

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



AÑO 2018 [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 135 (01)

DOI: 10.32440/ar.2018.135.01



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

Joaquín Poch Broto

Presidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España

Director Científico

Eduardo Díaz-Rubio García

Vicepresidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez

Académica de Número de la Real Academia
Nacional de Medicina de España

Consejo Editorial

Joaquín Poch Broto

Manuel Díaz-Rubio García

Eduardo Díaz-Rubio García

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Vicente Calatayud Maldonado

Carlos Seoane Prado

Gonzalo Piédrola Angulo

Francisco López Timoneda

Coordinación

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Antonio Raya López

Montse López Ferrer

Imprenta

Gráficas Alhambra

Producción



Comité Científico

Francisco Alonso Fernández · *Psiquiatría*

Pedro Sánchez García · *Farmacología*

José Antonio Clavero Núñez · *Obstetricia*

Joaquín Poch Broto · *Otorrinolaringología*

Diego M. Gracia Guillén · *Bioética*

Gonzalo Piédrola Angulo · *Epidemiología Hospitalaria*

Juan del Rey Calero · *Microbiología y Parasitología Médica*

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · *Endocrinología Experimental*

Emilio Gómez de la Concha · *Inmunología Clínica*

Enrique Casado de Frías · *Pediatría*

Francisco José Rubia Vila · *Fisiología*

Juan Jiménez Collado · *Biología del desarrollo y Genética*

Manuel Díaz-Rubio García · *Medicina Interna*

Guillermo Suárez Fernández · *Ciencias Veterinarias*

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · *Rehabilitación*

Miguel Lucas Tomás · *Estomatología*

José Luis Carreras Delgado · *Medicina Física*

Fernando Reinoso Suárez · *Anatomía*

Julián García Sánchez · *Oftalmología*

Enrique Moreno González · *Cirugía General*

Francisco González de Posada · *Arquitectura e Ingeniería Sanitarias*

María del Carmen Maroto Vela · *Microbiología y Parasitología Médica*

Enrique Blázquez Fernández · *Biología Molecular*

Federico Mayor Zaragoza · *Farmacología*

Antonio Campos Muñoz · *Histología*

Carlos Seoane Prado · *Ciencias Químicas*

Manuel Escudero Fernández · *Ginecología*

Alfredo Robledo Aguilar · *Dermatología*

José Ramón de Berrazueta Fernández · *Cardiología*

Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*

José María Gil-Vernet Vila · *Urología*

Vicente Calatayud Maldonado · *Neurocirugía*

Manuel Serrano Ríos · *Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*

José Miguel García Sagredo · *Genética Humana*

Alberto Galindo Tixaire · *Ciencias Físicas*

José Manuel Ribera Casado · *Gerontología y Geriatria*

María Castellano Arroyo · *Medicina Legal*

Gabriel Téllez de Peralta · *Cirugía Torácica*

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · *Anatomía Patológica*

Ana María Villegas Martínez · *Hematología*

Francisco López Timoneda · *Anestesiología y Reanimación*

Luis Martí Bonmatí · *Radiología y Radiodiagnóstico*

Javier Sanz Serrulla · *Historia de la Medicina*

José A. Obeso Inchausti · *Neurología*



Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en España.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2018. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

índice

EDITORIAL

UNA NUEVA ETAPA.....	7
A NEW ERA	
Joaquín Poch Broto	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

ANASTASIO CHINCHILLA, HISTORIADOR DE LA MEDICINA, EN EL 150 ANIVERSARIO DE SU MUERTE.....	8
ANASTASIO CHINCHILLA, HISTORIAN OF MEDICINE, ON THE 150TH ANNIVERSARY OF HIS DEATH	
F. Javier Sanz Serrulla	
PREVENCIÓN DE RADIODERMITIS.....	13
RADIODERMITIS PREVENTION	
Ana C. Fernández-Tresguerres Centeno	
SOBRECARGA DE HIERRO. ¿POR QUÉ TRATAR?.....	20
IRON OVERLOAD. WHY TO TREAT?	
Ana Villegas Martínez	
LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y EL PACIENTE ALÉRGICO.....	28
PRECISION MEDICINE AND THE ALLERGIC PATIENT	
Tomás Chivato Pérez	
ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA.....	33
MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT	
Gabriel Téllez de Peralta	
FUTURO DE LA PRESERVACIÓN Y RECUPERACIÓN “EX VIVO” DE PULMONES DONANTES EN EL TRASPLANTE PULMONAR.....	40
FUTURE OF THE “EX VIVO” PRESERVATION AND RECOVERY OF DONOR LUNGS IN LUNG TRANSPLANTATION	
Andrés Varela de Ugarte	
EL PACIENTE EN LA MEDICINA ACTUAL.....	45
THE PATIENT IN TODAY’S MEDICINE	
Manuel Díaz-Rubio García	
POMADAS Y UNGÜENTOS DE BRUJA EN LA LITERATURA DEL SIGLO DE ORO.....	50
WITCH OINTMENTS IN THE SPANISH GOLDEN AGE LITERATURE	
Francisco López-Muñoz	
HISTORIA EVOLUTIVA DE LA ANTICONCEPCIÓN.....	56
A HISTORY OF CONTRACEPTION	
José Antonio Clavero Núñez	
GEMELOS UNIDOS (SIAMESES): PROBLEMAS ÉTICOS Y TÉCNICOS.....	60
CONJOINED (SIAMESE) TWINS: ETHICAL AND TECHNICAL ISSUES	
Juan A. Tovar Larrucea	

ESFINGOLÍPIDOS SENCILLOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA, Y SUS PROPIEDADES FÍSICAS EN MEMBRANAS BIOLÓGICAS.....65 BIOLOGICALLY ACTIVE SIMPLE SPHINGOLIPIDS AND THEIR PHYSICAL PROPERTIES IN BIOMEMBRANES Félix M. Goñi Urcelay	
MARAÑÓN, COMO INVESTIGADOR DEL PERFIL DE DON JUAN TENORIO Y COMO PIONERO DE LA PSICOHISTORIA.....72 MARAÑÓN, AS RESEARCHER ABOUT JUAN TENORIO'S PROFILE AND AS PIONEER OF PSYCHOHISTORY Francisco Alonso-Fernández	
EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA: DE MARAÑÓN A NUESTROS DÍAS.....77 THE METABOLIC SYNDROME AND THE INSULIN RESISTANCE TO THE ACTION OF INSULIN: FROM MARAÑÓN TO THE PRESENT TIME Enrique Blázquez Fernández	
LA INTEGRACIÓN SOCIAL DE LOS SORDOS, 15 AÑOS DESPUÉS DE SU IMPLANTACIÓN COCLEAR.....84 PROFOUND DEAFNESS SOCIAL INTEGRATION, 15 YEARS AFTER COCHLEAR IMPLANTATION Pedro Clarós	

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

MEMORIA DE SECRETARÍA DEL AÑO 2017.....90 2017 ANNUAL REPORT FROM THE SECRETARY GENERAL Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	
ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2017.....95 PRIZE AWARDING CEREMONY FOR THE ACADEMIC YEAR 2017 Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	
EL SER HUMANO DESDE LA NEUROCIENCIA Y LA TRASCENDENCIA.....96 THE HUMAN PERSON: FROM NEUROSCIENCE TO TRASCENDENCE Fernando Reinoso Suárez	
LAUDATIO FLORENCIO LASAGA MUNÁRRIZ, IMPARTIDA EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR.....101 LAUDATIO FLORENCIO LASAGA MUNÁRRIZ, DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESSION Federico Mayor Zaragoza	
DISCURSO IMPARTIDO EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR.....103 KEYNOTE SPEECH DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESSION Florencio Lasaga Munárriz	
NORMAS DE PUBLICACIÓN.....106 ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

EDITORIAL

UNA NUEVA ETAPA

A NEW ERA

Joaquín Poch Broto

Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Se inicia con este número de *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* una nueva etapa, con el objetivo de aprovechar el potencial de las tecnologías de la información y la comunicación para convertir una revista centenaria en un instrumento moderno para la difusión del conocimiento médico, con mayor alcance y utilidad para los lectores.

La publicación en línea de nuestra revista permite no solo mayor inmediatez, sino también una ampliación del espacio y la representación iconográfica, que considero de la mayor relevancia.

Por otra parte, este período que iniciamos hoy nos permite adaptarnos a las reglamentaciones habituales de las revistas más modernas. Los *Anales* y los artículos que contienen cuentan con la acreditación de CrossRef para generar códigos DOI, requisito básico hoy día para las referencias bibliográficas y la multidifusión de contenidos científicos.

Los *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España* reafirman sus valores tradicionales de rigor y excelencia, y seguirán siendo espejo de la actividad académica ordinaria con la publicación, en forma de artículos científicos, de las comunicaciones presentadas en la Real Academia durante sus sesiones de los martes. Al ser estas de carácter pluridisciplinar, darán como resultado una revista generalista que, gracias a su divulgación en la red, podrá también ser consultada por los especialistas de cualquier área, merced a su indexación en plataformas como Medline y PubMed, así como en el IME —Índice Médico Español— y en Google Académico.

La publicación en línea permitirá, además, incorporar en sus suplementos monográficos el contenido de las sesiones académicas extraordinarias que reflejan con frecuencia áreas de interés estratégico de la propia Academia.

En fases sucesivas, tenemos la intención de abrir los *Anales* a autores ajenos a la Real Academia Nacional de Medicina que deseen publicar con nosotros, ya sean artículos de revisión, para lo que nuestra revista ofrece un buen nicho, o bien artículos originales. El sistema de revisión por pares garantizará que los criterios de calidad se puedan seguir manteniendo como en la actualidad.

Aunque nuestra Academia siempre se ha preocupado por la excelencia del lenguaje médico en español, y este seguirá siendo el idioma predominante

de los *Anales*, no podemos ignorar, sin embargo, que el inglés es la lengua franca en las comunicaciones científicas, por lo que *Anales* aceptará y publicará artículos en dicha lengua.

Espero que este período permita que los *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España* sean un vehículo de difusión de la mejor medicina, y que el formato digital se adapte mejor y con más agilidad a un tiempo de transformaciones permanentes. La buena acogida de esta nueva forma de publicación por parte de la Junta de Gobierno es un estímulo de gran importancia para el camino que hoy comenzamos.

No puedo concluir sin manifestar mi agradecimiento al profesor Luis Pablo Rodríguez, que, como Secretario de la Corporación, ha venido editando *Anales* con dedicación y entrega en los últimos seis años, así como al profesor Eduardo Díaz-Rubio, director científico, y a la profesora Ana María Villegas, redactora jefe de *Anales*, gracias a los cuales se hace posible esta nueva etapa.

Autor para la correspondencia

Joaquín Poch Broto

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

ANASTASIO CHINCHILLA, HISTORIADOR DE LA MEDICINA, EN EL 150 ANIVERSARIO DE SU MUERTE

ANASTASIO CHINCHILLA, HISTORIAN OF MEDICINE, ON THE 150TH ANNIVERSARY OF HIS DEATH

F. Javier Sanz Serrulla

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Historia;
Medicina;
Historiografía;
Anastasio Chinchilla;
España.

Keywords:

History;
Medicine;
Historiography;
Anastasio Chinchilla;
Spain.

Resumen

El 15 de marzo de 2017 se cumplió un siglo y medio de la muerte de uno de los clásicos españoles historiadores de la medicina que también ostentó, en su dilatado currículum, el título de Académico de la Real Academia Nacional de Medicina y cuyo retrato, acaso el más elegante, puede contemplarse en la pinacoteca del llamado "Salón amarillo" de esta corporación. El fin de este trabajo es la revisión de su obra historiográfica y la indagación de su pervivencia.

Abstract

On March 15, 2017, one and a half years have passed since the death of one of the classic Spanish historians of medicine who also held the title of Academician of the Royal National Academy of Medicine in his long curriculum and whose portrait, perhaps the most elegant, can be seen in the gallery of the so-called "Salón amarillo" of this corporation. The purpose of this work is the revision of his historiographical work and the investigation of its survival.

INTRODUCCIÓN

I - Biografía

En el seno de una familia acomodada, Anastasio Chinchilla y Piqueras nació en la villa valenciana de Ayora el 27 de abril de 1801 (1).

Entre 1810 y 1813 acudió a una cátedra de Gramática latina en su pueblo. Realizó estudios eclesiásticos en Orihuela desde 1815, cursando tres años de Filosofía y cuatro de Teología y aún llegó a desempeñar la cátedra de Lógica y Metafísica en el Seminario, durante nueve meses. Hizo oposiciones al curato de Crevillente y las aprobó, concediéndole el Obispo de Orihuela el título de Maestro de Ceremonias y Examinador de los Ordenantes, cargo que desempeñó solamente durante dos meses. El 12 de febrero de 1819, en el mismo Colegio-seminario, logró el bachillerato en Artes liberales.

Carente de la necesaria vocación religiosa, abandonó al fin esta carrera y se matriculó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia en el curso 1820-21. El 20 de abril de 1823 abandonó la Facultad. Chinchilla se alistó en el Ejército al mando de Rafael Sempere y obtuvo una plaza de practicante en el Hospital militar, puesto que desempeñó por espacio de diez meses. Decidido a continuar sus estudios, escribió al vicerrector del San Carlos, con fecha 4 de octubre de 1824, para que le convalidara el tercer curso y le permitiera matricularse del siguiente en Cirugía, lo cual consiguió y

cursó el quinto curso entre 1825-26, recibiendo el 24 de julio de este año el título de Bachiller en Cirugía Médica. Chinchilla regresó a filas durante nueve meses más como practicante y sumados todos los días de servicio le daba derecho a obtener una gracia que le conmutara la realización de un sexto curso (1826-27). La obtención del grado de bachiller en medicina quedaba a un paso; tras realizar el examen correspondiente lo obtuvo el 18 de diciembre de 1827. La licenciatura en medicina la logró en febrero de 1829 y, finalmente, la culminación académica con el grado de doctor tendría lugar sino en 1846, favorecido por la publicación de sus "Anales de la Medicina".

Con el título de licenciado en medicina y cirugía en su poder, firmó las oposiciones anunciadas en la Gaceta del 1 de enero de 1829 para proveer las plazas vacantes de algunos balnearios. Ese mismo año se presentó a la plaza de médico titular de Cebreros del Rey (Ávila) que desempeñó hasta agosto del año siguiente, dejando escrito un texto –que incluye un cuadro sinóptico y un plano de la villa– sobre el lugar titulado *Disertación histórico-físico-médica de la villa de Cebreros*, que presentó a la Real Academia de Medicina para optar al título de socio corresponsal si bien no consiguió su propósito.

Intentó establecerse en Madrid y firmó en 1831 oposiciones vacantes en el Cuerpo de Sanidad Militar, ganando una por oposición, en 1832 ganó otra vacante, de cirujano, en la Real Familia y Sitios Reales, si bien durante este sexenio los inconvenientes serían noto-

Autor para la correspondencia

Javier Sanz Serrulla
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

rios. El 13 de julio de este año fue nombrado “Ayudante de profesor del Hospital militar de la Plaza de Ceuta”, cargo del que no llegó a tomar posesión pues por R.O. de 11 de septiembre fue promovido a Tercer profesor médico cirujano, pasando el 29 de abril siguiente a Segundo profesor, con destino en el segundo batallón del Regimiento de Infantería de Borbón, incorporándose en Santiago de Compostela y asistiendo después a las guerrillas castellanas contra las tropas partidarias de Isabel II. El 15 de enero de 1835 fue promovido a Primer profesor, con destino en el Primer batallón del Regimiento de Infantería de Castilla. Agotado por los servicios en tantas refriegas obtuvo licencia para recuperarse en Madrid, concedida el 20 de diciembre de 1835. El 23 de marzo siguiente fue destinado al Hospital militar de Madrid como Primer ayudante de Cirugía hasta que fuera nombrado en 1840 Jefe facultativo de Cirugía, con destino en la división que habría de operar en las provincias de Cuenca, Guadalajara y Albacete, disuelta la cual regresó a Madrid en espera de destino, que fue el de la Inspección de Cirugía en el Hospital militar de Madrid y al mes siguiente, octubre, en el de Valencia. Aquí estaba cuando iniciada la sublevación por O'Donnell, Narváez, Serrano, Prim y Concha contra la Regencia de Espartero, solicitó en 1843 formar parte de la expedición a Andalucía a las órdenes del último, quien acabaría agraciándole como Viceconsultor supernumerario, regresando finalmente a Valencia. No cesaría en su participación militar en el campo de batalla, llegando a Viceconsultor efectivo de Medicina. En 1847 fue nombrado Consultor efectivo, con las consideraciones de Teniente Coronel de Infantería, teniendo no poco que ver la publicación de sus *Anales históricos de la Medicina*. El Capitán General de Cataluña, Manuel de la Concha, lo reclamó y se presentó en el cuartel general de Granollers y en 1848 era destinado a la Capitanía general de las Vascongadas como Jefe de Sanidad Militar, donde permaneció unos meses antes de regresar a Cataluña ese mismo año, después a Extremadura aunque no se llegó a incorporar aquí pues se dispuso que quedase agregado como vocal de la Junta Consultiva del Cuerpo con la comisión de escribir una memoria sobre Higiene militar, permaneciendo en este encargo hasta 1853 en que se dispuso su pase a Badajoz pero por motivos de salud fue trasladado a Valladolid, donde permanecería durante un trienio, hasta que permutara su cargo de Subinspector en Andalucía, siendo jubilado en 1857. En 1864 solicitó el reingreso en Sanidad Militar y le fue concedido, como Inspector médico supernumerario, causando baja en 1865 por razones de edad.

Fue enorme su dedicación a la sanidad militar, pero no fue todo. Mientras residió en Madrid desempeñó en el Ateneo científico y literario la cátedra de Historia de la Medicina española, nombrado por la junta directiva en 1837. Asimismo fue catedrático de Zoología en 1837 (en 1836 y 37 estudió dos cursos de Zoología, siguiendo estudios que le permitieran obtener el título de Licenciado en Ciencias Naturales, que se le expidió en 1851.) En 1841 explicó en El Liceo Valenciano, del que fue uno de sus fundadores, la asignatura de Medicina legal y forense.

Participó activamente en la epidemia de cólera de 1855 en Ayora, su localidad, donde en tal fecha se hallaba disfrutando licencia por enfermo.

Fue médico-director del balneario de Villatoya (Albacete), y de Elorrio durante cuatro temporadas.

Residió en Madrid en 1866, con su esposa e hijos pequeños, recomendándole sus compañeros médicos se trasladara a Sevilla a causa de sus molestias crónicas. Siguió el consejo pero se agravaron las dolencias y otorgó testamento el 26 de enero de 1867, falleciendo en la ciudad de Sevilla a las doce de la noche del 15 de marzo de este año, habiendo cumplido sesenta y cinco años. Recibió sepultura en el cementerio de San Fernando al día siguiente. La Real Academia de Medicina de Madrid, en sesión de 26 de dicho mes daba cuenta del suceso, dedicando su presidente, Marqués de Toca, laudatorias palabras en su memoria.

Salcedo y Ginestal inicia de este tono el capítulo VIII, dedicado a su personalidad: *Tarea difícil la del presente capítulo, por tratarse en él del carácter del Dr. Chinchilla y de su conducta moral que ha sido puesta en tela de juicio en distintos periodos de su vida*. A los testimonios documentales consultados por Salcedo hay que añadir los personales, transmitidos oralmente por quienes convivieron con Chinchilla incluso en su niñez, no obstante biógrafo y biografiado fueron coetáneos durante casi dos años, en los cuales a buen seguro siguió su rastro incluso sin esfuerzo pues la presencia pública de Chinchilla, más allá de lo propiamente sanitario o militar, fue notoria.

Fueron sus enfrentamientos con el mando militar recurrentes y hasta clamorosos tanto como frecuentes, probablemente debidos a su carácter indómito y si no causó baja en el Ejército, a buen seguro fue más por asegurarse un sueldo que por vocación castrense, la cual queda en entredicho en varios pasajes de su carrera. Incluso sufrió episodios como el del 18 de agosto de 1847, cuando yendo a pasar consulta al Hospital militar de San Pío V, en Valencia, sufrió al amanecer una puñalada en la espalda que frenó la escapula izquierda, comentándose que este atentado se cometió “por encargo”.

CHINCHILLA ACADÉMICO

Quiso Chinchilla relacionarse con lo más granado de la medicina madrileña y presentó sus méritos en la Real Academia de Medicina. Para ello aprovechó su estancia como médico de partido para redactar su *Disertación histórico-físico-médica de la villa de Cebreros*, memoria de 98 páginas que presentó a esta corporación para ser admitido como socio corresponsal, propósito que logró (2). Se trata de una de tantas topografías médicas locales, tan frecuentes en el siglo XIX.

Aspiró a la plaza de Académico de número en la sección de “Cirugía” y presentó para ello un trabajo titulado *Investigaciones físico-médicas de los meses de Mayo, Junio, Julio y Agosto de 1830*, no logrando su objetivo si bien corporación le distinguió con el título de supernumerario (3). Pero no cejó en su empeño y dos meses después, en noviembre, ahora en latín, envió la memoria *Disertatio chimico-medica de lacte; de ajusdem speciebus, pro alimento et medicamento sumptis; et de illius*

praestantia, sive praejuditiis in medicina, logrando esta vez su propósito al alcanzar dicha plaza de Socio de número en la sección de Cirugía (2).

En 1831, a 8 de diciembre, la Academia comunicaba que habían quedado vacantes las plazas de *Socio de nº* que ocupaban D. Juan Luque y D. Anastasio Chinchilla, por muerte del primero y *ausencia del último*.

En 1832 hacía dejación del cargo y, con fecha 12 de diciembre, desde su destino en Ceuta como Médico-Cirujano del Tercer Batallón del Segundo Regimiento de Línea, renunciaba a la plaza de Académico, así como a su nombramiento de *socio secretario de correspondencias extranjeras*.

Recuerda Matilla en su *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina* (4) el llamado “caso Chinchilla” al referirse a la intervención del Gobierno en los asuntos de la Academia, pese a la independencia y autogobierno promulgados en el Reglamento aprobado el 28 de abril de 1861. Pues bien, habiendo conseguido Chinchilla una cátedra en el Real Colegio de San Carlos solicitó que se le considerara Académico nato, conforme al anterior sistema de provisión de vacantes que adjudicaba un sillón al nuevo catedrático, de forma automática. La corporación desestimó la solicitud por antirreglamentaria y le aconsejó seguir el cauce normal pues, además, habida cuenta de sus méritos y circunstancias lograría su propósito sin mayor dificultad.

No fue así. En la sesión celebrada el 3 de julio de 1862 los académicos se vieron sorprendidos durante la lectura de una comunicación gubernamental que trasladaba una Real Orden en la que S.M. Isabel II disponía que fuese nombrado Académico de número al concurrir en su persona méritos sobrados. Acatada esta disposición, el 11 de octubre siguiente se sentaba Chinchilla entre sus nuevos compañeros si bien, continúa Matilla, *no volvió a pisar la Academia, pretextando, primero, que estaba constantemente en el extranjero y después, sin pretexto alguno*. Reapareció en la sesión de 9 de octubre de 1865, concurriendo con alguna frecuencia *aunque siempre en actitud pasiva o indiferente* (4).

II - La obra de Anastasio Chinchilla

Habiendo sido un prolífico autor, de temas muy diversos (5, 6, 7), unos de contenido exclusivamente teórico, entre ellos alguno de opinión profesional, y otros de su propia experiencia, Anastasio Chinchilla ha pasado a ser conocido muy principalmente por su obra histórico-médica (8), incluso como uno de los pioneros de la disciplina en España. Conviene, al menos someramente, recordar que la historiografía médica española, si bien con antecedentes previos que han llegado a remontarse hasta San Isidoro de Sevilla, se fija definitivamente a comienzos del siglo XIX con las figuras de Joaquín Villalba (1752-1807), Antonio Hernández-Morejón y Anastasio Chinchilla.

II.1 - Chinchilla historiador

En 1837 comenzó a publicar artículos de tema histórico en el “Boletín de la Medicina, Farmacia y Cirugía”, donde ya queda patente la reivindicación de médicos espa-

ñoles (El garrotillo, Arnau de Vilanova...) así como en el “Boletín del Instituto Médico Valenciano”, del que fue su primer director.

Anastasio Chinchilla dio, además de su obra de referencia, sobre la que volveremos, otras de tema histórico, como son *Historia particular de las operaciones quirúrgicas*, (Valencia, López y Cía, 1841); *Vademecum histórico bibliográfico de la Anatomía, Fisiología, Higiene y Terapéutica*, (Valencia, J. Mateu y Cervera, 1844) o *Triunfo de la medicina española. Ó sea descubrimiento de la circulación de la sangre en el hombre, por los médicos españoles*, (Sevilla, Imprenta y Librería de Enrique de Rojas, 1861). Esta obra fue criticada de inmediato por algunos médicos españoles, entre ellos José Garófalo, pues destaca la figura de un improbable, quizá inexistente, Francisco Matías Martí, a quien atribuye en 1616 la prioridad en el conocimiento de la circulación mayor.

Recién llegado a su destino militar en Valencia comenzó la edición de su obra *Anales históricos de la Medicina en general y biográfico-bibliográficos de la española en particular*, cuyos seis volúmenes verían la luz entre los años de 1841 y 1846. Los dos primeros tratan de la historia de la medicina general (8), y los siguientes se reparten así: el primer volumen abarca hasta el siglo XVI, el segundo los siglos XVI y XVII y el tercero y cuarto los siglos XVIII y lo que había corrido el XIX. Más que otra cosa es un repertorio bio-bibliográfico con ordenación cronológica, de tal manera que se ordenan las biografías correspondientes según la fecha de publicación de los libros consultados. Asimismo, se intercalan artículos originales de las diferentes etapas de la medicina española.

Los cuatro volúmenes de la Historia de la Medicina española suman más de dos mil páginas, en folio (8).

II.2 - El asunto “Morejón-Chinchilla”

El inevitable cotejo de los repertorios de estos historiadores ha levantado ciertas sospechas que apuntan, por lo general, al plagio del segundo, conocedor del proyecto de su profesor Morejón, el cual se vio acelerado por la publicación anticipada del en su día discípulo. Ello, junto con algún otro matiz en el que no podemos entrar por falta de espacio, provocó la reprobación del yerno de Morejón, Juan Gualberto Avilés, a lo cual el médico valenciano respondió en un opúsculo de significativo título: *Donde las dan las toman*. En estas hojas Chinchilla confiesa el contacto con su profesor Morejón en 1828 (*Empecé á tratar al señor Morejon en el mes de Junio de 1828, á consecuencia de la oposicion que hice en el “Colejio” de San Cárlos al premio de los alumnos médico-cirujanos*) y cómo éste, sorprendido por su dominio del latín, le invitó a su casa donde se inició como amanuense prometiéndole incluso alguna regalia que no llegó, si bien la relación se vería obstaculizada por Avilés, desistiendo de acudir definitivamente.

La edición de la obra de Antonio Hernández Morejón (1773-1836), *Historia bibliográfica de la medicina española* fue póstuma, apareciendo seis años después de su muerte, en 1842, el primer volumen, como los demás incluido en la *Biblioteca “escojida” de Medicina y “Cirujía”*, tirada en Madrid, que dirigían en ese momento

G. Usera, M. Nieto y Serrano, S. Escolar y Morales, F. Méndez Álvaro, F. Alonso, y A. Codorniu.

Particularmente nos caben algunas dudas con poca esperanza de hallar respuestas concluyentes. Respecto a la vocación historiográfica de Chinchilla, ¿de no haberse producido este encuentro con Hernández Morejón, se hubiera inclinado tan activamente al cultivo de la historia de la medicina? En segundo lugar, una vez iniciada esta relación, ¿su investigación debía seguir otro camino diferente al historiográfico, vedando este coto para el que fuera su profesor? Al parecer no, pues, si hemos de hacer caso a lo que Chinchilla comenta, cuando se inicia con Morejón éste había escrito tan sólo *ciento veinte ó ciento treinta* biografías de médicos españoles, y en lo sucesivo no pocas serían de su autoría: *Desde las once y media hasta las dos, que me iba a comer a mi casa, me ocupaba en escribir biografías ó cualquiera otra cosa que me mandaba*. La obra de Morejón, pues, no parecía definitiva cuando su discípulo accede a colaborar con él según testimonio propio en el que refleja las razones que le movieron de una vez a continuar el trabajo: *1ª, conocer que le quedaba muchísima madeja por hilar, aunque me había dicho muchas veces, tener concluida la historia de la medicina española, y solo le faltaba dar la última mano. 2ª haberme convencido, que ella era digna, de que un hombre se dedicara exclusivamente a su estudio. 3ª Estar viendo que el señor Morejón no podía hacerlo por sí, atendiendo á su cortedad de vista y á sus ocupaciones; que se tenía que valer de otro, quien, si no se tomaba mucho interés en ello, siempre lo haría a medias. Esta fue la causa de dedicarme yo con tanta intensidad á escribir por mi mismo la historia*. En estas circunstancias, ocupado con la docencia, la atención a sus enfermos, corto de vista además, ¿habría completado su trabajo? Si hemos de creer el testimonio de Chinchilla, en el resto de las biografías de la obra de Morejón cuentan muchas horas suyas, con el apoyo de una propia *biblioteca de mas de mil y doscientos volúmenes de medicina, selectos... entre ellos... mas de seiscientas obras de médicos españoles... una coleccion de todas las mejores que se han publicado en Europa hasta 1837 sobre la historia general de la medicina* (8).

Ítem más, ¿estaba seguro de la publicación de la obra del vallisoletano? No obstante al término de sus días no era sino un manuscrito desordenado viéndose su yerno, Avilés, en la necesidad de llamar a Chinchilla para que pusiera orden y continuidad. Estamos de acuerdo con Salcedo en que *puede atribuirse á los Anales del Dr. Chinchilla el mérito de haber sido causa ocasional de la publicación de los escritos del Dr. Hernández Morejón* (1).

Es su apartado historiográfico, el que consideramos prioritario y honramos en el 150 aniversario de su fallecimiento, el más relevante de su legado. Respaldo por una importante biblioteca, Chinchilla se instruyó al menos para compendiar lo que a su juicio había de ser la formación de una historia de la medicina española que se echaba en falta no ya en nuestro país sino por parte de los grandes médicos europeos contemporáneos, desconocedores de los logros de los protagonistas de la medicina española de todos los tiempos. Su propósito, como el de Villalba y Morejón, era el de ofrecer un completo catálogo de médicos, la inmen-

sa mayoría conocidos por su autoría científica, de desigualdad valor. Incurrió no pocas veces en la exaltación de los mismos, al uso de la corriente romántica de la época, identificándose con orgullo con su país, dicho de un grueso trazo, con la historia de su país antes que con la propia historia.

Anastasio Chinchilla, por último, ha sido merecedor de las siguientes valoraciones: Luis Comenge califica a Morejón de “inmortal” y a Chinchilla de “diligente” después de cotejar sus obras, cortadas por un mismo patrón y con análogos defectos y preocupaciones, si bien Morejón es más reposado y sereno, más filósofo, con un sello de la madurez y el dominio de la materia, al tiempo que considera inaceptable considerar la voluminosa obra de Chinchilla producto de furtivas copias; para López Piñero su obra está escrita con la intención, típicamente romántica, de reivindicar la importancia de nuestra tradición médica nacional. Bujosa está de acuerdo –y repite para Hernández Morejón idéntica tasación– y remacha que *Esta característica fue el denominador común de toda la producción de Chinchilla*. Para Aguirre Marco sigue siendo la obra de Chinchilla, así como las de Morejón y Villalba, de obligada consulta para cualquier historiador que aborde el estudio de la medicina española. Por nuestra parte, estamos de acuerdo en esta última valoración, al menos como punto de partida de cualquier investigación bio-bibliográfica sobre la medicina española hasta los confines de su acotación, añadiendo que debe advertirse de los límites de la propia historiografía, teniéndola por lo que es, un valioso repertorio, como los de Villalba y Morejón –a buen seguro vigilados los previos por los posteriores– de la primera mitad del siglo XIX, cuando se consolidaba una seria historiografía médica española.

CONCLUSIONES

1.- 150 años después del fallecimiento del historiador de la medicina Anastasio Chinchilla, que en absoluto ejerció esta tarea en exclusividad, su obra sigue siendo de obligada consulta como primera aproximación a los estudios histórico médicos de la medicina española.

2.- En lo que se refiere a la indagación biográfica y bibliográfica de la Medicina española, Anastasio Chinchilla, junto con Joaquín Villalba y Antonio Hernández Morejón se constituyen en la primera promoción solvente, de producción suficientemente amplia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salcedo y Ginestal E. El Dr. Chinchilla. Estudio biográfico, bibliográfico y crítico. Tip. Ángel B. Velasco. Madrid 1904.
2. Fresquet Febrer JL. Una aproximación a la biografía de Anastasio Chinchilla y Piqueras (1801-1865). En Cuadernos valencianos de la historia de la Medicina y de la Ciencia. Aguirre Marco CP, Fresquet Febrer JL, López Terrada ML. Valencia 2008, pp 49-119.
3. Archivo de la Real Academia Nacional de la Medicina Española (ARANME). Leg. 40, doc. 2161.

4. Matilla Gómez V. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina (Narrativa testimonial). Real Academia Nacional de Medicina. Madrid; 1984, pp 85-86.
5. Chinchilla y Piqueras A. Memoria histórica-filosófica sobre las ventajas de la reunión de la medicina y “cirujía”, en un solo individuo especialmente en el ejército. Salvador Albert. Madrid 1839.
6. Chinchilla y Piqueras A. Refutación de las reflexiones llamadas histórico-filosóficas sobre la región de la Medicina y la “cirujía”. Fuentenebro. Madrid 1939.
7. Chinchilla y Piqueras A. Reflexiones sobre el plan de estudios médicos del 10 de Octubre de 1843. José Mateu Cervera. Valencia 1843.
8. Chinchilla y Piqueras A. Anales históricos de la Medicina en general y biográfico-bibliográfico de la española en particular. Vol. I. Valencia. López y Compañía. Valencia 1844. Vol II. José Mateu Cervera. Valencia 1843. Vol III y IV. José Mateu Cervera. Valencia. 1845, 1846.

Si desea citar nuestro artículo:

Sanz-Serrulla FJ. Anastasio Chinchilla, Historiador de la Medicina, en el 150 aniversario de su muerte. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):8–12.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev01>

REVISIÓN

PREVENCIÓN DE RADIODERMITIS

RADIODERMITIS PREVENTION

Ana C. Fernández-Tresguerres Centeno

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Sanitas La Moraleja

Palabras clave:Prevenición;
Radiodermatitis;
Melatonina;
Tratamiento Tópico.**Keywords:**Prevention;
Radiodermatitis;
Melatonin;
Topical treatment.**Resumen**

Cuando la piel se expone a radiaciones ionizantes (RI) sufre alteraciones biológicas y moleculares que producen la radiodermatitis. Muchas de estas alteraciones son debidas al estrés oxidativo. La melatonina tiene una potente función antioxidante. Por ello, pensamos en prevenir la radiodermatitis disminuyendo la inducción de estrés oxidativo producidos por las RI mediante un tratamiento tópico con melatonina 0,5 % sobre la piel. En ningún paciente aparecieron síntomas en la zona tratada por lo que este tratamiento previene efectivamente la radiodermatitis y sería un posible tratamiento en pacientes que vayan a ser sometidos a RT.

Abstract

When the skin is exposed to ionizing radiation (IR) it undergoes biological and molecular alterations that end up in radiodermatitis. Many of these alterations are due to the IR that induced increases in oxidative stress. Melatonin is a compound that is a powerful antioxidant. Thus we thought to prevent radiodermatitis reducing oxidative stress induced by IR using a 0,5 % melatonin cream on the exposed skin. Neither patient showed symptoms in the treated area, so, we conclude that this treatment prevent the appearance of radiodermatitis and could be a useful treatment for those patients that need to undergo RT.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es uno de los principales tratamientos utilizados en oncología para destruir las células tumorales. Es un tratamiento local, con el que únicamente se irradia la zona con células neoplásicas. La radioterapia se puede utilizar como tratamiento principal o como una terapia adyuvante junto con otro tipo de tratamientos como cirugía, quimioterapia, etc.

La piel es la primera barrera que defiende al organismo del exterior y además es un tejido en rápido crecimiento por lo que aunque en este tipo de tratamiento la piel no es el objetivo primario, acaba siendo blanco de dicha terapia ya que las radiaciones ionizantes tienen necesariamente que atravesarla para llegar a la zona tumoral (1).

La radioterapia puede provocar reacciones adversas en la piel durante o después del tratamiento. Se considera radiodermatitis al conjunto de lesiones cutáneas que aparecen tras la exposición de la piel a radiaciones ionizantes, bien con fines terapéuticos o de forma accidental

En la actualidad los dermatólogos se enfrentan con más frecuencia a los efectos colaterales de la radioterapia ya que cada vez existen más pacientes que son sometidos a esta modalidad terapéutica (2)

Podemos clasificar la radiodermatitis de acuerdo al tiempo de presentación, en aguda o crónica, y a la severidad o grado de afectación, propuesta esta última por el Instituto de Cancerología de EEUU (3,4).

La *radiodermatitis aguda* aparece durante el tratamiento de radioterapia o poco después de finalizar el tratamiento en un periodo de 90 días. Clínicamente se presenta como un eritema inicial que se desvanece horas después y reaparece de 10 a 14 días posteriores. Puede haber también edema, vesículas, descamación, erosión o hasta úlceras que tardan en cicatrizar y suelen dejar importantes secuelas. Además los pacientes presentan dolor en grado variable y prurito. Cuando sólo cursa con eritema, edema y alguna vesícula, a las pocas semanas la piel se regenera y suele volver a su aspecto original o levemente pigmentada.

La *radiodermatitis crónica* aparece a partir de los 6 meses de finalizar la radioterapia, incluso años después. Pueden aparecer cambios crónicos en la piel como alteraciones en la pigmentación ya sea hipopigmentación o hiperpigmentación, poiquilodermia, piel de naranja, teleangiectasias y cambios en la textura de la piel con pérdida de anejos cutáneos.

La clasificación según el grado de afectación es: GRADO 0, sin lesiones; GRADO I, eritema asociado o no a prurito; GRADO II, dermatitis seca con prurito más intenso. Eritema moderado, placas con descamación, edema, hiperpigmentación. El daño está confinado a epi-

Autor para la correspondenciaAna C. Fernández-Tresguerres Centeno
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

dermis y dermis; GRADO III, dermatitis húmeda, la piel ha perdido su integridad y está húmeda. Descamación confluyente mayor a 1,5 cm de diámetro y el daño no está confinado a las capas de la piel. Es más frecuente en las áreas con pliegues como la mama o el cuello. Suele ser dolorosa y más vulnerable a las infecciones. GRADO IV, necrosis cutánea o úlceras. Lesión grave que afortunadamente no es frecuente y su evolución suele ser tórpida.

En la mayoría de los pacientes los efectos de la radioterapia en piel son mínimos y transitorios, pero en un 20-25% de los pacientes presentan reacciones severas (1). La incidencia de efectos secundarios severos depende de múltiples factores que pueden predisponer a la radiodermatitis como: dosis total de radiación, dosis por sesión, área del cuerpo expuesta, factores genéticos, factores físicos de paciente (obesidad, fumadores, daño actínico, desnutrición), VIH, enfermedades de tejido conectivo, medicamentos... (3)

Es bien conocido que la respuesta biológica a las radiaciones comienza con la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS). Este exceso de radicales libres liberados por radiaciones ionizantes produce daños y cambios estructurales en la célula que muchas veces son irreversibles (5, 6), y que conllevan, en la piel, a la radiodermatitis.

La melatonina es una hormona de naturaleza indólica secretada básicamente por la glándula pineal, aunque también está presente en otros tejidos, donde ejerce probablemente un efecto local o paracrino. La melatonina está íntimamente implicada en la regulación de los ritmos biológicos circadianos ya que se secreta en un 90% durante la oscuridad. Además de su papel hormonal, la melatonina ha demostrado ser un importante antioxidante, protegiendo a células tejidos y órganos del daño oxidativo producido por los radicales libres. Esta función es importante pues dada su naturaleza lipofílica e hidrofílica y su pequeño tamaño, atraviesa todas las membranas celulares con facilidad, llegando hasta el "último rincón" del organismo, la mitocondria (7).

En la piel se ha descubierto un sistema antioxidante melatoninérgico (MAS) altamente diferenciado que regula la homeostasis cutánea y tiene potencialmente la capacidad de prevenir el daño solar producido por las radiaciones ultravioletas (UV) así como el envejecimiento cutáneo y el cáncer cutáneo (8,9,10). Sus propiedades antitumorales se han comprobado en diferentes modelos tumorales, que incluyen el melanoma y tumores de origen epitelial (11,12). También se ha visto la influencia de la melatonina en el crecimiento del pelo (13, 14) y en algunos estudios se ha visto que puede jugar un papel en la etiología del eccema atópico (15) y la psoriasis (16).

Las radiaciones ultravioleta son otro tipo de radiaciones ionizantes y en la patogénesis del daño producida por las mismas también interviene la génesis de los radicales oxígeno de forma dosis dependiente (17). Existen estudios clínicos que demuestran que la aplicación tópica de melatonina tiene un efecto supresivo del eritema inducido por radiaciones ultravioletas en humano (18) y que este efecto depende del momento de aplicación (19). Se obtiene el máximo efecto con la máxima dosis, es decir, con melatonina tópica en gel al 0,5% (18).

Nuestro grupo ha demostrado además, que el tratamiento crónico con melatonina en ratas winstar viejas es capaz de mejorar los parámetros histológicos alterados por la edad, aumentando el espesor dérmico, mejorando la estructura dérmica haciéndola más compacta, disminuyendo el grosor del tejido celular subcutáneo y aumentando la celularidad dérmica. En cultivos de queratinocitos "in vitro" también demostramos que es capaz de disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas, la apoptosis celular y la inflamación, daños todos ellos producidos por el estrés oxidativo que ocurre con el envejecimiento (20).

Basándonos en las propiedades antioxidantes de la melatonina y en su capacidad supresiva del eritema solar; pensamos que el tratamiento tópico con melatonina debería ser capaz de neutralizar los mecanismos de acción que ponen en marcha los radicales libres de oxígeno producidos en la piel expuesta a radiaciones ionizantes y prevenir de esa manera la radiodermatitis.

PACIENTES Y MÉTODOS

A lo largo de los últimos 5 años hemos tratado un total de 25 pacientes que iban a ser sometidos a RT por su patología oncológica. La mayoría son mujeres con Ca de mama, pero también hay un paciente con Ca de pulmón y otra con un linfoma. Estos pacientes fueron sometidos a tratamiento con una crema convencional para el cuidado de la piel sometida a radioterapia a la que se añadió un 0,5 % de melatonina. La crema se aplica 2h antes de la radioterapia y 30 min después del tratamiento en toda la zona tratada.

