hijos por vía de generación».*

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1863 D. NICOLÁS MONTELLS BOHÍGAS.
Discurso: *«Dificultades de una Ley fundamental de la terapéutica».*
- 1864 D. PASCUAL COMÍN VERA.
Discurso: *«Reflexiones generales sobre la flogosis y conjunto funcional que la emite, la acompaña, la persigue y la sigue; diversos tratamientos que se formulan en estos casos, cuando el nombre de inflamación se limita a ciertos órganos y vísceras, y casos de aplicación de las emisiones sanguíneas y revulsivos».*
- 1864 D. JOSÉ REDONDO LOSTALÉ.
Discurso: *«Abolición de los unguentos en el tratamiento de las úlceras».*
- 1870 D. FRANCISCO ARPAL DAINA.
Discurso: *«De la inodulación, sus caracteres, deformidades, afecciones y tratamiento».*
- 1870 D. VICENTE ALMENARA ALMENARA.
Discurso: *«Importancia para los efectos legales distinguir o diferenciar con la precisión posible las apreciaciones mentales de sus simulaciones».*
- 1870 D. ANTONIO ESCARTÍN VALLEJO.
Discurso: *«Apuntes históricos acerca de los locos, principalmente en España, reseña del Manicomio de esta ciudad y necesidad de construir con arreglo a los adelantos de la ciencia».*
- 1870 D. AGUSTÍN EDUARDO FORNÉS GALLART.
Discurso: *«Se debe en medicina legal, ajustándose a los conocimientos científicos de la época, admitir la posibilidad de combustionarse espontáneamente un sujeto».*
- 1870 D. GREGORIO ANTONINO GARCÍA HERNÁNDEZ.
Discurso: *«Estudio crítico sobre las relaciones entre la voluntad y la inteligencia consideradas bajo el aspecto médico-legal».*
- 1870 D. ILDEFONSO FERRER FERRER.
Discurso: *«Diabetes sacarina, considerada bajo el criterio químico».*
- 1875 D. RAMÓN LAFUENTE PANO.
Discurso: *«Estudio de los diferentes glóbulos que circulan en la sangre, su formación en el feto; su reproducción en el adulto y papel que desempeñan en la economía».*
- 1875 D. GREGORIO ARBUNIÉS ESPINOSA.
Discurso: *«La muerte senil».*
- 1876 D. JOAQUÍN GIMENO FERNÁNDEZ VIZARRA.
Discurso: *«Además de ser un medio interior que pone en relación los elementos anatómicos con el mundo exterior que rodea al organismo, es la sangre el escenario de un gran número de movimientos vitales».*
- 1876 D. ANDRÉS MARTÍNEZ MARTÍN.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1878 D. SALUSTIANO FERNÁNDEZ DE LA VEGA.
- 1879 D. RAIMUNDO GARCÍA QUINTERO.
Discurso: «*Las indicaciones*».
- 1879 D. JOSÉ AGUILAR EXPÓSITA.
- 1880 D. PABLO SEN SERÓN.
- 1880 D. MANUEL GASCÓN ROMÁN.
- 1880 D. JUAN ENRIQUE IRANZO SIMÓN.
Discurso: «*Criterio que debe adoptarse para la definición de la noción enfermedad*».
- 1880 D. FRANCISCO BLAS URZOLA MARCÉN.
Discurso: «*Blenorragia uretral en el hombre*».
- 1880 D. FÉLIX CERRADA MARTÍN.
- 1880 D. PEDRO ARAMBURU ALTUNA.
Discurso: «*Historia de la anatomía y su importancia en los conocimientos medicoquirúrgicos*».
- 1881 D. FÉLIX ARAMENDÍA BOLEA.
- 1882 D. MANUEL SIMEÓN PASTOR PELLICER.
- 1884 D. NICOLÁS MANUEL OLIVAR SERRANO.
Discurso: «*Algo acerca de los estados morbosos de la vejez*».
- 1884 D. AGUSTÍN IBÁÑEZ YANGUAS.
Discurso: «*Concepto de la fiebre puerperal y de todas las enfermedades del puerperio en general*».
- 1885 D. FRANCISCO JOAQUÍN DELGADO ALBA.