Realizamos controles de la zona que va a ser radiada antes del tratamiento con RT, a la mitad del tratamiento y un mes después de finalizar este. En cada una de las visitas médicas realizamos iconografía y valoramos en cada paciente la aparición clínica de radiodermatitis: eritema, edema, hiperpigmentación, xerosis, induración, dolor, prurito.

RESULTADOS

Casi todos los pacientes realizaron entre 14-20 sesiones de RT, excepto el que tenía Ca pulmón, que realizó 26 sesiones.

Los pacientes tratados con melatonina tópica durante su tratamiento de radioterapia no presentaron signos clínicos de radiodermatitis en ninguna de las visitas. No hubo eritema, edema, xerosis, prurito... Todos referían encontrarse bien y sin molestias. (Figura 1)

Llevamos 5 años aplicando la melatonina tópica en pacientes que van a ser sometidos a RT, pero sólo hemos protocolizado este tratamiento desde que nos ha sido posible formular la melatonina tópica en farmacia de forma accesible a los pacientes, hace dos años y medio. Los pacientes tratados previamente no presentan, años después del tratamiento, ningún signo clínico de radiodermatitis.

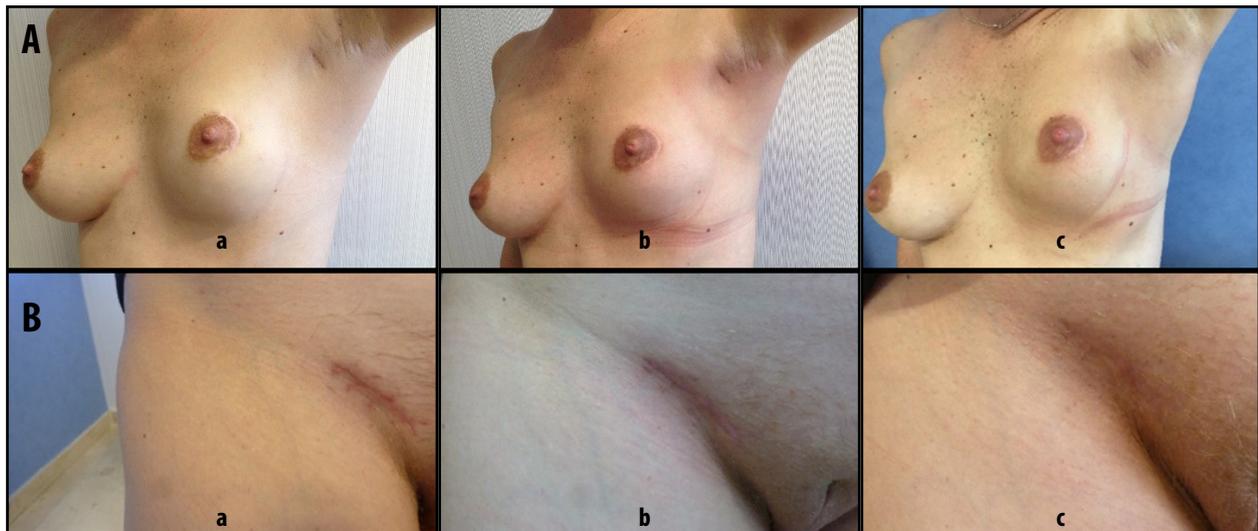


Figura 1. Pacientes tratadas con melatonina tópica en crema al 0,5% durante la RT.

A. **Ca mama:** a. Antes de empezar el tratamiento; b. 15 sesiones de RT; 1 mes después de finalizar el tratamiento con RT (30 sesiones).

B. **Linfoma:** a. Antes de empezar el tratamiento; b. 8 sesiones de RT; c. 1 mes después de finalizar el tratamiento con RT (14 sesiones).

En ninguno de los pacientes tratados hasta la fecha y que aplicaron el tratamiento correctamente, aparecieron síntomas en la zona tratada, excepto una paciente que presentó eritema 5 días después de la última sesión. Este eritema desapareció a los pocos días manteniendo el tratamiento tópico con melatonina y dos meses después la piel estaba normal, sin signos clínicos de radiodermatitis y con buena elasticidad. Otra paciente presentó eritema y alguna vesícula en la zona tratada también 5 días después de terminar el tratamiento, pero ella empezó a usar la melatonina tópica cuando ya llevaba 8 sesiones de RT. Siguió aplicándose la crema con melatonina y los síntomas desaparecieron a los pocos días, de forma que un mes después del tratamiento ya estaba bien. A pesar de haber tenido algunas lesiones debido a la radioterapia, la piel, un mes después de finalizar el tratamiento, se encontraba hidratada y elástica con alguna hipopigmentación donde tuvo las vesículas y levemente pigmentado alrededor. Dos meses después las alteraciones de la pigmentación también habían desaparecido.

Un mes después de finalizar la RT, todos los pacientes que realizaron correctamente el tratamiento con melatonina tópica, tenían la piel normal, elástica y asintomática, sin eritema ni hiperpigmentación (Figura 1 y figura 2).

A día de hoy, no se ha observado ningún tipo de efecto secundario.

Todos los pacientes refieren estar satisfechos con el tratamiento y no recuerdan la radioterapia como un tratamiento traumático.

DISCUSIÓN

La respuesta biológica de la piel expuesta a las radiaciones ionizantes (RI) comienza con la generación de

las especies reactivas del oxígeno (ROS). El desbalance entre la producción y la eliminación de ROS a nivel intracelular a favor de una mayor producción de ROS, se denomina estrés oxidativo, donde el incremento de radicales libres excede la capacidad de mecanismos antioxidantes (21). Este exceso de radicales libres liberados por RI, oxida cualquier macromolécula a su alcance como ADN, lípidos y proteínas (22), produciendo daños y cambios estructurales en la célula que muchas veces son irreversibles (5, 6). También se produce un aumento de apoptosis, inflamación y alteraciones en la función mitocondrial, que aumentan a su vez la formación de radicales libres. Se ha demostrado que las RI afectan también la capacidad proliferativa de las células madre epidérmicas, las cuales juegan un papel importante en la regeneración de la epidermis (23). Todo ello dispara rápidamente una serie de fenómenos genéticos y moleculares desencadenando daños clínicos e histológicos (24) que, en la piel, que conducen a la aparición de una radiodermatitis.

Una de las funciones de la melatonina es la de ser un importante antioxidante y esta función la ejerce tanto de manera directa como indirecta. Debido a su fórmula química la melatonina puede interactuar directamente y de manera eficiente con los radicales libres de oxígeno, de nitrógeno e incluso de NO (25, 26). Los mecanismos de acción antioxidante de la melatonina implican una cascada libre de radicales, mediante la que se forman metabolitos de la degradación de la melatonina como el N¹-acetil-5-metoxikinuramina (AMK) o el N¹-actil-N²-formil-5-metoxikinuramina (AFMK), principales fotoproductos y a su vez, potentes antioxidantes (8, 27). Al contrario de lo que ocurre con otros antioxidantes, como la Vit C o la Vit E, la melatonina no induce reacciones prooxidativas en caso de exceso, ya que sus metabolitos a su vez son antioxidantes (28).

La melatonina también ejerce su función antioxidante de manera indirecta, estimulando los enzimas endógenos antioxidantes (9), incluyendo a la superóxido

dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión reductasa (GRd), la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa e inhibiendo la actividad de la Oxido Nitrico sintasa (NOS).

La melatonina es un compuesto altamente lipofílico por lo que penetra fácilmente a través de las membranas celulares, de forma que le permite proteger eficazmente las estructuras intracelulares como enzimas, proteínas, lípidos, mitocondria y núcleo del daño ocasionado por el estrés oxidativo (29,30)

Existen estudios clínicos que demuestran que la aplicación tópica de melatonina tiene un efecto supresivo del eritema inducido por radiaciones ultravioletas en humanos (18) y que este efecto depende del momento de aplicación (19). En estos estudios se utilizaron preparaciones tópicas de melatonina al 0,5% y otras de 0,1% y 0,05%. El máximo efecto lo ejerció la máxima dosis, pero sólo si se aplica antes de la administración de la UVB (18). La administración oral de 1 gr de melatonina no es capaz de suprimir el eritema, pero sí ocurre con la administración tópica (31). Estos efectos protectores de la melatonina contra el daño producido por radiaciones UV tiene un fuerte soporte experimental en estudios *in vitro* (28,29,32-35). En estos trabajos se ha visto como la viabilidad celular de los fibroblastos irradiados con UV aumenta con la melatonina "by counteracting the formation of polyamine levels" (32) y acumulando malondialdido mientras disminuye la células apoptóticas (33). También protege del daño UV a los leucocitos, incrementando la supervivencia celular de los mismos cuando se aplica la melatonina antes de la radiación UV (29); y protege a los queratinocitos de la apoptosis celular secundaria a la radiación UV (34).

Los efectos radioprotectores de la melatonina también podrían incluir al daño cutáneo producido por otras radiaciones ionizantes como las de la radioterapia. Las radiaciones ultravioleta son otro tipo de radiaciones ionizantes y en la patogénesis del daño producida por las mismas también interviene la génesis de los radicales libres de forma dosis dependiente (17), al igual que ocurre con la radioterapia. Según Hussein MR et al, el pretratamiento con melatonina protege de los cambios degenerativos celulares cutáneos producidos por rayos X en ratas albinas (36). Otros estudios también han demostrado que la administración de melatonina puede revertir el daño oxidativo en otros tejidos y órganos demostrado con técnicas bioquímicas e histopatológicas. Así, se ha visto que la melatonina puede ser de utilidad como suplemento oral para limitar el daño in pacientes sometidos a radioterapia (37,38). Los mecanismos de acción pueden incluir la inhibición de la peroxidación lipídica que se demuestra en fibroblastos humanos (39) y sus propiedades antioxidantes directas e indirectas estimulando las enzimas antioxidantes en fibroblastos humanos (40).

Otro modelo en el que el estrés oxidativo juega un papel importante es el envejecimiento, fenómeno multisistémico que afecta a diversos órganos y tejidos, incluida la piel, generando en dichos órganos cambios estructurales y funcionales que limitan en muchas ocasiones su capacidad para mantener su fun-

ción. Los mayores marcadores de daño oxidativo en los diferentes órganos son los lipoperóxidos, la oxidación de proteínas, alteraciones del DNA y DNAm y el aumento de la apoptosis. En el envejecimiento cutáneo, nuestro grupo demostró cambios en los parámetros referentes al estrés oxidativo y apoptosis celular estudiados en cultivo de queratinocitos *in vitro* de ratas albinas winstar. Así, la administración de melatonina determina una disminución del contenido celular de lipoperóxidos (LPO), junto con una disminución del contenido celular de nucleosomas, caspas 3, caspasa 8 y un aumento de Bcl2 intracelular. Es decir, el tratamiento oral con melatonina disminuye los parámetros de estrés oxidativo y apoptosis alterados con el envejecimiento (20). Además demostramos que la melatonina era capaz de revertir algunos efectos histológicos del envejecimiento tras el tratamiento crónico con melatonina, observando un aumento significativo del espesor de la epidermis respecto a las ratas no tratadas, así como una disminución del grosor de la hipodermis. El grosor de la dermis no se modifica, pero sí su apariencia, ya que se hace más estructurada y compacta (20)

La melatonina también ha demostrado tener propiedades tumorostáticas en diferentes modelos tumorales como el melanoma y tumores de origen epitelial (11,12). Basándose en las propiedades antirradical libre, y por ende, antimutagénica, se ha probado su papel coadyuvante en el melanoma maligno metastatizante con dosis de 5mg/m²/día hasta 700 mg/m²/día en 40 pacientes. A las 5 semanas se vio en 6 pacientes una remisión parcial y en otros 6 bloqueó la metastatización (enfermedad estable). La toxicidad fue baja y se encontró una relación dosis respuesta (12). En otros estudios se combinó con interleukina-2 (IL-2) porque la melatonina realza la estimulación modulada de la IL-2 en el sistema inmunitario contra la progresión tumoral. Esto se probó en 14 pacientes con melanoma metastático intratable usando melatonina como complemento de IL-2 más naltrexon; la terapia incrementó significativamente el número de linfocitos Th1 y suprimió los Th2, representando el criterio pronostico más favorable en la inmunoterapia anticancer mediada por IL-2 (41,42)

A dosis fisiológicas la melatonina es citostática e inhibe la proliferación de células cancerígenas *in vitro* a través de efectos específicos en el ciclo celular. En concentraciones farmacológicas, la melatonina demuestra actividad citotóxica en células tumorales. En ambas concentraciones, fisiológicas y farmacológicas, la melatonina actúa como agente diferenciador en algunas células tumorales y disminuye su estatus invasivo y metastático mediante alteraciones en adhesiones moleculares y manteniendo una brecha en la comunicación de la unión intercelular (22). En otros tipos de células cancerígenas, la melatonina, sola o en combinación con otros agentes, induce la apoptosis celular (43). La melatonina reduce el crecimiento tumoral en modelos experimentales *in vivo* (44) y la proliferación y las propiedades invasivas de las células tumorales en cultivos (45).

Aunque como hemos visto existen diferentes estudios que demuestran el papel radioprotector de la melatonina debido a sus propiedades antioxidantes (18,19,21,22,36-40) no existe hasta la fecha nada pu-

blicado como posible tratamiento preventivo de la radiodermatitis. Debido a las propiedades antioxidantes de la melatonina el tratamiento tópico con este compuesto es capaz de disminuir significativamente los mecanismos moleculares de inducción de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis producidos en la piel expuesta a radiaciones ionizantes y prevenir de esta manera la radiodermatitis. El mecanismo de acción podría ser el mismo por el que es capaz de suprimir el eritema inducido por otro tipo de radiaciones ionizantes como las ultravioletas y por el que es capaz de proteger otros órganos de los rayos-X (11-19 28,29,31-39). Sin embargo, son necesarios más estudios para demostrarlo.

Para el uso dermatológico es mejor usarla tópica que oral, ya que en la administración oral aparece en menores niveles en sangre debido a la degradación que sufre en el primer paso hepático, limitando el acceso a la piel (46,47). La aplicación tópica resuelve este problema. Además, la melatonina puede penetrar en el estrato córneo y construir ahí un depósito debido a su estructura química altamente lipofílica (48). Por lo tanto, la producción endógena intracutánea de melatonina junto con la exógena aplicada tópicamente, proporcionará el mayor sistema de defensa contra las radiaciones UV (8) y podría ayudar en otras patologías que produzcan estrés oxidativo (ej. inflamaciones cutáneas crónicas como la dermatitis atópica) (49). Según nuestra experiencia clínica podemos decir que también protege de las radiaciones ionizantes de la radioterapia, previniendo así la radiodermatitis y que efecto se limita solamente a la protección sobre la piel sin interferir en las acciones terapéuticas profundas de la radioterapia.

La total ausencia de efectos secundarios y que se trata de un compuesto barato hacen, además, muy fácil y accesible su uso.

CONCLUSIONES

Según nuestra experiencia clínica el tratamiento tópico con melatonina al 0,5% previene la aparición de radiodermatitis y sería un tratamiento a tener en cuenta en pacientes que vayan a ser sometidas a RT.

A pesar de que la melatonina es un fármaco autorizado por vía oral tanto por la agencia europea, como por la agencia española del medicamento, se trata de un compuesto bastante desconocido sobre todo en aplicación tópica. Sin embargo su gran efectividad y la ausencia de efectos secundarios, así como su facilidad de uso, deberían llevar a que cada vez más profesionales empiecen a utilizarlo, tanto dermatólogos como oncólogos y radioterapeutas. Los resultados son realmente buenos, de forma que un tratamiento como la RT que puede llegar a ser traumático y doloroso en el contexto de una enfermedad ya de por sí dura, podemos convertirlo en algo muchísimo más llevadero. Además, como las propiedades de la piel se conservan bien a pesar de la RT, los tratamientos reconstructivos posteriores se facilitan muchísimo.

Son necesarios sin embargo, estudios histológicos, moleculares y con más pacientes para apoyar estas conclusiones de manera definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone H, Coleman N, Anscher M, McBride W. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanism. *Lancet Oncol.* 2003; 4:529-536
2. FitzGerald, Bishop M, Tillman G et al. Radiation therapy toxicity to the skin. *Dermatol Clin* 2008;26: 161-172
3. Hymes S, Strom E, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:28-46
4. Garza Salazar DP, Ocampo-Candiani J. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(3):127-133
5. Cadet J, Douki T. Oxidatively Generated Damage to DNA by UVA Radiation in cells and Human Skin. *J Inve Derm.* 2011; 131:1005-1007
6. Ferramola de Sancovich AM, Sancovich HA. Internaciones de las radiaciones electromagnéticas y especies reactivas de oxígeno sobre la piel. *Rev argent. Dermatol.* 2008; 87(2):113-120
7. Cardinali D, Brusco L, Cutrera R. Ritmos biológicos. 2000. in Tresguerres JAF, Aguilar Benitez de Lugo E, Devesa Mújica J and Moreno Esteban B (eds), *Tratado de endocrinología básica clínica*: Madrid, Editorial Síntesis, p 163-89
8. Fisher TW, Sweatman TW, Semak I, Sayre RM, Wortsman J, Slominski A. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free system. *FASEB J* 2006; 20:1564-1556
9. Fisher TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 2008; 17:713-730
10. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under de sun. *FASEB J* 2005; 19:176-194
11. Slominski A, Pisarchik, A, Semak I et al. Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J* 2002; 16(8):896-898
12. González R, Sanchez A, Ferguson JA et al. Melatonin Therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res* 1991; 1:237-243
13. Tobias W, Fischer TW, Andrzej, Slominski A, Tobin DJ, Paus R. Melatonin and the hair follicle. Mini Review. *J Pineal Res* 2008;44:1-15.
14. Fischer TW, Trüeb RM, Hänggi G, Innocenti M, Elsner P. Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology.* 2012; 4(4):236-245
15. Rupprecht M, Berg P, Koch HU, Hornstein OP. 24-Hour melatonin concentrations in patients with active atopic eczema and after recovery. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:80-83
16. Mozzanica N, Tadini G, Radaelli A et al. Plasma melatonin levels in psoriasis: *Acta Derm Venereol* 1988; 68:321-326
17. Jurkiewicz BA, GR Buettner. Ultraviolet light-in-

- duced free radical formation in skin: an electron paramagnetic resonance study. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 1-4
18. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response study. *Arch Dermatol Res* 1996;288:522-526
 19. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). Influence of the application time point. *Dermatol*. 1997;197:248-252
 20. Tresguerres AF. Efecto de tratamientos hormonales crónicos sobre el envejecimiento cutáneo. Tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid 2006
 21. López A, Aréchiga CF, Bañuelos R, Barbosa OY, Sánchez SH, Lazarova Z. Impacto del estrés oxidativo sobre las lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2012; 10(1):89-99
 22. Shirazi A, Ghobadi G and Ghazi-Khansari M. A radiobiological Review on Melatonin: a novel radioprotector. *J. Radiat. Res.* 2007; 48:2063-2072
 23. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature* 2007; 445 (7130): 83442
 24. Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. *Br J Radiol* 2007; 80 (1):S23-31
 25. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 20:921-962
 26. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 181-197
 27. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *J Pineal Res* 2007; 42:28-42
 28. Fischer TW, Scholz G, Knöll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocytes more than Vit C and trelox. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15:367-373
 29. Fischer TW, Scholz G, Knöll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species induced by UV irradiation in leukocytes. *J Pineal Res* 2004; 37: 107-112
 30. Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993; 15:103-116
 31. Lee BJ, Parrott KA, Ayres JW, Sack RL. Preliminary evaluation of transdermal delivery of melatonin in human subjects. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1994; 85:337-346
 32. Lee KS, Lee WS, Suh SI et al. Melatonin reduces UVB induced cell damages and polyamine levels in human skin fibroblasts in cultura. *Exp Mol Med* 2003; 35:263-268
 33. Ryoo YW, Suh SI, Mun KC, Kim BC, Lee KS. The effects of the melatonin on UVB irradiated cultured dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 162-169
 34. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM, Apostolov EO, Basnakian AG, Sweatman TW, et al. Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV-induced apoptosis. *J Pineal Res* 2006; 40:18-26
 35. Fischer TW, Zmijewski MA, Worstman J, Slominski A. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (caspase 9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. *J Pineal Res* 2008; 44:397-407
 36. Hussein MR, Abu-Dief EE, Abd El-Reheem MH, Abd-Elrahman A. Ultrastructural evaluation of the radioprotective effects of melatonin against X-ray-induced skin damage in Albino rats. *Int J Exp Pathol* 2005; 86:45-55
 37. Sener G, Atasoy BM, Ersoy Y, Arbak S, Sengoz M, Yegen BC. Melatonin protects against ionizing radiation-induced oxidative damage in corpus cavernosum and urinary bladder in rats. *J Pineal Res* 2004;37:241-246
 38. Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun V, Komarova SN, Semenova LA, Galkin AA. Evaluation of skin sensitization potential of melatonin and nimesulide by murine local lymph node assay. *Radiat Biol Radioecol* 2004;44:68-71
 39. Kim BC, Shon BS, Ryoo YW, Kim SP, Lee KS. Melatonin reduces X-ray irradiation-induced oxidative damages in cultured human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2001;26:194-200
 40. Kilanczyk E, Bryszewska M. The effect of melatonin on antioxidant enzymes in human diabetic skin fibroblasts. *Cell Mol Biol Lett* 2003;8:333-336
 41. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, et al. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23:341-344
 42. Lissoni P, Vaghi M, Ardizzoia A, et al. A phase II study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (P.I.M.) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha. *In Vivo* 2002;16:93-96
 43. Blask DE, Sauer LA and Dauchy RT. Melatonin as a Chronobiotic/Anticancer Agent: celular, biochemical, and molecular Mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top in Med Chem.* 2002; 2:113-132
 44. Cos S, Mediavilla MD, Fernández R, González-Lamuno D Sánchez-Barcelo EJD. Melatonin induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells *in vitro*. *J Pineal Res* 2002; 32:90-94
 45. Manda K and Bhatia AL. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice. *Biogerontology* 2003;4:133-139
 46. Fischer TW, Elsner P. The antioxidative potential of melatonin in the skin. *Curr Probl Dermatol* 2001;29:165-174
 47. Fischer TW, Elsner P. Melatonin: a hormone,

- drug or cosmeceutical. In: Elsner P, Maibach H eds. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*, Vol 1. Boca Raton: Taylor&Fancis, 2005:413-419
48. Fischer TW, Greif C, Fluhr JW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Percutaneous penetration of topically applied melatonin in a cream and an alcoholic solution. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:190-194
49. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y et al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci* 2003;72:2509-2516

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Tresguerres AC. Prevención de Radiodermatitis. *ANALES RANM [Internet]*. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):13–19.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev02>

SOBRECARGA DE HIERRO. ¿POR QUÉ TRATAR?

IRON OVERLOAD. WHY TO TREAT?

Ana Villegas Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

Palabras clave:

Sobrecarga de hierro;
Resonancia magnética;
Hígado y corazón;
Quelantes de hierro.

Keywords:

Iron Overload;
Liver and Cardiac;
Magnetic Resonance;
Chelation Therapy.

Resumen

La sobrecarga de hierro se observa en pacientes con anemia crónica en los que para mantener su hemoglobina dentro de límites aceptables requieren el aporte periódico de concentrado de hematíes. La sobrecarga de hierro es una inevitable consecuencia del régimen transfusional. El organismo no tiene un mecanismo fisiológico para excretar el hierro y el único mecanismo posible es mediante el tratamiento quelante que capta el hierro y lo elimina por hígado o riñón.

Cuando la transferrina se satura por encima del 70% se genera NTBI (Non Transferrin Bound Iron) y LPI (Labile Plasma Iron). LPI es una fracción muy tóxica que atraviesa las membranas celulares y causa especies reactivas de oxígeno (ROS) con oxidación de proteínas, peroxidación de membranas lipídicas y oxidación del DNA mitocondrial y nuclear. Los órganos más afectados son hígado (fibrosis y cirrosis hepática), corazón (miocardiopatía) y órganos endocrinos (diabetes, otras lesiones).

Existen 3 quelantes de hierro: deferoxamina (sc/iv), deferiprona y deferasirox (orales). Se comenta su utilización en anemias congénitas (modelo talasemia) y adquiridas (modelo síndromes mielodisplásicos) y su posible utilización pretrasplante en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

Abstract

Iron overload is observed in patients with chronic anemia in which to maintain their hemoglobin within acceptable limits require the periodic supply of packed red blood cells. Iron overload is an inevitable consequence of the transfusion regimen. The organism does not have a physiological mechanism to excrete iron and the only possible mechanism is through the chelating treatment that captures iron and eliminates it by liver or kidney.

When transferrin is saturated above 70%, NTBI (Non Transferrin Bound Iron) and LPI (Labile Plasma Iron) are generated. LPI is a very toxic fraction that crosses the cell membranes and causes reactive oxygen species (ROS) with protein oxidation, peroxidation of lipid membranes and oxidation of mitochondrial and nuclear DNA. The organs most affected are liver (fibrosis and liver cirrhosis), heart (cardiomyopathy) and endocrine organs (diabetes, other injuries).

There are 3 iron chelators: deferoxamine (sc / iv), deferiprone and deferasirox (oral). Its use in congenital anemias (thalassemia model) and acquired anemia (model myelodysplastic syndromes) and its possible pretransplant use in haematopoietic progenitor cell transplants is discussed.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un mineral esencial para los organismos vivos, que lo requieren para su crecimiento y desarrollo.

Interviene activamente en el funcionamiento de varias proteínas involucradas en la producción de energía oxidativa, la respiración mitocondrial, la biosíntesis de ADN o el transporte de oxígeno.

Al ser un metal indispensable en el metabolismo celular, su absorción, transporte, almacenamiento y liberación, tienen que estar críticamente regulados. (1)

La hepcidina es el elemento clave de la homeostasis del hierro (2). Controla la absorción de este a nivel intestinal

y su liberación por parte de los macrófagos. Su disminución condiciona un aumento de la absorción de hierro, con una mayor liberación por parte de los macrófagos y su aumento supone el fenómeno contrario. El gen que codifica la hepcidina es el HAMP (hepcidin antimicrobial peptide) (3), situado en el cromosoma 19. Consta de 3 exones y 2 intrones, y codifica un prepeptido de 24 aminoácidos, que posteriormente se fragmenta en 25 Aa. Puede detectarse tanto en suero como en orina (1, 2, 3).

El hierro plasmático circula unido a la transferrina. Normalmente la capacidad de saturación de transferrina es del 30%. Una saturación de transferrina inferior a 16% indica, en general, anemia ferropénica, mientras que una saturación superior a 50-70% establece el diagnóstico de sobrecarga férrica (4).

Autor para la correspondencia

Ana Villegas Martínez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

El hierro se acumula en los compartimentos de depósito en forma de ferritina y hemosiderina. El hígado es el órgano de depósito fundamental de hierro. La concentración de ferritina sérica, en condiciones normales, es un indicador de los depósitos de hierro. Niveles bajos de ferritina indican depósitos de hierro depleccionados y unos niveles altos, sobrecarga de hierro.

Breve concepto del metabolismo del hierro:

El contenido total de hierro del organismo en individuos sanos es aproximadamente de 2.5-3 g. en mujeres y 3-4 g. en varones, y está distribuido en 2 compartimentos: hierro funcional constituido por la hemoglobina 2g (60-70%), mioglobina-enzimas 0.165 (5.0%) y hierro en depósitos 0.5-1 g (20-30%). Existe además una pequeña cantidad de hierro circulante o de transporte ligado a la transferrina, lo que supone alrededor de 3-4 mg (0.1%). (5)

Absorción de hierro:

El metabolismo de hierro es un circuito cerrado en el que, en condiciones normales, la cantidad de hierro absorbida (1 mg/diario) es igual al que se pierde como consecuencia de la descamación epitelial y la eliminación por el sudor, la orina, las heces o la saliva. La figura primordial de la absorción del hierro y su reciclaje es la hormona hepcidina (3). Juega un papel fundamental en la homeostasis del hierro y en la inflamación (2, 3). Desarrolla su actividad mediante su unión a la ferroportina, que es la proteína exportadora encargada de liberar el hierro (6). La ferroportina está presente en enterocitos, hepatocitos y macrófagos, y es regulada negativamente por la hepcidina. De tal modo que cuando los niveles de hepcidina están aumentados, degrada a la ferroportina y no se produce la liberación de hierro por las células intestinales y los macrófagos (1). Lo contrario sucede cuando los niveles de hepcidina disminuyen, la liberación de hierro por las células intestinales y las células del sistema macrofágico aumenta. (Figura 1)

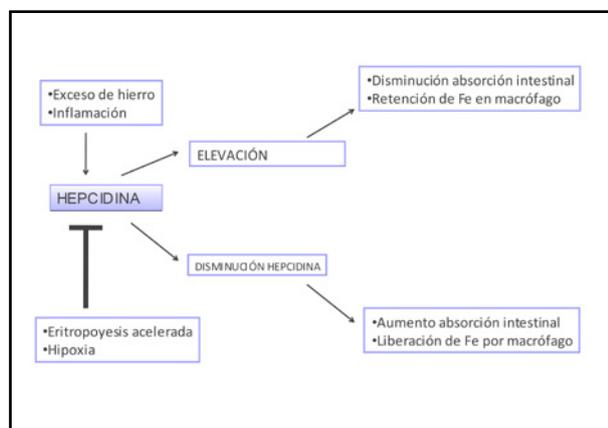


Fig 1. Hecpidina y homeostasis del hierro: Cuando los niveles de hepcidina aumentan disminuye la absorción de hierro por el intestino y hay una menor liberación de hierro por los macrófagos. Lo contrario sucede cuando disminuye la cifra de hepcidina, se produce una mayor absorción de hierro con mayor liberación del mismo.

Transporte de hierro en el plasma:

El hierro desde la célula intestinal no puede circular libremente en el plasma, por ser sumamente tóxico, y es captado por la transferrina, proteína también de síntesis hepática, que es capaz de transportar 2 átomos de hierro. Solamente un 30% de las moléculas de transferrina circulantes se encuentran saturadas de hierro (2). A través de la transferrina el hierro se distribuye hacia las células que presentan receptores para la transferrina.

Depósito de hierro:

El hierro circulante en forma de hemoglobina constituye el 70% del total del hierro corporal. El resto se encuentra en los depósitos, siempre unido a proteínas, por su toxicidad. Los depósitos se localizan en las células del parenquima hepático y en el sistema mononuclear fagocítico de hígado, bazo y médula ósea, en forma de dos compuestos ferritina - una apoferritina, proteína de 24 subunidades, sintetizada en el hígado y la hemosiderina, similar a la anterior pero insoluble en agua. Esta última puede ponerse de manifiesto mediante la tinción con azul de Prusia.

La ferritina circula en el plasma, y sus niveles reflejan el estado de reserva de hierro en el organismo. Se encuentra disminuido en la anemia ferropénica, y aumentado en la sobrecarga férrica (7).

Condiciones que demandan la producción de eritrocitos: como hemorragia aguda, hipoxia y altitud, tratamientos con eritropoyetina (EPO) o enfermedades que cursan con eritropoyesis ineficaz, controlan negativamente la transcripción de hepcidina. De ahí nace la idea de la posible existencia de un "factor regulador eritroide" (8), que controlaría directamente la hepcidina. En el año 2014 el grupo de Ganz y colaboradores (9), descubren en modelo murino la eritroferona (ERFE).

La eritroferona directamente inhibe la expresión de hepcidina en los hepatocitos, es decir, actúa como un regulador negativo de la hepcidina. También está involucrada en la respuesta de la anemia de la inflamación (10). (Figura 2)

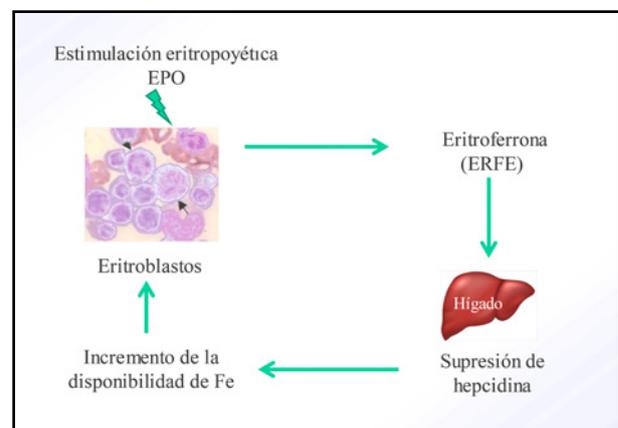


Fig 2. Producción de eritroferona por los eritroblastos de médula ósea: Situaciones como hipoxia o eritropoyetina (EPO) estimulan la síntesis de eritroferona que actúa inhibiendo la síntesis de hepcidina, con mayor absorción de hierro a nivel intestinal y por lo tanto incremento del mismo para la síntesis de hemoglobina.

El descubrimiento de la eritroferrona puede ser un camino futuro que permita el desarrollo de nuevas terapias, tanto en la β talasemia como en otras patologías con sobrecarga de hierro.

Sobrecarga de hierro. Daño celular y orgánico:

Como hemos podido observar en el apartado anterior, el organismo humano dispone de métodos eficaces y complejos para la absorción de hierro por el intestino, su transporte, almacenamiento y liberación. Sin embargo, no cuenta con un método fisiológico capaz de eliminar el exceso de hierro acumulado.

Por ello, en determinadas circunstancias, bien por defectos congénitos del metabolismo del hierro, como en el caso de: a) Hemocromatosis hereditarias, en las que debido a un descenso de la síntesis de hepcidina, hay un aumento de absorción de hierro, que no comentaremos en este trabajo, ó b) En pacientes con anemias crónicas, que precisan un régimen transfusional periódico para mantener su hemoglobina, se va a producir sobrecarga de hierro. Además muchos de estos pacientes anémicos con eritropoyesis ineficaz, tienen descenso de hepcidina, aumento de absorción de hierro y sobrecarga de hierro, incluso antes de comenzar las transfusiones (10).

Cada unidad de concentrado de hematíes contiene unos 200-250 mg. de hierro, con lo cual, al cabo de 4 años, un paciente con talasemia mayor puede llegar a recibir un total de 20-25 g. de hierro (100 CH en los 4 años) (11, 12, 13).

A medida que avanza el número de transfusiones, la transferrina se satura de hierro. Con una saturación superior al 60-70% se detecta en el plasma hierro libre no ligado a transferrina (NTBI, non transferrin bound iron), cuya composición química es muy heterogénea, con una fracción tóxica, "lábil plasma iron", hierro plasmático lábil (LPI), que tiene la particularidad de poder atravesar las membranas celulares, y llegar a células del organismo como miocardiocitos, hepatocitos y células del sistema endocrino. Esta fracción tóxica a través de las reacciones de Fenton o Haber-Weiss, genera radicales hidróxilo con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y el consiguiente daño celular y orgánico (14).

Los mecanismos antioxidantes celulares son incapaces de resolver el exceso oxidativo y se produce daño directo sobre el ADN mitocondrial y nuclear, y sobre las membranas lipídicas y las proteínas (14).

En el ADN los radicales hidroxílicos reaccionan específicamente con la desoxirribosa de las bases nitrogenadas purínicas y pirimidínicas generando locus altamente mutagénicos, sugiriendo la asociación de este estrés oxidativo con la inestabilidad genómica y la adquisición de anomalías cromosómicas, roturas y otras lesiones.

Especialmente vulnerable a estas alteraciones es el ADN mitocondrial, debido a que carece de histonas y a que sus sistemas de reparación del ADN son menos eficaces que los sistemas de reparación del ADN nuclear (15,16).

Se ha demostrado la alta correlación entre NTBI-LPI y el aumento de apoptosis. La apoptosis es un evento patogénico relevante, que se observa comúnmente en los precursores hematopoyéticos de los SMD (17), sobre todo en los SMD de bajo riesgo. La sobrecarga férrica también se ha relacionado con la aterosclerosis, por la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (18).

En definitiva, en la sobrecarga de hierro se produce daño celular y tisular que está en relación directa con el incremento de NTBI, y sobre todo con la fracción LPI, que producen especies reactivas de oxígeno con lesión del ADN nuclear y mitocondrial, y peroxidación de membranas lipídicas que afectan a órganos diana (como corazón, hígado, bazo, páncreas, gonadas y otras glándulas endocrinas) (19, 20,21,22).

El hierro se acumula primero en el sistema reticuloendotelial del bazo, de la médula ósea y de las células de Kupffer hepáticas, y ya finalmente cuando la sobrecarga férrica es importante afecta, además del hígado (fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular), al resto de los órganos señalados.

Métodos de medida de la sobrecarga férrica:

El tratamiento y manejo de la sobrecarga de hierro requiere una evaluación segura, exacta y reproducible, dado que el objetivo del tratamiento quelante no es hacer desaparecer totalmente los depósitos de hierro, sino conseguir unos niveles de hierro que no sean dañinos para el organismo.

Estos métodos son el índice de saturación de la transferrina, la ferritina, la medida de la concentración hepática de hierro, (LIC, Liver Iron Concentration), mediante biopsia hepática o resonancia magnética, la medida de hierro por RM en otros órganos, y la determinación de NTBI o LPI.

El índice de saturación de la transferrina y la ferritina, se emplean como métodos de escrutinio para detectar sobrecarga férrica.

La ferritina es un método sencillo, muy sensible al diagnóstico y que ha supuesto un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con talasemia mayor.

Existe correlación entre la ferritina sérica y los depósitos de hierro hepáticos, de tal modo que mediciones seriadas de ferritina son de gran utilidad en la monitorización de la sobrecarga de hierro, y tiene valor pronóstico relevante. Los valores de ferritina <2500 ng/ml se correlacionan en los pacientes talasémicos con una mayor supervivencia libre de enfermedad cardíaca, mientras que valores de ferritina >2500 ng/ml indican incremento de mortalidad por cardiopatía (22).

Sin embargo, puede presentar cierta variabilidad, dado que es un reactante de fase aguda y puede incrementarse como respuesta a infecciones, inflamación, citolisis hepáticas, hemólisis o enfermedades malignas (23). Por ello, se recomienda también la medida directa del hierro hepático, dado que el hígado es el órgano de almacenamiento del hierro.

No obstante, en la práctica clínica, las mediciones señaladas de ferritina siguen siendo una herramienta clave en la monitorización sistemática de la sobrecarga férrica (23).

La determinación de la concentración hepática de hierro por biopsia hepática (LIC, Liver iron concentrations), está considerado como el mejor método y patrón estandar de valoración de los depósitos de hierro (19).

Los valores normales de LIC son de 1.2 mg. de hierro por gramo de tejido seco. Valores de 3-7 mg. son indicativos de sobrecarga de hierro leve, >7 mg. de sobrecarga moderada, lo que implica tratamiento quelante de hierro y >15 mg. indican sobrecarga grave con posible afectación cardíaca y muerte por cardiopatía, que requiere tratamiento quelante intensivo.

Sin embargo este método no está exento de ciertos riesgos e inconvenientes, dado que es un método invasivo y puede, en determinadas circunstancias, estar contraindicado. Por otra parte, requiere una muestra de biopsia superior a 1 mg. de tejido hepático, y además en pacientes con fibrosis o cirrosis hepática, puede existir una gran heterogeneidad de los depósitos de unas zonas a otras, con un gran coeficiente de variabilidad.

En el momento actual, la determinación de la concentración hepática de hierro mediante resonancia magnética (RM) ha sustituido a la medida de hierro por biopsia hepática, y es el método estandar de medida de la sobrecarga de hierro (24).

Se ha observado una buena correlación ente la determinación del hierro por biopsia hepática y la concentración hepática de hierro por RM (25).

Al ser una técnica incruenta, puede realizarse el estudio seriado programado de la medición de LIC.

Es importante también la medida del hierro cardíaco dado que a pesar de la terapéutica quelante, un porcentaje elevado de pacientes con sobrecarga de hierro transfusional fallecen de miocardiopatía,(26), así como aconsejable medir el hierro en otros órganos, como páncreas o glándula pituitaria (27,28).

La medida de hierro cardíaco mediante T2* (relaxometría con secuencias multi eco de gradiente), es una herramienta rápida eficaz y reproducible para monitorizar los depósitos del corazón (29).

Valores cardíacos de RM superiores 20 ms, se consideran dentro de la normalidad y la quelación dependerá de la sobrecarga hepática de hierro. Valores de 20 a 10 ms, indican depósito moderado de hierro en miocardio ventricular, pero el riesgo de complicaciones es bajo, aunque es en este punto cuando debe comenzarse una quelación rápida, eficaz para eliminar el hierro acumulado. Cuando T2* disminuye por debajo de 20 ms, se produce una progresiva disminución de la fracción de eyección. Los valores de RM por debajo de 10 ms, presentan sobrecarga cardíaca con riesgo inminente de complicaciones, arritmias y riesgo de muerte por miocardiopatía (30). Sin una te-

rapéutica quelante eficaz, un 50% de los pacientes con T2* < 6 ms, tienen riesgo de desarrollar fallo cardíaco en un año (27).

La sobrecarga cardíaca es rara en pacientes que reciben menos de 70 concentrados de hematíes. Sin embargo, en pacientes con 10-20 concentrados ya es necesario evaluar la sobrecarga de hierro hepática.

En resumen, dentro de los métodos de medida de la sobrecarga, se recomienda realizar ferritina, LIC por resonancia magnética y RM del corazón.

La capacidad de medir los niveles de NTBI y LPI puede ser útil para detectar posible daño tóxico precozmente (31), incluso años antes de que se produzca el daño hepático o cardíaco. Sin embargo, estas pruebas todavía no se encuentran estandarizadas para su uso rutinario en la práctica clínica (32).

Tratamiento de la sobrecarga de hierro. Quelación

El organismo humano no cuenta con un método fisiológico para la excreción de hierro. La única manera de eliminar el hierro, en los pacientes anémicos, es mediante el tratamiento quelante, captando el hierro y eliminándolo por heces u orina.

La sobrecarga de hierro afecta negativamente a la supervivencia de los pacientes, tanto con talasemia mayor (22, 31), como en síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo, en los que se ha demostrado que el número de transfusiones y el valor de la ferritina tienen un impacto pronóstico negativo sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a leucemia (33,34), y los pacientes que reciben un tratamiento quelante, mejoran la supervivencia en relación con los que no lo reciben (33,34,35).

También en pacientes que son candidatos a un trasplante alogénico de progenitores hemotopoyéticos, la mortalidad relacionada con el trasplante es mayor cuando existe sobrecarga férrica (36).

Dado que el daño tisular está directamente relacionado con el aumento de hierro no unido a transferrina y a la fracción LPI, el objetivo de un buen tratamiento quelante es eliminar LPI (31) y revertir el efecto tóxico del hierro sobre los órganos diana. Existen varios trabajos que demuestran el beneficio del efecto quelante en los pacientes con sobrecarga de hierro eliminando LPI (31,32).

Los pacientes candidatos al tratamiento quelante son los que presentan anemia congénita o adquirida, transfusión dependiente:

Congénitas: talasemia mayor y hemoglobinopatías, anemias diseritropoyéticas, anemia de Fanconi, determinadas anemias hemolíticas, etc.

Adquiridas: síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, aplasia medular adquirida, mielofibrosis, etc.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

El tratamiento quelante en estos pacientes, se basa en la utilización de agentes quelantes. Tres son los quelantes comercializados cuyas características se exponen en la tabla (tabla I):

la eficacia de la quelación. El problema fundamental es la dificultad de administración y la falta de adherencia del tratamiento, sobre todo en pacientes adolescentes.

	Deferoxamina (DFO)	Deferiprona (DFP)	Deferasirox (DFX)	
			Comprimidos dispersables (DT)	Comprimidos recubiertos (FCT)
Indicación	SF secundaria y primaria en los pacientes que no toleran flebotomía	SF en pacientes con TM cuando el tratamiento con DFO está contraindicado o es inadecuado	SF con TM con altos RT o en TM y otras Anemias menores/ sin RT cuando DFO Está contraindicada	
Administración	s.c./i.v. 8-12 hx5 d/semana	v.o. 3 veces al día	v.o. 1 vez al día	
Posología	30-60 mg/kg/día 5 días/semana	75-100 mg/kg/día Repartidas en 3 dosis	10-40 mg/kg/día Una vez al día	7-28 mg/kg/día Una vez al día
Vida Media	20-30 minutos	3-4 horas	12-16 horas	12-16 horas Concentración plasmática 30% mayor
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	
Excreción	Urinaria/Fecal	Urinaria	Fecal	
Eliminación Constante de LPI	NO	±	SI	
Principales efectos adversos	Oculares, auditivos, retraso del crecimiento, reacciones locales	Gastrointestinales (GI), artralgia, Neutropenia/agranulocitosis	GI, incremento de la creatinina y de las enzimas hepáticas	Menores efectos GI y menor incremento de creatinina y enzimas hepáticas

Tabla 1. Quelantes de hierro. Diferentes preparados quelantes de hierro con sus características especiales.

Talasemia mayor:

La Deferoxamina fue descubierta en 1960, y comenzó a utilizarse en estos pacientes en la década de los 70. En 1978 se demuestra que una infusión subcutánea durante 8-10 horas diarias, durante varios días a la semana, consigue un balance negativo de hierro, detectándose a finales de los 80 el claro impacto de la Deferoxamina sobre la supervivencia de los pacientes talasémicos. Los pacientes bien quelados tienen a los 25 años una supervivencia cercana al 100%, en comparación a los pacientes pobremente quelados cuya supervivencia a los 5 años no supera el 32% (22). Su principal inconveniente es que no se absorbe por vía oral, con lo cual su administración tiene que ser intravenosa o subcutánea.

La administración subcutánea 8-12 horas al día durante 5-7 días a la semana, ha demostrado sobradamente

Por ello, un gran avance en el tratamiento fue el descubrimiento de los quelantes orales de hierro: Deferiprona y Deferasirox.

La Deferiprona ha demostrado eficacia en la sobrecarga de hierro cardíaco en enfermos pobremente quelados, en donde asociada a Deferoxamina puede conseguir un balance negativo de hierro, y revertir la cardopatía.

Por otra parte, el tratamiento combinado Deferiprona/Deferoxamina, puede ser mejor tolerado al disminuir la dosis de Deferoxamina.

Debido a la menor quelación de hierro hepático y a los efectos adversos, como neutropenia y agranulocitosis, su uso es inferior al de Deferasirox.

Varios estudios han demostrado la eficacia de Defe-

rasirox versus Deferoxamina en la quelación de hierro, tanto hepático como cardíaco (30), así como su capacidad de disminuir la fracción LPI desde las primeras semanas de tratamiento. Con la presentación en comprimidos recubiertos, se consigue una disminución de los efectos adversos, con mejor tolerabilidad, adherencia y satisfacción por el tratamiento. Al conseguir una mayor concentración del fármaco, la dosis se reduce un 30% (37).

La asociación de dos quelantes orales (Deferiprona y Deferasirox) no ha sido suficientemente estudiada, aunque se está comenzando a utilizar en pacientes que no consiguen una quelación óptima.

La quelación debe de instaurarse de forma precoz, dado que una vez el exceso de hierro se deposita en los tejidos, es más difícil eliminarlo.

En el momento actual, aunque todos los quelantes son útiles en el tratamiento de la talasemia (38) y otras anemias transfusión dependientes, el tratamiento generalmente utilizado es el Deferasirox.

En la talasemia existen guías internacionales consensuadas con objetivos muy concretos sobre cuándo comenzar la quelación, qué métodos de medida, con qué frecuencia, cómo analizar los efectos adversos.

Síndrome mielodisplásico (SMD):

Más del 80% de los pacientes con SMD, desarrollan anemia a lo largo de su vida (34).

La anemia es el síntoma más característico de los SMD. A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, en muchos pacientes el tratamiento se basa en las transfusiones de hematíes. La dependencia transfusional ha sido identificada como un factor pronóstico adverso en varios trabajos, con una supervivencia menor en relación con los no transfundidos (34,39).

El tratamiento transfusional crónico en pacientes con SMD de bajo riesgo, causa una sobrecarga de hierro que está en relación con el número de concentrados de hematíes transfundidos, y con la eritropoyesis ineficaz típica de los SMD de bajo riesgo (12,40). Además de presentar una supervivencia menor, tienen un mayor riesgo de evolucionar a leucemia aguda, dado que el hierro es un elemento clave en la proliferación de las células malignas (39).

Basado en los estudios realizados en la talasemia mayor, se han extrapolado estos resultados y pensado que el tratamiento quelante podría mejorar la sobrecarga férrica en los pacientes con SMD, así como la supervivencia y el riesgo de evolucionar hacia leucemia aguda mieloblástica (34,39). Son numerosos los trabajos, la mayoría de ellos retrospectivos, alguno prospectivo, que confirman que los pacientes en tratamiento quelante, con SMD de bajo riesgo o intermedio 1, tuvieron una supervivencia global claramente más satisfactoria, incluso con menor morbilidad cardíaca asociada y menor evolución a leucemia aguda (33, 35,40,41).

En el estudio IRON 2, estudio prospectivo, promovido por nuestro grupo de trabajo de eritropatología, se analizó la evolución de 263 pacientes con SMD de bajo riesgo o intermedio-1, y se observó una mejor supervivencia, con menores complicaciones cardíacas (34) en los enfermos quelados versus los no quelados.

Estos hallazgos han sido confirmados más recientemente en un estudio prospectivo realizado durante 5 años, en 600 pacientes con SMD. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, se observa que los pacientes quelados tienen una mediana de supervivencia de 104 meses en relación con los no quelados, con una mediana de 52.2 meses ($p < 0.0001$) con un menor número de eventos cardíacos (42).

La sobrecarga de hierro definida como una ferritina sérica superior a 1000 ng/ml, se ha considerado en numerosas guías clínicas “de consenso” como un dato analítico para comenzar el tratamiento quelante en SMD transfusión dependiente (43).

El Deferasirox ha sido el quelante más utilizado, dado que por los efectos adversos la Deferiprona se ha utilizado escasamente en los SMD, y la Deferoxamina por su forma de administración tiene una baja adherencia al tratamiento, con pérdida de seguimiento de un gran número de pacientes (44).

Un aspecto relativamente controvertido sobre el tratamiento quelante, está en relación con la mejoría hematopoyética observada en algunos pacientes, sin que se haya podido aclarar cuál es el mecanismo fisiológico causante de este beneficio. Así se han reseñado subida de la cifra de hemoglobina, de los neutrófilos y de las plaquetas (45,46).

A pesar de las recomendaciones actuales basadas en la evidencia (35,47), la aceptación generalizada sobre el efecto beneficioso de la quelación en SMD no es universalmente reconocida (48), en parte debido a que son pacientes mayores, con varias comorbilidades y a la falta de ensayos aleatorizados que justifiquen plenamente el tratamiento.

En la actualidad, para subsanar dicho problema, está en marcha el ensayo TELESTO estudio prospectivo, aleatorizado, con Deferasirox versus placebo en SMD con IPSS baja o intermedio-1, y con una ferritina superior a 1000 ng/ml, o que hayan recibido más de 20 concentrados de hematíes (NTC 00940602). El objetivo principal es analizar la supervivencia.

Finalmente otro aspecto inherente de la sobrecarga férrica está en relación con el trasplante alogénico de médula ósea. La cifra de ferritina se relaciona inversamente con la supervivencia (36). A mayor concentración de ferritina, menor supervivencia y mayor probabilidad de mortalidad relacionada con el trasplante (36,49).

La sobrecarga férrica pretrasplante induce incremento de infecciones, mayor incidencia de enfermedad venooclusiva hepática post-trasplante, así como mayor asociación con enfermedad injerto contra huésped crónico (36,50).

También en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante, está indicado el tratamiento quelante.

CONCLUSIONES

La hepcidina es la hormona clave en la homeostasis del hierro. Controla la absorción de hierro intestinal y su liberación por parte de los macrófagos.

- Cuando la transferrina se satura por encima de 60-70%, se produce NTBI (notransferrin bound iron), y su fracción lábil LPI (labile plasma iron) LIP es capaz de atravesar las membranas de hepatocitos, miocardiocitos y células endocrinas. Mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) produce efecto citotóxico y genotóxico directo con lesión celular y daño tisular.
- Para un buen manejo de la sobrecarga férrica, hay que monitorizar los depósitos de hierro. El organismo no dispone de un mecanismo fisiológico capaz de eliminar el hierro. En pacientes anémicos transfusión dependientes, los agentes quelantes que captan el hierro y lo eliminan por hígado o riñón, son la terapia de elección.
- El efecto beneficioso del tratamiento quelante sobre la supervivencia de los pacientes con talasemia mayor, ha sido confirmado desde la década de los 80. Todos los preparados son eficaces para disminuir los depósitos de hierro. La Deferoxamina en la actualidad se utiliza, fundamentalmente, asociada de Deferiprona, para el tratamiento intensivo de la sobrecarga férrica con afectación cardíaca. El Deferasirox es el tratamiento más utilizado.
- El efecto beneficioso del tratamiento quelante sobre la supervivencia de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, también ha sido confirmado en varios estudios. Existen guías clínicas generalizadas que recomiendan su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in Human Disease. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 348-359.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camachella C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010, 142: 24-36.
3. Ganz TI, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1823(9): 1434-1443.
4. Villegas A. Metabolismo del hierro. En: "Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica". Coordinadora A. Villegas. Madrid CECE.ES.ISBN 978-84-938864-31. 2012 Pp 15-25
5. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697-1700
6. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-2093.
7. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124: 697-711.
8. Casanovas G, Vujic Spasig M, Casu C et al. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phebotoximized mice. *Haematologica* 2013; 98(3): 444-447.
9. Kautz L, Yang G, Vabre EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7): 678-684.
10. Kautz L, Jung GI, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014; 124(16): 2569-2574.
11. Remacha AF, Arrizabalaga B, del Cañizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol* 2010; 89(4): 147-154.
12. Ambaglio I, Malcovali L, Papaemmanuil E et al. Inappropriately low hepcidin levels in patients with myelodysplastic syndrome carrying a somatic mutation of SF3B1. *Haematologica* 2013; 98(2): 420-423.
13. Vifranco A, Calvaruso G, Lai E et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: It is time to revisit the major-intermedia dichotomy. *Br J Haematol* 2017; 176: 124-130.
14. Ivars D, Collado R, Diaz L. Antioxidant system aberrations as response to generation of reactive oxygen species (ROS) in low/intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2013; 37(S1): S 127.
15. Gao X, Campian JL, Qian M et al. Mitochondrial DNA damage in iron overload. *J Biol Chem* 2009; 284(8): 4767-4775.
16. Shvartsman M, Kikkeri R, Shanzer A et al. Non-transferrin Bound Iron reaches mitochondria by a chelator-inaccessible mechanism: biological and clinical implications. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(4): 1383-1394.
17. Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristianis S et al. Iron transferrin Bound Iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis. *Hematol J* 2000; 1(3): 153-158.
18. Vinchi F, Muckenthaler MU, Da Silva et al. Athrogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. *Front Pharmacol* 2014; 5(94): 1-19.
19. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-331
20. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev* 2008; 22: 14-21.
21. Noetzli LJ, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading in chronically transfused sickle cell disease is lower than in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2011; 152: 229-233.
22. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood* 1997; 89: 739-761.
23. Villegas A. Métodos de cuantificación de la sobrecarga férrica. En "Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica". Coordinadora A. Villegas. Madrid CECE.ES.ISBN 978-84-938864-3. 1. 2012 Pp 30-39.
24. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous deferoxamine:

- a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br. J. Haematol* 2004; 127: 348-355.
25. St Pierre TG, Clark PA, Chua-Anusen W et al. Non invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855-861.
 26. Porter JB, Abeysinghe RD, Marshall L, Hider RC, Sing S. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin bound plasma iron with deferoxamine therapy. *Blood* 1996; 88: 705-713.
 27. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am. Soc Hematol Educ Program* 2014(1): 210-215.
 28. Pennell DJ, Porter JB, Piga A et al. Sustained improvements in myocardial T2* over 2 years in severely iron overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. *Am J Hematol* 2015; 90(2): 91-96.
 29. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M et al. Inter-centre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21: 531-538.
 30. Pennell DJ, Porter JB, Piga A et al. A 1 year randomized controlled trial of deferasirox vs desferrioxamine for myocardial iron removal in beta thalassaemia major (CORDELIA). *Blood* 2014; 123(10): 1447-1454.
 31. Porter JB, El-Alfy M, Viprasit V et al. Utility of labile plasma iron and transferrin saturation in addition to serum ferritin as iron overload markers in different underlying anemias before and after deferasirox treatment. *Eur J Haematol* 2016; 96(1): 19-26.
 32. De Swart L, Hendriks JCM, Van der Vorm LN et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. *Hematologica* 2016; 101(1): 38-45.
 33. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemia evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin Oncol* 2007; 25: 3503-3510.
 34. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol* 2015; 94(5): 779-787.
 35. Mainnous AG, Tanner RJ, Hulihan MM, Amaya M, Coates TD. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 167(3): 720-723.
 36. Angelucci E, Pilo F. Iron overload before, during and after hematopoietic stem cells transplantation. *Prog Educ. EHA 22nd Congress. Madrid. June 2017* P.5.
 37. Taher AT, Origa R, Perrisotta S et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassaemia or lower-risk MDS: results of the randomized phase I ECLIPSE study. *Am J Hematol* 2017. doi 10.1002/ajh.24668.
 38. Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of Deferoxamine, Deferiprone and Deferasirox on severe thalassaemia. A meta-analysis of 16 Randomized Controlled Trials. *Plos One* 2013; 8(12) e 82662.
 39. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7594-7603.
 40. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005; 352: 536-538.
 41. Rose C, Brechignac S, Vassillief D. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients?. A multicenter study by GMF. *Leuk Res* 2010; 34(7): 864-870.
 42. Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and no-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 2014; 38(2): 149-154.
 43. Arrizabalaga A, del Cañizo C, Remacha A, Sanz G, Villegas A. Guía de quelación del paciente con síndrome mielodisplásico. *Haematologica* 2008; 91(1): 3-10.
 44. González FA, Arrizabalaga B, Villegas A et al. Estudio del tratamiento con deferoxamina en perfusión continua subcutánea para la sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico. *Med Clin* 2005; 124: 641-644.
 45. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes : safety, efficacy and beyond (GIMENA MDS 0306 Trial). *Eur J Haematol* 2014; 92(6): 527-536.
 46. Breccia M, Voso MT, Aloe Spiriti MA et al. An increase in hemoglobin platelets and white blood cells levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. *Ann Hematol* 2015; 94(5): 771-777.
 47. Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res* 2017; 56: 88-95.
 48. Butter A, Patton WN. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: we need more evidence, not more guidelines. *Intern Med J* 2012; 42: 481-484.
 49. Armand P, Kim HT, Cutler CS et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586-4588.
 50. Tefferi A. Iron overload and stem cell transplant and the beat goes on. *Am J Hematol* 2011; 86: 825-826.

Si desea citar nuestro artículo:

Villegas-Martínez A. Sobrecarga de Hierro. ¿Por qué tratar? ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):20-27.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev03>

LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y EL PACIENTE ALÉRGICO

PRECISION MEDICINE AND THE ALLERGIC PATIENT

Tomás Chivato Pérez

Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo (Madrid)

Palabras clave:

Alergología;
Alergia;
Calidad de vida;
Medicina de precisión.

Keywords:

Allergology;
Allergy;
Quality of life;
Precision medicine.

Resumen

Las enfermedades alérgicas constituyen una auténtica epidemia no infecciosa del siglo XXI. Más de 150 millones de europeos presentan algún tipo de estas enfermedades. Son enfermedades crónicas que afectan de forma significativa la calidad de vida de los pacientes en los ámbitos físico, psíquico, emocional y social. En la mayoría de los casos son leves o moderadas, pero también pueden ser graves y requerir visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones e incluso causar la muerte.

El principal reto de la Alergología en el siglo XXI es avanzar en el conocimiento de la complejidad de las enfermedades alérgicas, para mejorar el pronóstico, diagnóstico y tratamiento. Así se realizará la transición hacia una medicina de precisión del paciente alérgico: predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

Abstract

Allergic diseases are an authentic non-infectious epidemic of the 21st century. More than 150 million Europeans have some type of these diseases. Allergic diseases are chronic and affect significantly the quality of life of patients in the physical, mental, emotional and social areas. In most cases they are mild or moderate, but they can also be severe and require visits to the emergency services, hospitalizations and even cause death.

The main challenge of Allergology in the 21st century is to advance in the knowledge of the complexity of allergic diseases, to improve the prognosis, diagnosis and treatment. This will make the transition to a precision medicine allergic patient: predictive, preventive, personalized and participatory.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las epidemias “no infecciosas” del siglo XXI. Se conocen parcialmente los múltiples factores que favorecen el aumento de la prevalencia de estas enfermedades: genéticos, ambientales, dietéticos, ocupacionales, laborales, etc. Por otra parte se conocen los alérgenos causantes, las diferentes células participantes y los mecanismos inflamatorios implicados. Las enfermedades alérgicas más frecuentes son la rinoconjuntivitis y el asma, aproximadamente afectan respectivamente al 20 % y 5% de la población occidental. En los últimos años la enfermedad alérgica que está aumentando de forma más significativa es la alergia alimentaria, afectando en nuestro medio al 5-10% de la población. Algunas de las características de las enfermedades alérgicas más relevantes son la cronicidad y la afectación de pacientes de cualquier edad, desde el nacimiento hasta la senectud.

Las enfermedades alérgicas son reacciones de hipersensibilidad de tipo I, mediadas por IgE, o de tipo IV, mediadas por linfocitos (1). Existen unos factores predisponentes genéticos (2) y unos factores ambientales desencadenantes (3). Se conocen diferentes alérgenos: inhalados (pólenes, ácaros, epitelios de animales,...),

alimentarios (proteínas de leche de vaca, huevo, frutas, frutos secos,...), fármacos (antibióticos, antiinflamatorios, anestésicos,...), contacto (níquel, cromo, perfumes,...), ocupacionales o laborales (látex, harina de trigo,...) o veneno de insectos himenópteros (abeja, avispa,...) (4). Todos estos alérgenos pueden sensibilizar a la persona predispuesta y su sistema inmune produce una serie de anticuerpos, habitualmente del tipo inmunoglobulina E (IgE) contra estos alérgenos. Estos anticuerpos tipo IgE se fijan a la superficie de mastocitos (localizados en la piel y mucosas) y basófilos (circulantes). Cuando el paciente vuelve a tener contacto con el alérgeno se produce una interacción con la IgE fijada a dichas células y se produce un cambio conformacional en la superficie de estas células que liberan una serie de mediadores proinflamatorios que producen los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas. Además los mastocitos liberan una serie de factores quimiotácticos, como por ejemplo FQE, que atraen a las mucosas eosinófilos que a su vez liberan proteínas citotóxicas como la proteína catiónica (ECP), la proteína básica mayor (PBM) o la proteína X o neurotoxina del eosinófilo (EPX) que perpetúan la inflamación alérgica (5).

En el caso de los contactantes, el mecanismo de hipersensibilidad implicado es de tipo retardado mediado

Autor para la correspondencia

Tomás Chivato Pérez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

por células (linfocitos). Los alérgenos de contacto sensibilizan a los linfocitos y cuando el paciente vuelve a tener contacto con dichas sustancias liberan una serie de mediadores proinflamatorios que producen los síntomas y signos característicos de la dermatitis alérgica de contacto (1).

Para realizar el diagnóstico de las enfermedades alérgicas (6,7) disponemos de una serie de pruebas *in vivo* (8) e *in vitro* (9). Las pruebas cutáneas continúan siendo una de las principales herramientas diagnósticas en los procesos alérgicos. Realizadas por personal cualificado y experto son habitualmente seguras, rápidas en su realización, tienen un coste asumible y son fiables. Las pruebas de laboratorio permiten cuantificar la Inmunoglobulina E total y las diferentes Inmunoglobulinas E específica frente a determinados alérgenos inhalados, alimentarios, medicamentosos, parasitarios u ocupacionales. Es posible medir diferentes marcadores de activación de células inflamatorias participantes en las enfermedades alérgicas como son por ejemplo la triptasa mastocitaria o la proteína catiónica del eosinófilo. Algunos de estos marcadores pueden ser medidos en suero, esputo, lágrima, lavado bronco-alveolar, orina e incluso en heces.

En la actualidad el diagnóstico molecular permite realizar diagnósticos más exactos en Alergología y por tanto instaurar medidas terapéuticas más acertadas. Por ejemplo es relativamente frecuente encontrar pacientes poli-sensibilizados a multitud de pólenes y a la hora de decidir el tratamiento etiológico no siempre es posible realizar pruebas de provocación conjuntival, nasal o bronquial. Mediante técnicas de diagnóstico molecular puede obtenerse el perfil real de sensibilización específico del paciente y plantear el mejor tratamiento “personalizado” con inmunoterapia con alérgenos. En el caso de la alergia alimentaria el diagnóstico molecular permite diagnosticar con exactitud la sensibilización al alérgeno, evitándose los falsos positivos que pueden ocurrir con las pruebas cutáneas o la determinación de IgE específica (10).

El tratamiento integral del paciente alérgico incluye cuatro apartados: medidas de control ambiental (desalergenización), tratamiento farmacológico, tratamiento con vacunas (inmunoterapia) y la educación del paciente alérgico y sus familiares.

El tratamiento con inmunoterapia (vacunas alérgicas) está indicado en determinados tipos de rinitis y asma alérgica y en los pacientes con reacciones graves de hipersensibilidad a veneno de himenópteros (abejas y avispas). La eficacia de este tratamiento con vacunas está relacionada con la calidad del extracto seleccionado, la duración del tratamiento y la dosis administrada. Es importante destacar que la inmunoterapia con alérgenos junto con las medidas de control ambiental constituyen los pilares del tratamiento etiológico o causal de las enfermedades alérgicas. En la actualidad disponemos de extractos que se administran vía subcutánea o vía sublingual (11). El tratamiento etiológico es el único que puede modificar la evolución natural de la rinitis y del asma alérgico, disminuyendo la intensidad de la sintomatología, reduciendo las necesidades de tratamiento sintomático, mejorar su calidad de vida e incluso llegar a solucionar definitivamente la enfermedad (12).

En el asma bronquial alérgico grave mal controlado disponemos de un tratamiento biológico con un anticuerpo monoclonal (omalizumab). Omalizumab tiene un efecto anti IgE (13) que se traduce en una evidente mejoría de los pacientes asmáticos citados (14).

SITUACIÓN ACTUAL

Desde 1992 (15) se están realizando estudios por parte de la SEAIC para actualizar los datos epidemiológicos. Estos estudios se actualizaron en 2005 (16) y 2015 (17).

Las enfermedades alérgicas son procesos crónicos que afectan de forma significativa la calidad de vida de los pacientes. En edades pediátricas y juveniles producen pérdidas de días de escolarización (absentismo escolar) y en edades adultas pérdidas de días de trabajo (absentismo laboral). En todas las edades las enfermedades alérgicas mal controladas, incluida la rinitis alérgica, producen alteraciones en el descanso nocturno y posterior pérdida de la capacidad de concentración y por tanto disminución de la producción escolar (dificultades de aprendizaje) y laboral. Las alteraciones observadas en la calidad de vida de los pacientes ocurren tanto en el ámbito físico, emocional, social y psíquico de los pacientes.

Las enfermedades alérgicas pueden ser graves y requerir visitas a los servicios de urgencias e incluso hospitalizaciones. Todos estos factores tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Recientemente se han publicado estudios que demuestran que algunas enfermedades alérgicas muy frecuentes como la rinitis alérgica afectan la calidad de vida de los pacientes en mayor medida que otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial.

El modo de vida “occidental” conlleva una serie de hábitos y costumbres claramente perjudicial para los habitantes de los países desarrollados (tabaquismo, cambios en costumbres alimenticias, sedentarismo, obesidad). Además los inviernos más suaves, el efecto “invernadero” de las ciudades y la contaminación ambiental favorece la sensibilización a pólenes que anteriormente no se observaban en la práctica diaria. Es relevante también la denominada teoría de la “higiene”. Se ha demostrado el efecto protector en el desarrollo de la alergia estudiando los hijos de mujeres embarazadas que vivían en granjas comparándolas con un grupo control.

Es muy frecuente que en las diferentes Facultades de Medicina que la Alergología no constituya un área de conocimiento o una asignatura específica y completa, con lo que la formación en el pregrado en este campo concreto de los estudiantes es claramente deficitaria.

El conocimiento de la percepción de los pacientes de su propia enfermedad es escaso. Además se desconoce el posible impacto del ambiente local, incluyendo características familiares y sistemas de salud, sobre el manejo de los pacientes y su propia enfermedad.

En el estudio Allergy:Living & Learning se evaluó la prevalencia de las enfermedades alérgicas en 10 países europeos, se identificó qué factores son importantes

desde el punto de vista de la percepción del paciente alérgico en el manejo de estas enfermedades e influencia en su vida social y se investigó las consecuencias del diagnóstico y tratamiento específico (18, 19,20,21).

Se evaluaron más de 7000 pacientes de 7 países europeos en la fase cuantitativa final y los resultados obtenidos más llamativos fueron:

- Un 20% de los pacientes no realizaba tratamiento médico.
- Un 23% de los pacientes son diagnosticados sin realizar ninguna prueba específica.
- La rinitis y el asma bronquial son las enfermedades más frecuentes.
- El 18% de los pacientes había precisado asistencia en urgencias y/o hospitalización.
- El 69% de los pacientes presentaba alguna limitación que afectaría su vida diaria.
- El 93% de los pacientes presentaba sintomatología crónica.

Las conclusiones más relevantes fueron:

- Existe un importante infradiagnóstico de las enfermedades alérgicas en Europa.
- La mayoría de los pacientes refieren algún grado de limitación diaria debido a su proceso alérgico.
- Existe una situación de infratratamiento de los pacientes alérgicos.
- El nivel de conocimiento de las enfermedades alérgicas por parte de los pacientes es bajo.
- Un importante número de pacientes son fumadores.
- Las enfermedades alérgicas son procesos crónicos que afectan la calidad de vida de los pacientes.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN

El Instituto Nacional de la Salud define la medicina de precisión como “La promesa de dar el tratamiento correcto, en el momento correcto, siempre, a la persona correcta”. Se trata de un cambio de paradigma, un ejemplo de medicina personalizada centrada en el paciente.

La medicina de precisión “utiliza la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad”. En la actualidad se aplica en pacientes oncológicos pero la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica está impulsando esta innovadora forma de atender a los pacientes alérgicos (22).

En los Estados Unidos se ha constituido una iniciativa en la que se integran universidades, centros de investigación y compañías farmacéuticas: *Personalized Medicine Coalition*. Su objetivo es diseñar estrategias para la inclusión de técnicas de medicina de precisión en la práctica diaria de la clínica.

La medicina de precisión está basada en tres pilares (23):

- El incremento de la “capacidad de lectura” del ADN (también del ARN) en todas sus variantes, incluidas las técnicas de secuenciación masiva y de ensamblaje para que la lectura sea coherente.
- El análisis de los datos y la consolidación del *big data* en biomedicina, lo cual incluye la clínica y una profunda revisión de la bibliografía médica en forma de unas cada vez más frecuentes meta-revisiones.
- Trasladar los resultados a la práctica clínica: los nuevos modelos de *drug discovery*, farmacogenómica, ensayos clínicos a medida (tal vez individualizados), la terapia dirigida y el fármaco personalizado.

Realizaremos una medicina basada en “datos digitalizados exactos e integrados”. Se llevarán a cabo la gestión masiva mediante la bioestadística y la bioinformática, se utilizarán técnicas de *machine learning* e inteligencia artificial.

Es importante resaltar que la medicina de clásica “reactiva” está evolucionando hacia una moderna medicina “proactiva”, también conocida como de las cuatro “P”, que consta de cuatro características: predictiva, preventiva, personalizada y participativa.

Predictiva en el sentido de poder predecir la evolución de la enfermedad, la respuesta terapéutica o la susceptibilidad a determinados padecimientos.

Preventiva en el sentido de calcular riesgos de padecer enfermedades basándonos en los estudios genéticos y mediante el estudio de biomarcadores definir sujetos o poblaciones de riesgo.

Personalizada en el sentido de realizar diagnósticos, tratamientos, predicciones y prevención para cada uno de nuestros pacientes.

Participativa en el sentido del papel activo de los pacientes en la toma de decisiones teniendo en cuenta tanto sus derechos, deberes, valores y virtudes como los de los profesionales.

Podríamos hablar de una medicina de precisión que incluye las nuevas tecnologías.

PRESENTE INMEDIATO Y FUTURO DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN ALERGOLÓGIA

El asma bronquial presenta una gran heterogeneidad en la fisiopatología y respuesta terapéutica de los pacientes, siendo necesario mejorar en la evaluación personalizada empleando biomarcadores. En la evolución de la enfermedad se conocen diferentes eta-

pas y se producen una serie de fenómenos inmunológicos e incluso se origina un remodelado de la vía aérea. Existen diferentes biomarcadores: eosinófilos en sangre periférica o esputo, óxido nítrico exhalado, concentración de IgE sérica o la periostina. Cada uno de estos biomarcadores tiene una determinada utilidad pero también tiene alguna limitación. Cuando se combinan y se utilizan técnicas ómicas se obtienen mejores valores predictivos. Estos resultados han de validarse y estandarizarse para que puedan ser aplicados rutinariamente en la práctica clínica (24)

La prevalencia de la alergia alimentaria está aumentando en las últimas décadas y además los casos más graves, como son las anafilaxias causadas por alimentos, también están aumentando. La metodología diagnóstica actual puede dar lugar a resultados falsos positivos y dada la estrategia actual, evitación del alérgeno, es por tanto necesario avanzar en todos los mecanismos subyacentes de este tipo de alergias (17). Las ciencias ómicas como la genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, microbiológica y expositiva, están permitiendo construir modelos de vías biológicas. Además los avances en bioinformática y técnicas computacionales están permitiendo integrar, analizar e interpretar los conjuntos de datos obtenidos.

Las reacciones alérgicas sistémicas graves por alergia a veneno de himenópteros, abejas y avispas, son subsidiarias de ser tratadas con inmunoterapia específica. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la estructura molecular de estos venenos y gracias al diagnóstico por componentes (CRD) se diferencian los casos de sensibilización y los fenómenos de reactividad cruzada. Conociendo los perfiles de sensibilización a nivel molecular se identificarán los pacientes que pueden presentar reacciones adversas o que no responderán (22).

La identificación masiva y la caracterización de nuevos alérgenos y su uso progresivo como herramientas de diagnóstico, incluidas técnicas de microarrays de alérgenos que facilitan el análisis simultáneo de más de 100 componentes alérgenos, ha mejorado el diagnóstico específico. El uso racional de las diferentes alternativas de diagnóstico permitirá una mejora significativa en el diagnóstico y tratamiento etiológico de pacientes alérgicos, especialmente para aquellos que residen en áreas complejas de exposición al polen como España (25).

Las nuevas tecnologías disponibles en los dispositivos móviles también son de utilidad en la medicina personalizada. La iniciativa ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) ya utiliza una aplicación Android e IOS que está disponible para pacientes e investigadores. Utilizando una escala analógica visual permite evaluar la sintomatología y la productividad laboral. Sigue las recomendaciones de la *European Innovation Partnership on Active and Healthy Aging*. De esta manera se proporciona una vida más activa y saludable a los pacientes con rinitis, independientemente de la edad, sexo o condición socioeconómica (26,27).

CONCLUSIONES

La Alergología está experimentando una revolución tecnológica diagnóstica y terapéutica que está llegando a la práctica clínica. La medicina de precisión promoverá tratamientos personalizados basados en el fenotipo de los pacientes y el diagnóstico molecular.

Los alergólogos deberán aprender a utilizar estas nuevas herramientas para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del paciente alérgico.

En la medicina de precisión en alergología se producirá un cambio de paradigma, por ejemplo de la evitación a la intervención en la alergia alimentaria con el objetivo de realizar una prevención temprana.

Mediante el estudio personalizado de cada paciente pasaremos de tratamientos generalizados a tratamientos individualizados específicos.

Los nuevos fármacos biológicos actuarán específicamente. Será relevante la utilización de diferentes biomarcadores que pueden ayudar a identificar pacientes que podrían beneficiarse de estas nuevas modalidades de tratamiento.

El estudio del microbioma respiratorio, cutáneo y digestivo permitirá, junto con los estudios genéticos y epigenéticos, mejorar el análisis de los datos que se obtengan gracias al Big Data.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahoz C, Palomino P. Reacciones inflamatorias por hipersensibilidad. En: Medicina Interna. Ed Rodés Teixidor J y Guardia Massó J. Barcelona. Masson. 2004. 3234-3242.
2. Cárdbaba B. Genética y medio ambiente. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 39-53.
3. Von Mutius E. Influences in allergy: Epidemiology and environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:373-379.
4. Pomés A, Villalba M. Alérgenos. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 3-26.
5. Kinet JP. Allergy and hypersensitivity. Editorial overview. *Curr Opin Immunol* 2002;14:685-687.
6. Global Atlas of Allergy. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. www.eaaci.org. 1-388.
7. Armentia A, Hernández N, Castrodeza J, Vaquero JL, López P, Rodrigo P. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 67-79.
8. García JC, Matheu V, Sánchez I, Seoane J. Técnicas diagnósticas in vivo. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 115-144.
9. Martínez J, Sanz ML, Luengo O. Técnicas diagnósticas in vitro. En: Tratado de Alergología. Madrid. Ed Ergón. 2007. 201-236.
10. G Pauli, T Chivato. Allergologie moléculaire en pratique: à propos d'un patient polysensibilisé

- présentant plusieurs allergies alimentaires sévères. *Revue française d'allergologie* 2010 (50) : 513-515.
11. Sub-lingual Immunotherapy : World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91): 1-59.
 12. Chivato T, Álvarez-Calderón P, Panizo C, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy*. 2017 6;15:18.
 13. Holgate ST, Casale T, Wenzel S, Bousquet J. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ;35 :408-416.
 14. Ancochea J, Chivato T, Casan P, Picado C, Herráez L, Casafont J. Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):102-108.
 15. *Alergológica* 1992. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & ALK-Abelló. 1992. 1-325.
 16. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & Schering-Plough. 2005. 1-386.
 17. *Alergológica* 2015. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades Alérgicas en España. Ed. SEAIC & FAES. 2017. 1-352.
 18. T Chivato. Allergy: Living&Learning: la percepción del paciente alérgico. *Alergol e Inmunol Clin* 2002; 17 (extr 2):116-122.
 19. Dahl R, Andersen PS, Chivato T, Valovirta E, De Monchy J. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98(5):398-403.
 20. De Monchy J, Andersen PS, Bergmann KC, et al. Living&learning with allergy: a European perception study on respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98(5):404-412.
 21. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, et al. Living and Learning: Diagnosis and Treatment of Allergic Respiratory Diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(3): 168-179.
 22. *Molecular Allergology User's Guide*. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2016. www.eaaci.org. 1-401.
 23. Bandrés, F. Marañón: De la Medicina Clínica a la Medicina Personalizada. Conferencia 5 abril 2017. Real Academia Nacional de Medicina.
 24. Villaseñor A, Rosace D, Obeso D, et al. Allergic asthma: an overview of metabolomic strategies leading to the identification of biomarkers in the field. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):442-456.
 25. Barber D1, Díaz-Perales A, Villalba M, Chivato T. Challenges for allergy diagnosis in regions with complex pollen exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):496-498
 26. Bousquet J, Hellings PW, Agache I et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016; 30;6:47.
 27. Bousquet J1, Bewick M, Cano A, Eklund P, Fico G, Goswami N. Building Bridges for Innovation in Ageing: Synergies between Action Groups of the EIP on Ageing. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(1):92-104.

Si desea citar nuestro artículo:

Chivato-Pérez T. La medicina de precisión y el paciente alérgico. *ANALES RANM [Internet]*. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):28-32.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev04>

REVISIÓN

ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

*Gabriel Téllez de Peralta**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España***Palabras clave:**Insuficiencia cardíaca refractaria;
Disfunción ventricular;
Asistencia mecánica circulatoria;
Bombas centrífugas.**Keywords:**Refractive cardiac insufficiency;
Ventricular dysfunction;
Mechanical circulatory support;
Centrifugal pumps.**Resumen**

Los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria se utilizan en diversas situaciones que comprometen gravemente la vida del paciente en el contexto de una disfunción ventricular aguda, por shock cardiogénico, o de forma crónica en la insuficiencia cardíaca refractaria.

En el presente artículo analizamos diversos aspectos relacionados con la asistencia mecánica circulatoria en el siglo XXI con los dispositivos disponibles de bombas centrífugas y la experiencia adquirida con ellos, tanto en España como a nivel mundial, dejando para otra disertación otros modelos de asistencia ventricular mecánica, con bombas pulsátiles neumáticas o eléctricas y con el corazón artificial total.

Abstract

The mechanical circulatory support devices are used in several situations that compromise severely the patient's life in the context of an acute ventricular dysfunction, due to cardiogenic shock, or in chronic conditions of refractive cardiac insufficiency.

In this article we will analyze diverse aspects related with mechanical circulatory support in the XXI century with the centrifugal pumps devices available and the experience acquired with them, both in Spain and globally, leaving for another dissertation other models of mechanical circulatory support with pneumatic pulsating or electric pumps and with the total artificial heart.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico constituye actualmente una verdadera pandemia(1) que tiene importantes repercusiones sanitarias y económicas. Se producen alrededor de 5.000 ingresos hospitalarios por cada millón de habitantes y un 5% de la población padece algún grado de insuficiencia cardíaca en los países de la Comunidad Económica Europea, suponiendo un elevado gasto económico que en España llega a consumir entre el 2% y 3% del presupuesto sanitario público.

Además, el 40% de estas actuaciones se producen en enfermos con edad igual o superior a los 70 años y en la mayoría de los ingresos hospitalarios los pacientes están en situación de fallo cardíaco importante y con reingresos reiterativos habitualmente.

Existen potenciales alternativas al ineficaz tratamiento médico como es la asistencia mecánica circulatoria, pero estos procedimientos sostienen la vida, no crean vida. Necesitan una cirugía apropiada y acertada, deben adaptarse al paciente, no al revés, y el éxito dependerá de la adecuada selección de los pacientes, del rendimiento y selección del procedimiento y de la experiencia y criterio del cirujano.

Los procedimientos para recuperar a un corazón claudicante pueden consistir en:

- Incrementar el flujo coronario.
- Disminuir la resistencia al vaciado ventricular o
- Impartir energía al sistema vascular.

Los criterios para la asistencia circulatoria son:

- Índice cardíaco menor de 2 litros por metro cuadrado y por minuto.
- Resistencias vasculares sistémicas mayores de 2.100 dinas por segundo y centímetros cuadrados.
- Diuresis inferior a 20 mililitros/hora y todo ello con:
 - Soporte terapéutico máximo
 - Metabolismo corregido
 - Balón de contrapulsación.

Como métodos de asistencia cardíaca directa podemos considerar el masaje cardíaco, externo o interno, la copa ventricular de Anstadt y la propia circulación extracorpórea, bien como soporte cardiopulmonar o como ECMO (oxigenador de membrana extracorpórea).

Autor para la correspondencia

Gabriel Téllez de Peralta

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

Masaje cardiaco externo

Es una de las primeras medidas de las que puede disponerse ante un fallo cardiaco agudo. La maniobra básica reanimadora consiste en la compresión rítmica con ambas manos sobre la mitad inferior del esternón, manteniendo los dedos apartados de la caja torácica, para evitar posibles lesiones en costillas o en el apéndice xifoides. Los brazos deben estar extendidos, haciendo fuerza con los hombros directamente sobre las manos.

El máximo flujo sanguíneo se obtiene con la máxima compresión, debiéndose conseguir reducir el diámetro torácico anteroposterior en un 35% (aproximadamente 4 ó 5 centímetros).

El mecanismo por el que masaje externo mantiene el gasto cardiaco se explicó por la "teoría de la bomba cardiaca": al comprimirse el corazón entre el esternón y la columna vertebral se produce una sístole, en la que se comprimen más los ventrículos que las aurículas con lo que las válvulas intracardiacas se cierran (válvula mitral y tricúspide), lo que evita el flujo sanguíneo retrógrado. Durante la relajación, la presión ventricular disminuye por debajo de la auricular, y las válvulas aurículo-ventriculares se abren posibilitando el llenado diastólico.

En las maniobras de masaje cardiaco externo no debe olvidarse mantener permeable la vía aérea, lo que debe ser también un objetivo prioritario para evitar que la lengua y la epiglotis obstruyan la laringe. Si el paciente no ventila, la administración boca a boca del aire espirado resulta el sistema más rápido de administrar oxígeno en cantidad suficiente para mantener un aporte tisular aceptable en espera de establecer lo antes posible técnicas de oxigenación y ventilación más complejas y eficaces.

Masaje cardiaco interno

En ambientes hospitalarios, en aéreas quirúrgicas, cuando se produce una parada cardiaca puede intentarse un masaje cardiaco interno, previa toracotomía izquierda. Es más eficiente que el masaje externo, pero si se prolonga, con mucha frecuencia acaba produciendo desgarros en las cámaras cardiacas.