- 1885 D. MARIANO BERDEJO CARRERA.
- 1885 D. MARCELINO BALDOMERO BERBIELA JORDANA.
- 1886 D. FERNANDO POLO GIRALDO.
- 1886 D. HIPÓLITO FAIREN ANDRÉS.
- 1886 D. MANUEL ALONSO LÓPEZ SAÑUDO.
- 1890 D. JUAN LÍTE ARA. Contesta: D. FÉLIX CERRADA MARTÍNEZ.
Discurso: «*Concepto e importancia de la higiene en la época actual*».
- 1890 D. PÍO CERRADA MARTÍN. Contesta: D. GREGORIO ARBUNIÉS ESPINOSA.
Discurso: «*Influencia de la luz en la vida de las plantas*».

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1893 D. PEDRO MOYANO Y MOYANO. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU Y ALTUNA.
Discurso: *«El calor como origen de la energía muscular o fuerza contráctil de los músculos».*
- 1893 D. PATRICIO BOROBIO DÍAZ
Discurso: *«La mortalidad de los niños en Zaragoza (sus causas, sus remedios)».*
- 1894 D. JOSÉ ANTONIO DOSSET MONZÓN. Contesta: D. HIPÓLITO FAIREN ANDREU.
Discurso: *«Importancia de la micrografía en la Farmacia».*
- 1895 D. CARLOS NAVARRO BALLARÍN.
Discurso: *«Alteraciones y adulteraciones de las sustancias alimenticias».*
- 1896 D. AGUSTÍN GARCÍA JULIÁN.
Discurso: *«La traqueotomía, sus indicaciones y sus resultados en el croup».*
- 1896 D. SERAPIO PÉREZ LÓPEZ.
Discurso: *«Concepto de la antisepsia médica».*
- 1896 D. LUIS DEL RÍO Y DE LARA. Contesta: D. RAIMUNDO GARCÍA QUINTERO.
Discurso: *«Los primeros casos de Actinomicosis estudiados en España».*
- 1897 D. JUAN RAMÓN BOSQUED GARCÍA
Discurso: *«Importancia de las sustancias albuminoideas».*
- 1897 D. MARIANO NUÑOZ REDONDO. Contesta: D. JUAN ENRIQUE IRANZO SIMÓN.
Discurso: *«Profilaxis de la tuberculosis en Zaragoza».*
- 1899 D. JUAN BASTERO LERGA. Contesta: D. PEDRO MOYANO MOYANO.
Discurso: *«Condiciones especiales del aparato urinario que contribuyen a su finalidad fisiológica en la economía».*
- 1901 D. VICTORINO SIERRA LOMBÁS. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU Y ALTUNA.
Discurso: *«La seroterapia o el suero hemático, como medio preventivo o curativo de algunas enfermedades infecciosas y en especial de la difteria».*
- 1901 D. VICENTE LAFUERZA ERRO.
Discurso: *«Variedades morfológicas de la célula nerviosa».*
- 1902 D. ANASTASIO CLAVER BELLO.
Discurso: *«Electrolisis quirúrgica».*
- 1903 D. JULIÁN GUALLAR TORRES.
Discurso: *«Midriasis, miosis; midriáticos, mióticos».*
- 1903 D. RICARDO LOZANO MONZÓN. Contesta: D. MANUEL GASCÓN ROMÁN.
Discurso: *«Las úlceras del estómago desde el punto de vista quirúrgico».*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1906 D. LORENZO LÓPEZ SAÑUDO.
Discurso: «*Estudios críticos de la medicina traumatológica. Los cementerios y enterramientos en Zaragoza*».
- 1907 D. AUGUSTO GARCÍA BURRIEL.
Discurso: «*Locuras sin delirio*».
- 1911 D. CONSTANTINO RÍOS SAINZ. Contesta: RAMÓN BOSQUED GARCÍA.
Discurso: «*Los metales coloidales*».
- 1914 D. PEDRO RAMÓN Y CAJAL. Contesta: D. AGUSTÍN IBÁÑEZ YANGUAS.
Discurso: «*Fiebre de Malta en Aragón*».
- 1915 D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.