Para evitar esta grave complicación, que hace así imposible la recuperación del paciente, se ideó la copa de Anstadt(2).

Es un dispositivo cónico acoplable a la punta del corazón (Fig. 1), que es capaz de proporcionar un masaje prolongado al ventrículo izquierdo. Es activado por una bomba neumática externa que puede sincronizarse con el latido cardiaco o actuar independientemente durante las arritmias.

Contrapulsación

Otro procedimiento que se ha demostrado muy eficaz y que ha sido muy utilizado y continúa siendo de utilización habitual en todos los grandes centros hospitalarios es el balón de contrapulsación.

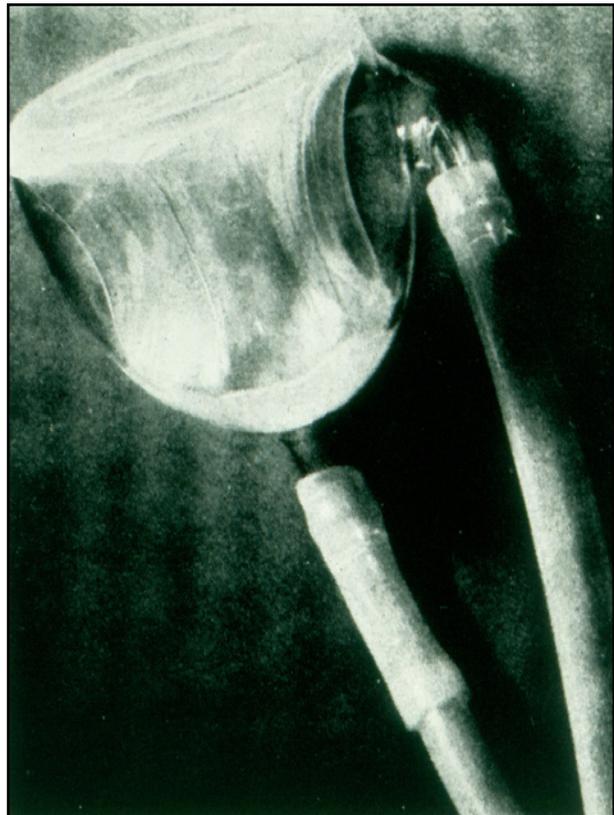


Fig. 1. Copa de Anstadt

Hace más de 60 años, Harken describió en Boston que se podía tratar el fallo ventricular con la contrapulsación aortica mediante la extracción de sangre por vía de la arteria femoral, en sístole, para reinfundirla rápidamente durante la diástole, mejorándose de esta manera la perfusión coronaria. Pero la técnica no estaba exenta de riesgos importantes y de algunas otras complicaciones como hemorragias, hemólisis, etc. por lo que Mouloupoulos introdujo la contrapulsación mediante un catéter-balón introducido por vía arterial, habitualmente la femoral, avanzando hasta la aorta torácica. En 1963, Kantrowitz en el Maimonides Medical Center de Nueva York utilizó con éxito esta técnica, popularizándose como eficaz método de asistencia ventricular (Fig.2).

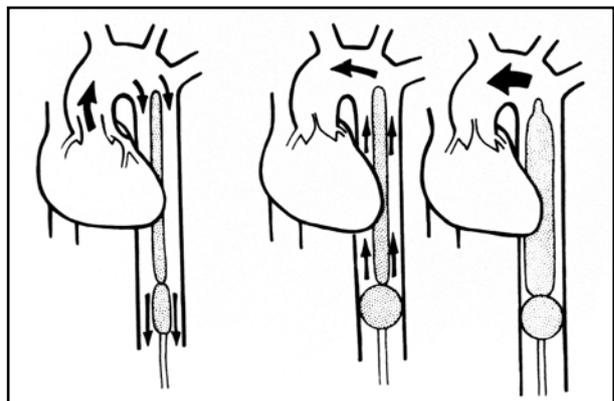


Fig. 2. Contrapulsación

La contrapulsación con balón intratorácico pretende alterar la onda de presión aortica normal disminuyendo la presión media durante la sístole y aumentándola durante la diástole. Al disminuir la presión sistólica aortica por el desinflado rápido del balón intratorácico se reduce la tensión sistólica y el consumo de oxígeno al ventrículo izquierdo. Además, al incrementarse la presión en la luz aortica durante la diástole por el hinchado del balón intratorácico, aumenta el flujo sanguíneo coronario y con ello la perfusión del miocardio.

La técnica de implantación suele ser percutánea por la arteria femoral, pero en pacientes quirúrgicos se utiliza, en ocasiones, la técnica abierta, por vía femoral o directamente en la aorta.

DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA

La sustitución mecánica de la función cardiaca de forma temporal o definitiva es un concepto nuevo(3), aunque ya LeGallois, en 1812 había lanzado la idea de soporte cardiaco cuando se produce un fallo ventricular, mediante un dispositivo temporal o permanente. Dentro de este apartado podemos considerar tanto los dispositivos de asistencia univentricular, izquierda o derecha, como los procedimientos de asistencia biventricular, utilizando bombas de activación mecánica y flujo pulsátil o laminar. El funcionamiento de estos dispositivos está comprobado tanto experimental como clínicamente y basa su eficiencia en la posibilidad de sustituir temporalmente la función ventricular en espera de la recuperación contráctil del miocardio dañado(4) o bien como puente al trasplante cardiaco hasta que aparece un órgano adecuado. Más recientemente, en aquellos pacientes que tienen contraindicación para el trasplante cardiaco han empezado a utilizarse algunos de estos dispositivos más modernos como terapia de destino definitivo.

Estos dispositivos de asistencia ventricular (VAD en terminología inglesa, Ventricular Assist Device) se clasifican, según el tipo de asistencia (total o parcial), número de ventrículos asistidos (uni o biventricular), circuito asistido (derecho o izquierdo), tipo de flujo sanguíneo (pulsátil, axial o centrífuga) o por el mecanismo de fuente de energía (neumático o eléctrico).

Dependiendo del soporte hemodinámico que precisa el paciente y la agresividad del sistema, las VAD pueden facilitar una asistencia y una invasibilidad limitada, como los sistemas de bombas centrífugas, o bien una asistencia e invasibilidad alta, cuyo paradigma sería el corazón artificial total(5).

La amplia gama de sistemas de asistencia disponibles en la actualidad ha obligado a englobarlos, dependiendo del tiempo previsto de funcionamiento en el paciente, en tres tipos de clasificación:

Clase I, utilización durante horas o días.

Clase II, utilización prevista durante semanas o meses.

Clase III, utilización durante meses, año o permanente (terapia de destino).

Entre estos sistemas VAD se encuentran múltiples dispositivos:

- Bombas centrífugas: de rodillo, rotatorias, axiales, centrífugas magnéticas.
- Bombas pulsátiles neumáticas (Thoratec, HeartMate, Abiomed, Medos)
- Bombas pulsátiles eléctricas (Novacor, HeartMate VE)
- Corazón artificial total.

Sería muy prolijo describir todos estos dispositivos por lo que en esta comunicación de hoy nos limitaremos a las bombas centrífugas dejando para otra sesión los restantes dispositivos de las Clases II y III, y el corazón artificial total.

Bombas centrífugas

La bomba centrífuga fue un invento de Denis Papin, un médico, físico y matemático francés, nacido en 1647 en Chitenay y fallecido en Londres en 1712, después de desarrollar su carrera en Francia, Inglaterra y Alemania. Fue discípulo de Huygens, Leibniz y Boyle quien le ayudó a formar parte de la Royal Society de la capital inglesa.

En una década prodigiosa, entre los años 1680 y 1690, cuando estaba en plena madurez intelectual, a pesar de su juventud, (tenía 32 años al inicio de la década) fue capaz de llevar a cabo tres inventos muy relevantes: La olla de Papin, en 1680, una olla a presión que tanta trascendencia culinaria tuvo y sigue teniendo actualmente, la bomba centrífuga de aspas rectas en 1689, de la que se derivan los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria que consideraremos a continuación, y, en 1690, la máquina atmosférica de vapor, en la que la energía matriz es suministrada por el vapor de agua producido en una caldera y sometido a presión en un cuerpo de bomba alternativamente a uno y otro lado del disco del embolo, invento que también ha contribuido enormemente a facilitar los desplazamientos de grandes masas de población.

Las bombas centrífugas tienen como función generar movimiento y presión en un fluido, haciéndolo circular en contra de un gradiente de presión. Son rotativas y tienen la capacidad de transformar la energía mecánica del impulsor en energía cinética del fluido.

Constan de:

- Un rotor o impulsor, elemento móvil que trasfiere la energía que proporciona el motor al fluido.
- Vortex: carcasa de policarbonato de configuración piramidal.

- Tubo de entrada central y tangencial de salida. (Fig.3)

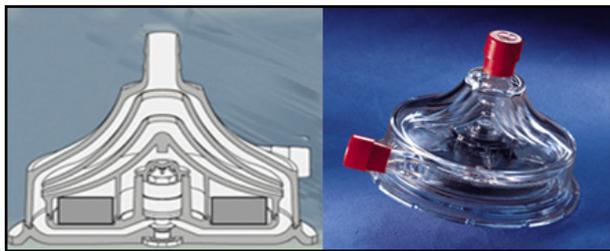


Fig 3. Biomedicus

En una primera generación de estos dispositivos, el rotor podía ser de palas o de aspas, pero en una nueva generación de éstos se ha conseguido una reducción de estos aparatos, manteniendo una alta velocidad de giro mediante la sustitución de aspas o palas por levitación magnética, lográndose una significativa reducción tanto del peso como del tamaño, al mismo tiempo que mayor biocompatibilidad.

Como ejemplo, la bomba Biomedicus de 1995, tenía un peso de 14,5 kg, mientras que la bomba centrífuga más reciente, la HeartMate 3 LVAS, del año 2014, tiene un peso inferior a 200 gramos y una considerable reducción también de su tamaño. (Fig.4)

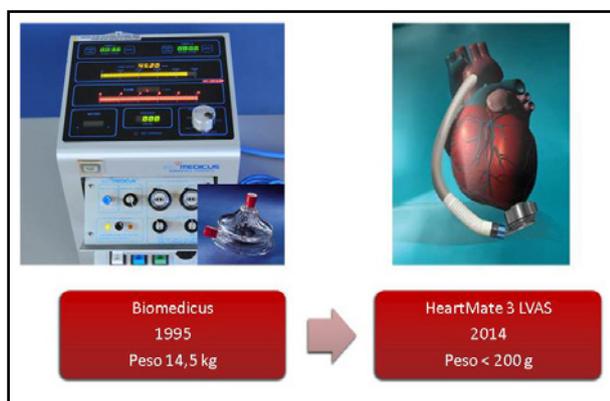


Fig 4. Evolución de las bombas centrífugas

Dentro de estos dispositivos de bombas centrífugas, que inicialmente se han utilizado como dispositivos paracorpóreos de corta duración, existen varios modelos en el mercado. Nos referimos a los más utilizados habitualmente:

- Biomedicus, cinética
- Tandem Heart, percutánea
- Levitronix o CentriMag, de levitación magnética.

Primeramente tendremos que considerar qué dispositivos deberíamos utilizar y a qué pacientes.

Los dispositivos de asistencia ventricular (VAD) de corta duración tienen indicaciones específicas en:

- Shock cardiogénico, que se produce en diferentes circunstancias:

- Complicaciones mecánicas post-infarto agudo de miocardio.
- Miocarditis aguda fulminante.
- Miocardiopatía farmacológica, gestacional, por hipotermia...
- Como soporte a angioplastia o revascularización de riesgo.
- Tromboembolismo pulmonar grave.

- Fallo primario del injerto post-trasplante cardíaco.
- Postcardiotomía cuando no se logra salir de circulación extracorpórea.

En contraposición, las VAD de larga duración encuentran su indicación principal en:

- Cardiopatía terminal no candidata a trasplante.
- Puente a la decisión controvertida.
- Puente al trasplante.

Biomedicus



Fig 5. Bomba centrífuga biventricular

Es un modelo clásico de bomba centrífuga de utilización paracorpórea. Se utiliza habitualmente post-cardiotomía y la asistencia puede estar dirigida al ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos (biventricular).

La implantación puede ser periférica o central y se utiliza como asistencia de muy corta duración, generalmente inferior a 7 días. Permite un flujo máximo de 9,9 litros por minuto llegando a las 4.500 revoluciones. Es de fácil manejo, lo que simplifica su uso, sin necesitar personal específicamente entrenado en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Tandemheart

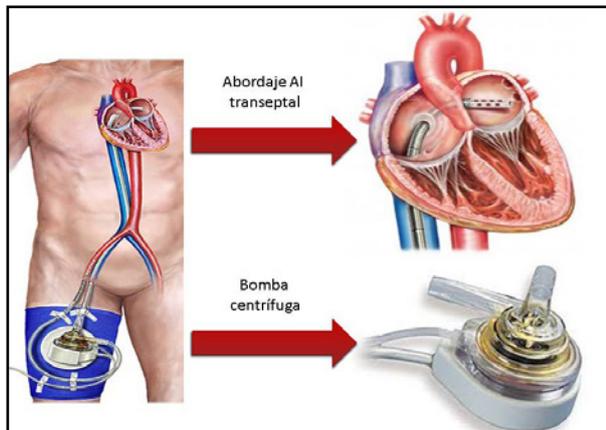


Fig 6. Bomba Tandem Heart

Es un dispositivo percutáneo transeptal (PTVAS). Utiliza un catéter venoso de 21 French y un catéter arterial más fino, de 9 a 17 F. Proporciona una asistencia al ventrículo izquierdo durante un periodo de tiempo inferior a 2 semanas, generalmente como soporte hemodinámico en procedimientos coronarios percutáneos de alto riesgo. Permite un flujo de hasta 5 ó 6 litros por minuto, con un máximo de 7.500 revoluciones por minuto.

El abordaje se hace a través de una vena femoral mediante el catéter de 21 F. que se avanza hasta la aurícula derecha y transeptalmente se coloca en la aurícula izquierda. La sangre obtenida desde esta cavidad se conecta a la bomba centrífuga que la vuelve a reintroducir en la circulación general a través de una arteria periférica, generalmente la femoral, con flujo continuo.

Centrimag Levitronix



Fig 7. Bomba Centrimag Levitronix

Es una bomba centrífuga paracorpórea de levitación magnética al 100%. Tiene un flujo máximo de 9,99 litros por minuto, con una velocidad máxima de 5.500 revoluciones, sin necesidad de cojinetes, juntas ni válvulas, por tanto, se minimiza la activación plaquetaria, disminuyen las áreas de éstasis, permite un lavado uniforme con disminución de turbulencias y de hemolisis y minimiza la formación de trombos. Precisa anticoagulación a bajas dosis, es de sencillo manejo, la consola

es de pequeño tamaño, fácilmente transportable incluso por el propio paciente.

Permite una asistencia al ventrículo izquierdo, al derecho o biventricular, con canulación central o periférica y con la posibilidad de usar las mismas cánulas de circulación extracorpórea o del Excor (Fig.8). Otra gran ventaja es la capacidad para transformar a ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea).

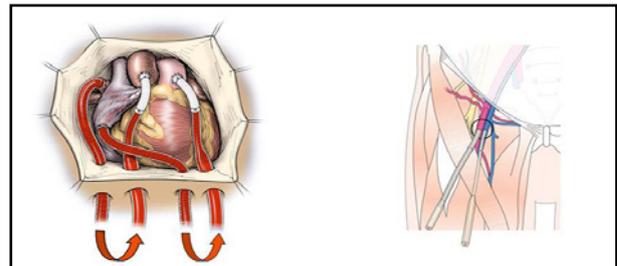


Fig 8. Centrimag Levitronix. Canulación central o periférica

NUEVAS TECNOLOGÍAS

Durante la última década ha habido una experiencia creciente con dispositivos más eficaces, que permiten una asistencia de más larga duración. La evolución tecnológica ha permitido la fabricación de bombas minicentrífugas implantables además del desarrollo de otros dispositivos de flujo continuo axial. Estos últimos no serán objeto de consideración en esta ocasión, para centrarnos exclusivamente en las bombas minicentrífugas, concretamente en los dispositivos HeartWare HVAD, DuraHeart y HeartMate 3 LVAS.

HeartWare HVAD

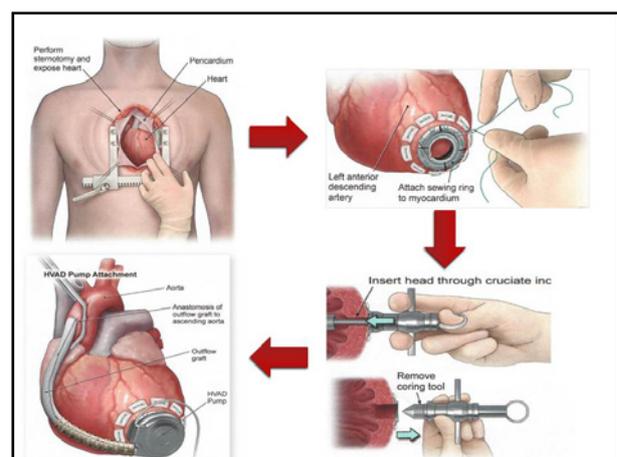


Fig 9. HeartWare HVAD. Técnica de implantación

Es una minicentrífuga implantable en el ventrículo izquierdo. Pesa tan poco como 160 gramos, tiene un diámetro de 50 mm y una capacidad de 50 c.c. Permite un flujo superior a 10 litros por minuto y tiene un mecanismo híbrido hidráulico-magnético, por lo que se reduce la hemolisis.

Hay una evidencia acumulada creciente, utilizándose actualmente en 41 países. El año 2012 la FDA autorizó su utilización en Estados Unidos como dispositivo puente al trasplante.

Anteriormente, ya en el año 2009 obtuvo la aprobación de la Comunidad Europea y en 2012 se autorizó como implante definitivo (terapia de destino). Actualmente hay un manejo clínico en USA como terapia de destino.

En un estudio multicéntrico prospectivo REVOLVE(6) que comprende 9 centros (7 en la Unión Europea y 2 en Australia) publicado en J. Heart Lung Transplant 2014; concluyen que el sistema HaertWare demuestra una evolución clínica excelente.

Actualmente ya se ha implantado en más de 10.000 pacientes y su utilización continua en ascenso.

La implantación del dispositivo exige esternotomía. Una vez expuesto el corazón y establecida la circulación extracorpórea, se fija un anillo con puntos sueltos en la punta del ventrículo izquierdo y utilizando un instrumental específico se labra un canal en el espesor del miocardio, resecano exactamente la cantidad de músculo cardíaco que permita la introducción exacta y hermética de la bomba minicentrífuga, que se conecta a continuación, mediante una prótesis tubular a la aorta ascendente.

DuraHeart

Es otra minicentrífuga de la casa Terumo. Tiene un peso de 540 gramos y un diámetro de 45 mm. Construida en Titanio, es de levitación magnética, permitiendo un flujo superior a 8 litros por minuto.

Existe gran experiencia en Asia con este dispositivo.

HeartMate 3 LVAS

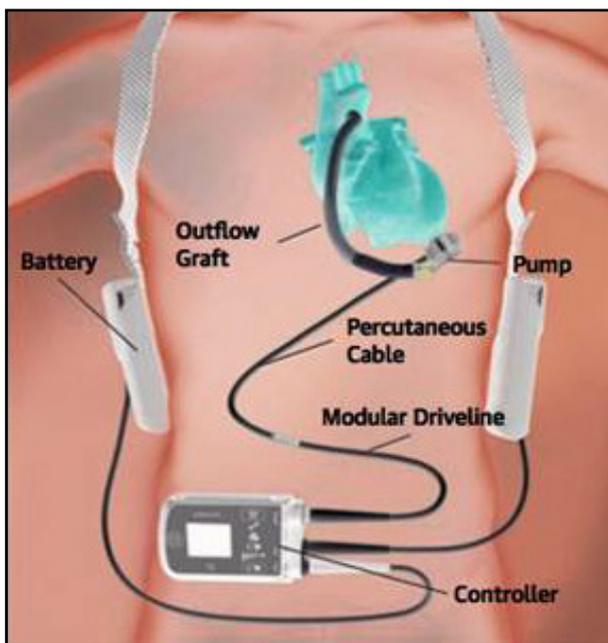


Fig 10. HeartMate 3 LVAS

Es un dispositivo de asistencia mecánica circulatoria de tecnología minicentrífuga para asistencia al ventrículo izquierdo, implantable intrapericardicamente, con una bomba que se inserta en la punta del ventrículo izquierdo, de donde se extrae la sangre para llevarla, mediante una prótesis tubular conectada a la aorta ascendente, al sistema arterial general.

Permite un flujo ajustable entre 2 y 10 litros por minuto y la velocidad de rotación varía entre 3.000 y 9.000 revoluciones por minuto. Dispone de dos baterías de ion-litio de 14 voltios.

Los componentes de este dispositivo, además de las dos baterías de 14 voltios de ion-litio, son un módulo de potencia, un cargador de batería universal, y, lo más atractivo e importante, dispone de una unidad de potencia móvil, que puede ser transportada con facilidad por el propio paciente, permitiéndole gozar de libertad de desplazamiento.

El primer paciente que recibió este dispositivo, precursor de lo que serán en el futuro los corazones artificiales portátiles, fue durante el año 2014. En octubre de 2015 obtuvo la marca CE para uso como puente al trasplante, como terapia de destino o como procedimiento de recuperación del fallo cardíaco.

En España, al menos que yo sepa, no se ha implantado todavía cuando se redactó este manuscrito. Está en marcha un estudio en USA de más de mil pacientes.

CONCLUSIONES

Las bombas centrífugas han experimentado una evolución técnica que les han convertido en un excelente sistema de soporte cardiocirculatorio.

La Levitronix Centrimag está especialmente indicada en el fallo primario del injerto y en el fallo post-cardiotomía o a la salida de circulación extracorpórea o también como puente al trasplante cardíaco., permitiendo soportes de 30 días con mayor fiabilidad que la Biomedicus.

Las centrífugas (HeartWare HVAD, DuraHeart y HeartMate 3 LVAS) son ya el presente y el futuro del soporte a largo plazo, como terapia destino.

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland J.G., Khand A, Clark A.: The heart failure epidemic: exactly how big is it?. Eur Heart J.2001; 22:623-626.
2. Anstadt G.L., Blakemore B, Bane D.B.: A new instrument for prolonged mechanical massage. Circulation, 1965. Vol. 31 y 32:43-44.
3. Téllez de Peralta G.: Asistencia Ventricular y co-

- razón artificial: concepto, indicaciones y resultados. En Tratado de Cirugía Cardiovascular. Gabriel Téllez de Peralta, editor. Madrid. Editorial Díaz de Santos, 1998, 372-384.
4. Westaby S.: Mechanical circulatory support. In: Landmarks in Cardiac Surgery. Chapter 8, Media. Oxford, United Kingdom, Ed. Isis Medical 1997. pp 279-305.
 5. Noon G.P., Ball J.W. Papaconstantinou. Artificial Organs. Vol.19, Issue 7. Pp 756-760. July 1995.
 6. Martin Strueber, Robert Larbakestier, Paul Janz et al.: Results of the post-market Registry to Evaluate the HaertWare Left Ventricular Assist System (REVOLVE). J. Heart Lung Transplant 2014; 33: 486-491.

Si desea citar nuestro artículo:

Téllez de Peralta G. Asistencia mecánica circulatoria. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):33-39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev05>

FUTURO DE LA PRESERVACIÓN Y RECUPERACIÓN “EX VIVO” DE PULMONES DONANTES EN EL TRASPLANTE PULMONAR

FUTURE OF THE “EX VIVO” PRESERVATION AND RECOVERY OF DONOR LUNGS IN LUNG TRANSPLANTATION

Andrés Varela de Ugarte

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Preservación ex vivo;
Donantes;
Trasplante pulmón.

Keywords:

Ex-vivo Preservation;
Donors;
Pulmon Transplant.

Resumen

La preservación pulmonar ex vivo, es una estrategia que permite la evaluación y la potencial recuperación de órganos que en circunstancias normales no serían valorados o serían descartados para un Trasplante Pulmonar. Se trata básicamente de un sistema de circuito extracorpóreo, oxigenador de membrana y Respirador, que se conecta directamente a los pulmones donantes tras su extracción, y a los que se les infunde una solución de preservación con mezcla de sangre y aditivos, para recuperarlos y tratarlos. Representa una apuesta de futuro, que dará paso al tratamiento con diferentes agentes terapéuticos, para aumentar y mejorar el número de donantes pulmonares, indispensables para la larga lista de receptores en espera de Trasplante de Pulmón.

Abstract

Pulmonary preservation ex vivo is a strategy that allows the evaluation and potential recovery of organs that under normal circumstances would not be assessed or discarded for a Lung Transplant. It is basically an extracorporeal circuit system, membrane oxygenator and Respirator, which is connected directly to the donor lungs after their extraction, and to which they are infused with a preservation solution with a mixture of blood and additives, to recover and treat them. It represents a bet for the future, which will lead to treatment with different therapeutic agents, to increase and improve the number of lung donors, essential for the long list of recipients awaiting Lung Transplantation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar es desde 1983 (1, 2, 3, 4), que se realizó el primer trasplante con éxito, el tratamiento más empleado en las enfermedades pulmonares terminales. Sin embargo, a pesar de los años y de los avances en el seguimiento de estos pacientes, el número de receptores potenciales aumenta significativamente en las listas de espera, mientras que la tasa de donantes y de aprovechamiento pulmonar sigue invariable.

A pesar de las estrategias implementadas por diferentes grupos (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) como son, el manejo del donante multiorgánico, el uso de donantes extendidos, la donación en asistolia o el uso del donante vivo, la discrepancia sigue presente y la mortalidad en lista de espera se mantiene en US 30%, UK 20% y España 5% para 2017.

Hoy en día, España se encuentra a la cabeza en cuanto a número de donantes por millón de población (pmp), con una tasa de 46,9 donantes pmp superior a la media europea de 21,5 e incluso a la de Estados Unidos que se sitúa en 30,8 pmp. El éxito español en materia de donación y trasplante se ha atribuido a un modelo organizativo basado en el desarrollo de una red nacional de coordinadores sanitarios altamente

motivados y encargados del proceso de la donación a nivel hospitalario.

Desde la creación de la ONT en 1989, el número de donantes por millón de población ha ido aumentando paulatinamente, pasando de una tasa de 14,3 donantes pmp en el año 1989 a 46,9 donantes pmp en el año 2017.

A pesar de estos buenos resultados, el problema de escasez de órganos para trasplante no está resuelto. (12, 13, 14, 15) Cuando en el año 2006 se objetivó un discreto descenso en la actividad de donación con respecto al año 2005, la ONT hizo un análisis pormenorizado de la situación que puso en evidencia que no existía una razón única que lo justificase. Mientras que en unos casos respondía a una disminución en la detección de donantes potenciales, en otros se justificaba por un incremento en las negativas a la donación o por problemas de índole estructural y logística. Para el año 2017, de un total de 5261 donaciones, solo el 20% fueron materializadas para oferta pulmonar y de ellas 363 fueron finalmente materializadas en trasplantes efectivos.

Estos datos se repiten a lo largo de los años, de aquí surge una auténtica preocupación por parte de los grupos trasplantadores, quienes se lanzan en busca de iniciativas para conseguir más órganos. Entre

Autor para la correspondencia

Andrés Varela de Ugarte
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

ellas, en los últimos años se cuenta con la implementación de estrategias de protección pulmonar del donante en UCI, la ampliación de los criterios del donante pulmonar, llamado estándar ahora, por donante de pulmón marginal, así como la implementación de estrategias de donación en asistolia (DCD) tanto controlada como no controlada. Pero, aun así, la escasez de órganos continúa siendo un lastre que nos obliga a mantener la búsqueda de más alternativas. De aquí nace el interés por la estrategia de preservación pulmonar ex vivo, una estrategia que en los últimos años ha ido ganando una gran acogida entre países con trasplante pulmonar y que permite la evaluación y la potencial recuperación de órganos que en circunstancias normales no serían valorados o serían descartados a pie de cama, como sucedió con el 62% de los donantes pulmonares en España en 2016.

La preservación de órganos EX VIVO inicia su largo camino a partir de los trabajos realizados por Carrel y Lindberg (16) en los años treinta con sus modelos de animales rudimentarios utilizando la glándula tiroidea, seguido de Hardesty (17) en los 80s sin buenos resultados.

Fue el Dr. Steen (18, 19) en Suecia el que en los años 90s inicia la carrera más importante, al describir una metodología reproducible, así como una solución hiperosmolar a base de albúmina humana que después llevaría un nombre que permite la perfusión pulmonar continuada en normotermia. Es este investigador quien publica el primer pulmón recuperado con técnica exvivo en el año 2000, con donante cardiaco no controlado con aceptables resultados, seguida por un donante de muerte cerebral en el 2007. (20) No fue hasta el 2009 que Ingemson (21) et al publican su experiencia con el sistema de Steen y los primeros 9 casos evaluados con 6 trasplantes efectuados con 2 DCD y 4 DBDs (Donantes en muerte cerebral) con sobrevida a 3 meses del 100% y mortalidad del 33% a 1 año. Durante este mismo periodo, el grupo de Toronto (22) publica su primera experiencia con ex vivo realizando variaciones al Protocolo de Lund con intención de prolongar el tiempo de preservación, realizando los siguientes cambios: un medio acelular, aurícula cerrada, ventilación pulmonar protectora y un flujo meta del 40%. Con estos cambios logran una preservación de hasta 12 horas con resultados experimentales muy prometedores. No fue hasta el año 2011 que se publica el primer trial realizado por Toronto (23), Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) con donantes límites, HELP trial. Siguiendo una serie de criterios auto instaurados, realizan entre 2008 y 2010 un total de 23 valoraciones Exvivo, además de 116 trasplantes convencionales. Se demuestran grupos demográficos similares con un aprovechamiento de órganos con EVLP del 87%. Los resultados demostraron una tasa de disfunción primaria del injerto (DPG) inferior en el grupo EVLP, mientras que el tiempo de UCI, ventilación mecánica y estancia hospitalaria no fue diferente entre grupos. La mortalidad a 3 meses fue del 10% en el grupo ex vivo y del 5% en el control, mientras que a un año fue del 83 vs 80% respectivamente. El siguiente trial con protocolo Toronto (24), cuya intención era conseguir aprobación por la FDA, fue el NOVEL Lung, estudio multicentrico, no randomizado, que compara dos grupos: uno de donantes marginales con EVLP y otro de donantes estándar. Un total de 76 valoraciones, 42 trasplantes tras valoraciones comparado con 42 convencionales, resultando que en

términos de DPG, estancia en UCI, ventilación, estancia hospitalaria y sobrevida a 1 año fueron similares.

El estudio británico con el Protocolo Lund presentado por Ficher et al (25), el DEVELOP UK, un estudio multicéntrico no randomizado, publica sus resultados de la evaluación intermedia en 2016 comparando marginales al Ex Vivo con estándar. De la valoración inicial de 53 donantes, solo 18 fueron trasplantados con una evidencia de mayor incidencia de DPG y requerimientos de ECMO en el grupo EVLP, aunque la supervivencia inicial a un año no fue diferente. Este análisis preliminar evidencia una serie de fallos de diseño (incluidas variaciones muy significativas en el protocolo Lund) que, tras ser corregidos, los resultados han mejorado (pendiente de publicar). No obstante, el estudio fue cerrado precozmente por falta de fondos.

Por otro lado, una empresa independiente que lanza su propio protocolo y sistema de preservación, organ care system (OCS), publica su resultado preliminar en Lancet 2012 (26). Con un total de 12 pacientes incluidos, no reportan DPG y tiempo de UCI y ventilación mecánica sin diferencias respecto a la preservación en frío. Con estos resultados inician el INSPIRE trial comparando donantes estándar de preservación en frío con preservación en OCS y seguido el EXPAND con donantes marginales. Ambos están pendientes de publicación.

Como resultado de la experiencia y de la colaboración de diferentes grupos de investigación (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33), al día de hoy existen tres protocolos con experiencia probada, con base en los trials, experiencias clínicas y protocolos existentes. Con algunas variaciones según el grupo, algunos centros han publicado sus experiencias que pasaremos a describir brevemente a continuación.

PROTOCOLO LUND.

Wierup 2006 (34, 35, 36): Grupo de Lund. Describen 6 valoraciones con el sistema inicial de donantes límites, 3 hombres y 3 mujeres con descripción pormenorizada del protocolo y sobrevida a 30 días del 100%

Ingermansson 2009 (21): Grupo de Lund, el primer trabajo completo de este grupo con un total de 9 valoraciones que logran un implante de 6 órganos (2 de DCD y 4 de DBD). Con protocolo estándar, con tiempos de isquemia preEVLP (CIT1) entre 5 y 7 horas además de tiempos de preservación tópica de hasta 6 horas. Perfusión Exvivo de media 120 min y con resultados de sobrevida a 3 meses del 100% - Reportan 2 muertes posteriores a 95 días y 9 meses por patologías no relacionadas.

Wallinder 2012 (. Grupo Gothemburg. Realizan una valoración de 6 pacientes con protocolo estándar, con CIT1 de 220 min media y EVLP de 150 min, no reportan CIT2 y los resultados con sobrevida a 30 días del 100%.

Reportan un aumento del 40% de trasplantes sin aumentar el número de donantes.

Henriksen 2014: Grupo Danés. Realizan 8 valoraciones con 7 implantes usando el protocolo estándar. Sin diferencias significativas en demografía de donantes y receptores, reportan un CIT1 medio de 4 horas, un EX Vivo 2.25h y CIT2 5 a 6 horas.

No encuentran diferencias en días de UCI y ventilación mecánica entre grupos, con una sobrevida a 30 días del 100% y solo una muerte a 105 días no relacionada.

Fildes 2015: Grupo del Reino Unido, Manchester. Con protocolo estándar utilizan criterios de inclusión del DEVELOP y un total de 9 valoraciones y Trasplantes Pulmonares (TxP), documentan un tiempo de UCI ligeramente superior no estadísticamente significativo. La sobrevida a 3, 6 y 12 meses es similar a los pacientes no EVLP. Al mismo tiempo, demuestran una reducción de la carga bacteriana endobronquial así como una disminución de reactantes inflamatorios en el efluente en los diferentes momentos.

PROTOCOLO TORONTO

Cypel 2009/ 2012 (37, 38, 23) Grupo de Toronto. Evaluación seriada de 20 TxP iniciales y 58 en el segundo grupo, evaluados EVLP según criterios del HELP trial, comparándolo con los TxP preservación fría en ese periodo de tiempo. Sin diferencias significativas demográficas entre donantes y receptores. Reportan una DPG grado 2-3 del 2% en EVLP contra un 8.5% con una sobrevida a 1 año del 87 vs 86% respectivamente. No se identifican diferencias entre tiempo de UCI, hospitalización o ventilación mecánica.

Aigner 2012 (39). Grupo de Viena. Valoración de 13 donantes con 9 TxP con valoración EVLP con mismos criterios que el HELP trial y mínima variación en el protocolo; reduciendo tiempo de 4 a 2h en la valoración, reclutamiento 10 min en lugar de 30 min de pre evaluación, 15 min de flujo 1 en lugar de 5 min. Resultados similares a Cypel.

Zych 2012 (40) Grupo Inglés de Harefield. Realizan una evaluación de 13 pacientes con un total de 6 TxP, protocolo estándar. Reportan un tiempo de UCI y VM prolongado pero sin diferencias en SV a 30 días. Este grupo presenta la tasa más baja de aprovechamiento de órganos tras EVLP.

ISHLT 2013 (41). Suma de datos de los colaboradores de París, Toronto y Viena con protocolo estándar. 125 TxP evaluados con Ex Vivo, con una DPG >2 a 72h de 5% y una sobrevida a 1 año del 12%. Aprovechamiento global del 82.5% de los órganos evaluados.

Sage 2014 (42). Grupo Francés (París). Utilizan donantes marginales según su clasificación con un total de 53 ofertas, 32 valoraciones Ex Vivo y 31 TxP. Sin diferencias demográficas entre grupos. Reportan CIT1, EVLP y CIT2 de 4 horas de media con resultados en términos de DPG >2, tiempo de UCI, ventilación y estancia hospitalaria que no difiere de donantes estándar preservados en frío. Cabe señalar que utilizan criterios

de selección de donantes marginales muy protectores, pero con este gesto han logrado aumentar la donación pulmonar en 30% sin llegar a necesitar Ex Vivo tras la valoración in situ y en un 25% adicional con el Ex Vivo, todo esto con reducción muy significativa del tiempo en lista de espera.

Tikkanen 2015 (43). Grupo Toronto. Este autor realiza un análisis y seguimiento de los pacientes LTX en Toronto entre 2008 y 2012, presenta el primer análisis de largo plazo de estos pacientes considerando sobrevida a >1 año, FEV1, test de la marcha y calidad de vida así como incidencia de Cronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD). 403 TxP con 63 valorador por EVLP no diferencias demográficas entre grupos salvo que el grupo EVLP tiene más Unilaterales. Como resultado de sobrevida. Aunque no hay diferencias entre los grupos en incidencia del CLAD. Si parece que los pacientes libres y de EVLP presentan mayor sobrevida, en especial si son de DBD. Los resultados entre los demás factores no difieren entre grupos.

Slama 2017. Grupo de Viena. Primer trabajo prospectivo randomizado que pretende demostrar los beneficios potenciales del EVLP sobre órganos válidos, usando protocolo estándar con variación en corrección de glucosa y pH (con HCO₃), reclutan con PEEP en lugar de volumen. De los 80 valorados, 39 fueron a Ex vivo y 35 fueron a LTX con CIT1 y EVLP media de 4 horas y CIT2 de 3 horas. No hay diferencias demográficas significativas entre grupos. La incidencia de PGD >2, tiempo de VM y estancia UCI hospitalaria no presentan diferencias. Cabe destacar que en esta cohorte todos los TxP se hace con ECMO VA central.

Yeung 2017. Grupo Toronto. Único trabajo retrospectivo que valora la donación y la valoración EX Vivo con tiempo de isquemia mayor a 12 horas. En el periodo de 2006 al 2016, un total de 914 TxP de los cuales 173 EVLPs y solo 92 de > 12 horas. Tras el análisis estadístico no se identificaron diferencias entre la incidencia de DPG, tiempo de ventilación mecánica y estancia UCI u hospitalaria, si bien existe una ligera diferencia en la sobrevida global a 1 año, esta no se visualiza en las gráficas de Kaplan y tras el análisis multivariable esta se atribuye a los receptores mayores de 65 años.

Por otro lado la experiencia publicada a la fecha con el grupo de donantes de origen cardiaco (DCD), es algo más limitada. El crecimiento de estos donantes ha demostrado ser exponencial, especialmente los tipo III que solo en España se han multiplicado por 7 en los últimos 3 años, mientras que en Australia, Reino Unido y Países Bajos se ha convertido en una fuente de casi igual magnitud que los DBD. Este importante crecimiento sumado a la necesidad de donantes ha renovado el interés en las iniciativas que implican el EVLP en la valoración, reacondicionamiento de estos pacientes si bien a la fecha la mayoría son experiencias reportadas con casos aislados o series pequeñas. A continuación, mencionamos algunas de las publicaciones más significativas en este grupo de donantes.

Steen 2001. Grupo Lund. Realiza la primera experiencia publicada con recuperación utilizo Exvivo como sistema de evaluación.

Donante varón de 70 años muerte por asistolia tras evento isquémico, 65 min para preservación tópica y 3 horas para extracción. Tras 120 min de valoración se realiza implante unipulmonar en mujer de 54 años con EPOC sin DPG y sobrevida a 90 días.

Moradiellos 2011 Grupo Madrid Puerta de Hierro. Valoración de 8 donantes de DCD no contralada usando protocolo de Toronto, se recuperan e implantan cuatro bloques sin incidencia de DPG > 2 y ni mortalidad a 30 días.

Cypel 2011 (23). Grupo Toronto dentro del marco del HELP trial presenta la experiencia de 9 paciente en DCD incluidos, sin más criterio que el ser DCD, para valoración exvivo con resultados comparables con DBD.

Machuca 2014 (44, 45). Grupo de Toronto con un total de 62 DCD valorado y 55 TxP de los cuales 26 pasaron por EVLP comparando los resultados con 673 TxP en este mismo periodo de tiempo. NO existen diferencias demográficas en los grupos ni tampoco en el tiempo de VM o estancia en UCI. Sin embargo cuando comparan intra grupo encuentra que los pacientes con DCD + EVLP presentan menos tiempo de VM, estancia en UCI y estancia hospitalaria. Aunque la sobrevida global no cambio en el seguimiento.

CONCLUSIONES

El sistema de preservación, evaluación y recuperación EX VIVO, representa una opción actual, para aumentar el número de pulmones donantes.

El futuro es muy prometedor, pues los diferentes tratamientos posibles que en la actualidad se están investigando, pueden superar las expectativas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homo-transplantations in man. *JAMA* 1963;186:1065-1074.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart- lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-564.
- Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary brosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-1145.
- Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, et al. Double- lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:303-307.
- Punch JD, Hayes DH, LaPorte FB, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1327-1338.
- Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:28-38.
- Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet* 2002;360:619-620.
- Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, et al. Non- heart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:309-321.
- Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, et al. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:421-7; discussion 427-428.
- Kaneda H, Waddell TK, de Perrot M, et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant* 2006;6:544-551.
- Yeung JC, Krueger T, Yasufuku K, et al. Outcomes after transplantation of lungs preserved for more than 12 h: a retrospective study. *Lancet Respir Med* 2017;5:119-124.
- Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl 1:357-424.
- Colvin M, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* 2017;17:286-356.
- Popov AF, Sabashnikov A, Patil NP, et al. Ex vivo lung perfusion - state of the art in lung donor pool expansion. *Med Sci Monit Basic Res* 2015;21:9-14.
- Inci I, Schuurmans MM, Boehler A, et al. Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13836.
- Carrel A, Lindbergh C. The culture of whole organs. *Science* 1935;81:621-623.
- Hardesty RL, Grif th BP. Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:11-18.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-829.
- Steen S, Ingemansson R, Budrikis A, et al. Successful transplantation of lungs topically cooled in the non- heartbeating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg* 1997;63:345-351.
- Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2191-2194.
- Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1): 255-260.
- Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques- non-heart-beating donor lung retrieval and Ex Vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19:261-274.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic Ex Vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431-1440.
- Sanchez PG, Davis RD, D'Ovidio F, et al. Normothermic Ex Vivo. lung perfusion as an assessment of marginal donor lungs - the NOVEL lung trial. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S16-17.
- Fisher A, Andreasson A, Chryso A, et al. An observational study of Donor Ex Vivo Lung Perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess* 2016;20:1-276.

26. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 2012;380:1851-1858.
27. Charles EJ, Huerter ME, Wagner CE, et al. Donation After Circulatory Death Lungs Transplantable Up to Six Hours After Ex Vivo Lung Perfusion. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1845-1853.
28. Cypel M, Keshavjee S. Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:513-517.
29. Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1205-1213.
30. Makdisi G, Wozniak T. How to Establish a Successful Ex-Vivo Lung Perfusion Program. *Ann Transl Med* 2017;5:S12.
31. Fisher AJ, Dark JH, Corris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation. *Thorax* 1998;53:818-820.
32. Sanchez PG, Davis RD, D'Ovidio F, et al. The NOVEL Lung Trial One-Year Outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:S71-72.
33. Pêgo-Fernandes PM, de Medeiros IL, Mariani AW, et al. Ex Vivo lung perfusion: early report of Brazilian experience. *Transplant Proc* 2010;42:440-443.
34. Wierup P, Bolys R, Steen S. Gas exchange function one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver after failed resuscitation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:133-138.
35. Wierup P, Andersen C, Janciauskas D, et al. Bronchial healing, lung parenchymal histology, and blood gases one month after transplantation of lungs topically cooled for 2 hours in the non-heart-beating cadaver. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:270-276.
36. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, et al. Ex Vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81:460-466.
37. Cypel M, Rubacha M, Yeung J, et al. Normothermic Ex Vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2262-2269.
38. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 Ex Vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1200-1206.
39. Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, et al. Clinical Ex Vivo lung perfusion--pushing the limits. *Am J Transplant* 2012;12:1839-1847.
40. Zych B, Popov AF, Stavri G, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after Ex Vivo lung evaluation and reconditioning. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:274-281.
41. Cypel M, Aigner C, Sage E, et al. Three center experience with clinical normothermic Ex Vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S16.
42. Mitilian D, Sage E, Puyo P, et al. Techniques and results of lobar lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:365-9; discussion 369-370.
43. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1278-1282.
44. Machuca TN, Mercier O, Collaud S, et al. Lung Transplantation With Donation After Circulatory Determination of Death Donors and the Impact of Ex Vivo Lung Perfusion. *Am J Transplant* 2015;15:993-1002.
45. Machuca TN, Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis* 2014;6:1054-1062.

Si desea citar nuestro artículo:

Varela-de Ugarte A. Futuro de la preservación y recuperación "ex vivo" de pulmones donantes en el trasplante pulmonar. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):40-44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev06>

REVISIÓN

EL PACIENTE EN LA MEDICINA ACTUAL

THE PATIENT IN TODAY'S MEDICINE

Manuel Díaz-Rubio García

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Enfermo;
Médico;
Relación clínica.

Keywords:

Patient;
Doctor;
Clinical relationship.

Resumen

Los cambios que se han producido en medicina en las últimas décadas han sido enormes, afectando a la relación médico-paciente. Hoy la relación médico-paciente ha dejado atrás el concepto de beneficencia, dando paso al de autonomía. Sin embargo, la aparición de la medicina socializada se interpone debido a que el financiador interfiere en la relación médico-paciente. Se discute en este trabajo su evolución y se pone de manifiesto el cada vez mayor poder del paciente. El empoderamiento del paciente es una realidad que cambia la relación con el médico. La aparición de las Escuelas de Pacientes y otros foros de encuentro pueden desvirtuar esta relación. Se discute los beneficios y riesgos del empoderamiento. Además del *buen paciente* y el *mal paciente*, se discuten otros 5 tipos de pacientes que encontramos en la medicina actual: el *paciente lúcido* o *inteligente*, el *paciente competente* o *experto*, el *paciente sensible* o *emocional*, el *paciente rebelde* o *descontento*, y el *paciente conectado* o *informatizado*. Uno de los retos fundamentales es la profundización en la relación médico-paciente, trabajar constantemente en la realidad de un *nuevo paciente*, comprenderle y abordar una colaboración incansable con ellos a través de las Asociaciones de Pacientes.

Abstract

The changes that have occurred in medicine in recent decades have been enormous, affecting the doctor-patient relationship. Today the doctor-patient relationship has left behind the concept of beneficence, giving way to autonomy. However, the appearance of socialized medicine is interposed because the funder interferes in the doctor-patient relationship. In this paper, its evolution is discussed and the increasing empowerment of patients is highlighted. Patient empowerment is a reality that changes the relationship with the doctor. The emergence of Patient Schools and other meeting forums can distort this relationship. The benefits and risks of empowerment are discussed. In addition to the good patient and the bad patient, five other types of patients that we find in current medicine are discussed: the *lucid or intelligent patient*, the *competent or expert patient*, the *sensitive or emotional patient*, the *unruly or discontent patient*, and the *patient connected or computerized*. One of the fundamental challenges is the deepening of the doctor-patient relationship, constantly working on the reality of a new patient, understanding them and approaching a tireless collaboration with them through the Patient Associations.

INTRODUCCIÓN

En el año 2001 pronuncié en esta Real Academia una conferencia titulada *Algunas consideraciones sobre el médico actual* (1). En ella hice una serie de reflexiones sobre los cambios tan profundos que se habían producido en medicina en los últimos treinta años y como éstos habían repercutido en la actitud del médico y en la relación médico-paciente, haciendo especial hincapié en que habíamos pasado de una medicina convencional a una medicina muy sofisticada y especializada que necesitaba de una gran competencia profesional.

Además de ello resalté cómo la transformación de la medicina práctica estaba cambiando radicalmente nuestros conceptos, conductas y habilidades. Todo ello influido, sin duda por los avances tecnológicos,

las demandas de la población, la evolución de la economía, el uso racional de medicamentos, la optimización de recursos, los cambios epidemiológicos, los cambios demográficos, los medios de comunicación, la política, los aspectos éticos, y los aspectos jurídicos. Además, insistí en la importancia de encontrarnos con una sociedad más culta y mejor informada y que todo ello daba lugar a la aparición de un “*nuevo paciente*”.

Este nuevo médico debía por tanto estar dotado de capacidad y decisión para enfrentarse a los nuevos retos y problemas que se planteaban en el día a día. El médico, hasta ese momento, se controlaba a sí mismo, mientras que en esos momentos era además controlado en su formación por el equipo de trabajo en que trabajaba, por su hospital o lugar de trabajo, colegios profesionales, sociedades científicas, y por el paciente y su entorno.

Autor para la correspondencia

Manuel Díaz-Rubio García

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

El paciente de hoy dispone de unos conocimientos y capacidades hasta años antes desconocidas. Pedro Laín Entralgo en su increíble y siempre actual libro publicado en 1969, *El médico y el enfermo* (2), realizó una profunda reflexión de esta relación, y aunque es claro que su análisis se extiende hasta un determinado momento, está lleno de sugerencias y avances de cuanto podía pasar. Laín, sostiene la importancia de lo que llama la *amistad (amistad médica)* entre el médico y el paciente, refiriendo que “*el buen médico ha sido siempre amigo del enfermo, de cada enfermo*”. Y se pregunta: “*¿Que es un buen paciente?*”, y dice: “*Del enfermo cabe esperar que desee mejorarse, que busque consejo médico, que se entregue a su doctor, que en interés por su propia salud colabore con él*. Y agrega que “*El buen médico consigue que todos sus pacientes sean buenos pacientes*”.

Esta visión, absolutamente ajustada a su tiempo, y en permanente vigor, ha sido referencia para la aportación del médico internista y eticista Mark Siegler en su planteamiento de la evolución de la relación médico-paciente. Siegler (3) ha sistematizado esta relación en lo que denomina las *cuatro edades de la medicina*. A la primera la denomina la *edad del paternalismo o edad del médico*, considerando básicamente en que esta relación histórica, que duró desde la antigüedad hasta los años 60 del siglo XX, se basaba en la autoridad del médico, el cual disponía de una ciencia poco avanzada y escasos recursos diagnósticos y terapéuticos. La segunda, la *edad de la autonomía o edad del paciente*, comienza a mediados del siglo XX y se extiende hasta los años 80 o 90 de dicho siglo. En ella destaca la consolidación de los avances científicos en el conocimiento de las enfermedades, el desarrollo e incorporación a la práctica médica de técnicas diagnósticas de entidad y la aparición de nuevas modalidades terapéuticas (farmacológicas y quirúrgica), que curan o cambian la evolución de las enfermedades. Es por tanto necesario que el paciente se involucre en las decisiones y que acepte los riesgos de los tratamientos y determinadas exploraciones. Los derechos y la libertad del paciente son destacados y no pueden ser obviados. Aparece, pues, el *consentimiento informado* que marca un hito histórico en la relación médico-paciente, pasando de una medicina basada en la *beneficencia* a una medicina que incorpora la *autonomía* del paciente. La *Asociación Americana de Hospitales* aprobó en 1973 lo que denominó *Carta de Derechos del Paciente*, a la que se incorpora dos hechos de gran importancia. Primero que el paciente debe recibir una información pormenorizada de su situación y por otra su capacidad para decidir a la hora de aceptar pruebas diagnósticas y tratamiento.

Una tercera edad, es la *edad de la burocracia o edad del financiador*. Este periodo, que sin duda sigue activo, lo hemos vivido en su máximo esplendor. Se puso de manifiesto en la última década del siglo XX y sigue de actualidad. El desarrollo de tecnología cara o muy cara, medicamentos de alto coste, intervenciones complejas, trasplantes, etc., ha hecho que el financiador (administradores, políticos, burócratas) intervenga en las indicaciones y decisiones de médicos y aceptación de ellas por el paciente. Las tensiones creadas son enormes y las soluciones no siempre fáciles. El haber pasado de una medicina en la que los enfermos pagaban

con sus recursos la asistencia médica, a una medicina socializada, y cara, es la razón fundamental para estas tensiones. Pero, además, el médico no está de acuerdo con ser un burócrata que ve intervenida sus decisiones y propuestas, y el paciente tampoco acepta sufrir las consecuencias de éstas que son ajenas al mundo científico y repercuten en su enfermedad.

La cuarta edad, que propone Siegler, la denomina *edad de las decisiones compartidas*. En el fondo es una matización de la anterior o una evolución de ella. Se trata de profundizar en la relación médico-paciente, concienciarse ambas partes de todos los problemas que envuelven al diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, y consensuar lo mejor y posible para el paciente. Apunta, no sin razón que diversos estudios han puesto de manifiesto que cuando las decisiones son compartidas “*Los pacientes tienen mayor confianza en sus médicos, los pacientes cumplen mejor los tratamientos, los médicos y pacientes toman mejores decisiones desde el punto de vista económico, los pacientes se sienten más satisfechos y los pacientes tienen mejores resultados terapéuticos*”. Sin embargo, como él mismo indica el problema está en quien es el que finalmente toma una decisión trascendente en el diagnóstico o tratamiento de un paciente: el médico, el paciente o el financiador. Este es un problema no resuelto y además difícil conciliar a las partes involucradas. El desarrollo de la medicina es imparable, las oportunidades diagnósticas y terapéuticas son cada vez de más trascendencia, y todo ello conlleva un gasto al financiador tan importante que es difícil que todas las innovaciones que se van introduciendo puedan ser pagadas por los servicios de salud tanto públicos como privados. Siguiendo a Diego Gracia (4) la nueva relación médico-paciente es incompatible si no existe “*un buen proceso de deliberación*”.

La relación médico-paciente ha sufrido, por consiguiente, grandes cambios y entre ellos su propia denominación. Algunos estudiosos del tema piensan que el concepto relación médico-paciente tal como lo conocemos ha pasado a la historia y que la realidad actual es otra. José Lázaro y Diego Gracia (5) se inclinan por el término *relación clínica* que a su vez dividen en tres tipos: la *relación clínica paternalista*, de origen hipocrático, la *relación clínica oligárquica* como consecuencia del trabajo en equipo, y la *relación clínica democrática* en la que se pone en valor los derechos del paciente. En palabras suyas “*el médico propone y, por primera vez en la historia, el enfermo dispone*”.

La *relación clínica* tiene su sentido pues hoy el paciente se relaciona con muchos médicos o servidores de la salud y no con uno solo como ocurría antaño. Ello con todos los beneficios que pueda tener, que los tiene, deja sin embargo un tremendo vacío al conocimiento del paciente como persona. Por ello mantenemos la idea de la necesidad absoluta por parte del médico de no abandonar su esencia bajo la “presión” del trabajo en equipo. El médico nunca deberá desatender su compromiso moral con el paciente, ya que es parte indisoluble de su esencia. La *amistad médica* defendida por Laín no debería en modo alguno quedar resentida.

Las tensiones por tanto vienen del impresionante desarrollo de la medicina que esbozamos al comienzo de este escrito. En una época pasada, ya histórica, el médico era el sujeto activo y el paciente el pasivo: el médico mandaba y el paciente obedecía. En una época posterior el médico proponía y el paciente aceptaba o no, e incluso a veces demandaba. En una tercera época, aún vigente como decimos, se da la circunstancia anterior, pero interviene el financiador el cual controla y en última instancia decide si procede la indicación del médico y que el paciente ha aceptado.

En esta situación de tensión el paciente (6), más culto, mejor informado y con recursos para conocer mejor su enfermedad va tomando conciencia de su fortaleza a la vez que se vuelve más inteligente. Hoy el paciente tiene acceso a una información impensable hace unos años. Desde el fácil acceso a internet y a los buscadores, así como a las páginas donde se da información sobre todo tipo de enfermedades, el paciente ha despertado para tener un conocimiento y control de su enfermedad impensable hace unos años. Además, la proliferación constructiva de las *Asociaciones de Pacientes* (1.738 a primeros de febrero de 2017) está facilitando la información y formación de los pacientes y ayudando no solo a sobrellevar mejor su enfermedad sino a informar al detalle de los nuevos avances que nos llena de esperanzas.

Pero la potencia de la información, y en su caso formación, les llega además por la puesta en marcha de las denominadas *Escuelas de Pacientes* o *Universidades de Pacientes*. En este sentido el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha puesto en marcha lo que denomina *Escuelas de Salud para la Ciudadanía* con el objetivo de dar al paciente, sus familiares y cuidadores información y formación sobre las enfermedades más frecuentes. Igualmente han hecho otras comunidades autónomas, unas con el nombre de Escuela y otras de Universidad.

Por otra parte, la informática, la telemática, simples aparatos, registradores de datos y los sensores biomédicos están cambiando de forma manifiesta la relación médico-paciente. Algunos ejemplos de lo que llamamos el *paciente conectado* son: el uso de algoritmos en medicina, los servicios médicos automatizados, el registro digital de parámetros biológicos, los dispositivos y programas informatizados, las prótesis y otros artilugios inteligentes, los sensores móviles, las redes sociales, tatuajes digitales o inteligentes, las Apps, biohackers, etc.

Como curiosidad, pero también seguramente como ejemplo del futuro de lo que denominamos el *paciente conectado*, está la plataforma de software desarrollada por la empresa Libelium, y aunque todavía es para uso en zonas aisladas pero conectadas, puede adquirirse por un paciente. Dispone de hasta nueve tipos de sensores que se conectan a un sistema informático y a un centro de control que informa de su situación. Esto nueve sensores dan información sobre el pulso, la temperatura corporal, la presión arterial, el oxígeno en sangre, electrocardiograma, medidor de la glucosa, flujo de aire (respiración), respuesta galvánica de la piel (sudoración), y posición del paciente (acelerómetro). Otro ejemplo, entre los muchos existentes es el

ECG en casa, presentado por la empresa QardioCore, así como las nuevas aportaciones que está realizando BioStamp y los biohacker.

La potencia del paciente gracias a su mejor formación, conocimiento de la enfermedad y disponibilidad de recursos para su control hace que se descargue el papel de médico en su seguimiento y pese sobre el paciente la responsabilidad de hacer las cosas bien. Obviamente esto tiene sus ventajas y sus inconvenientes que el paciente junto a su médico debe ponderar.

El desarrollo de la tecnología de ayuda parece imparable, pero la pérdida del contacto del paciente con el médico le lleva a alejarse de aquellos factores humanos que se dan en la relación médico paciente. La mirada comprometida, la palabra llena de verdad y ánimo, la mano del médico como forma de expresión de comprensión y fuerza, e incluso el “olor” a médico, son elementos esenciales que se pierden sin esta relación y que pueden incidir negativamente en la evolución de su enfermedad.

Nuestra experiencia a lo largo de tantos años, frente al paciente y su enfermedad, nos indica que existen diferentes tipos de ellos según su comportamiento y gestión de su enfermedad. En la práctica clínica nos encontramos básicamente con dos tipos de pacientes: el *buen paciente* y el *mal paciente*. Igual que Diego Gracia diferencia entre “mal médico” y “médico malo” podemos hacer algo similar con el paciente, aunque por lo general siempre referido a cuando padece una enfermedad crónica. El desarrollo de la sociedad, la medicina y de la relación médico-paciente ha dado lugar a que el paciente ha pasado de ser víctima a convertirse en protagonista. El concepto histórico de *buen paciente* como respetuoso, sumiso y confiado ha desaparecido. Hoy consideramos *buen paciente* a aquél que con independencia de cómo le impacte su enfermedad, comprende lo que le pasa, en poco tiempo la acepta, convive con ella de forma responsable, entiende cuanto le trasmite el médico, colabora con él en la todas de decisiones, adquiere información correcta de su enfermedad, se controla adecuadamente, cumple correctamente con el tratamiento, se supera, es respetuoso con quienes le tratan y en definitiva hace de su enfermedad un mundo compatible con su vida. En este caso predomina la *compatibilidad* entre su vida cotidiana y la enfermedad. El *mal paciente*, por el contrario, no responde a estas expectativas, y además maldice su suerte, no acepta en ningún momento su enfermedad, cambia su humor y la vida familiar, culpa a los demás y complica la relación con su médico a veces en grado sumo. En este segundo caso su vida cotidiana se hace *incompatible* con la enfermedad.

El proceso de aceptación de la enfermedad y el cumplimiento del compromiso con el médico y el financiador lleva a buen puerto el concepto de decisiones compartidas. Ello conlleva que en la práctica nos encontremos con pacientes muy diversos. Cinco tipos más específicos de pacientes son a nuestro juicio los más frecuentes, a los que denominamos: 1) el *paciente lúcido* o *inteligente*, sería aquél capaz de conciliar todos los avances a su disposición y la necesidad de no perder en modo alguno el contacto con su médico. Frente a éste estaría 2) el *paciente competente*, o

experto como ha sido llamado por algunos, que sería aquél que sabe tanto de su enfermedad que llega incluso a crearse que sabe más de ella que el propio médico. Esto es sin duda un gran problema para él pues puede llevarle con su buena voluntad a errores que le ocasionan un gran perjuicio. Existe también 3) el *paciente sensible* o *emocional*, aquél que no puede desprenderse del impacto negativo que le ha producido la enfermedad y que le condiciona en su aceptación y de alguna manera se niega de forma inconsciente a colaborar con él mismo. Es un paciente difícil de manejar por parte del médico y a veces necesita el apoyo de otros profesionales. Más frecuentemente de lo que se cree, nos encontramos con 4) el *paciente rebelde* o *descontento*, un paciente peculiar existente en nuestro sistema. Nada le parece bien relativo a su atención, ni la organización, ni el trato que recibe ni cuanto el médico consensua con él. Todo le parece mal, aunque suele cumplir el tratamiento acordado a regañadientes. El último es 5) el *paciente conectado* o *informatizado*, una modalidad de paciente competente o experto que incorpora todos los avances tecnológicos para el control de su salud y en su caso de su enfermedad. En su manejo suele ser responsable, pero en ocasiones desmesurado.

En cualquier caso, estamos en general ante un nuevo tipo de paciente, que conoce perfectamente su enfermedad, que colabora activamente con su médico, que demanda cuantas innovaciones se producen y que pide atención inmediata. El paciente, ante todo el crónico, deja de ser víctima para convertirse en protagonista.

Llamémosle como le llamemos la realidad es que el paciente actual es un paciente diferente que está llamado a jugar un importante papel en todo aquello referente a su enfermedad. El movimiento surgido en los años 60 del siglo pasado, a partir de las propuestas del experto en educación el brasileño Pablo Freire (7), que se ha venido en llamar *empoderamiento*, ha alcanzado también a los pacientes. Este pedagogo, vinculado a movimientos sociales de izquierda, denunció la opresión a que están sometidas aquellas personas sin formación que dependen de la voluntad de los demás.

En el campo de la salud el término *empoderamiento* fue ya utilizado en 1997 en la 4ª Conferencia Internacional de Promoción de la Salud en Yakarta, y en 1998 la OMS lo define como un “proceso a través del cual las personas se benefician de un mayor control sobre decisiones y acciones que afectan a su salud”. Otra definición, siempre partiendo de su origen social y político, que ha alcanzado fortuna y repetida en multitud de reflexiones es: “Las personas y/o grupos organizados cobran autonomía en la toma de decisiones y logran ejercer control sobre sus vidas basados en el libre acceso a la información, la participación inclusiva, la responsabilidad y el desarrollo de capacidades”.

Llevado este concepto a la práctica médica se trata de ver qué beneficios obtienen los pacientes con la práctica del *empoderamiento* en salud. Muchas son las personas que han ido realizado aportaciones sobre el tema y de ellas se colige que dentro de estos beneficios destacan, entre otros muchos, que mejora la comprensión de la enfermedad, incentiva la formación del paciente,

reivindica una mayor atención social, los pacientes son más cultos, demandan una mayor información, conocen las nuevas tecnologías y su importancia en la enfermedad que padecen, exigen atención especializada, así como las nuevas incorporaciones a la práctica de las técnicas diagnósticas y oportunidades terapéuticas, e insta a una mayor investigación sobre su enfermedad. El resultado de todo ello es una mayor involucración del paciente en su enfermedad, lo que conlleva que sabe más de ella y es capaz de autogestionarla con eficacia siguiendo las indicaciones médicas.

Pero si el empoderamiento está lleno de beneficios para el paciente, no es menos verdad que también tiene sus *peligros*. Algunos de ellos son a nuestro juicio: la reclamación continua de más derechos y servicios sin saber hasta dónde se puede llegar en un futuro, un paciente estresado, interpretaciones erróneas de sus síntomas o datos que obtiene, un retraso en las revisiones médicas, asunción de responsabilidades innecesarias, un exceso de conocimiento sobre su enfermedad que puede originar desánimo, o la posibilidad de conflicto con su médico.

Esta nueva situación, imparable en todo caso y con claro beneficio para el paciente cuando es bien manejada, da lugar a que el médico deba asumir esta nueva realidad y colaborar activamente con el paciente para su mejor formación y conocimiento de la enfermedad, así como poder establecer de forma compartida los límites de su actuación en solitario. El *Comité de Ética Asistencial de Madrid* dejó manifiestamente claro en 2015 que: “... Así pues el profesional se encuentra obligado no solo a ofrecer tratamientos basados en la evidencia, sino también a ofrecer cuidados de alto nivel que humanicen a estas personas. Y la manera de cuidar a estas personas pasa necesariamente por el concepto de empoderar”.

En cualquier caso, el aceptar esta realidad, no invalida en absoluto todo lo que envuelve a la relación médico-paciente actual, aunque adaptado a los cambios que nos toca vivir en cada momento histórico de nuestra ciencia. Recientemente, en 2017, el *Foro Español de la Profesión Médica*, con respaldo de la *Alianza General de Pacientes*, el *Foro Español de Pacientes* y la *Plataforma de Organización de Pacientes*, han solicitado a la UNESCO que la relación médico-paciente sea reconocida como *Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad* con el objetivo de “Proteger y potenciar dicha relación y sus valores, y defenderla de las amenazas a las que se encuentra sometida en la actualidad, derivadas de presiones administrativas, tecnológicas, económicas y políticas, entre otras”.

La relación médico-paciente, nunca se perderá, aunque puede cambiar en algunos aspectos. La vigencia de concepto *amistad* (*amistad médica*) de Pedro Laín en esta relación sigue en vigor, pues el paciente en definitiva siempre necesitará del médico. Pedro Laín en su libro *El médico y el enfermo* (2), lo termina citando al biólogo Jean Rostand quién escribió en 1960 lo que diría de sí mismo un futuro y posible *homo biologicus*: “He nacido de una semilla bien seleccionada e irradiada con neutrones; se eligió mi sexo, y he sido incubado por una madre que no era la mía; en el curso de mi desarrollo, he recibido inyecciones de hormonas

y de ADN; se me ha sometido a un tratamiento activador del córtex; después de mi nacimiento, algunos injertos hísticos han favorecido mi desarrollo intelectual; y actualmente me someten cada año a una cura de sostenimiento para mantener mi mente en plena forma y mis instintos en óptimo tono. No puedo quejarme de mi cuerpo, de mi sexo, de mi vida. Pero ¿qué soy yo, en realidad?”.

Concluye Laín: sigamos con la broma de Jean Rostand, y respondamos a ese *homo biologicus*: “Eres, por lo pronto, un ente que puede enfermar y que un día u otro estará enfermo. Y entonces, desde el fondo mismo de tu ser, sentirás la necesidad de que te atienda y ayude un hombre dotado de saberes técnicos especiales y dispuesto a conducirse como amigo tuyo. Con menos palabras, un buen médico”.

Y Laín concluye: “Los progresos de la técnica, ¿traerán consigo la posibilidad de una medicina en la cual sea inútil la relación directa entre el médico y el enfermo?”, “El médico ¿llegará a ser, respecto de los desórdenes morbosos del organismo humano, lo que es el ingeniero respecto de la avería de un motor? No lo creo. ...”. “Mientras haya hombres, habrá enfermedades y habrá médicos”.

Hoy todos somos conscientes de que los grandes avances en medicina dan una mayor autonomía al paciente y una menor dependencia de su médico en el día a día, al menos en muchas enfermedades. Por ello es necesario profundizar en la relación médico-paciente y hacerlo decididamente en la realidad de un nuevo paciente.

CONCLUSIONES

El nuevo paciente, al que hoy damos nuestros conocimientos y amistad, no debe menoscabar para nada su relación con el médico. El paciente de hoy colabora activamente con él, conoce perfectamente su enfermedad, demanda cuantas innovaciones se producen relativas a su enfermedad, requiere atención inmediata y algo de suma importancia es que dejar de ser víctima para convertirse en protagonista. Pero a pesar de sus demandas el médico sigue siendo su referencia, al que guarda el mayor de los respetos y afectos, y en el que confía su salud y su vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Rubio M. Algunas consideraciones sobre el médico actual. *An Acad Nac Med.*, 2001;118:319-330.
2. Laín, P. El médico y el enfermo. Biblioteca para el Hombre Actual. Madrid, Ed. Guadarrama, S-A. 1969.
3. Siegler M. The progression of medicine. From physician paternalism to patient autonomy to bureaucratic parsimony. *Arch Intern Med.*, 1985;145:713-715.
4. Gracia Diego. La deliberación moral: el método

de la ética clínica. En: Diego Gracia y Javier Júdez (Eds.). *Ética en la práctica clínica*. Madrid, Triacastela, 2004 pp. 21-32.

5. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-enfermo a través de la historia. *An Sist Sanit Navar.*, 2006;29:7-17.
6. Ramsey P. *The Patient as Person. Explorations in medical ethics*. New Haven, Connecticut. 1973.
7. Freire P. *La educación como práctica de la libertad*. 19ª Ed. Río de Janeiro. Paz e Terra, . 1989.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio M. El paciente en la medicina actual. *ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):45-49.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev08>

POMADAS Y UNGÜENTOS DE BRUJA EN LA LITERATURA DEL SIGLO DE ORO

WITCH OINTMENTS IN THE SPANISH GOLDEN AGE LITERATURE

Francisco López-Muñoz

Académico de Número de la Real Academia Europea de Doctores

Palabras clave:

Sustancias
psicotrópicas;
Ungüentos de bruja;
Literatura;
Siglo de Oro;
Cervantes;
Lope de Vega.

Keywords:

Psychotropic drugs;
Witch ointments;
Literature;
Golden Age;
Cervantes;
Lope de Vega.

Resumen

En el presente trabajo se ha analizado el entorno mágico del mundo de la brujería desde la perspectiva del uso extraterapéutico de agentes psicotrópicos, a través de los principales autores del Siglo de Oro, fundamentalmente Miguel de Cervantes, quien abordó este tema de forma expresa en su novela ejemplar *El coloquio de los perros*. Se han estudiado los principales agentes empleados en la elaboración de las pomadas y ungüentos de brujas, destacando las plantas alucinógenas de la familia de las *Solanaceae* (beleño, mandrágora, belladona, estramonio, solano, eléboro). También se analizan las posibles fuentes científicas documentales que pudieron utilizar estos literatos.

Abstract

In the present work, the magical environment of the world of witchcraft has been analyzed from the perspective of the extratherapeutic use of psychotropic agents, through the main authors of the Spanish Golden Age, fundamentally Miguel de Cervantes, who addressed this topic concretely in his exemplary novel *The Dialogue of the Dogs*. The main agents used in the elaboration of witch ointments have been studied, highlighting the hallucinogenic plants of the *Solanaceae* family (henbane, mandrake, belladonna, jimsonweed, solano, hellebore). The possible documentary scientific sources that these writers could use are also analyzed.

Tras la caída del Imperio Romano, el emergente cristianismo se instaló con enorme fuerza en los grandes núcleos urbanos, pero avanzó muy lentamente en los ámbitos rurales, en los que estaban muy afianzados los viejos cultos y las creencias ancestrales. De esta forma, el paganismo sobrevivió con especial fuerza en la periferia de la cristiandad, lejos de las ciudades universitarias, donde la esencia del mal fue encarnándose de manera cada vez más acusada en la figura del diablo, quien adquirió tintes siniestros en el seno de las culturas oficial y popular. Y precisamente en este momento es donde nace la brujería, tal como la conocemos en la actualidad, al amparo de la teología cristiana medieval.

En España, por su propia idiosincrasia cultural y política, la vinculación de las prácticas de hechicería y brujería con ciertos subgrupos de sujetos, fundamentalmente mujeres pertenecientes a minorías religiosas, como judías y moriscas, fue muy habitual. De hecho, términos como “sabbat”, para referir las reuniones nocturnas de las brujas, o expresiones como “*Synagoga Satanae*”, poseen una clara ascendencia hebrea. Asimismo, en la España áurea existía una manifiesta diferenciación entre brujería y hechicería (1). Las brujas realizarían rituales y pactos con entidades espirituales reconocidas como maléficas o satánicas para adquirir el poder de subvertir el orden natural, y solían ser gentes de ascendencia cristiana y vinculadas al medio rural, generalmente del Norte del país (véase Galicia, el País Vasco o Navarra). Por el contrario, las hechiceras, de origen generalmente moris-

co o judío, eran mujeres que se dedicaban a elaborar remedios y curas (relacionados con la salud o con el amor) y ejercían sus actividades en medios urbanos del ámbito peninsular más meridional.

El fenómeno de la persecución y la caza de brujas y hechiceras también fue diferente en España frente a otros países europeos, pues mientras que la hechicería fue castigada con gran dureza, ya que las hechiceras eran consideradas herejes, la brujería lo fue de forma muy limitada, lo cual se debió a las peculiaridades de la Inquisición española, dependiente de la Corona, que no del Vaticano, y con un fuerte componente nacionalista (2). Hay que tener presente que, en este momento, España era un país organizado en torno a un verdadero sistema de castas, gestado en la ideología perversa de la “pureza de sangre”, por lo que la Inquisición se dedicó más a la limpieza étnica que a la persecución del demonio. Así lo prueba el hecho de que a partir de 1550 la mayor parte de las personas acusadas de brujería ante tribunales fuesen personas de etnia gitana, gentes de paso o descendientes de conversos (3).

En cualquier caso, tras la criminalización de brujas, hechiceras, curanderas o comadronas también existía un fuerte componente misógino. No es solo que la mujer fuera considerada débil y tendente al pecado por ser de la piel de Eva, y tampoco únicamente que pudiera resultar más proclive a la locura, sino también de un interés activo por parte de la institución eclesiástica

Autor para la correspondencia

Francisco López-Muñoz
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

de apartar a la mujer de cualquier práctica que tuviera visos científicos. De hecho, solo así puede comprenderse el diferente tratamiento de género que recibían hombres y mujeres acusados –o perseguidos– de similares delitos ante los tribunales del Santo Oficio (4). En este punto, es preciso resaltar que las mujeres dedicadas al curanderismo y la hechicería, a menudo, eran las únicas personas que prestaban asistencia sanitaria a una población desprotegida que carecía de otros medios para afrontar sus dolencias. Y esta asociación era especialmente clara en el caso de la partería, que era la ocupación médica fundamental de la mujer, al punto de que muchas de ellas se convirtieron en auténticas expertas en el uso de toda clase fármacos naturales para combatir los dolores del parto. No tardó, pues, en extenderse la teoría de que las comadronas-brujas robaban niños neonatos para devorarlos, intervenían en el ciclo de Dios mediante la práctica sistemática de abortos, o bien practicaban toda suerte de sortilegios para corromper las almas de los recién nacidos o provocar el nacimiento de demonios familiares valiéndose del ciclo natural establecido por la divinidad.

Los tópicos relativos al ejercicio de la brujería, reconocidos, perseguidos y penados por el Santo Oficio en España durante el Siglo de Oro, serían más o menos los siguientes: brujas y brujos, de todas las edades, realizan un pacto con el diablo y se dejan marcar por él (*stigmata diaboli*); periódicamente acuden a reuniones o aquelarres (término que viene a significar, en euskera, “llano del macho cabrío”) para reverenciar al diablo (beso negro) y festejar en comunidad (bailes, banquetes y orgías sexuales); se transportan por el aire (transvección) a los conventículos, tras untarse, bien volando sobre escobas o toneles, metamorfoseadas en animales, o a lomos de una bestia; el diablo, en forma de macho cabrío, preside las celebraciones (adoración y herejía); se practica la antropofagia y el vampirismo (sobre todo de niños). Todos estos tópicos convirtieron a las brujas, durante los siglos XVI y XVII, en una figura con una fuerte raíz folklórica, que pobló las leyendas locales por doquier (5), habitualmente desde una óptica negativa, saturada de tópicos, escasamente realista y pocas veces cifrada en hechos reales. En cualquier caso, más allá de consideraciones teológicas, el de la brujería es un fenómeno complejo, resbaladizo en sus aspectos socioculturales y políticos, que resulta difícil de definir y desentrañar. Y ello porque es adyacente a todas las formas de superstición, así como a la enfermedad mental o a la picaresca, lo cual no tardó en convertirlo en un tópico literario y artístico (6), del que la literatura áurea no supo evadirse.

Las hechiceras y brujas solían ser unas perfectas conocedoras de la botánica natural y de las propiedades de las plantas, y entre las hierbas que asiduamente se empleaban en sus cocimientos cabe mencionar a las plantas de la familia de las *Solanaceae*, todas ellas dotadas de propiedades psicotrópicas, como el beleño (*Hyoscyamus albus* o *niger*), la belladona (*Atropa belladonna*), la mandrágora (*Mandragora officinarum*), el estramonio (*Datura stramonium*) y el heléboro (*Helleborus niger* o *Veratrum album*), además de otras especies, como la valeriana (*Valeriana officinalis*), la verbena (*Verbena officinalis*), el acónito o napelo (*Aconitum napellus*), la cicuta (*Conium maculatum*), la adelfa (*Nerium oleander*) o el opio (*Papaver somniferum*), prototipo, este úl-

timo, de agente sedante (7). Las solanáceas son plantas muy abundantes en la Península Ibérica, que crecen en terrenos nitrogenados, ricos en materia orgánica, como basureros, cementerios, riberas de los ríos, etc., por lo que brujas y hechiceras podían adquirirlas sin dificultad para elaborar sus pociones y sin desplazarse largos trechos. Pero en los calderos de las brujas no sólo se cocían las plantas, sino muchas otras sustancias de carácter simbólico y valor ilusorio, cuya selección posiblemente se debiera a la “teoría de las similitudes o de la semejanza” de Paracelso (1493-1541), según la cual todo lo semejante causa un efecto similar, como, en el caso que nos ocupa, la sogá, los dientes o los zapatos de los ahorcados, que podrían transferir al vivo alguna cualidad del muerto, las barbas y la sangre del macho cabrío en la transmisión de la lujuria o los ojos de loba para los problemas de visión (8).

Sin embargo, son muy pocos los procesos europeos por brujería donde se hiciera constar a ciencia cierta la utilización de estas sustancias, es decir, aquellos donde realmente se conseguía el famoso unguento de brujas. Por ejemplo, en el conocido caso de Zugarramurdi (1610) se descubrieron veintidós ollas y una serie de polvos y cocciones, elaborados a partir de plantas, grasa, cenizas, sapos, etc., que se decía servían para desplazarse por el aire y acudir a estas reuniones, bien a lomos de una escoba, bien a lomos de un animal, especialmente un lobo (9). A pesar de esto, el primer científico que demostró la correlación existente entre el consumo de sustancias psicotrópicas (contenidas en las plantas de la familia de las *Solanaceae*) y la práctica de la brujería, en opinión de Rothman (10), fue el médico segoviano Andrés Laguna (1599-1560). Laguna puede ser considerado como el prototipo de científico humanista del Renacimiento, y aun siendo hijo de médico judeoconverso, alcanzó la fama en vida, como una de las más brillantes figuras de la cultura europea de la época, llegando a ser médico personal del Emperador Carlos V (1500-1558), del papa Julio III (1487-1555) y del rey Felipe II (1527-1598). Aunque escribió más de 30 obras de diversas materias, incluyendo las de orden filosófico, histórico, político y literario, además de las estrictamente médicas, el texto más conocido de Laguna es la traducción comentada de la *Materia Médica* de Dioscórides (11). Precisamente, en sus anotaciones del *Dioscórides*, Laguna describe los efectos y sensaciones placenteras (similares a las ocasionadas por el opio) de los unguentos de brujas, pero, además, fue capaz de demostrarlos experimentalmente, al aplicar estas unturas a ciertos sujetos, concluyendo que estas drogas (“raíces que engendran locura”) ocasionan un incremento de la sugestibilidad, induciendo una especie de trastorno mental transitorio. Estos apuntes de naturaleza psiquiátrica abrieron una nueva luz sobre la visión social de las brujas y hechiceras, que comenzaron a dejar de considerarse como poseídas y ser evaluadas desde la perspectiva de sujetos enajenados.

La atracción de los literatos áureos por el entorno de la magia y la demonología parece evidente, aunque esto era algo común en la España de su época. Estos personajes, además, tenían un fácil entronque en el ámbito de la literatura picaresca, tan en boga a partir de la publicación de *La Celestina* (1499). A título de ejemplo, en la obra de Miguel de Cervantes (1547-1616) podemos leer todo tipo de actividades relacionadas con la

brujería, desde el uso de objetos de naturaleza mágica hasta invocaciones demoníacas y ritos diabólicos realizados en los conventículos (12). La obra más representativa, en este sentido, es, sin duda, la novela ejemplar *El coloquio de los perros* (1613), donde se relatan las prácticas brujeriles de una comunidad de brujas llamadas las Camachas, pero este tema también es recurrente en la novela *Los trabajos de Persiles y Sigismunda* (1617), donde se narran tres episodios relativos a brujas o hechiceras, expertas en el manejo de hierbas y la preparación de filtros y ungüentos. Por su parte, Félix Lope de Vega (1562-1635) aborda el tema de las hechiceras y brujas en dos obras teatrales, *El caballero de Olmedo* (1620-1625), donde una alcahueta celestinesca, frecuentadora de cementerios y encrucijadas, es una experta elaboradora de cosméticos y otros brebajes, y el drama cortésano *El vellocino de oro* (1622), en el poema *La Circe* (1624), y en la narración en prosa dialogada de género celestinesco *La Dorotea* (1632) (13).

Ambos autores, salvo en los textos de ambientación mitológica de Lope de Vega, nos muestran los efectos de la sociedad que les tocó vivir y las consecuencias de una atroz persecución religiosa, racial, económica y de género hacia estas mujeres de vida marginal, así como los usos y costumbres de la España tardorrenacentista y novobarroca, incluyendo el uso, con objetivos extraterapéuticos, de una gran cantidad de sustancias dotadas de propiedades psicotrópicas (14-18), en algunos casos con fines ilícitos e incluso criminales (véase el empleo de diferentes venenos), en otros de carácter adictivo (como el caso de los ungüentos de brujas), y las más de las veces con objetivos meramente crematísticos (filtros de amor y magia amorosa).

Tal como lo demuestra en sus textos, sobre todo en las *Novelas Ejemplares* (1613), Cervantes parece disponer de conocimientos significativos sobre las virtudes de numerosas plantas que constituían los herbolarios de su época, además de los diferentes preparados de botica elaborados con ellas, como aceites, ungüentos, bálsamos, raíces, cortezas o jarabes (19). Sin embargo, en relación con los agentes puramente psicotrópicos, Cervantes suele evitar mencionarlos específicamente y se limita a glosar las propiedades y efectos de los preparados herbales utilizados a nivel popular, sin incidir en su hipotética composición, posiblemente debido, como postulan varios autores, a un exceso de celo frente a las autoridades de la Inquisición, debido al controvertido y desprestigiado uso extraterapéutico de estas sustancias (20). No debemos olvidar, en este punto, la especial vulnerabilidad del literato, que, cuestionado como cristiano viejo, debía dejar inmaculada de forma permanente su limpieza de sangre. Por su parte, Lope de Vega, en líneas generales, hace amplias referencias al uso terapéutico de las plantas en multitud de sus obras teatrales, e incluso parece conocer las indicaciones terapéuticas de algunas hierbas, pero, en general, profundiza poco en ellas, y suele mencionarlas sin precisar sus propiedades salutíferas o nocivas para la salud. Con respecto a los agentes psicotrópicos, se suele referir a ellos de forma alegórica y metafórica, aunque las sustancias narcóticas y venenosas constituyen valiosas herramientas en las tramas de sus obras dramáticas, lo que hace evidente que Lope de Vega era un gran conocedor del carácter popular que determinadas drogas tenían en la sociedad de su tiempo (9).