Contesta: D. MARIANO MUÑOZ REDONDO
Discurso: «*Contribución al estudio de las neuritis ópticas toxicomedicamentosas 606 (Salvarsán)*».
- 1915 D. ÁNGEL ABÓS FERRER. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU ALTUNA
Discurso: «*Modernas doctrinas sobre farmacodinamia de las aguas mineromedicinales naturales*».
- 1922 D. JOSÉ SAMPIETRO GÁLLIGO. Contesta: D. MARIANO BERDEJO CORREA.
Discurso: «*Influencia de la educación física en la potencialidad de los pueblos*».
- 1922 D. RICARDO ROYO VILLANOVA. Contesta: D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.
Discurso: «*Las conveniencias postencefálicas que se observan con tanta frecuencia después de la gripe*».
- 1924 D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN. Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.
Discurso: «*Cáncer gástrico y rayos X*».
- 1925 D. JOAQUÍN AZNAR MOLINA. Contesta: D. JOSÉ SAMPRIETO GÁLLIGO.
Discurso: «*Las orientaciones de la Medicina y sus modernas adquisiciones científicas*».
- 1925 D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Contesta: D. MARCELINO BALDOMERO BERBIELA
Discurso: «*El simpático y la endocrinología*».
- 1928 D. FEDERICO VALLÉS GARCÍA. Contesta: D. JUAN LITE ARA.
Discurso: «*Estudio químico-bacteriológico de las aguas residuales en Zaragoza y su depuración*».
- 1928 D. MARIANO PIN NOVELLAS. Contesta: D. PEDRO RAMÓN Y CAJAL.
Discurso: «*Ensayo de agrupación serial de las sustancias orgánicas, en su aspecto farmacológico*».
- 1929 D. JERÓNIMO FÉLIX GARCÍA LÓPEZ. Contesta: D. JOSÉ SAMPRIETO GÁLLIGO.
Discurso: «*Estudios críticos de Farmacología*».
- 1929 D. MANUEL ÍÑIGO NOUGUÉS. Contesta: D. PATRICIO BOROBIO DÍAZ.
Discurso: «*El shock traumático*».

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1929 D. RICARDO HORNO ALCORTA. Contesta: D. MANUEL IÑIGO NOUGUÉS.
Discurso: *«El cáncer en el momento actual».*
- 1930 D. VICENTE SERAFÍN GÓMEZ SALVO.
Contesta: D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.
Discurso: *«Historia sanitaria de Zaragoza».*
- 1930 D. VÍCTOR MARÍN CORRALÉ. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA
Discurso: *«Tratamiento del Cáncer y del lupus externos cutáneo mucosos mediante la aplicación de los rayos X o radioterapia».*
- 1930 D. EDUARDO DE GREGORIO GARCÍA SERRANO.
Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.
Discurso: *«Profilaxis médico-social de la sífilis».*
- 1931 D. MARIANO ALVIRA LASIERRA. Contesta: D. RICARDO ROYO VILLANOVA.
Discurso: *«Mis aportaciones al estudio clínico de la pulmonía».*
- 1931 D. JOAQUÍN MIDÓN Y ANDÍA. Contesta: D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN.
Discurso: *«Utilidad para el farmacéutico del conocimiento y estudio de las vitaminas (especialmente de la vitamina D en su pobre aspecto sanitario y comercial».*
- 1931 D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ. Contesta: D. VICENTE GÓMEZ SALVO.
Discurso: *«Estudio químico y terapéutico del ozono».*
- 1931 D. JOSÉ CONDE ANDREU. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.
Discurso: *«El principio de la unidad individual».*
- 1931 D. ANTONIO GOTA GÁLLIGO.
Contesta: D. EDUARDO DE GREGORIO GARCÍA-SERRANO.
Discurso: *«Análisis químico de las aguas de abastecimiento de Zaragoza».*
- 1932 D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA. Contesta: D. RICARDO LOZANO MONZÓN.
Discurso: *«Notas al cateterismo ureteral endoscópico».*
- 1932 D. FRANCISCO CEPA GARCÍA. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Discurso: *«Valor diagnóstico de los rayos X en patología digestiva».*
- 1932 D. ANICETO BERCIAL GONZÁLEZ. Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.