Pero, ¿cuáles fueron, en su caso, las fuentes científicas en materia médica y terapéutica que pudieron utilizar estos autores para documentarse técnicamente?. En el caso de Cervantes parece bastante claro, a la luz de los trabajos de investigación desarrollados por nuestro grupo (21-22) y también plausible en el caso de Lope de Vega y otros relevantes autores áureos. Se trata del texto de referencia en el campo de la terapéutica durante los siglos dorados: el *Dioscórides*, denominación popular y vulgarizada del tratado *Sobre la Materia Médica*, principal obra científica del médico griego Pedacio Dioscórides Anazarbeo (Anazarba, c. 40 – c. 90). En la biblioteca particular de Cervantes se han identificado varios tratados de materia médica, incluyendo una edición salmantina del *Dioscórides* (1563), comentado e ilustrado por Andrés Laguna (23), posiblemente herencia paterna, y que incluso llega a citar en el capítulo XVIII de la primera parte de *El Quijote* (1605) (12). Con respecto a Lope de Vega, aun sabiendo que el inventario que acompañó a su testamento listaba más de 1500 libros, no existen datos fiables sobre los títulos de su biblioteca particular, pues, por desgracia se perdieron con el paso del tiempo. En cualquier caso, en lo que todos los investigadores concuerdan es en su uso constante de diferentes manuales, enciclopedias y poliantes (24). Pero, al igual que Cervantes, Lope de Vega también menciona a Laguna en su obra *El acero de Madrid* (ca. 1618) (13). Otro relevante literato del Siglo de Oro, Tirso de Molina (1579-1648), también menciona a Laguna en su famosa comedia *La Fingida Arcadia* (1676), e incluso Pedro Calderón de la Barca (1600-1681) también pudo haber dispuesto de un ejemplar de la versión comentada del *Dioscórides* del humanista segoviano en su biblioteca particular (25). En el caso de Lope de Vega, ejemplo por excelencia de literato erudito, su obra dramática hace traslucir que también conocía otros textos técnicos, como la *Historia Natural* de Cayo Plinio Segundo, apodado Plinio el Viejo (23-79 d.C.), así como a los dos médicos coetáneos que fueron los principales comentaristas y traductores del autor clásico, Francisco Hernández (ca. 1514-1587) y Gerónimo de Huerta (1573-1643), o el texto de Constantino Castriota (n.d.) titulado *Il Sapere Utile e Delettevole* (El saber útil y agradable), editado en Nápoles en la década de 1550, que incluso cita literalmente en *La Arcadia* (1598) (26).

Profundizando en el tema de este trabajo, la imagen más recurrente del imaginario popular sobre las brujas, además de los vuelos sobre las escobas, ha sido la elaboración de pócimas y ungüentos en sus famosos calderos. Pedro Ciruelo (1470-1560), en su *Reprohacion de las supersticiones y hechizarias* (1530), afirmaba que “algunas de ellas se unchan con unos ungüentos y dicen ciertas palabras y saltan por la chimenea del hogar, o por una ventana y van por el aire y en breve tiempo van a tierras muy lejos y tornan presto diciendo las cosas que allá pasan” (27). Incluso a día de hoy, en algunos pueblos de la zona pirenaica se instalan chimeneas antibrujas.

Aunque en el marco de la botica tradicional los ungüentos eran formulaciones para administración tópica elaboradas a base de grasas, ceras o resinas, su elaboración extrafarmacéutica y extraterapéutica, por parte de curanderos, hechiceras y brujas, era una práctica habitual desde la Edad Media. Para elaborar es-

tas pomadas, se añadían los extractos de ciertas plantas (generalmente solanáceas, como la mandrágora, el solano y el beleño, junto a otras, como el opio y la cicuta), obtenidos por cocimiento, junto a otros ingredientes de procedencia animal, como sustancias obtenidas de ciertos anfibios (sapos o escuerzos), muy presentes en la simbología asociada a la brujería, a un caldero de bronce donde se había calentado grasa de gato o de lobo (o de niño recién nacido y no bautizado, en el sentir popular), se reservaba la parte más espesa del hervido, que permanecía en el fondo de la olla, y se guardaba hasta que se tenía la ocasión de usarlo. La grasa actuaba como espesante y favorecía la absorción del unto tras su administración tópica.

Estas unturas se aplicaban, entre otras partes, en la región genital y sus efectos eran casi inmediatos, al absorberse rápidamente los principios activos alucinógenos a través de la mucosa vaginal (28). Los ingredientes de estos ungüentos producían alucinaciones en estado de vigilia (sensación de transporte por el aire, fantasías sexuales, visiones de seres extraños, etc.). A continuación, sobrevenía un profundo sueño, en el cual lo soñado, al despertar, se confundía con la realidad. A título de ejemplo, entre los efectos del beleño, denominado en las islas Baleares como “caramel de bruixa”, se encuentra el de inducir una extraña sensación de ligereza y de ingravidez, que puede explicar la vívida certeza de estar volando, como en el caso de los vuelos de las brujas sobre sus escobas (29). Hoy también se sabe que de la piel de determinados sapos del género *Bufo*, como el *Bufo marinus*, se obtiene la bufotenina (N-dimetil-5-hidroxitriptamina), un alcaloide de efectos alucinógenos derivado de la serotonina, mediante dimetilación de su grupo amina. Sin embargo, algunos de estos efectos eran considerados, en la época que nos ocupa, como reales, ciertos y demostrados, por lo que la obtención de muestras de los potajes de brujas era una de las pruebas incriminatorias más demandada y buscada por los inquisidores para demostrar la celebración del aquelarre. A título de ejemplo, en el más famoso de los procesos inquisitoriales por brujería en España, el de Logroño (1609-1614), donde 2000 personas fueron investigadas y procesadas por brujería, incluidas las brujas de Zugarramurdi, una rea confesó que preparaban unos ungüentos elaborados “con el agua que vomitan los sapos”, con los que se untaban en el aquelarre de Ezcabita (30).

El ejemplo más ilustrativo de la literatura áurea sobre los ungüentos de brujas lo encontramos en la novela ejemplar cervantina *El coloquio de los perros*. La acción de esta novela transcurre en la puerta del Hospital de la Resurrección de Valladolid y narra la conversación que mantienen dos perros, Cipión y Berganza. Este último comenta las actividades de uno de sus amos, una anciana bruja conocida como la Cañizares, una experta en la elaboración de ungüentos y unturas con hierbas psicotrópicas. Esta comunidad de brujas (las Camachas) presenta unos orígenes reales, en la localidad cordobesa de Montilla. Acusadas del delito de brujería y hechicería, fueron procesadas por el Tribunal de la Inquisición de Córdoba, saliendo en Auto de Fe público el 8 de diciembre de 1572. La líder de la comunidad, Leonor Rodríguez, apodada la Camacha, fue condenada a salir al auto público en forma de penitente con coraza en la cabeza y las insignias de he-

chicera, abjurar de leví, recibir cien latigazos en Córdoba y otros cien en Montilla, sufrir destierro de su localidad durante diez años, servir los dos primeros en un hospital de Córdoba, y pagar una multa de 150 ducados al receptor (31). Amezúa y Mayo (32) apunta que Cervantes posiblemente conoció a alguna de las integrantes de esta comunidad a su paso por Montilla, como recaudador de la Real Hacienda, en 1592.

En la novela ejemplar, la Cañizares, ya una anciana de 76 años, confiesa la práctica de actos propios de brujería y el empleo de ungüentos específicos para estas prácticas: “Este ungüento con que las brujas nos untamos es compuesto de jugos de yerbas en todo extremo fríos, y no es, como dice el vulgo, hecho con la sangre de los niños que ahogamos... volvamos a lo de las unturas, y digo que son tan frías, que nos privan de todos los sentidos en untándonos con ellas, y quedamos tendidas y desnudas en el suelo, y entonces dicen que en la fantasía pasamos todo aquello que nos parece pasar verdaderamente. Otras veces, acabadas de untar, a nuestro parecer, mudamos forma, y convertidas en gallos, lechuzas o cuervos, vamos al lugar donde nuestro dueño nos espera, y allí cobramos nuestra primera forma y gozamos de los deleites que te dejo de decir... buenos ratos me dan mis unturas... y el deleite mucho mayor es imaginado que gozado...” (12).

Cervantes describe magistralmente en este pasaje los efectos psicotrópicos de las mezclas de agentes alucinógenos administrados por vía tópica (viajes extracorpóreos, alucinaciones visuales, sensaciones placenteras, etc.), de una forma muy similar a la efectuada por el profesor de Teología tomista de la Universidad de Alcalá, Pedro Ciruelo, del que pudo haberse inspirado, en su conocida obra *Reprobación de las supersticiones y hechicerías*, publicada inicialmente en Alcalá de Henares en 1530 y reimpresa hasta en 9 ocasiones antes de la primera edición de las *Novelas Ejemplares*. En relación con los ungüentos de brujas comenta Ciruelo: “... Otras destas en acabándose de untar y decir aquellas palabras se caen en tierra como muertas, frías y sin sentido alguno, aunque las quemén o asierren no lo sienten. Y dende las dos o tres horas se levantan muy ligeramente y dicen muchas cosas de otras tierras y lugares adonde dicen que han ido... Esta ilusión acontece de dos maneras principales: que ora hay que ellas salen realmente de sus casas y el diablo las lleva por los aires a otras casas y lugares; otras veces ellas no salen de sus casas, y el diablo las priva de todos sus sentidos, y caen en tierra como muertas y frías, y les representa en sus fantasías que van a las otras casas y lugares. Y nada de aquello es verdad, aunque ellas piensen que todo es así como ellas lo han soñado...” (27).

Sin embargo, Laguna también realiza en su *Dioscórides* una detallada descripción de los efectos de las unturas de brujas. En el capítulo correspondiente al solano que engendra locura o hierba mora, una planta solanácea muy habitual en toda la Península, que crece en todo tipo de campos, labrados o baldíos, especialmente en viñedos y al pie de los muros, y que está dotada de importantes efectos alucinógenos (29), comenta Laguna en relación a su consumo: “representa ciertas imágenes vanas, pero muy agradables, lo cual se ha de entender entre sueños. Esta pues debe ser (según pienso) la virtud de aquellos ungüentos, con que se suelen untar las brujas: la grandísima frialdad de los cuales, de tal suerte

las adormece, que por el diuturno y profundísimo sueño, las imprime en el cerebro tenazmente mil burlas y vanidades, de suerte que después de despiertas confiesan lo que jamás hicieron” (11). Más concretamente, en relación a los ungüentos de brujas, habla de compuestos de olor pesado y naturaleza fría, entre cuyos ingredientes menciona hierbas como el solano, el beleño o la mandrágora (11). Los textos de Laguna y de Cervantes muestran una enorme semejanza, y en algunos casos son representados de forma casi literal, lo que parece confirmar el uso por parte del literato de las anotaciones del científico (21-22).

Como también indica Laguna, el principal compuesto de estos calderos sería el beleño, conocido a nivel popular como “hierba loca” (beleño negro) y “flor de la muerte” (beleño blanco), que desde la Edad Media se venía utilizando como integrante de las pócimas de hechiceros y lamias por sus efectos alucinógenos (1, 28). De las flores de esta planta, denominada hyoscyamo por Laguna (de los términos griegos “hyos”, cerdo, y “kyamos”, haba, en referencia al olor a carne podrida que desprende la tetra-hidro-putrescina, uno de los componentes de esta planta), dice el *Dioscórides* que “engendran sueños muy graves” (11). De hecho, un refrán popular español dice que “al que come beleño, no le faltará sueño”, y “embeleñar” viene a significar adormecer. En Galicia se conoce como “herba dos ouvidos”, pues no se recuerda lo acontecido tras su consumo. Y el *Tesoro de la Lengua Castellana o Española* (1611) de Sebastián de Covarrubias (1539-1613) apunta: “Del veleño entiendo haberse dicho envelesarse, que es pasmarse y estar embelesado, y embeleclos los engaños que nos hacen los embustidores y charlatanes, que nos sacan de sentido” (33). La mandrágora (del griego “mandras”, establo, y “agrauros”, deñoso), conocida también como “*Anthropomorphon*”, por cuanto su raíz semeja a un pequeño cuerpo humano con sus cuatro extremidades, era otra de las plantas solanáceas más relacionada con el entorno de la brujería, y su consumo tiene efectos muy parecidos a los del beleño (sedación inicial y efectos anticolinérgicos potencialmente mortales). En Alemania, desde el tiempo de los godos, el término “*alraun werzel*” es sinónimo de bruja o raíz de mandrágora. De hecho, las brujas admitían que arrancando la planta del pie de los cadalsos (pues se tuvo por cierto que crecía debajo de las horcas, al ser fertilizada por la sangre de los cadáveres y de ahí el nombre alemán “*Galgenmannlein*”, u hombrecillo de las horcas) podían transformar a los hombres en bestias o pervertir la razón, enajenando a las personas (34). También el estramonio, que suele crecer en huertas y campos de cultivo, era otra planta habitual en los calderos de brujas, y de hecho, su nombre procede de la acepción “estremonia” (castellano y catalán antiguo), que viene a significar brujería o magia. En la actualidad, sabemos que las solanáceas (beleño, belladona, mandrágora, estramonio, etc.) son plantas ricas en alcaloides dotados de una gran actividad sedante, como la hiosciamina y la escopolamina, de amplio uso en la historia de la analgesia y, más recientemente, de la psiquiatría. Sin embargo, los usos tóxicos extramedicinales de estas plantas han sido históricamente más habituales.

El aspecto físico de la vieja bruja, tras la aplicación de la untura, también es aportado por Cervantes: “... denegridos los labios, traspillados los dientes, la nariz corva y entablada, desencaxados los ojos, la cabeza desgrenaada, las mejillas chupadas, angosta la garganta y los pechos sumi-

dos” (12). Laguna también describe, de forma muy parecida, los efectos tóxicos inducidos por el beleño: “a los que tragan el hyoscyamo blanco sobreviene gran relajación de junturas, apostémaseles la lengua, hínchaseles la boca, inflámaseles y paréceles turbios los ojos, estrécheles el aliento, acúdeles sordedad con váguídos de cabeza, y una comezón de las encías, y en todo el cuerpo” (11).

Y no solamente en *El coloquio de los perros* hace referencia Cervantes a las unturas de brujas. También son mencionadas, aunque no relata sus efectos, en *Los trabajos de Persiles y Sigismunda*, cuando comenta las actividades de Cenotia, una hechicera morisca experta en la elaboración de ungüentos a partir de hierbas diabólicas y capaz de volar por los aires (35).

En cualquier caso, los textos cervantinos ponen de manifiesto un hecho que hoy podría parecer evidente; en múltiples ocasiones, estos ungüentos podrían haber sido elaborados, cercenando la excusa ritual o satánica, con fines evidentemente recreativos y lúdicos. Como apuntaba la bruja Cañizares, “buenos ratos me dan mis unturas... y el deleite mucho mayor es imaginado que gozado” (12). Del mismo modo confiesa que tiene un “vicio dificultísimo de dejar” y que “la costumbre del vicio se vuelve naturaleza”, criterios que hoy conforman parte del diagnóstico de los trastornos por abuso de sustancias. Es más, la propia Cañizares justifica en la drogodependencia sus prácticas bruñeriles y su aislamiento social: “... y como el deleite me tiene echados grillos a la voluntad, siempre he sido y seré mala” (12). En esta novela ejemplar, Cervantes nos muestra a un personaje marginal, una anciana aislada socialmente, que es adicta a las unturas elaboradas con plantas alucinógenas, merced a la búsqueda de un placer sexual que no puede obtener, dada su edad, por otras vías. En suma, una persona estigmatizada, en una sociedad marcada por el puritanismo de la Contrarreforma.

De forma distinta, en los textos lopianos, las llamadas a los agentes psicotrópicos, muchas veces relacionados con un simple inventario, a modo de bodegón, es harto habitual, tópico que puede constituir una mera extrapolación del interés, tanto popular como literario, que por estos temas hubo durante el Siglo Áureo. En este contexto, los efectos tóxicos o salutíferos de estas sustancias tampoco escaparon a la pluma del dramaturgo madrileño, aunque estos recursos literarios fueron habitualmente de carácter simbólico y metafórico. En suma, podemos afirmar que las obras lopianas reflejan el saber enciclopédico de su época y que Lope de Vega logró el arduo triunfo de difundir el conocimiento sobre la naturaleza legado por los clásicos al pueblo llano, sin desmerecer la atención por parte de las clases más cultivadas.

CONCLUSIÓN

Cervantes y Lope de Vega son los dos grandes autores del Siglo de Oro español. Ambos abordaron en sus textos literarios el tópico de la brujería y de la botica hechiceril, aunque desde enfoques diametralmente opuestos. Para ello recurrieron, como herramienta documental, a las más destacadas obras científicas de su

tiempo; el *Dioscórides* de Laguna en ambos casos y la *Historia Natural* pliniana en el segundo. El uso de estas obras como herramienta referencial y documental no supone ninguna merma de la creatividad artística de ambos autores, como se podría pensar desde planteamientos reduccionistas, sino todo lo contrario: una aproximación de la ciencia a la literatura por primera vez en la historia de las letras españolas.

BIBLIOGRAFÍA

- Caro Baroja J. Las brujas y su mundo. 13ª ed. Madrid: Alianza Editorial; 2003.
- Robbins RH. Enciclopedia de la brujería y demonología. Madrid: Editorial Debate; 1959-1988.
- Casada JF. El Renacimiento en Calahorra: Brujas e inquisición en la primera mitad del siglo XVI. *Kalaktorikos* 1998; 3:49-57.
- Marsá González V. ¿Comadronas o brujas? ¿Doctas o enfermas? *Doss Feministas* 2009; 9:89-102.
- Lara Alberola E. La bruja como ente ficcional en la tradición hispánica áurea: Una nueva aproximación al controvertido fenómeno de la brujería a la luz de la literatura. *Est Humaníst Filol* 2012; 34:147-167.
- Pacho A. La bula "Summis Desiderantes" de Inocencio VIII: La leyenda y la realidad. En: Congreso de Brujología (San Sebastián), Ponencias y comunicaciones. Madrid: Seminarios y Ediciones, S.A.; 1975. p. 291-296.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Historia de la Psicofarmacología. En: Vallejo J, Leal C, directores. Tratado de Psiquiatría. Tomo II. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 1709-1736.
- Vián Herrero A. El pensamiento mágico en Celestina, "instrumento de lid o contienda". *Celestinesca* 1990; 14 (2):41-91.
- Becerra D. Ungüentos, transformaciones y vuelos. Brujería y psicoactivos de la Antigüedad como antecedente de la brujería de la Edad Media. *Bolskan* 2004; 21:121-128.
- Rothman T. De Laguna's commentaries on hallucinogenic drugs and witchcraft in Dioscorides' *Materia Medica*. *Bull Hist Med* 1972; 46:562-567.
- Laguna A. Pedacio Dioscórides Anazarbeo, acerca de la materia medicinal, y de los venenos mortíferos. Salamanca: Mathias Gast; 1563.
- Cervantes M. Obras completas. Sevilla F, ed. Madrid: Editorial Castalia; 1999.
- Vega LF. Obras de Lope de Vega. Menéndez Pelayo M, editor. 28 volúmenes. Colección "Biblioteca de autores españoles". Madrid: Atlas; 1963-1972.
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. Psychotropic drugs in the Cervantine texts. *J Royal Soc Med* 2008; 101:226-234.
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. Locos y dementes en la literatura cervantina: a propósito de las fuentes médicas de Cervantes en materia neuropsiquiátrica. *Rev Neurol* 2008; 46:489-501.
- López-Muñoz F, García-García P, Álamo C. Narcóticos y alucinógenos en las obras literarias de Cervantes: el poder mágico de las plantas. *Act Farmacol Ter* 2008; 6 (2):111-125.
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. Las cuatro caras del *phármakon* y la "falta de juicio" en los textos cervantinos. *Farmacol Toxicol* 2011; 1:1-15.
- López-Muñoz F, Pérez-Fernández F. Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel del Dioscórides de Andrés Laguna. *Tribuna Plural Rev Real Acad Doct* 2016; 8:237-292.
- Esteva de Sagrera J. La farmacia en el Quijote. *OFFARM* 2005; 24:104-116.
- Fraila JR, De Miguel A, Yuste A. El dolor agudo en El Quijote. *Rev Esp Anestiol Reanim* 2003; 50:346-355.
- López-Muñoz F, Álamo C. El Dioscórides de Andrés Laguna en los textos de Cervantes: De la materia medicinal al universo literario. *An Cervantinos* 2007; 39:193-217.
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García G. "Than all the herbs described by Dioscorides...": The trace of Andrés Laguna in the works of Cervantes. *Pharm Hist* 2007; 49:87-108.
- Eisenberg D. La biblioteca de Cervantes. Una reconstrucción. 2002. <http://bigfoot.com/~daniel.eisenberg>.
- Dixon V. Lope's Knowledge. En: Samson A, Thacker J, eds. *A Companion to Lope de Vega*. Suffolk: Tamesis; 2010, pp. 15-28.
- Slater J. Todos son hojas. Literatura e historia natural en el Barroco español. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2010.
- Andrade-Rosa C, López-Muñoz F. Los animales mitológicos como engendro de venenos y antidotos en la España Áurea: A propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega. *Tribuna Plural Rev Real Acad Doct* 2016; 11:71-127.
- Ciruelo P. Reprobación de las supersticiones y hechicerías (1530). Ebersole AV, editor. Valencia: Albatros Hispanófila Ediciones; 1978.
- Harner MJ. The role of hallucinogenic plants in European witchcraft. En: Harner MJ, editor. *Hallucinogens and Shamanism*. London: Oxford University Press; 1973. p. 124-150.
- Font Quer P. Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado. 5ª edición. Barcelona: Ediciones Península; 2003.
- Fernández de Pinedo K, Otsoa de Alda X. "Brujas" euskaldunes alavesas en el proceso inquisitorial de Logroño (1609-1614). *Fontes Linguae Vasconum* 2008; 109:419-449.
- Alamillos R. Hechiceras, toleradas por la corte, acusadas por la Inquisición. *Andalucía Hist* 2013; 39:26-29.
- Amezúa y Mayo AG. Cervantes: creador de la novela corta española. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 1956.
- Covarrubias S. Tesoro de la Lengua Castellana o Española, 1611. De Riquer M, editor. Barcelona: Horta; 1943.
- Guerrino AA. Historia de la mandrágora. *Med Hist* 1969; LIV:1-15.
- Díez Fernández JJ, Aguirre de Cárcer LF. Contexto histórico y tratamiento literario de la "hechicería" morisca y judía en el *Persiles*. *Bull Cervantes Soc Am* 1992; 12:33-62.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Muñoz F. Ungüentos de bruja en la literatura áurea. *ANALES RANM* [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):50-55.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev08>

HISTORIA EVOLUTIVA DE LA ANTICONCEPCIÓN

A HISTORY OF CONTRACEPTION

José Antonio Clavero Núñez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Contracepción;
Historia de;
Métodos de;
Legalización de;
Repercusión en la
sexualidad y en la sociedad.

Keywords:

Contraception;
Birth control;
History of contraception;
Contraceptive methods;
Legalization
of contraception;
Impact on sexuality and
society.

Resumen

La sexualidad es el reclamo específico y poderoso que ha diseñado la naturaleza para la reproducción, proceso asociado a placer. La especie humana ha tratado desde que relaciono el coito con la gestación, de disociar ambos buscando solo el placer. Se describen los métodos y prácticas utilizados por ambos sexos, desde hace unos 5.000 años, incluyendo los más actuales. Pero la contracepción, o control de la natalidad, siempre se ha sometido a unas normas éticas controladas por las distintas religiones. En el caso de los países cristianos, se llegó a considerarlas ilegales hasta fechas recientes, concretamente en 1.958 en el Reino Unido, dos años después en USA y en 1.978 en España. De una forma o de otra, la introducción de la píldora anticonceptiva y del DIU en la década de los años 1.960, consiguió la libertad sexual en la mujer, al dejar de asociarlas con las cargas del embarazo. Esto ha traído la libertad y emancipación total del sexo femenino, con cambios radicales en las estructuras de la familia y de la sociedad.

Abstract

Sexuality is nature's specific, powerful lure of reproduction, a process associated with pleasure. Sexual intercourse has long been linked with procreation, yet humankind has always tried to dissociate the two, seeking pleasure alone. This paper describes the birth control methods and practices followed by men and women for the last 5000 years, up to and including the present day. Nevertheless, contraception has always been subject to the ethical principles held by various religions. In the case of Christian countries, contraception was illegal until fairly recently: the United Kingdom legalized it in 1958, followed by the USA two years later, and Spain in 1978. Furthermore, the advent of the contraceptive pill and IUD in the 1960s brought sexual freedom for women, releasing them of the burden of unwanted pregnancies. This has led to women's freedom and total emancipation, and resulted in radical changes in family structures and society as a whole.

Para todas las especies animales *la sexualidad es el reclamo, específico y poderoso que ha diseñado la naturaleza para la reproducción*, y de esta manera perpetuar las especies. Esto sucede incluso en los peces y en los anfibios, donde la fecundación no precisa de la cópula. Es bien conocido que la procreación solo es posible cuando las hembras ovulan, mecanismo que se produce en los mamíferos bien mediante la aparición del celo, o bien mediante un ciclo rítmico, que es el propio de la especie humana. Pues bien, la ausencia del celo, que representa el *despertar de la sexualidad*, se suple en el ciclo por la *exaltación de la libido*, que termina con la *cópula*, y *todo este proceso se asocia con el placer*. No es posible conocer el momento en que el *homo sapiens* decidió utilizar su sexualidad solamente por el placer que conlleva, y no para el fin por el que había sido creada por la naturaleza. No parece lógico pensar que acaeciera en épocas remotas, porque entonces existía la necesidad de tener muchos hijos, en especial varones, para fortalecer a la familia o al clan, y además contrarrestar la elevadísima mortalidad infantil. Por ese motivo era algo normal la poligamia, por lo que hay que descartar estas prácticas en la prehistoria. De una forma u otra, *la anticoncepción no se la pudo plantear el hombre hasta que relacionó el coito con la fecundación*, existiendo indicios de que esto sucedió a finales de la edad de cobre o principios de la de bronce, es decir unos 2.000 años a.c.

Podemos deducir que el *control de la natalidad no se conocía en la prehistoria, y su aparición coincide con el comienzo de la historia de la humanidad*. También podemos deducir que *su primera finalidad fue, como hemos dicho, conseguir el placer sexual, eludiendo la fecundación*. Veremos que con el paso de los siglos y el advenimiento de la revolución técnico-industrial, la población aumentó en Europa de manera alarmante, apareciendo graves problemas sociales y familiares, los cuales hicieron florecer el Malthusianismo, con fuertes campañas de propaganda a nivel internacional, para que, disminuyendo los nacimientos, también lo hieran estos problemas. *El bienestar socio-económico ha sido pues el segundo objetivo del control de la natalidad*. Por último, el logro de métodos seguros para ello, cómodos de utilizar y prácticamente sin efectos secundarios, llevaron a *la liberación sexual de la mujer*. Este crucial hecho, proviene fundamentalmente de la desaparición del miedo que tenía a quedar embarazada por el coito, con las cargas y ataduras que ello conlleva. A este miedo se asociaba, no pocas veces, al motivado por las truculencias que transmitían algunas madres a sus hijas, así como también a los tabúes que promulgaban interpretaciones ya superadas de la religión. Todo ello provocaba un efecto

Autor para la correspondencia

José Antonio Clavero Núñez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

negativo sobre la libido, que llevaba incluso al rechazo de las relaciones sexuales. Para la mujer ya ha desaparecido la asociación del coito con el embarazo, y por eso puede disfrutar libremente del sexo. La situación ha cambiado radicalmente, pasando de un 80% de mujeres con una disfunción sexual antes de 1950, a menos de un 5% en la actualidad.

La liberación sexual abrió las puertas a la liberación total de la mujer en la sociedad. Descartada la obligación de la maternidad, que era la función esencial del sexo femenino, ha podido ingresar en el mercado laboral y en las carreras universitarias. Desde entonces la mujer ya no tenía que depender de un varón para subsistir, ni dedicarse a las faenas del hogar, todo eso prácticamente ya ha pasado a la historia, y el feminismo escala cada día más puestos directivos en la sociedad.

La liberación de la mujer, con la revolución socio-económica que implica, *ha sido el tercer motivo* por lo que hoy en día es tan importante el tema que ahora nos ocupa. Y esta es la historia evolutiva de los motivos por los que se han creado los métodos anticonceptivos, que resultan tan asequibles y están tan ampliamente aconsejados, que son de uso habitual en la sociedad.

He hecho esta introducción, aparentemente innecesaria, para recordar que los enormes avances que sin duda alguna nos permite el control de la natalidad, pueden tener un costo que, que yo sepa, nadie está objetivando con métodos científicos. De mi introducción se demuestra que *estamos manipulando la Naturaleza*, usando la sexualidad para un fin por el cual no ha sido creada por ella. Es un dogma que la *Naturaleza, nuestra biología, no regala nada, todo lo que hace tiene un fin determinado y específico*. Esto hace pensar que es probable que si estamos cambiando la finalidad de la sexualidad, también *esté cambiando nuestra sexualidad*. Si el fin de ella ya no es la reproducción, el crear una familia, sino el placer, es posible que se esté modificando nuestra forma de alcanzarlo, y específicamente *a través de la sexualidad, la libido y la cópula*. Hay indicios de que ésta se está disminuyendo en intensidad y en especificidad, es decir que son menores las relaciones por individuo al mes, y cada vez son menos utilizadas las prácticas heterosexuales clásicas. También es un hecho el que la duración de la convivencia de una pareja, es cada vez más corto, de 4 a 6 años en la actualidad. Es posible que la atracción entre hombre y mujer, tradicionalmente llamada amor, esté perdiendo su contexto romántico para conservar tan solo el carnal. No quiero penetrar más en algo que aún está sin confirmar, pero quiero añadir que acaso la violencia de género, y no me refiero solamente a las agresiones físicas, sino también a las surgidas en el trato entre los dos sexos, como son las discusiones y enfrentamientos entre ellos, que conlleva a la incompatibilidad de caracteres, sea otro indicio más de *la adaptación de nuestra sexualidad, que fundamentalmente busca el placer en su pareja, y no la creación de una familia estable*.

Veamos ahora los métodos más conocidos que se han ido utilizando a lo largo de la historia del hombre, limitándonos a hacer una breve descripción de su aparición y de su mecanismo de acción.

El documento más antiguo que existe en nuestra historia (1), donde se menciona explícitamente la existencia de la anticoncepción, es el Papiro de Petri, escrito en Egipto hacia 1.850 a.de c. En él aparecen varias recetas destinadas a este fin; una aconsejando el uso de excremento de cocodrilo con una pasta de hierbas. Otra consistía en irritar la mucosa vaginal con miel y bicarbonato de sosa natural. La primera puede considerarse como un método de barrera para absorber el semen en el esponjoso excremento de cocodrilo y, la segunda, como un espermicida por la acción del bicarbonato.

Hacia 1.500 a.c se escribió el papiro de Eber, que está datado en el año octavo del reinado de Amenhotep I, Faraón de la 8ª dinastía. Se considera el documento más antiguo, importante y extenso de toda la medicina en general. Como preventivo del embarazo aconseja un tapón de hilaza mezclado con miel, colocado profundamente en la vagina. Es otro método de barrera mejorado por la viscosidad de la miel.

Con anterioridad a estos textos, probablemente hacia el año 1.850 a.c., aparece el coito interruptus, para muchos el método más utilizado hasta tiempos recientes en los países desarrollados; y que lo sigue siendo todavía en los demás. Como fue Onan el primer hombre conocido que lo practicase, se le ha dado su nombre, pero es muy probable que él utilizó algo que frecuentemente lo practicaban desde antiguo los esclavos, los camelleros y los cuidadores de ganado con las prostitutas y sobre todo con las mujeres adúlteras.

Bajo el punto de vista de los Ginecólogos, merece la pena que exponamos algunos párrafos relacionados con los protagonistas, que se describen en la Biblia, concretamente la de Nacar y Colunga (2), que es una traducción directa de los textos originales hebreo y griego. Vamos a deducir a través de ellos algunas cosas que nos parecen de gran interés.

Es sabido que el padre de Onán fue Juda , el 4º hijo de Jacob, también llamado Israel. Este tuvo doce hijos, dos con sus esposas Lea y Raquel, hermanas ambas, y dos con las esclavas de estas, Zilpa y Bilha. Judá se casó con Sué, y tuvieron a tres varones Her, Onán y Selá. Judá casó a Her con Tamar, pero al Señor no le gustaba la manera como actuaba Her y le quitó la vida, muriendo sin descendencia. Siguiendo las leyes establecidas por los patriarcas, casó a Tamar con Onán para que diera hijos al primogénito , y así heredaran, pero como él no quería darle hijos a su hermano, se derramaba en tierra. Lo que hacia Onán era malo a los ojos de Yavé, y lo mató a el también. Este pasaje bíblico *muestra por primera vez como la ética religiosa se hace presente en las relaciones de la pareja*, y desde entonces los métodos anticonceptivos han estado, en gran parte, supeditados a ella. Por este motivo no podemos hablar de aquellos, sin tener en cuenta las leyes morales o incluso legales que han ido rigiendo a la sociedad a lo largo de la historia, y por lo tanto más adelante haré mención a algunas de ellas.

Pero sigamos con este pasaje bíblico. Judá prometió a Tamar que se casaría con Selá cuando éste alcanzase la edad para ello, y la dejó viviendo en su hacienda.

da. Pero como tenía miedo de que el único hijo que le quedaba, también muriera si se casaba con ella, no cumplía su palabra, y Tamar se impacientaba cada vez más. Aprovechando que Judá tenía que encaminarse lejos de su casa para el esquilero, Tamar se adelantó y vistiéndose de prostituta, con un velo en la cara para que no la reconocieran, tuvo relaciones con Judá. Quedó embarazada de gemelos y llagado el parto, Carej saco una mano, que anudó la matrona diciendo que había sido el primero en nacer, pero la volvió a meter y salió Farés. *Por este motivo existía el bulo, aun no erradicado, de que el segundo gemelo es el primogénito.*

Es también de interés para los obstetras, ver que se aportan datos para admitir que la *predisposición familiar del embarazo múltiple, también puede heredarse por vía paterna*. Así vemos que Jacob, el padre de Judá, era gemelo de Esaú, al que compró la primogenitura por un plato de lentejas, y Judá también tuvo mellizos con Tamara.

Asimismo se deduce otro hecho, que es *la capacidad que tienen los espermatozoides para la selección del sexo de la descendencia*. En efecto, vemos que Jacob tuvo doce hijos varones con cuatro mujeres distintas, y solo una mujer, Dináh. Su hijo Judá, tuvo tres hijos varones con Sué, y otros dos varones con Tamar, no citándose a ninguna mujer. En total diecisiete hombres y una mujer en esa dinastía.

Siguiendo la historia, y caída la preponderancia egipcia, pasamos a Grecia, donde Hipócrates en su tratado "Enfermedades de la mujer" escrito en el año 460 a.c., expone que aquella es fértil después de la menstruación, y no antes, lo que puede ser utilizado para el control del embarazo. Aristóteles (años 384-322 a.c.) en su tratado "Historia de los Animales" dice que los pueblos que no controlan su población, estaban destinados a la pobreza, adelantándose así en 1.000 años a las ideas de Malthus. Expone remedios para evitar la gestación, como el que hay que impedir que el esperma penetre en el cuello uterino, y para ello se deben endurecer las paredes del útero (evidentemente debe referirse a la vagina) con aceite de cedro, de oliva o de incienso. Junto a estos primitivos métodos espermicidas, siempre se habían utilizado los ineficaces amuletos, especialmente entre las clases más humildes.

En Roma ya existía una ley, la Cornelia, promulgada por el dictador Lucio Cornelio Sila en el año 81 a.c., en la que se prohibía el aborto. Acaso esto tenga relación con el hecho de que la natalidad de los ciudadanos romanos iba disminuyendo paulatinamente, hasta que poco después, Cesar Augusto (63 a.c. al 14 d.c.) tuvo que dictar leyes que favorecían el matrimonio y la maternidad, pero manteniendo la contracepción.

En esta época nació en Belén de Judá Jesús de Nazaret, el creador de la religión cristiana, la cual ha seguido influyendo profundamente en la moral de sus fieles a lo largo de la historia. Curiosamente *durante los primeros siglos del cristianismo, no existen menciones concretas en contra la anticoncepción*, lo que si aparece en los textos judíos. Filón de Alejandría (año 15 a.c. al 50 d.c.) contemporáneo de Pablo de Tarso, condenó la homosexualidad y los contraceptivos, porque según él, el fin del matrimonio eran los hijos. Pero no to-

dos pensaban igual. Sorano de Éfeso (76-138) médico griego que ejerció en Alejandría, y que es considerado el padre de la Ginecología, recomienda en su tratado usar como contraceptivo aceite rancio de oliva, miel y bálsamo introducido en la vagina en una bola de lana hasta llegar al cuello uterino. Ya hemos descrito remedios similares a este.

Es posible que algunas iglesias cristianas adoptaran las normas de Filón, pero no existen citas específicas hasta San Juan Crisóstomo (354-407) que siendo patriarca de Alejandría fue el primero en oponerse a los contraceptivos. Es en el siglo IV cuando aparecen autores de la misma opinión. San Jerónimo de Estridón (340-420), el autor de la Biblia llamada Vulgata, es uno de ellos, y desde luego lo ha sido San Agustín de Hipona (354-430) que se convierte en el paradigma cristiano contra el uso de los anticonceptivos. Él es el protagonista de su rechazo entre los católicos hasta tiempos recientes (3). Es sabido que antes de su conversión en el año 387, practicaba el maniqueísmo, por lo que rechazaba la procreación y aprobaba el placer sexual. Según cuenta en sus Confesiones (4, 23 ; 9, 6) su hijo Adeodato no fue deseado, sino fruto de un fracaso de los primitivos contraceptivos.

La doctrina de S. Agustín ha calado profundamente en los países cristianos, y el concepto de que *la finalidad del matrimonio es la descendencia*, fue oficialmente aceptado por la Iglesia Católica, cuando en 1.917 se creó el Código del Derecho Canónico y quedó reflejado en *el Canon 1.012*. La reforma realizada en 1.983 cambió radicalmente el texto, y *el Canon Eclesiástico 1.055 (4)* dice que la alianza matrimonial es un consorcio de toda la vida, ordenado al bien de los cónyuges y a la generación y educación de la prole. El primer fin es el amor, motivo por el que se unieron, del que provendrá la descendencia como una consecuencia del amor.

Pero estas leyes morales han tenido tanta importancia entre los católicos como también entre los protestantes, *que se crearon leyes civiles que llegaron a prohibir el uso oficial de la contracepción*. En USA se ha legalizado la contracepción en 1.960, y en España el 10 de agosto de 1.978. Esta fecha es crucial para los ginecólogos, porque *el control de la natalidad dejó de ser un delito*, y la posterior reforma del Canon Eclesiástico, también la permitía. A partir de entonces se abrieron al público las consultas de Planificación Familiar.

Volviendo a la historia de la contracepción, hay que reconocer que salvo el coito interruptus, no encontramos métodos útiles hasta la introducción del preservativo, que no fue eficaz hasta que en 1.843 Goodyear ideó la vulcanización del caucho, con lo que aumentó su elasticidad y resistencia y con ello su aceptación. En aquellos años estaba muy en boga el Neomalthusianismo, impulsado por los preponderantes Socialistas, que proclamaban la planificación familiar, para evitar la tara económica que ejercía en las familias numerosas de los trabajadores. En USA surgió una feminista que, enfrentándose valientemente a la legislación vigente, enarbó la bandera de la contracepción. Fue la enfermera Margaret Sanger (1.879-1.960) que en 1.916 abrió una clínica para el control de la natalidad y en 1.921 fundó la American Birth Control

League (hoy la Planned Parenthood), lo que la obligó a refugiarse en Inglaterra para evitar ser encarcelada. Allí contactó con Marie Stopes (1.880-1.958) que promocionaba una campaña similar, aunque con menos restricciones legales. La aportación de Kyusako Ojino en 1.924 sobre los métodos naturales, perfeccionado por Hermann Knauss en 1.926 , no supuso una importante aceptación dentro de las iglesias protestantes, entre otras causas por tener un 20-25% de fallos. En el Reino Unido ya existía una corriente a favor de la planificación familiar, y en 1.930 la Conferencia de Lambeth legitimó la anticoncepción. Posteriormente, por la nueva conferencia de Lambeth de 1.958 en el mismo U.K. y de otro lado por la National Council the Churches of Christ promulgada en 1.961 en USA, desapareció entre las Iglesia Protestantes toda restricción moral, que no legal, de todos los métodos contraceptivos.

El DIU se conocía desde Hipócrates, quien descubrió que la introducción de un cuerpo extraño en el útero de las camellas, las dejaba estériles. Pero es no fue utilizado en la mujer hasta Richard Richter, que en 1.909, ideó un dispositivo intrauterino, un anillo de seda, que fue perfeccionado en 1.929 por Grafenberg, quien sustituyó la seda por plata. Pero el DIU no alcanzó divulgación hasta pasados los años 40. Con respecto a la *píldora anovulatoria*, recordaré que Russell Marker aisló la Progesterona del ñame mejicano en 1.944, y fundó el laboratorio Syntex para su explotación. Min Chueh Chang investigaba en la universidad de Worcester (Massachusetts) el papel de la progesterona como inductora de la ovulación, lo contrario que Gregory Goodwin Pincus en la misma ciudad. La ya mencionada Margaret Sanger tomó contacto con este último, y le animó a continuar con sus experiencias, para lo cual le dotó con una beca que lleva su nombre. Asociado a Chang, uno de los investigadores que más sabía sobre el mecanismo de la ovulación, desarrollaron la primera píldora anovulatoria, el Enovid 10. Pero este no podía ser ensayado en Worcester, por considerarse un delito la *contracepción en todo Massachusetts*. Por dicho motivo se eligió Puerto Rico, donde en 1.955 se recetó con éxito a las mujeres que no querían más hijos, aunque las altas dosis de hormonas que llevaba (9,5 mg de noretindrel y 150 microgramos de mestranol) producía frecuentes y molestos efectos secundarios.

Las técnicas quirúrgicas aplicadas a la mujer, como lo es la *ligadura tubárica*, se comenzaron a indicar a finales del siglo XIX, generalmente como complemento de la cesárea. Su auge se produjo en la década de los 60 del siglo pasado, al ser solicitada por las numerosas mujeres que no deseaban tener más hijos. Se accedía a las trompas por vía abdominal, cesareas o *minilaparotomías*, o a través de la vagina por *colpotomías*, hasta que la *laparoscopia* prácticamente ha desplazado a ambas vías. Para cerrar la luz tubárica se utilizan varias técnicas. En las laparotomías y colpotomías se suelen suturar y seccionar ambos órganos, y en las laparoscopias se puede usar la electrocoagulación uni o bipolar, o clampar las trompas con anillos o agrafes, como es el célebre clip de Filshie. En el año 2.002 la Food and Drug de USA aprobó el uso de unos tapones con los que se oclúan los orificios tubaricos a trabes de una simple *histeroscopia*. La técnica más conocida

es la comercialmente llamada *Essure* y durante estos últimos años se ha impuesto a las técnicas antedichas. Pero los efectos secundarios, especialmente el dolor pélvico, han sido tan importantes, que en la actualidad se está revisando su aplicación en toda Europa, y la ligadura Tubárica sigue siendo para muchos, el método de elección para la esterilización definitiva.

Con respecto al *único método contraceptivo eficaz que se aplica en el hombre, la vasectomía*, es también conocido desde antiguo. Se atribuye a John Hunter la primera intervención realizada en 1.777, pero no pasó a ser una técnica de uso habitual hasta mucho después, en la década de los sesenta del siglo pasado. En la actualidad esta muy solicitada por dos motivos, en primer lugar *por la nueva técnica llamada sin bisturí*, que fue ideada en china por Li Shunquiang en 1.974, y dada a conocer en New York por Marc Goldstein en 1.985. Con unas pinzas de Li Brand es posible acceder al conducto deferente para ligarlo. El otro avance importante ha sido el conseguir la *recuperación quirúrgica de los conductos deferentes mediante la vasovasostomía*.

Terminaré diciendo que todos los métodos descritos han contribuido en conseguir la libertad sexual, y con ello también de *la liberación de la mujer*. Ante este enorme progreso, las leyes morales y civiles se han ido modificando, dejando al descubierto unos cambios profundos en la sociedad, *una verdadera revolución económico-social que está teniendo repercusión en la estructura familiar convencional*. Pero con ello se ha hecho realidad el pensamiento de Freud cuando en 1.898 dijo: “Teóricamente sería uno de los mayores triunfos de la humanidad, si el acto responsable de la procreación pudiera ser elevado al nivel de una conducta voluntaria e impersonal, y de esta manera separarla del imperativo de satisfacer un impulso natural”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lain Entralgo (P): “Historia Universal de la Medicina”. Madrid. Salvat editores.1981
2. Nácar Fuster (E) y Colunga (A): “Sagrada Biblia: versión directa de las lenguas originales hebrea y griega al castellano.”La Editorial Católica. Madrid 1944
3. Blázquez Martínez (J.M.) : Actas al 2º seminario de estudios de la mujer en la antigüedad. 26-28 de marzo de 1998. Editores Alfaro (C) y Tirado (M), Valencia. SEMA. 2000. pp135-146.
4. Código de Derecho Canónico-IntraText-Vaticano. Va

Si desea citar nuestro artículo:

Clavero-Núñez JA. Historia evolutiva de la anticoncepción. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):56–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev09>

GEMELOS UNIDOS (SIAMESES): PROBLEMAS ÉTICOS Y TÉCNICOS

CONJOINED (SIAMESE) TWINS: ETHICAL AND TECHNICAL ISSUES

Juan A. Tovar Larrucea

Catedrático Emérito de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid

Ex-Jefe del Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz

Palabras clave:

Gemelos unidos;
Siameses;
Ética;
Separación;
Cirugía.

Keywords:

Conjoined twins;
Siamese;
Ethics;
Separation;
Surgery.

Resumen

La división incompleta del huevo fecundado da lugar a gemelos univitelinos unidos que comparten parte de su anatomía y de sus árboles vasculares en situación de parabiosis. Muchos son inviables pero cuando sobreviven y su separación se plantea como la mejor alternativa, surgen arduos problemas éticos y el cirujano se enfrenta a gigantescos desafíos técnicos. Cuarenta años de experiencia como cirujano pediatra han expuesto al autor a muchos de estos casos y le han permitido participar en un considerable número de separaciones. Esta rara experiencia se resume en esta presentación.

Abstract

Incomplete division of the zygote generates univitellin conjoined twins that share parts of their anatomies and their vascular trees in a situation of parabiosis. Many are not viable but when they survive and surgical separation appears as the best alternative, tough ethical issues arise and the surgeon is confronted with formidable technical challenges. Forty years of experience as a pediatric surgeon exposed the author to many of these cases and permitted him to participate in a considerable number of separations. This unique experience is summarized in this presentation.

INTRODUCCIÓN

Hay en la naturaleza ejemplos de frutos dobles que dan testimonio de una división incompleta de la semilla durante el proceso de la reproducción. Semejantes imperfecciones dan origen en el reino animal a gemelos unidos. Este raro fenómeno se da en uno de cada 100.000 embarazos y es el resultado de la división incompleta de un disco embrionario destinado a producir gemelos univitelinos. Los gemelos unidos que, por motivos no aclarados, son en 3 de cada 4 casos de sexo femenino son, genéticamente idénticos y generalmente "simétricos" y concordantes (nunca están sus cabezas en polos distintos) (1). Según el punto de unión, se clasifican en craniópagos, toracópagos, onfalópagos, pigópagos, isquiópagos y parapagos según éste sea el cráneo, el tórax, el abdomen, las nalgas, el polo inferior o un lado del cuerpo respectivamente. Hay algunos casos "asimétricos" en los que uno de los gemelos está unido a una parte incompleta de otro. Otros mecanismos como la fusión embrionaria, podrían haber jugado un papel aquí pues hay algunas observaciones de sexo discordante.

Muchos de estos gemelos son inviables debido a defectos estructurales mayores pero un tercio de ellos llegan a nacer generando obvios problemas obstétricos que han sido fuente también de considerable mortalidad. En caso de supervivencia, se plantea la conveniencia de una separación quirúrgica, que aun siendo con frecuencia mutilante y extraordinariamente complicada, puede ofrecer la mejor alternativa a una vida entera fusionados.

Un somero repaso histórico del problema muestra que, como patología visible que es, está representada desde en pinturas rupestres hasta en tallas, cerámicas y grabados procedentes de Mesopotamia, Roma, Grecia, Bizancio, Centro y Sudamérica, Asia, Africa y Europa (2) (Figura 1).



Fig 1. Esculturas de gemelos unidos A: de Catal Höyük, Turquía, 6000 AC. B: de Anatolia, Turquía, 3000 AC. y C. De Costa Rica 700 DC

La pareja de gemelos más popular fueron Chang y Eng Bunker (1811-1874) nacidos en Siam (de ahí el nombre de gemelos siameses), que vivieron como granjeros en Carolina del Norte donde se casaron con dos hermanas con quienes tuvieron 21 hijos (3) (Figura 2). Desde que se hicieron famosos, muchos más casos fueron difundidos en

Autor para la correspondencia

Juan A. Tovar Larrucea

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es



Fig 2. A: Chang y Eng Bunker adolescentes. B: Cartel del circo en que se exhibieron en EEUU. C y D: Ya adultos con sus esposas y algunos de sus 22 hijos. E y F esquemas de las autopsias mostrando el fino puente hepático que les unía.

los cada vez más penetrantes medios de comunicación. Hoy en día tenemos noticia de casi todos los intentos de separación en cualquier parte del mundo, y el interés del público y de la comunidad profesional por este fenómeno se mantiene inalterable.

La separación quirúrgica de gemelos unidos no pudo ni plantearse hasta que la medicina y, sobre todo, la cirugía, contaron con los medios necesarios para tales empresas. Y aun así, la magnitud de esta tarea llevó a solamente contados éxitos hasta hace relativamente pocos años (4).

El objetivo de esta disertación es reflejar la considerable experiencia (18 parejas simétricas y 5 asimétricas) que sobre el tema ha podido reunir un centro hospitalario de referencia como el nuestro en el que colaboran todas las especialidades pediátricas y quirúrgicas al más alto nivel de complejidad (5). Se abordarán primero los dilemas éticos y luego los desafíos médicos y quirúrgicos que plantea el tratamiento de estos gemelos.

PROBLEMAS ÉTICOS

¿Ha de continuarse la gestación de gemelos unidos inviables?. ¿Debe siempre considerarse la separación tras el nacimiento?. ¿Cuándo hay que desaconsejarla?. ¿Hay que dar prioridad a la supervivencia (o la función) de un gemelo sobre la de otro?. Todas estas preguntas reflejan la singularidad de esta rara situación médica en la que los principios bioéticos son difíciles de aplicar (6). Veamos:

1.- El **principio de autonomía** es obviamente contradictorio con la situación de interdependencia de ambos gemelos unidos cuyos intereses pueden ser contrapuestos. En gemelos adultos se han dado situaciones de este tipo (por ejemplo, parece que uno de los gemelos Bunker quiso aceptar una separación quirúrgica pero que el otro la rechazó), pero es que además, en el mundo actual, el diagnóstico prenatal en muchos casos y el principio de autonomía, tras un honesto y detallado consejo médico, es ejercido por los padres cuyos intereses pueden ser discordan-

tes con los de los gemelos sobre, por ejemplo, la interrupción el embarazo. La interferencia de la Justicia (generalmente “en defensa” de uno u otro de los niños) en algunos casos de desacuerdos entre progenitores o entre estos y los médicos ha sido objeto de controversias ampliamente publicitadas en los medios.

2.- El **principio de Justicia** es igualmente de difícil aplicación cuando se contempla una separación quirúrgica que implica en la mayoría de los casos reparto de tejidos (y funciones) así como algún grado de mutilación o privación funcional. Quienes están implicados en las delicadas decisiones que conducen a la separación deben balancear la justicia distributiva con las posibilidades técnicas de aplicarla, lo que suele ser difícil y requiere amplia y abierta discusión con el fin de orientar una separación en la que se lesionen lo menos posible los intereses de ambos gemelos. Además, igual que el principio de autonomía, el de justicia suele ser ejercido por los padres lo que complica más las cosas aun cuando la información a estas personas sea realista y exhaustiva.

3.- Y en cuanto a los **principios de Beneficencia y no Maleficencia** la discusión puede ser aun más ardua y ya ha quedado esbozada en el párrafo anterior: Si la separación implica la pérdida de un miembro o la renuncia a la continencia urinaria o fecal, como es frecuentemente el caso, la acción debe ser tan benéfica como para aceptar la inevitable maleficencia. Hacer comprender esto a los padres (o en contados casos a los pacientes adultos) puede ser uno de los más delicados procesos en la toma de estas decisiones médicas.

Un problema ético (y logístico) suplementario es el de la preservación de la privacidad de los gemelos que es muy difícil de lograr tanto por el interés del fenómeno como por la cantidad de personas implicadas en su tratamiento.

PROBLEMAS TÉCNICOS

Por “técnicos” entendemos los propiamente médicos, los anestésicos y los quirúrgicos en los que nos detendremos más.

a.-“**Médicos**”: Es obvio que todos estos problemas son en puridad “médicos” pero nos referiremos en primer lugar a aquellos derivados de los procesos intercurrentes a la gemelaridad unida y que puede afectar a uno o ambos miembros de la pareja condicionando las actitudes terapéuticas. Por ejemplo, en dos de nuestros casos, onfalópagos separables, el inicio del parto por vía vaginal al no haberse hecho el diagnóstico prenatal causó lesiones irreversibles (fractura vertebral y hemorragia masiva intracraneal respectivamente) en una de las gemelas obligando a una separación de urgencia que terminó en el fallecimiento de ambas en un caso y en el de una de las dos en el otro (7). En un caso más reciente, el diagnóstico prenatal de una transposición de los grandes vasos en una de las gemelas condicionó tanto la estrategia de separación como la sobrevivencia. La transposición requiere, antes de la corrección quirúrgica, un cateterismo neonatal para llevar a

cabo una atrioseptostomía de Rashkind que permita la mezcla de la sangre de ambos circuitos. En nuestro caso (de nuevo onfalópagos separables), el cateterismo neonatal y la separación quirúrgica, técnicamente muy difícil, se llevaron a cabo con éxito. Desgraciadamente, las complicaciones de la división hepática y de la cobertura parietal retrasaron la intervención cardíaca correctora tanto que la gemela afecta de la transposición falleció sin operar pocos meses después de la separación. En otro caso de gemelas parapagas (una sola pelvis con dos miembros inferiores, pero dos troncos divergentes desde la pelvis hacia arriba) que nos fue consultado desde otro país, una de las gemelas tenía un solo riñón multiquístico que hubiera obligado a diálisis y trasplante en caso de separación (que no llegamos a afrontar por decisión de sus padres).

b.-Anestésicos: No me corresponde a mí tratar de esta compleja serie de problemas (8). Baste con mencionar las siguientes dificultades: En primer lugar, los difíciles accesos vasculares y endotraqueales cuando, como ocurre con frecuencia, ambos gemelos están uno frente al otro cambiando completamente las relaciones anatómicas que condicionan estos actos de los anestésicos. En segundo lugar, la conexión vascular representa una situación de parabiosis en la que se comparte un solo medio interno. Las determinaciones hematológicas y bioquímicas representan a la totalidad de ambos organismos y las drogas inyectadas se diluyen entre ambos...siempre que la conexión vascular sea masiva, lo que no es siempre el caso. Las dificultades para interpretar determinaciones de laboratorio y dosificar medicamentos y anestésicos son comprensibles. Ambos gemelos suelen estar canalizados y son tratados individualmente hasta cierto punto, pero con la certeza de que la situación de parabiosis condiciona muchas respuestas. Por último, la logística anestésica de una separación incluye un tiempo común, cuando se opera al bloque, y un tiempo individualizado, cuando, ya separados, los gemelos son tratados por equipos diferentes. Es comprensible que una preparación exhaustiva y una compenetración estrecha entre los equipos quirúrgicos y anestésicos sea indispensable.

c.-Quirúrgicos: Nos vamos a entretener algo más en estos aspectos. Podemos distinguir tres tipos de problemas: La separación de ambos gemelos y la distribución entre ellos de tejidos y de funciones orgánicas, la reconstrucción y/o derivación de órganos y la reconstrucción o cierre parietal.

La separación quirúrgica de los gemelos puede ser imposible, como en casi todos los que comparten tejido cardíaco (dos de nuestros casos) (9) o variar entre relativamente sencilla y extremadamente difícil. Una buena parte de los gemelos siameses asimétricos (heterópagos) pueden ser separados con más o menos dificultades. La mayoría se presentan como un esbozo de un individuo parásito adherido al tronco del otro (autósito). Al ser inviable uno por carecer de corazón y de cerebro, la separación se limita a una extirpación del parásito con reconstrucción parietal del autósito.

En el caso de los gemelos simétricos, el problema es en general mucho mayor. La mayoría de los onfalópagos (los más frecuentes) solamente comparten el hígado y parte del intestino delgado siendo la magnitud

del istmo que los une muy variable en extensión. Si el puente hepático es estrecho, su división es sencilla. Cuando es muy amplio, debe recurrirse a las más avanzadas técnicas de sección parenquimatosa que son comunes en la cirugía de esta víscera...teniendo en cuenta que la anatomía no es nunca normal ni fácil de entender. En ocasiones, las vías biliares confluyen o son anormales lo que complica más el acto quirúrgico. En cuanto al intestino, lo más común es que confluyan los duodenos o yeyunos en un delgado común que diverge en el ileon para terminar en dos colonos normales. No es raro, sin embargo, que existan atresias del intestino (tres de nuestros casos) o quistes intestinales en el trayecto común (cuatro de nuestros casos) que hay que resolver de la mejor manera posible tratando de preservar la mayor parte de delgado posible para cada uno de los gemelos y, a ser posible, una válvula ileocecal para cada uno.

Los pigópagos, isquiópagos y parapagos (tres de nuestros casos) representan problemas más complejos ya que, al compartir la pelvis, suelen disponer de un aparato urinario inferior común, de un recto generalmente único y de un aparato genital compartido (las posibilidades son muy variadas según la anatomía). Para colmo, en estos casos suele haber un canal raquídeo comunicado y una médula más o menos compartida que reparte la inervación a uno u otro lado con conexiones superiores que es difícil saber si son únicas o dobles. La separación en estos casos es una empresa gigantesca que requiere la colaboración de cirujanos generales pediátricos, urólogos pediátricos, cirujanos plásticos pediátricos, neurocirujanos y ortopedas pediátricos y a veces cirujanos cardiovasculares. Una planificación minuciosa permite la intervención sucesiva de las distintas especialidades: separación medular, división pélvica, osteotomías ilíacas para reconstrucción pélvica, separación digestiva, urinaria y genital, división de las conexiones vasculares mayores, etc (10-12) (Figura 3).

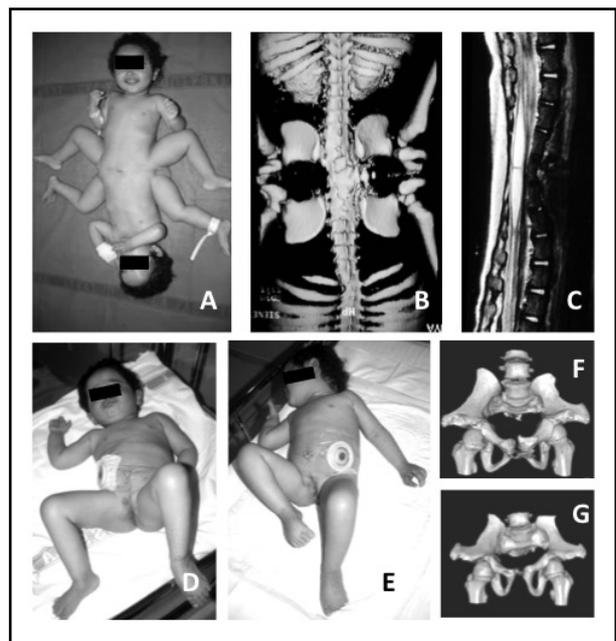


Fig 3. A: Gemelas isquiópagas tetrapus. B y C: Reconstrucción esquelética con TAC y RNM que demuestra fusión medular. D y E: Resultado tras la separación. F y G: Pelvis de ambas gemelas tras la separación.

En este punto llegamos al momento en el que hay que asignar tejidos y funciones a cada uno de los gemelos. Un colon, una vejiga o un útero únicos pueden ocasionalmente ser distribuidos entre los dos pero casi siempre hay uno que se beneficia del reparto. Es inevitable aceptar que una derivación digestiva o urinaria pueden ser imprescindibles cuando no hay más que un solo tracto inferior o cuando la inervación no permite preservar la función. Las decisiones han de tomarse sobre la marcha y dependiendo de la vascularización e inervación que no son, desde luego, como las que figuran en los libros de anatomía. Se trata de operaciones creativas y en las que es extremadamente difícil mantener el principio de justicia y balancear la beneficencia contra la maleficencia como ya hemos indicado previamente.

El tercer problema es el de la reconstrucción de la cobertura parietal. Los defectos creados por la operación en las formas más graves de onfalopagia y, aun peor, en parapagos o isquiópagos, pueden ser amplísimos y no hay tejido propio o tegumentos suficientes para cerrarlos. Una planificación adecuada, la inserción de expansores cutáneos previamente a la operación de separación (uno de nuestros casos (Figura 4)) y el uso de colgajos de tejidos propios o de prótesis sintéticas permiten en ocasiones el cierre pero ponen a prueba todo el ingenio y la capacidad técnica de los equipos. El problema parietal no es el menor y la cobertura definitiva puede necesitar varias operaciones más.

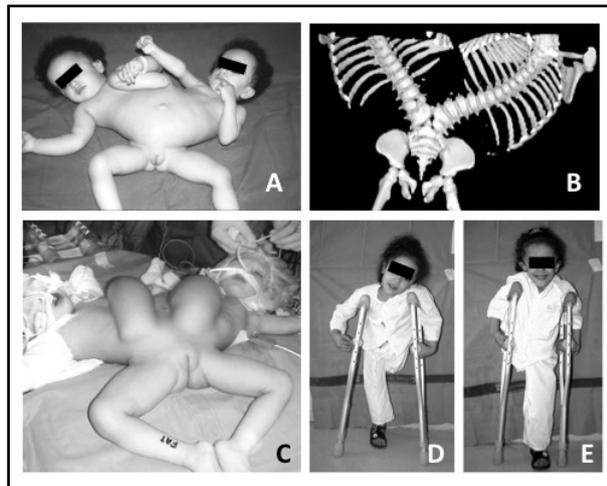


Fig 4. A: Gemelas parapagas tripus. B Reconstrucción esquelética. C: expansores cutáneos insertados durante la separación medular. D y E: Resultado tras la separación definitiva varios meses más tarde.

Por último, es necesario que abordemos un tema no propiamente técnico pero sí limitado por las posibilidades técnicas. Se trata de la planificación, de la compenetración entre los diferentes protagonistas de estas complejíssimas operaciones y de la jerarquización de las decisiones. Suele ser necesario el concurso de decenas de cirujanos de varias especialidades, anestelistas, enfermeras quirúrgicas, especialistas de imagen, etc. Es obvio que sería deseable tener abundante información morfológica y funcional a través de estudios exhaustivos (Rayos X, TAC, RNM, angiografías, reconstrucción tridimensional con impresora 3D, etc) (13,14). No es siempre esto posible y, cuando lo es, no siempre es la

información exacta dada la variabilidad de la anatomía sobre la normal. La separabilidad misma, el respeto de las peculiaridades anatómicas y fisiológicas de cada gemelo, las previsibles disminuciones funcionales derivadas de la separación han de ser discutidas abiertamente por todos los participantes (puede haber discordancias técnicas o éticas). La separación misma, desde el posicionamiento para la anestesia y para el acto quirúrgico deben ser minuciosamente preparados y ensayados por todo el equipo (15) pues las situaciones a las que se enfrentan son muy diferentes de las rutinarias: la operación empieza sobre una mesa de operaciones pero termina sobre dos, los aparatos anestésicos se desplazan con cada gemelo tras la separación y los equipos operatorios deben dividirse funcionalmente a partir de ese momento. Es imposible abordar una separación con éxito sin tal preparación. El hecho de que cuando la separación sea urgente la sobrevivencia sea considerablemente menor ilustra bien esta afirmación.

Por último, una operación de esta envergadura solamente es posible si todos los miembros del equipo, suficientemente informados, convenientemente confrontados sobre los puntos dudosos y técnicamente preparados, aceptan una jerarquía decisoria, un liderazgo que es imprescindible para salir de algunas de las situaciones conflictivas que inevitablemente se dan en estos casos. Estas operaciones son como un juego orquestal o coral en el que cada componente entra en juego o sale en su momento aceptando un director. Como en la orquesta, no es el director (salvo excepciones) el mejor violinista o el mejor pianista, pero tiene su misión específica que permite alcanzar el éxito.

Pocas intervenciones quirúrgicas entrañan una complejidad semejante lo que explica que deban ser reservadas a unos pocos centros donde se concentran especialistas altamente capacitados en cada una de sus facetas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spencer R. Conjoined twins. Developmental malformations and clinical implications. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 2003:476
2. Laios K., Markatos K., Skarpas G., Tsoucalas G., Poulakou-Rebelakou E. Conjoined twins in antiquity: Reality or part of the Mythology? Res Hist Med, 2015; 2: 55-70
3. Martin H.E. Chang and Eng Bunker, "The Original Siamese Twins": living, dying, and continuing under the spectator's gaze. J Am Cult (Malden), 2011; 4: 372-390
4. Kompanje E.J. The first successful separation of conjoined twins in 1689: some additions and corrections. Twin Res, 2004; 6: 537-541
5. Tovar J.A., Martinez L. Conjoined Twins. In: Puri P. ed, Newborn Surgery. 4th Edition ed. Boca Raton, Fla USA: CRC, Taylor and Francis Group; 2018:821-829
6. Spitz L. Ethics in the management of conjoined twins. Semin Pediatr Surg 24, 2015; 5: 263-264
7. O'Brien P., Nugent M., Khalil A. Prenatal diagnosis and obstetric management. Semin Pediatr

- Surg, 2015; 5: 203-206
8. Stuart G.M., Black A.E., Howard R.F. The anaesthetic management of conjoined twins. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 224-228
 9. Andrews R.E., Yates R.W., Sullivan I.D. The management of conjoined twins: Cardiology assessment. *Semin Pediatr Surg* 24, 2015; 5: 217-220
 10. Cuckow P., Mishra P. Urological management. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 237-240
 11. Dunaway D., Jeelani N.U. Staged separation of craniopagus twins. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 241-248
 12. Jones D. Orthopedic aspects of separation. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 249-251
 13. Watson S.G., McHugh K. Conjoined twins: Radiological experience. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 212-216
 14. Martinez L., Fernandez J., Pastor I., Garcia-Gueta L., Lassaletta L., Tovar J.A. The contribution of modern imaging to planning separation strategies in conjoined twins. *Eur J Pediatr Surg*, 2003; 2: 120-124
 15. Kiely E.M., Spitz L. Planning the operation. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 5: 221-223

Si desea citar nuestro artículo:

Tovar-Larrucea JA. Gemelos unidos (siameses): Problemas éticos y técnicos. *ANALES RANM [Internet]*. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):60-64.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev10>

REVISIÓN

ESFINGOLÍPIDOS SENCILLOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA, Y SUS PROPIEDADES FÍSICAS EN MEMBRANAS BIOLÓGICAS

BIOLOGICALLY ACTIVE SIMPLE SPHINGOLIPIDS AND THEIR PHYSICAL PROPERTIES IN BIOMEMBRANES

Félix M. Goñi Urcelay

Departamento de Bioquímica, Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Palabras clave:Esfingolípidos;
Ceramidas;
Membranas biológicas;
Esfingolipidosis;
Niemann-Pick.**Keywords:**Sphingolipids;
Ceramides;
Biological membranes;
Sphingolipidosis;
Niemann-Pick.**Resumen**

En las últimas décadas los esfingolípidos de las membranas celulares han atraído un interés renovado por sus notables efectos biológicos, en concreto por su capacidad para actuar en procesos de señalización celular implicados en diversas cascadas metabólicas. Los esfingolípidos presentan afinidades especiales hacia otros lípidos y en algunos casos pueden inducir segregación lateral de fases y heterogeneidades en la membrana. Por ello las interacciones lípido-lípido que involucran a esfingolípidos, particularmente a las ceramidas, han adquirido especial relevancia. Este trabajo se centra en los estudios más recientes, de nuestro laboratorio y de otros, mostrando cómo esfingolípidos sencillos biológicamente activos pueden modular las propiedades físicas de las membranas a través de interacciones lípido-lípido, tanto entre ellos como con otros lípidos como el colesterol.

Abstract

Sphingolipids in biological membranes have attracted a renewed interest in the last decades because of their remarkable biological effects, namely their capacity to act as metabolic signals in a variety of regulatory cascades. Sphingolipids exhibit special affinities towards other lipids, and in some cases they can induce lateral phase segregation and membrane heterogeneities. Thus lipid-lipid interactions involving bioactive sphingolipids, such as ceramides, have become increasingly relevant. This review focuses on the recent studies in the field, and how simple bioactive sphingolipids can modulate the biophysical properties of membranes through lipid-lipid interactions, either between them or with other lipids such as common phospholipids or cholesterol.

INTRODUCCIÓN

Los esfingolípidos de las membranas celulares han estado en el centro de atención de la biofísica durante las últimas décadas por sus notables efectos biológicos en diversos procesos celulares. A pesar de haber sido descubiertos hace más de un siglo, a finales del siglo XIX, por J.L.W. Thudichum (1), fueron considerados como lípidos estructurales que durante mucho tiempo no atrajeron particular interés. En 1972, Pascher y colaboradores describieron la primera estructura 3D de un esfingolípidos (2). Sin embargo, no fue hasta los años 80 cuando se descubrió el efecto biológicamente activo de distintos esfingolípidos, completando la descripción de diferentes rutas metabólicas (3), descubriendo enfermedades relacionadas con los esfingolípidos (4) y, más importante, definiendo su función como moléculas de señalización celular (5-7). Más recientemente, se ha abierto un nuevo campo de investigación en lo referente a sus propiedades biofísicas en las membranas (8-10).

Los esfingolípidos son una amplia familia de lípidos que se caracterizan por ser derivados de la esfingosina, (2S, 3R, 4E)-2-amino-octadec-4-en-1,3-diol en la nomenclatura sistemática actual, y que según otra nomenclatura más antigua, aunque muy extendida, tendría una configuración D-eritro-trans (Figura 1). Se conocen también diversos análogos de esfingosina en la naturaleza, tales como la fitoesfingosina o la dihidroesfingosina. Todos ellos se denominan colectivamente como esfingoides. Pueden describirse a su vez varias subfamilias de esfingolípidos depen-

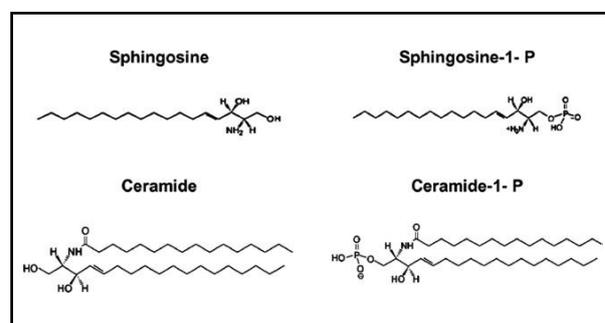


Fig 1. Estructuras moleculares de esfingolípidos sencillos con sus nombres en inglés [10].

Autor para la correspondencia

Félix M. Goñi Urcelay

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

endo de qué componentes estén unidos a la esfingosina de base. Por ejemplo, si hay una cadena acílica (proveniente de un ácido graso) unida a la esfingosina a través de un enlace amida, tendríamos una ceramida. Si a su vez se le añade también un grupo fosfolina al hidroxilo C1 de la ceramida, tendríamos una esfingomielina. Los grados de variabilidad aumentan considerablemente si tenemos en cuenta que la cadena acílica puede estar o no insaturada (una o más veces) y que puede tener longitud variable (de 2 a 28 átomos de carbono). Además, existe la posibilidad de que la cabeza polar unida al hidroxilo C1 tenga mayor complejidad, como es el caso de los cerebrósidos y gangliósidos que exhiben glúcidos o cadenas de glúcidos, que en ocasiones contienen también ácido siálico. Más recientemente, en la última década ha habido estudios que han explorado diversas posibilidades de modificación de la cadena de esfingosina, lo que ha llevado a definir nuevas subfamilias como los dihidroesfingolípidos (11) y los desoxiesfingolípidos (12), cada uno de los cuales con sus propiedades y efectos distintos. De estas subfamilias se describen nuevos miembros cada año y solo unos pocos de ellos han sido aún caracterizados.

ESFINGOSINA

El efecto biológico de la esfingosina fue descrito primeramente por Hannun y cols. (5), quienes indicaron que el más sencillo de los esfingolípidos era capaz de inhibir la proteína quinasa C en plaquetas humanas. Los parámetros moleculares (área molecular, potencial de superficie, presión de colapso y contribución del momento dipolar) de la esfingosina fueron medidos por (13) en monocapas en la interfase aire/agua. La esfingosina tiene un comportamiento tensioactivo anfifílico (14). En la configuración protonada, a pH 6,0, la esfingosina exhibe una transición termotrópica ordenado-desordenado a 30 °C. Esta transición cambia a 39 °C a pH 10 (15). El pK_a de la esfingosina se ha descrito en un rango desde 8,9 – 9,1 (15) hasta 6,6 (16), quizá dependiendo de la concentración o del entorno lipídico. Además, Sasaki y cols. (16) indican que hay una transición estructural en la red de puentes de hidrógeno de la esfingosina que pasan de ser intra- a ser inter-moleculares. Esta transición es dependiente de pH ya que aparece en el rango de 6,7 a 9,9. Suponiendo una naturaleza parcialmente catiónica a pH neutro, la esfingosina ha sido utilizada para preparar liposomas cargados positivamente, que pudieran interactuar con diversas macromoléculas, incluyendo DNA y varias enzimas (17). La carga neta positiva es algo inusual en un lípido (Tabla 1) y podría ser biológicamente relevante a la hora de interactuar con fosfolípidos negativamente cargados en las membranas, ya que hay procesos como la fusión sensible al pH (18) o la formación de pares iónicos de lípidos catiónicos y aniónicos que parecen ser importantes en procesos celulares (19). En este mismo contexto, puede ser también relevante la interacción electrostática entre la esfingosina y lípidos con carga neta negativa, que pueden ser especialmente abundantes en algunas membranas, como la fosfatidilserina en la monocapa interna de la membrana plasmática.

Esfingolípido	Propiedad	Referencia
Esfingosina	Carga neta positiva a pH fisiológico	[15, 16]
	Aumenta la permeabilidad celular	[14, 20, 23, 24]
	Rigidifica las cadenas acílicas de las bicapas	[14, 23]
	Facilita formación de fases cúbicas	[24]
Esfingosina-1-P	Soluble en agua (c.m.c. 12 μ M)	[27]
	Estabiliza la estructura lamelar lipídica	[27]
Ceramidas	Aumentan el orden de cadena lipídica	[28-30]
	Segregan lateralmente en dominios rígidos	[29,31-33,42, 63]
	Aumenta permeabilidad de membrana	[34-39]
	Induce el flip-flop lipídico	[35, 40 41]
	Facilita formación de fases hexagonales H_{II}	[30, 32]
	Aumenta el volumen libre en bicapas	[43, 44]
Ceramida-1-P	Forma bicapas por sí misma	[45]
	pK_a sensible a la composición lipídica	[45]

Tabla 1. Propiedades biofísicas principales de esfingolípidos sencillos

Una propiedad interesante de la esfingosina es su capacidad para permeabilizar membranas para solutos pequeños (Tabla 1). Esto fue demostrado por Siskind y cols. (20) utilizando métodos electrofisiológicos, y también por Contreras y cols. (14), midiendo el flujo de solutos acuosos inducido por esfingosina en liposomas y membranas de 'fantasmas' (membranas de eritrocito reconstruidas). Estos últimos autores interpretaron el efecto como un resultado de las propiedades rigidificantes de la esfingosina, anteriormente descritas (15, 21). Este fenómeno estabilizaría los dominios gel en membranas, aumentando sus temperaturas de transición y la cooperatividad de las mismas. Por tanto, la coexistencia de dominios gel y fases fluidas en membranas plasmáticas sería la causante de la permeabilización.

Estudios centrados en el uso de vesículas unilamelares gigantes (GUVs) han revelado que la esfingosina da lugar a diferentes patrones de formación de dominios en función de los lípidos presentes (22). En una matriz de glicerofosfolípidos, la esfingosina segrega en dominios de tipo gel, de acuerdo con Contreras y cols. (14), mientras que la presencia de colesterol aumenta la miscibilidad y disuelve esos dominios en función de la concentración de colesterol presente (22). Dos manuscritos más recientes han arrojado más luz sobre el fenómeno de permeabilización inducida por esfingosina. Zupancic y cols. (23) encontraron, gracias a técnicas de fluorescencia, que la esfingosina facilitaba la formación de fases gel, ya que rigidificaba las bicapas formadas por fosfatidilcolina o mezclas de fosfolípidos y colesterol (Chol). Estos autores también encontraron que en liposomas preparados para mimetizar el entorno ácido liposomal, se necesitaron concentraciones de esfingosina más altas (o temperaturas más bajas) para formar las fases gel (23). La otra contribución, de nuestro laboratorio (24), indica que la interacción de la esfingosina con fosfolípidos con carga neta negativa (por ejemplo bicapas que contengan ácido fosfatídico acompaña-

do de lípidos zwitteriónicos y colesterol) genera una liberación de contenidos liposomales más rápida que las neutras, y por lo tanto esa interacción induce una permeabilización más rápida. Además, experimentos de ^{31}P -NMR y de dispersión de rayos X demostraron la capacidad de la esfingosina para facilitar la formación de intermediarios de fases no-lamelares (cúbicas) en membranas cargadas negativamente. En resumen, la esfingosina parece inducir la permeabilización a través de un mecanismo que difiere según la carga eléctrica neta de los lípidos que la acompañan en la membrana, y que es más eficiente si dicha carga es negativa.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C1 está causada por un almacenamiento aberrante de esfingosina en lisosomas y endosomas tardíos, con una homeostasis alterada de los niveles de calcio (25). Estas membranas tienen una cantidad alta de lípidos cargados negativamente, especialmente fosfatidilinositol-3,5-bisfosfato y ácido lisobisfosfatídico (26). Los datos de Jiménez-Rojo y cols. (24) aportan un posible mecanismo patogénico para la desregulación del calcio inducida por esfingosina en esta enfermedad.

CERAMIDAS

Las ceramidas como señalizadores metabólicos

Estructuralmente, las ceramidas (Cer) están compuestas por una cadena de ácido graso, de longitud, insaturación e hidroxilación variable, unida mediante un enlace amida al grupo amino en C2 de la esfingosina. La cadena acílica de la Cer puede variar desde 2 a 28 carbonos, pero las más habituales en mamíferos están entre C16 y C24. Estos ácidos grasos son normalmente saturados o monoinsaturados, y en ocasiones pueden contener un grupo hidroxilo en la posición C2 (ácido graso α -hidroxilo) o en el carbono terminal (ω -hidroxilo).

La modulación del metabolismo de esfingolípidos es una estrategia prometedoras para la terapia contra el cáncer, entre otras enfermedades (46, 47). En ocasiones estas terapias incluyen ceramidas de cadena corta tales como Cer C6 (48), ya que son más solubles en entornos acuosos e incluso la Cer C2 está siendo estudiada por ese motivo (49). Estudios más recientes sugieren que Cer y otros esfingolípidos también pueden tener un papel en los procesos de mitosis celular (50) y en el glaucoma (51). Por tanto, puede considerarse a los esfingolípidos (especialmente Cer) y sus compuestos derivados como una familia de reguladores de efectos metabólicos complejos y aún insuficientemente estudiados.

Las ceramidas han atraído mucha atención por su papel biológicamente activo anteriormente citado, que incluye procesos tan diversos como apoptosis, parada del ciclo celular, senescencia, diferenciación, mediación de la respuesta inmune y detención del crecimiento (52-54). De hecho, se conoce desde hace décadas su papel como mediadores del metabolismo de esfingolípidos, además de ser componentes minoritarios de las

membranas. Sin embargo, sus potentes efectos en la señalización celular se descubrieron en los años 80 (5-7,55). Además, los niveles de Cer en los mamíferos son bajos y están confinados mayoritariamente a las membranas ya que las ceramidas tienen un elevado carácter hidrofóbico que las hace insolubles, y ello explica su abundancia en el *stratum corneum*, la barrera que impide la evaporación del agua a través de la piel (56).

Ceramidas: propiedades biofísicas

Resultados obtenidos por varios laboratorios sugieren que algunos de los efectos biológicos de Cer están mediados por sus peculiares propiedades biofísicas, aunque esto aún no ha sido confirmado totalmente. De hecho, en los últimos 15 años, los estudios en sistemas modelo han facilitado muchos datos en lo referente al comportamiento de Cer en membranas, especialmente para Cer de cadena larga y saturada. Entre otros efectos, cantidades muy bajas de Cer (2-3% molar) son suficientes para generar la segregación lateral de una fase gel enriquecida en Cer, en presencia de un amplio exceso de fosfolípidos de membrana (57), mientras que concentraciones de Cer superiores al 33% molar causan inestabilidad en las vesículas, que no llegan a formarse (58). Para mantener a la Cer lejos del contacto con el agua en la interfase membranal, las moléculas de Cer tienden a ocupar los espacios de la región de cadenas acílicas, lo que aumenta el empaquetamiento intermolecular y reduce la movilidad molecular.

La separación de Cer en dominios fue descrita primero por Huang y cols. (29), que estudiaron la estructura de bicapas compuestas por $[\text{U-}^2\text{H}]\text{DPPC}$ y ceramida de cerebro bovino utilizando la espectroscopia ^2H -NMR. Estos autores observaron que la adición de Cer inducía separación de fase lateral de las bicapas en regiones gel y líquido-cristalinas (fluidas), con la Cer situada preferentemente en la fase gel. Otros estudios de ^2H -NMR llevados a cabo por Leung y cols. (59), combinados con datos calorimétricos, aportaron una descripción completa de la miscibilidad e inmiscibilidad de las mezclas esfingomielina/ceramida a lo largo de un amplio rango de temperaturas y composiciones. El uso de un fosfolípido asociado a pireno, una sonda fluorescente que es sensible a la movilidad lateral y a la concentración local de fluoróforo en la membrana, permitió a Holopainen y cols. (28) detectar microdominios enriquecidos en Cer en membranas de fosfatidilcolina fluidas (Tabla 1). La formación de dominios mediada por Cer también fue descrita por una combinación de calorimetría diferencial de barrido y espectroscopia infrarroja, utilizando ceramidas naturales (de cerebro y huevo) y algunos lípidos sintéticos (32). La calorimetría se utilizó para detectar las transiciones gel-fluido. Los dominios, cuando se forman, se 'funden' a su respectiva temperatura de transición gel-fluido (T_m), por lo que se pueden detectar fácilmente. Chiantia y cols. (60) utilizaron una combinación de microscopía de fuerza atómica, espectroscopia de correlación de fluorescencia y fluorescencia confocal para observar dominios de tipo gel enriquecidos en ceramida en bicapas soportadas de esfingomielina/DOPC/colesterol/ceramida en estado líquido-ordenado. Estudios de monocapas han revelado

aspectos interesantes de la formación de dominios en films monomoleculares de fosfolípidos. Estudios de epifluorescencia de monocapas de esfingomielina permitieron seguir en tiempo real la formación de dominios mediante la acción de una esfingomielinasa añadida a la subfase acuosa. Con ello demostraron que la formación de Cer inicialmente altera la topografía de superficie induciendo separación de fase de dominios en fases líquido-condensadas (enriquecidas en Cer) y líquido-expandidas (enriquecidas en esfingomielina) (33). La fase enriquecida en Cer crece a ritmo constante según avanza la reacción de hidrólisis hasta el 'punto de percolación', cuando los dominios condensados se juntan en uno continuo que contiene la fase expandida. En este punto, la velocidad de reacción se detiene rápidamente, indicando que la organización supramolecular en dominios tiene gran influencia en la actividad enzimática a nivel molecular local. También es significativa la observación (33) de que la topografía de superficie derivada de una reacción de esfingomielinasa es diferente a la obtenida mediante la mezcla previa de esfingomielina y ceramida en la misma proporción, lo que indica que los resultados también dependen del modo de generar la superficie. Los dominios de Cer en vesículas, en lugar de en monocapas, fueron descritos por Sot y cols. (31), utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía de fluorescencia. Los resultados de DSC indicaron para esfingomielina de huevo una transición estrecha centrada en 39 °C. La ceramida de huevo, incluso a proporciones bajas (5% mol) tuvo el efecto de ensanchar la transición y desplazarla hacia temperaturas más altas. Más importante, las endotermas de las muestras con Cer tenían un perfil claramente asimétrico, indicando la formación de dominios esfingomielina/ceramida de alto punto de fusión.

Además, se observaron GUVs utilizando microscopía de fluorescencia y la sonda fluorescente 1,1'-dioctadecil-3,3,3'-tetrametilindocarbocianina perclorato (DiIC₁₈) que se ubica preferentemente en las fases más fluidas de un entorno de membrana heterogéneo. Las vesículas de esfingomielina, sin Cer, mostraban una fluorescencia uniforme, mientras que aquellas que contenían Cer mostraban áreas oscuras, que correspondían a dominios rígidos enriquecidos en Cer. El aumento paulatino de la concentración de Cer causó un aumento equiparable de las áreas oscuras, que perdieron su forma circular. El fenómeno de la separación de fase de Cer a dominios laterales en un entorno de fosfolípidos ha sido revisado en detalle (61).