Discurso: *«Clorificación de las aguas residuales».*
- 1932 D. PEDRO GALÁN BERGUA. Contesta: D. VÍCTOR MARÍN CORRALÉ.
Discurso: *«Algunas consideraciones sobre tuberculosis infantil».*
- 1934 D. ANTONIO LORENTE SANZ. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR MOLINA.
Discurso: *«Problemas químicos de la medicina infantil».*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1935 D. JOSÉ ANTONIO GIMÉNEZ GACTO. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.
Discurso: «*Bosquejo histórico de la veterinaria*».
- 1935 D. MODESTO MARQUÍNEZ ISASI. Contesta: D. JOAQUÍN MIDÓN Y ANDÍA.
Discurso: «*Segunda fase del conocimiento de las vitaminas*».
- 1937 D. ANTONIO VAL-CARRERES GOTOR. Contesta: D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA.
Discurso: «*Estado actual de la cirugía de la úlcera duodenal*».
- 1938 D. PEDRO RAMÓN VINOS. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.
Discurso: «*Datos histopatológicos sobre el crecimiento del carcinoma*».
- 1939 D. ANTERO NOAILLES PÉREZ. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.
Discurso: «*Características de las infecciones en los niños de pecho*».
- 1939 D. JUAN SÁNCHEZ COZAR. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA.
Discurso: «*Bases sobre que descansa la cirugía del simpático y algunas indicaciones de la misma*».
- 1940 D. EMILIANO ECHEVERRÍA MARTÍNEZ. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Discurso: «*Fisiopatología de las vías biliares*».
- 1940 D. CIPRIANO AGUILAR ESTEBAN. Contesta: D. FÉLIX GARCÍA LÓPEZ.
Discurso: «*Aprovechamiento nacional de plantas medicinales*».
- 1943 D. TOMÁS LERGA LUNA. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.
Discurso: «*Algunas consideraciones sobre la interpretación de las imágenes radiológicas*».
- 1944 D. JULIO ARIÑO CENZANO. Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES.
Discurso: «*Los traumatismos de la nariz*».
- 1944 D. RICARDO LOZANO BLESA. Contesta: D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN.
Discurso: «*Achalasia de esófago*».
- 1945 D. JUAN JOSÉ RIVAS BOSCH. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA.
Discurso: «*Estudio sobre la fiebre tifoidea*».
- 1946 D. MARIANO MATEO TINAO. Contesta : D. TOMÁS LERGA LUNA.
Discurso: «*Evolución de la terapéutica*».
- 1946 D. JOSÉ M^a ANDRÉS ASENSIO. Contesta: D. EMILIANO ECHEVERRÍA MARTÍNEZ.
Discurso: «*Estado actual de la cirugía de la tuberculosis pulmonar*».
- 1947 D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS. Contesta: D. ANTONIO LORENTE SANZ.
Discurso: «*Los modernos tratamientos en la encrucijada psiquiátrica actual*».
- 1950 D. RICARDO HORNO LIRIA. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.
Discurso: «*Agenesia (La crisis social de la natalidad en nuestra época)*».

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1950 D. ENRIQUE DE LA FIGUERA. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Discurso: «*El problema de la linfogranulomatosis maligna*».
- 1950 D. JOSÉ ANÓS AZNAR. Contesta: D. MODESTO MARQUÍNEZ E ISASI.
Discurso: «*Bosquejo de evolución bromatológica*».
- 1953 D. RAMÓN REY ARDID. Contesta: D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS.
Discurso: «*La higiene mental en la lucha contra las toxicomanías*».
- 1953 D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ. Contesta: D. EMILIANO ECHEVERRÍA.
Discurso: «*Clínica y terapéutica de las gastrorragias por ulcus*».
- 1956 D. EDUARDO RESPALDIZA UGARTE. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Discurso: «*Apunte de la doctrina veterinaria higio-sanitaria de inspección y análisis de alimentos*».
- 1957 D. ANTONIO ZUBIRI VIDAL.
Contesta: D. EDUARDO DE GREGORIO Y GARCÍA SERRANO.
Discurso: «*Crítica y alabanza de la dermatología*».
- 1958 D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA. Contesta: D. RAMÓN REY ARDID.
Discurso: «*La enfermedad...ese concepto abstracto*».
- 1959 D. JOSÉ OCA PASTOR. Contesta: D. JOAQUÍN MIDÓN ANDÍA.
Discurso: «*Fármacos con núcleo derivado del ciclo pentano perhidro-fenantreno*».
- 1960 D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN . Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.
Discurso: «*El hombre y su alimentación*».
- 1961 D. RAMÓN CELMA BERNAL. Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ.
Discurso: «*Curaciones milagrosas*».
- 1961 D. ALEJANDRO PALOMAR PALOMAR. Contesta: D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA.
Discurso: «*Modernas orientaciones en el tratamiento de la miopía*».
- 1962 D. JOSÉ M.ª BERMEJO CORREA. Contesta: D. JULIO ARIÑO CENZANO.
Discurso: «*Los laringólogos españoles y la cirugía del cáncer de la laringe*».
- 1962 D. MANUEL RONCALÉS CATTIVIELA. Contesta: D. MARIANO MATEO TINAO.
Discurso: «*Esterilidad e infertilidad humanas*».
- 1965 D. JOSÉ ESCOLAR GARCÍA. Contesta: D. RAMÓN REY ARDID.
Discurso: «*Algunas actitudes de la juventud en relación con su problema formativo*».
- 1966 D. FERNANDO ZUBIRI VIDAL. Contesta: D. RICARDO HORNO LIRIA.
Discurso: «*El secreto médico a través de los tiempos*».

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1966 D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.
Contesta: D. ENRIQUE DE LA FIGUERA Y DE BENITO.
Discurso: *«El riñón y la hipertensión arterial».*
- 1968 D. FRANCISCO J. MARÍN GÓRRIZ. Contesta: D. RICARDO HORNO LIRIA.
Discurso: *«Consecuencias biológicas de los fenómenos fundamentales producidos por las radiaciones ionizantes en la materia viva: su investigación y su interpretación energética y molecular».*
- 1968 D. EDUARDO TEIXEIRA GRACIANETA. Contesta: D. FERNANDO ZUBIRI VIDAL.
Discurso: *«Principales acontecimientos durante la evolución obstetricia contemporánea».*
- 1969 D. RICARDO MALUMBRES LOGROÑO.
Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ.
Discurso: *«Los factores psíquicos y emocionales del enfermar».*
- 1971 D. FERNANDO ORENSANZ GUTIÉRREZ. Contesta: D. JOSÉ ESCOLAR GARCÍA.
Discurso: *«Aportación al estudio de la patogenia y etiología de la enfermedad del parodonto».*
- 1973 D. RAFAEL GÓMEZ LUS. Contesta: D. ENRIQUE DE LA FIGUERA Y DE BENITO.
Discurso: *«La respuesta inmunitaria anti-infecciosa».*
- 1973 D. FRANCISCO J. MARTÍNEZ TELLO. Contesta: D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.
Discurso: *«La patología en relación con la IgA secretora».*
- 1974 D. JAVIER SAMTIER AZPARREN. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.
Discurso: *«La fotorradiografía clínica de la juventud en la edad militar».*
- 1974 D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.
Discurso: *«Aspectos quirúrgicos de las tiroidopatías».*
- 1976 D. IGNACIO JOSÉ FERREIRA MONTERO.
Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.
Discurso: *«La insuficiencia coronaria: su historia y análisis de las posibles causas y factores históricos y culturales determinantes».*
- 1976 D. JOSÉ M.^a MARTÍNEZ-PEÑUELA GARCÍA. Contesta: D. RAFAEL GÓMEZ LUS.
Discurso: *«Ultraestructura de la leucemia aguda mieloide».*
- 1976 D. ÁNGEL SÁNCHEZ FRANCO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Discurso: *«Estado actual de echinococo hidatídica en el hombre y en los animales».*
- 1977 D. MANUEL CATALÁN CALVO. Contesta: D. JOSÉ OCA PASTOR.
Discurso: *«La energía nuclear en la conservación de alimentos».*
- 1978 D. MANUEL FAIREN GUILLÉN. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.
Discurso: *«Papel del sistema neurovegetativo en la infección focal».*

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1979 D. CARLOS CUCHÍ DE LA CUESTA. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.
Discurso: «*Interacciones medicamentosas*».
- 1983 D. ANDRÉS PIE JORDA. Contesta: D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.
Discurso: «*La evaluación bioquímica en el diagnóstico de los estados de desnutrición*».
- 1983 D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Contesta: D. IGNACIO J. FERREIRA MONTERO.
Discurso: «*Cerebro, personalidad y cultura*».
- 1983 D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.
Discurso: «*Evolución de la microscopía*».
- 1984 D. EMILIO BALLESTEROS MORENO. Contesta: D. ÁNGEL SÁNCHEZ FRANCO.
Discurso: «*Farmacología del fibroblasto y de la fibrosis*».
- 1985 D. ANTONIO PIÑEIRO BUSTAMANTE.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: «*La luz, el ver y el mirar*».
- 1985 D. LUIS OLIVARES BAQUÉ. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.
Discurso: «*El concepto de bioquímica en su evolución*».
- 1986 D. NARCISO LUIS MURILLO FERROL.
Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Discurso: «*Nuevas modalidades de la procreación humana*».
- 1986 D. RENÉ SARRAT TORREGUITART.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: «*Diferenciación sexual del sistema nervioso*».
- 1987 D. JOSÉ MANUEL GÓMEZ BELTRÁN. Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.
Discurso: «*La ciencia y el arte médico por los caminos de la mecánica*».
- 1987 D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA.
Contesta: D. RICARDO MALUMBRES LOGROÑO.
Discurso: «*El estado actual de la cirugía de la úlcera duodenal*».
- 1987 D. VICENTE FERREIRA MONTERO.
Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Discurso: «*La urgencia en el hospital: estudio crítico*».
- 1988 Dña. MARÍA CASTELLANO ARROYO. Contesta: D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS.
Discurso: «*Devenir histórico y proyección futura de la Toxicología médica*».
- 1988 D. ENRIQUE MELÉNDEZ ANDREU. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.
Discurso: «*Diseño y síntesis de fármacos*».

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1988 D. SANTIAGO RODRÍGUEZ GARCÍA. Contesta: D. RENÉ SARRAT TORRIGUIRART
Discurso: «Evolución cerebral y comportamiento humano».
- 1988 D. FERNANDO SERAL ÍÑIGO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Discurso: «Artoplastia total de cadera: un desafío a la biología».
- 1990 D. ANTONIO SEVA DÍAZ. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.
Discurso: «La salud mental de los aragoneses y su asistencia».
- 1990 D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.
Discurso: «Transformaciones de la pediatría en los últimos 25 años».
- 1991 D. FRANCISCO SUÁREZ PALACIOS. Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.
Discurso: «Pasado y presente de la tuberculosis pulmonar».
- 1992 Dña. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.
Discurso: «Zoonosis parasitarias».
- 1993 D. FERNANDO SOLSONA MOTREL. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.
Discurso: «Riesgo y prevención del cáncer de mama».
- 1993 D. FERNANDO TORMO GARCÍA. Contesta: D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA.
Discurso: «Historia y presente de la anestesiología».
- 1994 D. ALEJANDRO PALOMAR GÓMEZ. Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.
Discurso: «La visión de los colores y su importancia en la conducta humana».
- 1996 D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ.
Contesta: Dña. MARÍA CASTELLANO ARROYO
Discurso: «Y los sueños, sueños son: miseria y llanto de la investigación biológica».
- 1996 D. JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ LAGE. Contesta: D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ.
Discurso: «Enfermedad de Alzheimer: proteínas y genes».
- 1996 D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ.
Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.
Discurso: «La ingeniería sanitaria ante los residuos peligrosos y los suelos contaminados».
- 1996 D. EDUARDO COSCOLÍN FUERTES.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: «Grandeza y miserias de la odonto-estomatología».
- 1996 D. JOSÉ BASCUAS ASTA. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.
Discurso: «Evolución de la ciencia histológica».
- 1997 D. MÁXIMO BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ. Contesta: D. ANDRÉS PIE JORDÁ.
Discurso: «Relación entre el dolor y el placer».

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2021

- 1997 D. RICARDO LOZANO MANTECÓN.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: *«Cirugía experimental, formación médica y medicina social».*
- 1998 D. FÉLIX MARTÍNEZ CORDÓN.
Contesta: D. FERNANDO ORENSANZ GUTIÉRREZ.
Discurso: *«¿Qué es un virus? ¿Qué es la vida?».*
- 2000 D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO.
Contesta: D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ.
Discurso: *«El legado de Roentgen y Becquerel en la medicina del siglo XX: beneficios y riesgos».*
- 2000 D. GREGORIO GARCÍA JULLÁN. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.
Discurso: *«La anatomía patológica ante el siglo XXI».*
- 2000 D. JUAN RIVERO LAMAS. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.
Discurso: *«Protección de la salud y estado social de derecho».*
- 2002 D. HÉCTOR VALLÉS VARELA. Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: *«La olfacción, ese sentir».*
- 2004 D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO Y MÁRQUEZ DE PRADO.
Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ.
Discurso: *«La dermatología en el contexto de la medicina».*
- 2004 D. JOSÉ ÁNGEL CRISTÓBAL BESCÓS.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: *«La oftalmología de la Edad Media, el legado de los árabes».*
- 2007 D. JOSÉ MARÍA CIVEIRA MURILLO.
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
Discurso: *«Tecnología, ¿amiga o enemiga del cerebro?. Biografía de la enfermedad mental y su tratamiento».*
- 2007 D. ALFREDO MILAZZO ESTEFANÍA. Contesta: D. CARLOS CUCHÍ DE LA CUESTA.
Discurso: *«Reflexiones sobre la medicina interna y su futuro desde una perspectiva histórica».*
- 2007 D. MIGUEL ANDÉRIZ LÓPEZ. Contesta: D. IGNACIO FERREIRA MONTERO.
Discurso: *«La estadística y los profesionales de ciencias de la salud».*
- 2007 D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS.
Contesta: D. MÁXIMO BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ.
Discurso: *«Seis siglos de farmacia hospitalaria en Zaragoza».*
- 2007 DÑA. CARMEN RUBIO CALVO. Contesta: DÑA. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO.
Discurso: *«Bacterias, de lo desconocido a la celebridad actual».*
- 2011 D. JOSÉ IGNACIO CASTAÑO LASAOSA.
Contesta: D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA
Discurso: *«Hechos, mitos y paradojas de la gestión sanitaria en el Sistema Sanitario Público».*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 2012 D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES. Contesta: D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ.
Discurso: «*El Síndrome X Frágil: La historia interminable*».
- 2012 D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA.
Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.
Discurso: «*Fármacos y religión: los fármacos en la historia de las religiones*».
- 2013 D. EDUARDO MONTULL LAVILLA. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.
Discurso: «*El consentimiento informado: Derechos y Deberes de pacientes y profesionales sanitarios. Análisis crítico de la Ley Básica 41/2002*».
- 2013 D. ARTURO VERA GIL. Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.
Discurso: «*El Don: la esencia del cerebro humano*».
- 2014 D. MANUEL SARASA BARRIO. Contesta: D. ARTURO VERA GIL.
Discurso: «*Anatomía de la enfermedad de Alzheimer*».
- 2014 D. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO. Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
Discurso: «*Ciencia y arte de la anestesia. Los nuevos retos del anestesiólogo del siglo XXI*».
- 2014 D. JUAN PIE JUSTE. Contesta: D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES.
Discurso: «*Síndrome Cornelia de Lange: investigación en tránsito*».
- 2016 D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA.
Contesta: D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA
Discurso: «*La resistencia bacteriana, paradigma de supervivencia*».
- 2017 D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.
Discurso: «*MTBVAC, una nueva vacuna contra la tuberculosis: del laboratorio, a los ensayos clínicos en países endémicos*».
- 2019 D^a. GLORIA BUENO LOZANO. Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
Discurso: «*Del crecimiento humano y las formas de crecer: una visión desde la Pediatría*».





DIPUTACION D ZARAGOZA