La presencia y estabilidad de estos dominios enriquecidos en Cer afecta al orden de los otros lípidos presentes en la membrana, dado que los dominios están enriquecidos en Cer pero también incluyen proporciones variables de los demás lípidos presentes en el sistema. Este efecto causa permeabilización de la membrana y liberación del contenido vesicular (37, 62). Los mecanismos de este efecto no son conocidos del todo, y mientras que se ha sugerido la existencia de canales/poros de Cer a través de los dominios (62), la formación espontánea de poros en el dominio enriquecido en Cer debería superar una

gran barrera de energía entrópica para que las moléculas se reorganizasen en un poro toroidal. Por tanto se ha propuesto una hipótesis alternativa según la cual el flujo de solutos ocurriría debido a defectos estructurales (29, 32), causados por los dominios enriquecidos en Cer en la interfase entre el dominio y la fase continua. El distinto grado de empaquetamiento molecular de ambas fases y la diferencia de grosor (63) causarían un emparejamiento ineficiente en la frontera de la interfase (10). La tendencia de las Cer a formar fases no-lamelares podría ser un factor adicional en la desestabilización de la bicapa, facilitando así la liberación de contenido vesicular (32). Montes y cols. (37) encontraron que la formación de ceramida en vesículas unilamelares grandes (LUVs), que contenían dextranos funcionalizados con fluoresceína, causaba la liberación de dextranos de masa molecular ~20 kDa, mayor que la del citocromo c (cuya salida desde la mitocondria es un paso relevante para la cascada de señalización de muerte celular). Los autores compararon la liberación de contenidos de la ceramida generada mediante esfingomielinasa con la liberación causada por ceramida externamente añadida, y comprobaron que la generación mediante esfingomielinasa producía una liberación más rápida y efectiva (37).

Además del flujo de solutos anteriormente citado, las Cer de cadena larga también presentan otros tres efectos importantes: (i) aumentan la tendencia de las bicapas a adoptar una curvatura negativa (como la de una fase hexagonal invertida) (32, 64), (ii) promueven el movimiento de lípidos de un lado a otro de la bicapa (flip-flop) (40) y (iii) aumentan los espacios de volumen libre en las bicapas (espacios vacantes no ocupados por ninguna molécula) (43, 44). Estas propiedades biofísicas características podrían estar relacionadas con el modo con el que Cer induce la muerte celular (65) y podrían ser de ayuda para adquirir una correcta comprensión del proceso. El caso del flip-flop lipídico es de especial interés ya que la pérdida de la asimetría de bicapa es una de las características de los procesos de muerte celular. Por otra parte, Cer de cadena corta se mezclan mucho mejor con los fosfolípidos, promueven una curvatura positiva y su efecto sobre la permeabilidad de bicapa o el flip-flop son muy bajos o inexistentes (30).

Notas finales: Papel biológico de los esfingolípidos y biofísica de membranas

Uno de los aspectos más complejos de la investigación en esfingolípidos es el establecer una correlación directa y precisa entre sus efectos biológicos (señalización celular) y sus efectos biofísicos en las membranas celulares. Este es un gran problema en este momento ya que no sólo habría que contar con las interacciones lípido-lípido sino también con las interacciones lípido-proteína. Afortunadamente, estas últimas están adquiriendo cada vez más atención y siendo objeto de más estudios, y algunas proteínas parecen ser capaces de seleccionar esfingolípidos muy específicos, ignorando otros parecidos (66). Esto abre una prometedora y novedosa área de investigación.

Procesos como la muerte celular programada han sido profundamente estudiados y han dado lugar a numerosas publicaciones, sin embargo a pesar de ello aún existen puntos oscuros en la materia, especialmente el cómo los lípidos y/o las proteínas interactúan durante el proceso (67-69). Otro punto oscuro es el referido a los mecanismos implicados. Por ejemplo, el papel de los dominios enriquecidos en ceramida en la muerte celular sigue sin esclarecerse, ni cómo éstos interactúan con las proteínas para regular el proceso. Estos problemas vienen causados probablemente por el amplio número de componentes que existen en la cascada de señalización y en la maquinaria de la muerte celular y por tanto hay muchas dificultades técnicas para identificar los efectos de cada molécula por sí misma. Para solucionar ese problema se espera que nuevas técnicas instrumentales, así como los avances de la lipidómica puedan ser de ayuda para identificar la función propia de cada componente.

En conclusión, los últimos avances en el campo de la biofísica indican que las interacciones lípido-lípido pueden ser muy relevantes para la comprensión de las funciones biológicas de las membranas celulares. Estos avances biofísicos se han producido en sistemas modelo en la última década en el contexto de la señalización celular dirigida por esfingolípidos. Los estudios futuros inmediatos en esta materia estudiarán modelos más complejos, más cercanos a las membranas celulares reales, o llegarán a incluir experimentos *in vivo*, y contribuirán al desarrollo de modelos en los que la relación entre estructura (coexistencia de fases lipídicas) y función (tráfico de membrana y señalización celular) quede totalmente clarificada.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos del laboratorio del autor fueron financiados en parte por la Unión Europea, el Gobierno de España y el Gobierno Vasco. El autor agradece su apoyo y comprensión a los colaboradores de muchos años, principalmente Alicia Alonso y Jesús Sot.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thudichum JLW. A treatise on the chemical constitution of the brain: based throughout upon original researches. London: Baillière, Tindall, and Cox; 1884.
2. Dahlen B, Pascher I. Molecular arrangements in sphingolipids. Crystal structure of N-tetracosanoylphyto-sphingosine. *Acta Crystall B-Stru.* 1972; 28(8): 2396-2404.
3. Wiegandt H. *Glycolipids*, vol 10. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1985.
4. Hannun YA, Loomis CR, Merrill, AH(jr.), Bell RM. Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in vitro and in human platelets. *J Biol Chem.* 1986; 261(27): 12604-12609.
5. Kolesnick RN. 1,2-Diacylglycerols but not phorbol esters stimulate sphingomyelin hydrolysis in GH3 pituitary cells. *J Biol Chem.* 1987; 262(35): 16759-16762.
6. Maggio B, Fanani ML, Rosetti CM, Wilke N. Biophysics of sphingolipids II. Glycosphingolipids: an assortment of multiple structural information transducers at the membrane surface. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1758(12): 1922-1944.
7. Goñi FM, Sot J, Alonso A. Biophysical properties of sphingosine, ceramides and other simple sphingolipids. *Biochem Soc T.* 2014; 42(5): 1401-1408.
8. Fabrias G, Munoz-Olaya J, Cingolani F et al. Dihydroceramide desaturase and dihydrosphingolipids: debutant players in the sphingolipid arena. *Prog Lipid Res.* 2012; 51(2): 82-94.
9. Jiménez-Rojo N, Sot J, Busto JV et al. Biophysical properties of novel 1-deoxy-(dihydro)ceramides occurring in mammalian cells. *Biophys J.* 2014; 107(12): 2850-2859.
10. Contreras FX, Sot J, Alonso A, Goñi FM. Sphingosine increases the permeability of model and cell membranes. *Biophys J.* 2006; 90(11): 4085-4092.
11. López-García F, Micol V, Villalain J, Gómez-Fernández, JC. Interaction of sphingosine and stearylamine with phosphatidylserine as studied by DSC and NMR. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1153(1): 1-8.
12. Kinnunen PK, Rytomaa M, Koiv A, Lehtonen J, Mustonen P, Aro A. Sphingosine-mediated membrane association of DNA and its reversal by phosphatidic acid. *Chem Phys Lipids.* 1993; 66(1-2): 75-85.
13. López-García F, Villalain J, Gómez-Fernández JC. A phase behavior study of mixtures of sphingosine with zwitterionic phospholipids. *BBA-Biomembranes.* 1994; 1194(2): 281-288.
14. Georgieva R, Koumanov K, Momchilova A, Tessier C, Staneva G. Effect of sphingosine on domain morphology in giant vesicles. *J Colloid Interf Sci.* 2010; 350(2): 502-510.
15. Zupancic E, Carreira AC, De Almeida RF, Silva LC. Biophysical implications of sphingosine accumulation in membrane properties at neutral and acidic pH. *J Biol Chem B.* 2014; 118(18): 4858-4866.
16. Jiménez-Rojo N, Viguera AR, Collado, MI et al. Sphingosine induces the aggregation of imine-containing peroxidized vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1838(8): 2071-2077.
17. Lloyd-Evans E, Morgan A, He X et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nat Med.* 2008; 14(11): 1247-1255.
18. García-Pacios M, Collado MI, Busto JV et al. Sphingosine-1-phosphate as an amphipathic metabolite: its properties in aqueous and membrane environments. *Biophys J.* 2009; 97(5): 1398-1407.
19. Huang H-W, Goldberg EM, Zidovetzki R. Ceramide Induces Structural Defects into Phosphatidylcholine Bilayers and Activates

- Phospholipase A₂. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 220(3): 834-838.
20. Silva L, De Almeida RF, Fedorov A, Matos AP, Prieto M. Ceramide-platform formation and-induced biophysical changes in a fluid phospholipid membrane. *Mol Membr Biol*. 2006; 23(2): 137-148.
 21. Sot J, Bagatolli LA, Goñi FM, Alonso A. Detergent-resistant, ceramide-enriched domains in sphingomyelin/ceramide bilayers. *Biophys J*. 2006; 90(3): 903-914.
 22. Veiga MP, Arrondo JLR, Goñi FM, Alonso A. Ceramides in phospholipid membranes: effects on bilayer stability and transition to nonlamellar phases. *Biophys J*. 1999; 76 (1): 342-350.
 23. Fanani ML, Härtel S, Oliveira RG, Maggio B. Bidirectional control of sphingomyelinase activity and surface topography in lipid monolayers. *Biophys J*. 2002; 83(6): 3416-3424.
 24. López-Montero I, Rodríguez N, Cribier S, Pohl A, Vélez M, Devaux PF. Rapid transbilayer movement of ceramides in phospholipid vesicles and in human erythrocytes. *J Biol Chem*. 2005; 280(27): 25811-25819.
 25. Ruiz-Arguello MB, Basañez G, Goñi FM, Alonso A. Different effects of enzyme-generated ceramides and diacylglycerols in phospholipid membrane fusion and leakage. *J Biol Chem*. 1996; 271(43): 26616-26621.
 26. Montes LR, Ruiz-Arguello MB, Goñi FM, Alonso A. Membrane restructuring via ceramide results in enhanced solute efflux. *J Biol Chem*. 2002; 277(14): 11788-11794.
 27. Montes L-R, Ibarguren M, Goñi FM, Stonehouse M, Vasil ML, Alonso A. Leakage-free membrane fusion induced by the hydrolytic activity of PlcHR 2, a novel phospholipase C/sphingomyelinase from *Pseudomonas aeruginosa*. *BBA-Biomembranes*. 2007; 1768(10): 2365-2372.
 28. Bai J, Pagano RE. Measurement of spontaneous transfer and transbilayer movement of BODIPY-labeled lipids in lipid vesicles. *Biochemistry-US*. 1997; 36(29): 8840-8848.
 29. Contreras FX, Villar AV, Alonso A, Kolesnick RN, Goñi FM. Sphingomyelinase activity causes transbilayer lipid translocation in model and cell membranes. *J Biol Chem*. 2003; 278(39): 37169-37174.
 30. Contreras FX, Basañez G, Alonso A, Herrmann A, Goñi FM. Asymmetric addition of ceramides but not dihydroceramides promotes transbilayer (flip-flop) lipid motion in membranes. *Biophys J*. 2005; 88(1): 348-359.
 31. Sot J, Ibarguren M, Busto JV, Montes L, Goñi FM, Alonso A. Cholesterol displacement by ceramide in sphingomyelin-containing liquid-ordered domains, and generation of gel regions in giant lipidic vesicles. *FEBS Lett*. 2008; 582(21): 3230-3236.
 32. García-Arribas AB, Axpe E, Mujika JI et al. Cholesterol-Ceramide Interactions in Phospholipid and Sphingolipid Bilayers As Observed by Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations. *Langmuir*. 2016; 32: 5434-5444.
 33. Axpe E, García-Arribas AB, Mujika JI et al. Ceramide increases free volume voids in DPPC membranes. *RSC Adv*. 2015; 5(55): 44282-44290.
 34. Morad SA, Cabot MC. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13(1): 51-65.
 35. Flowers M, Fabriás G, Delgado A, Casas J, Abad JL, Cabot MC. C6-ceramide and targeted inhibition of acid ceramidase induce synergistic decreases in breast cancer cell growth. *Breast Cancer Res Tr*. 2012; 133(2): 447-458.
 36. HannunYA, Obeid LM. The Ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. *J Biol Chem*. 2002; 277(29): 25847-25850.
 37. Kolesnick, RN, Goñi FM, Alonso A. Compartmentalization of ceramide signaling: physical foundations and biological effects. *J Cell Physiol*. 2000; 184(3): 285-300.
 38. Okazaki T, Bell RM, Hannun YA. Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells. Role in cell differentiation. *J Biol Chem*. 1989; 264(32): 19076-19080.
 39. Carrer DC, Maggio B. Phase behavior and molecular interactions in mixtures of ceramide with dipalmitoylphosphatidylcholine. *J Lipid Res*. 1999; 40(11): 1978-1989.
 40. Busto JV, Fanani ML, De Tullio L et al. Coexistence of immiscible mixtures of palmitoylsphingomyelin and palmitoylceramide in monolayers and bilayers. *Biophys J*. 2009; 97(10): 2717-2726.
 41. Leung SS, Busto JV, Keyvanloo A, Goñi FM, Thewalt J. Insights into sphingolipid miscibility: separate observation of sphingomyelin and ceramide N-acyl chain melting. *Biophys J*. 2012; 103(12): 2465-2474.
 42. Chiantia S, Kahya N, Ries J, Schwille P. Effects of ceramide on liquid-ordered domains investigated by simultaneous AFM and FCS. *Biophys J*. 2006; 90(12): 4500-4508.
 43. Goñi FM, Alonso A. Effects of ceramide and other simple sphingolipids on membrane lateral structure. *BBA-Biomembranes*. 2009; 1788(1): 169-177.
 44. Siskind LJ, Kolesnick RN, Colombini M. Ceramide channels increase the permeability of the mitochondrial outer membrane to small proteins. *J Biol Chem*. 2002; 277(30): 26796-26803.
 45. García-Arribas AB, Busto JV, Alonso A, Goñi FM. Atomic force microscopy characterization of palmitoylceramide and cholesterol effects on phospholipid bilayers: a topographic and nanomechanical study. *Langmuir*. 2015; 31(10): 3135-3145.
 46. López-Montero I, Catapano ER, Espinosa G, Arriaga LR, Langevin D, Monroy F. Shear and compression rheology of Langmuir monolayers of natural ceramides: solid character and plasticity. *Langmuir*. 2013; 29(22): 6634-6644.
 47. Cremesti AE, Goñi FM, Kolesnick R. Role of sphingomyelinase and ceramide in modulating rafts: do biophysical properties determine biologic outcome? *FEBS Lett*. 2002; 531(1): 47-53.

48. Contreras F-X, Ernst AM, Haberkant P et al. Molecular recognition of a single sphingolipid species by a protein's transmembrane domain. *Nature*. 2012; 481(7382): 525-529.
49. Lee H, Rotolo JA, Mesicek J et al. Mitochondrial ceramide-rich macrodomains functionalize Bax upon irradiation. *Plos One*. 2011; 6(6): 19783

Si desea citar nuestro artículo:

Goñi-Urcelay FM. Esfingolípidos sencillos con actividad biológica, y sus propiedades físicas en membranas biológicas. *ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):65–71.*
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev11>

MARAÑÓN, COMO INVESTIGADOR DEL PERFIL DE DON JUAN TENORIO Y COMO PIONERO DE LA PSICOHISTORIA

MARAÑÓN, AS RESEARCHER ABOUT JUAN TENORIO'S PROFILE AND AS PIONEER OF PSYCHOHISTORY

Francisco Alonso-Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Marañón;
Don Juan Tenorio;
Sexualidad;
Adicción;
Psicohistoria;
Pasiones.

Keywords:

Marañón;
Don Juan Tenorio;
Sexuality;
Addiction;
Psychohistory;
Passions.

Resumen

Marañón identifica a Don Juan Tenorio como el gran burlador de mujeres, un arquetipo de presencia universal, generado por una inmadurez biopsicossexual. La conducta donjuanesca no busca sexo sino el placer ocasionado por el sentimiento de autoafirmación gracias a la humillación femenina.

Marañón, autor de un grupo de psicobiografías de personajes históricos nacionales o internacionales, a mediados del siglo XX, es presentado en mi libro MANUAL DE PSICOHISTORIA como un notable pionero de la psicohistoria, una ciencia moderna en sentido académico.

Abstract

According to Marañón, Don Juan Tenorio is the great mocker of women, a present universal archetype which has its origin in a biopsycosexual immaturity. The objective of donjuanesca behavior is not sexual but the pleasure of having a feeling for the self-sufficiency thanks to the feminine humiliation.

Marañón is author of a group of psychobiographies about national or international historical protagonists, in the middle of 20th century. In my book MANUAL DE PSICOHISTORIA Marañón is introduced as one remarkable pioneer of the psychohistory, a modern science in the academical meaning.

INTRODUCCIÓN

La primera parte se dedica a estudiar el perfil biopsicossexual de D. Juan Tenorio visto por Marañón, en relación con el criterio actual.

El tema de la segunda parte versa sobre la contribución de Marañón al desarrollo de la psicohistoria.

I

El indiscutible maestro de la Medicina y de la Historia profesor Gregorio Marañón se entregó durante una temporada a la investigación del perfil de don Juan Tenorio en su doble vertiente: como una entidad historicocultural y como un individuo biopsicossexual. Se ajustaba este doble perfil del Tenorio sociohistórico y biológico a la desdoblada actividad profesional del maestro, quien con su proverbial sencillez solía presentarse como médico y como historiador.

El talón identitario del Tenorio adoptado por Marañón lo resumía él mismo en dos palabras: "El gran burlador de mujeres". De esta suerte se mantenía Marañón fiel al

autorretrato enunciado por don Juan con tanto desca-ro como ignominia, en las páginas de la obra de Tirso de Molina: (1)

"El mayor gusto que en mí puede haber
Es burlar a una mujer y dejarla sin honor".

Marañón afronta el estudio de don Juan considerándolo como una especie de anarquista del amor (la apreciación es mía), sin dejar nunca de abarcar su doble frente, como ser historicocultural y como personalidad biopsicossexual.

Es importante resaltar que la figura de don Juan hace su primera aparición pública como imagen literaria en la pieza escénica *El Burlador de Sevilla y Convidado de piedra*, obra escrita en 1630 por el fraile mercedario Gabriel Téllez, que firmaba con el pseudónimo Tirso de Molina. Esta pieza teatral, publicada en el siglo XVII, constituye una auténtica crónica clínica del personaje, rematada con un final ultraterreno, tal vez agregado para complacer el espíritu teológico de la Contrarreforma no dejando sin castigar el escarnio de los valores o de la moral de que hace gala el Tenorio. Famosos médicos clínicos se han apresurado a mostrar el carácter realista del personaje moliniano, en contra de más de tres mil escritores

Autor para la correspondencia

Francisco Alonso-Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

y músicos inclinados a considerar a don Juan como una figura simbólica.

En el seno de las opiniones emitidas sobre la fuente utilizada por el fraile mercedario para redactar la obra, se establece una pugna entre los criterios mantenidos por el maestro de la psiquiatría española Gonzalo Rodríguez Lafora y nuestro homenajeadó Gregorio Marañón.

En tanto Lafora se inclinaba por localizar la fuente de la vida de don Juan descrita por el fraile mercedario en las confidencias autobiográficas emitidas durante la confesión por uno o varios penitentes anónimos, Marañón identificaba la descripción del fraile como la biografía, tal vez novelada, de don Juan de Tassis, el famoso conde de Villamediana, insigne poeta, admirado por sus sonetos. (2)

Con todo, el Conde de Villamediana se dio a conocer más por sus aventuras eróticas y sus destierros que por sus sonetos. Su fama se acrecentó al haber despertado con su conducta los celos eróticos del Austria español menor Felipe IV con relación a su primera esposa, Isabel de Borbón, tal como se refiere con detalle en mi monografía sobre los Austrias españoles. (3)

El Conde de Villamediana arrastraba una vida muy azarosa y aventurera, salpicada de destierros, entregada sin medida al juego (como su amigo Góngora) y a los lances amorosos de diverso troquel. Su impulso erótico, por lo visto, no pudo contenerse ante el corazón de la reina, lo que pudo costarle la vida en 1622. Se viene interpretando el detonante de su misterioso asesinato como el impacto de los celos eróticos que atormentaban al monarca, a su vez afectado por la adicción sexual promiscua. El asesinato del conde se envuelve en un velo de misterio que se aproxima al del crimen que segó la vida del general Prim: ambos asaltados por un individuo desconocido esgrimiendo un arma mortal cuando la víctima se encontraba aposentada tranquilamente en su carruaje. Sendas muertes impregnadas de enigma histórico y oscurecidas con el eco de la leyenda popular.

Desde México, Pérez-Rincón atribuye en parte la aureola romántica del Conde a la falta de documentos iconográficos sobre el personaje. (4)

Apuntaba Marañón en 1942 que Villamediana, lo mismo que el Burlador de Tirso, sufrió destierros dictados por el rey, vivió algún tiempo en Andalucía, era un apasionado por el juego y para colmo también se llamaba Juan. Coincidencia plena que parece avalar el criterio de Marañón. Sin embargo, otros autores españoles y extranjeros vinculan la leyenda de don Juan a la vida del marqués sevillano don Miguel de Mañara.

Por mi parte comentaba cómo este gentilhomme, a pesar de que doblaba en edad a la reina, la asediaba con homenajes de estimación amorosa nada recatados, cuando ella tenía diecinueve años recién cumplidos.

El mentidero de Madrid acusó del crimen al rey valiéndose de una afortunada décima escrita por el famoso poeta Luís de Góngora, gran amigo del Conde. La décima comenzaba así: "Mentidero de Madrid,

Decidnos quién mató al Conde",
Y concluía con estos dos versos:
"El matador fue Bellido
y el impulso soberano".

El último verso era como una puñalada asestada al rey, cuya letra tuvo que modificar con presteza el propio Góngora.

El epitafio de don Juan de Tassis nos lo proporciona Lope de Vega en un cuarteto:

"Aquí con hado fatal
yace un poeta gentil,
murió casi juvenil
por ser tanto juvenil"

Es de justicia subrayar cómo Marañón, coronaba su enfoque de la vertiente historicocultural del Tenorio con cuatro notables aciertos: (5)

- Primer acierto: considerar a la conducta donjuanesca como un "tema esencialmente hispánico", al estilo de Maeztu y otros, por varias razones (surgimiento literario español, figura de don Juan acogida en España con división apasionada entre opiniones extremas entre encumbrarlo como un héroe o condenarlo como un pecador irredento, o tal vez como decía Stendhal por ser España la tierra del amor), razones que aquí no analizamos, al tiempo le niega el carácter de fenómeno específico hispánico.
- Segundo acierto: conceptualizar la presentación del Tenorio como una realidad social en contra de la opinión de una pleyade de escritores que lo enfocaban como una figura simbólica o imaginaria.
- Tercer acierto: definir la figura de don Juan como un arquetipo real de extensión universal.
- Cuarto acierto (una predicción sorprendente): pronosticar el porvenir de don Juan afirmando "Yo creo en la muerte próxima de don Juan". Predice Marañón de esta suerte así el traslado próximo de don Juan de la sociología al panteón de la arqueología (6). Este presagio lo basaba Marañón en que tal ocurrirá al "progresar el alma femenina". Pues bien: en toda su magnitud se cumple el vaticinio de Marañón a partir de los años 60 del pasado siglo. Hasta entonces se había proporcionado a toda niña una educación patriarcal severa con el propósito inconfesable de hacerla incapaz para llevar una vida independiente. El resultado era una mujer encorsetada por dentro y enjaulada por fuera, una persona mojígata, que requería por sistema para moverse en la vida una tutela masculina.

A partir de los años 60, en que se establece el control de la natalidad gracias al advenimiento de la píldora contraceptiva, sobreviene la entrega masiva de la mujer a los estudios universitarios y al trabajo extradoméstico, con lo que hace irrupción un tipo de mujer totalmente distinto: una mujer emprendedora, emancipada, desencorsetada y desenjaulada, nada que ver con la mujer inhibida y mojígata propia de épocas anteriores. Se produce así el ocaso definitivo de don Juan al no encontrar su comportamiento una respuesta femenina adecuada en forma de entrega y complicidad; desaparecida doña Inés, desaparece don Juan.

El maltrato machista de la mujer por la burla y el deshonra tipo don Juan deja paso al maltrato por la violencia tipo Otelo. El vaticinio sociocultural de Marañón sobre la extinción de don Juan se cumple en toda su extensión, pero sin que él hiciera alusión a la aparición de la pandemia de lo que hoy se llama violencia de género, comportamiento mejor definido como síndrome de Otelo. (7)

El *perfil biopsicosexual del Tenorio* lo presenta Marañón en forma de un adulto inmaduro, o sea un desarrollo bisexual débil, reflejado en una conducta de escasa virilidad. En esta línea, el Tenorio abandona a la mujer seducida y se complace en mortificarla espoleado por una aleación de resentimiento y debilidad. Una actitud que refleja el poeta y dramaturgo José Zorrilla como nadie en su popular drama romántico (8), escenificado en 1844, obra muy influida por el drama de Tirso.

La inmadurez de don Juan se remonta según el psiquiatra antropólogo alemán Gebattel (9) a la fijación a la madre. Marañón va más allá y atribuye lo que él llama “biología donjuanesca”, o mejor expresado el tipo genuino de don Juan, a una marca congénita. Según Marañón, el don Juan genuino o clásico nace “marcado enérgicamente con este signo y lo será por encima de todos los obstáculos”. Esta tendencia congénita marcaría a don Juan como un fatal predestinado.

La presentación marañoniana del don Juan genuino como un fatal predestinado incurre sin duda en un punto de exageración, exceso que se justifica porque en aquel tiempo todavía no había nacido la epigenética. El propio Marañón, sin embargo, postula: “En gran número de otros hombres su porvenir amoroso dependerá de las circunstancias ambientales”.

La descripción del Tenorio genuino o prototípico por Marañón como un ser de flaca virilidad le acarreó un diluvio de críticas, en las que se combinaba la indignación popular con los malos entendidos. A menudo se tomó la interpretación de Marañón como si estuviera presentando a don Juan como un ser afeminado. En este punto sobresale el retrato al óleo del don Juan visto por Marañón, obra del pintor Elías Salaverría (figura adjunta), en forma de una figura en actitud afeminada (“mírame y no me toques”) envuelta en tules o tafetanes. El propio Marañón se sintió molesto entendiendo que esta no era su imagen de don Juan, y con arreglo a su estilo prudente se limitó a comentar, al contemplar el retrato, “parece salpicado de un polvillo impalpable de feminidad”.

Por aquel tiempo un dramaturgo hace una obra teatral en la que aparece resucitado don Juan, quien con una espada en mano busca por doquier al doctor que le ha identificado como un inmaduro sexual, con objeto de reivindicar su honor.

Estalló entonces una aspera polémica entre Marañón y Rodríguez Lafora (10). Lafora se sintió indignado porque admiraba la conducta de don Juan interpretándola como una manifestación de hipervirilidad abocada a la búsqueda perpetua de emociones sexuales nuevas, movido por su hipererotismo. Fue Lafora quien se mostró irritado a causa de la imagen del Tenorio mantenida por Marañón y le hizo una violenta escena en el mismo Hospital Provincial, incidente recogido por el neurólogo Moya. (11)



Fig 1. Óleo por el pintor Elías Salaverría, que representa a don Juan Tenorio

El Tenorio anciano adopta, según Marañón, uno de estos tres caminos: el matrimonio, la religión o la perseveración en su conducta al estilo de “un viejo verde”: “Marido, viejo verde o fraile, he aquí su final”.

Tendríamos que agregar hoy a las salidas del don Juan decadente mencionadas por Marañón la caída frecuente en un trastorno mental de carácter depresivo o paranoide.

Marañón se comprometió personalmente tanto en el estudio de don Juan que en varias partes de sus comentarios, no dudó en presentarse como la contrafigura personal de don Juan, o sea como un ferviente Antitenorio, entregado a la monogamia y a la discriminación sexual.

Marañón no dejó de expresar su rechazo a la conducta recidivante de don Juan Tenorio, sintiéndose un monógamo nato. No sólo practicaba con rigor, que se sepa, la monogamia, sino que era un acendrado defensor psicobiológico de esta conducta, encumbrándola como la expresión del ideal de virilidad masculino. En distintas ocasiones concluía: “Los grandes hombres suelen ser hombres monógamos”.

(Algunos hechos biológicos parecen darle la razón a Marañón: así tenemos que mientras hasta una fecha reciente los pingüinos eran la única especie animal con ejercicio monógamo reconocido, se han descubierto en los últimos años nuevas especies monógamas de aves o mamíferos).

Marañón extendía su censura moral y biológica a la falta de discriminación sexual en estos términos: “Mientras que el hombre de instinto sexual indiferenciado tipo don Juan se siente atraído por cualquier mujer, a medida que el instinto se diferencia el hombre es atraído por un grupo de mujeres de determinadas condiciones físicas y psíquicas que se van concretando hasta constituir un tipo individual, cuyo hallazgo constituye el ideal de amor monogámico”.

Por mi parte vengo tipificando la conducta donjuanesca como una modalidad de adicción sexual, una adicción a la seducción de la mujer, una modalidad de adicción sexual con muy poco sexo, porque lo que busca el Tenorio con la humillación de la mujer es satisfacer su rencor antifemenino, evidentemente misógino, y al tiempo sobre todo sentirse autoafirmado y poderoso. (12)

La entrega a la seducción no movida por el amor modelo Romeo, ni por el deseo modelo Casanova, representa a primera vista un trabajo estéril o improductivo, una pérdida de tiempo. Por ello el escritor Albert Camus (13) identifica a don Juan como el hermano gemelo de Sísifo, el arquetipo mitológico del trabajo inútil. La actividad de don Juan en apariencia absurda o inútil encuentra su clave comprensiva propia por fuera del ámbito erótico: don Juan seduce y humilla a la mujer para autoafirmarse y sentirse poderoso. Don Juan se vale de la mujer seducida para lavar la herida narcisista infligida por ella y sobre todo para autoasegurarse.

En mi libro *Nuevas adicciones* queda constatado cómo el donjuanismo y el casanovismo son conductas contrapuestas en el aspecto sexual y en otros. La distinción entre ambas conductas es básica y múltiple. Cada aventura de Giacomo Casanova (1725-1798), como lo acreditan sus memorias, publicadas en el siglo XVIII en más de cuatro mil páginas, se gratifica con la orgía de una feliz noche, dato ausente en la conducta del Tenorio.

El perseguidor donjuanesco de la mujer en la primera fase, abandona su presa sin entregarse a la fiesta erótica que ella le brinda. Es en esta etapa final de la relación con la mujer cuando hace crisis el regocijo del burlador, dato ya presente en la obra de Tirso de Molina.

Recordar a día de hoy, para finalizar, cómo en mi citado libro sobre las adicciones, siguiendo la línea de Marañón, se contraponen las figuras de don Juan y Casanova: mujer-objeto para don Juan y mujer-hembra para Casanova; seducción depredadora la de don Juan y seducción erótica la de Casanova; en tanto don Juan era un patricio o un gentil hombre, como postulaba Marañón, de una talla burguesa, Casanova era un astuto pícaro que no pasaba del rango de plebeyo. Ya Marañón destacaba “la gran frecuencia con que el don Juan es aristocrático y heredero de pingüe fortuna”.

II

Marañón hace nuevamente gala de su doble condición de médico e historiador al acreditarse como un pionero de la psiquiatría, esa ciencia híbrida entre ciencia psíquica y ciencia histórica, dedicada al estu-

dio de la personalidad del protagonista de la historia. Es la psiquiatría una ciencia a la vez híbrida, unitaria y empírica.

Si bien el *origen real* de la psiquiatría se remonta al siglo II de nuestra era, momento señalado por el estudio del historiador romano Plutarco (45-120) sobre la vida de Alejandro Magno, el *nacimiento oficial*, obtenido con el reconocimiento como una ciencia independiente, título otorgado por los círculos académicos, no acontece hasta el año 1976 en que se crea la Asociación Psiquiátrica Internacional.

El largo intervalo entre el nacimiento real y el oficial se cubre con la publicación de una serie de psicobiografías, entre las que destaca un lote de libros de Marañón dedicados al estudio de personajes históricos. No todas la psicobiografías publicadas pueden considerarse como estudios psiquiátricos sino sólo aquellas que no sucumben en el parloteo pseudocientífico o diletante ni se contaminan con fantasías propias de la novela histórica. En ninguna de ambas trampas se deja apresar la obra de Marañón, por lo que nuestro médico humanista merece con creces el galardón de pionero de la psiquiatría, como se le proclama en mi libro *Manual de Psiquiatría*. (14)

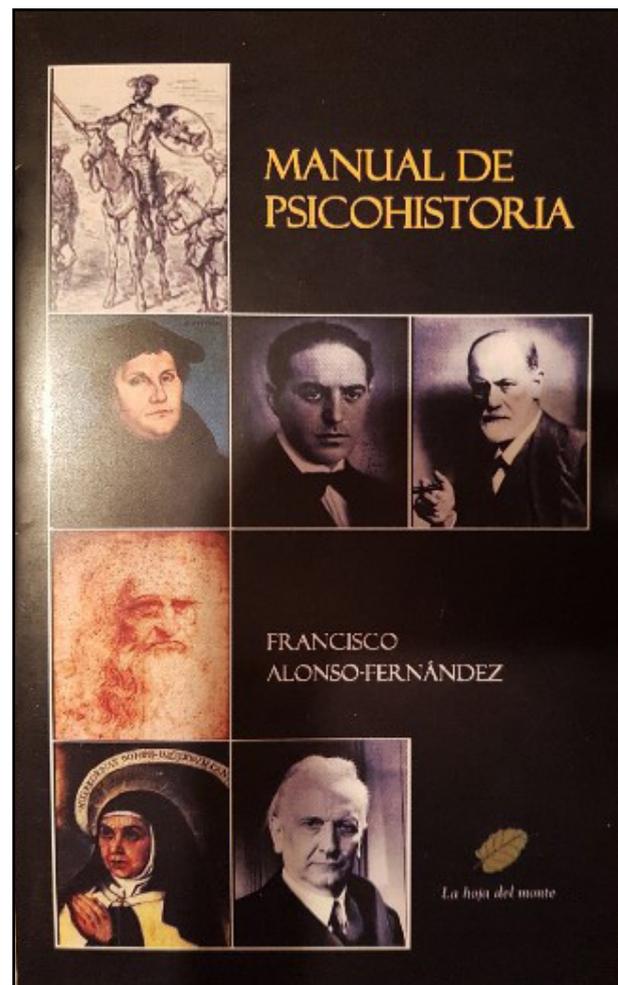


Fig 2. Portada del libro “Manual de psiquiatría”, del profesor Francisco Alonso Fernández

En mi citado libro se destaca cómo Marañón se instala en el pasado para dedicarse al estudio de la vida humana. En su monografía sobre Tiberio llega a reconocer que vida e historia son la misma cosa.

Su serie de psicobiografías se distribuye entre figuras históricas internacionales, como Tiberio y Amiel, y personajes públicos nacionales, como el Conde-Duque de Olivares, Enrique IV de Castilla o Antonio Pérez.

La obra psichistórica pionera de Marañón se inicia en 1930, cumplida la edad de 42 años, con la publicación del estudio patográfico sobre el rey de Castilla Enrique IV, para alejarse a continuación de los elementos biopatológicos manteniéndose con continuidad en la rigurosa línea psichistórica descriptiva estricta: en 1932 publica *Amiel* y en 1936 *El Conde-Duque de Olivares*, su primera biografía histórica no patográfica, o sea, no basada en la patología del personaje.

La obra psicobiográfica de Marañón se vuelca sobre el estudio de las pasiones humanas, entre las que sobresalen la pasión de mandar en la biografía del Conde-Duque, la fuerza emocional distorsionante del resentimiento en la biografía de Tiberio y la conducta dictada por la timidez en Amiel.

Concluyo: ha sido un privilegio para España contar con un médico historiador de la talla de Marañón, con la dedicación de un importante trayecto de su vida a las investigaciones sobre la personalidad de personajes históricos. Sus brillantes publicaciones psicobiográficas lo acreditan con méritos indiscutibles como uno de los pioneros más sobresalientes de esta ciencia académica moderna que es la psichistoria.

CONCLUSIONES

1. La figura de Don Juan Tenorio constituye una realidad social de incidencia universal
2. El perfil del Tenorio corresponde al de un adicto a la seducción femenina que trata de humillar a la mujer para autoafirmar su ego
3. El comportamiento sexual del Tenorio se contraponen al de Casanova
4. La monogamia del hombre es para Marañón una clave de virilidad
5. La incidencia del Tenorio se ha hundido en los últimos 50 años a causa de la emancipación de la mujer
6. Marañón no es sólo un pionero de la psichistoria sino el fundador de la rama de esta ciencia dedicada al estudio de las pasiones de los grandes personajes históricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tirso de Molina: *El Burlador de Sevilla y Convidado de piedra*. Madrid, Ediciones Cátedra, 1977
2. Tassis, Juan de: *Obra completa*. Montes, Barcelona, 1967 (Introducción biográfica por Juan Manuel de Pozas)
3. Alonso-Fernández, F.: *Historia personal de los Austrias españoles*. México/Madrid, 3ª edición, Fondo de Cultura Económica, 2012, pp. 237-239.
4. Pérez-Rincón, H.: Una hipótesis sobre la iconografía de Villamediana. *Anales del Instituto de Investigaciones y Estéticas*. 1988, 15,59:2015-216.
5. Marañón, G.: *Don Juan*. Madrid, Espasa-Calpe, 4 edición, 1947
6. Marañón, G.: *Obras completas*. Tomo I: *Prólogos*. Madrid, Espasa-Calpe, 1966, pp. 437-444.
7. Alonso-Fernández, F.: *La violencia de género entendida como síndrome de Otelo* (en curso de publicación).
8. Zorrilla, José,: *Don Juan Tenorio*. Cisne. Madrid, s.f.
9. Gebattel, VE von: Süchtiges Verhalten in Gebiete sexueller Perversionen. *Mschr Psychiat*, 1932; 82:113-177.
10. Rodríguez Lafora, G.: "La psicología de don Juan". En Lafora (editor): *Don Juan, los milagros y otros ensayos*. Madrid. Alianza Editorial, 1975. pp. 7-45.
11. Moya, G.: *Gonzalo R. Lafora*. Universidad Autónoma, Madrid 1986 (don Gonzalo, don Gregorio y don Juan) pp. 260-261.
12. Alonso-Fernández, F.: *Nuevas adicciones*. TEA Ediciones, Madrid, 2003.
13. Camus, A.: *Der Mithos des Sisyphos*. Hamburgo, 1961
14. Alonso Fernández, F.: *Manual de Psichistoria*. Madrid. Hoja del monte. 2014. pp 36 y 42 a 53.

Si desea citar nuestro artículo:

Alonso-Fernández F. Marañón, como investigador del perfil de Don Juan Tenorio y como pionero de la psichistoria. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):72-76.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev13>

REVISIÓN

EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA: DE MARAÑÓN A NUESTROS DÍAS

THE METABOLIC SYNDROME AND THE INSULIN RESISTANCE TO THE ACTION OF INSULIN: FROM MARAÑÓN TO THE PRESENT TIME

Enrique Blázquez Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Coautores: Esther Velázquez, Verónica Hurtado-Carneiro, Yannick Iebaut y Juan Miguel Ruiz-Albusac

Palabras clave:

Marañón;
Director;
CIB;
Prediabetes;
Hipertensión Arterial;
Obesidad;
Síndrome Metabólico.

Keywords:

Marañón;
Director;
CIB;
Prediabetes;
Arterial Hypertension;
Obesity;
Metabolic Syndrome.

Resumen

Una faceta menos conocida de Gregorio Marañón fue la dedicada a la dirección de proyectos científicos. Él fue Director de la Junta de Ampliación de Estudios y del CIB en el CSIC, dos Instituciones fundamentales en el desarrollo de la Biomedicina española. El CIB inaugurado en 1958 es considerado como un Centro de excelencia, que ha dado lugar al nacimiento de otros Centros de gran relevancia como el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, el Centro de Biotecnología y el nuevo Instituto S. Ramón y Cajal. Aún después de 60 años esta obra sigue vigente y con pleno rendimiento. Nuestro agradecimiento para los fundadores de aquel proyecto que hizo posible que muchos otros pudieran hacer camino al andar y entre ellos muy especialmente a Gregorio Marañón. Dentro de su obra médica debemos considerar los estados Prediabéticos y su relación con la Hipertensión Arterial, como indicador precoz de intolerancia hidrogenada o de futura aparición de Diabetes Mellitus (DM), así como similares consideraciones entre DM y Obesidad. Una aproximación pionera a lo que actualmente se conoce como Síndrome Metabólico. Parece paradójico que Marañón que murió en 1960 pudiera tener alguna relación con la resistencia a la insulina descrita en 1991 o con el Síndrome Metabólico definido por primera vez en 1998. Ello se explica porque él propuso la idea de un posible sustrato común para la Obesidad, DM e Hipertensión Arterial en los años 20 del pasado siglo, que ahora reconocemos como Síndrome Metabólico y porque describió situaciones de resistencia a la insulina, treinta años antes de su descripción y, a pesar que en esa época se desconocía el nombre y la trascendencia de esta entidad nosológica.

Abstract

One facet less known of Gregorio Marañón was the work dedicated to the direction of scientific projects. He was Director of the "Junta de Estudios" and of the CIB in the CSIC, two important Institutions in the development of Spanish Biomedicine. The latter Center was inaugurated in 1958 and it is considered as a Center of excellency, that facilitate the apparition of others Centers of great relevance as they are the Center of Molecular Biology Severo Ochoa, The Institute of Biomedical Research Alberto Sols, the Center of Biotechnology and the new Institute S. Ramón y Cajal. This is a great labor that after 60 years still is very active. Our deeply acknowledge to the Founders of that project, especially Gregorio Marañón, because they make possible that many other scientists were able to open new ways while walking through the field of Biomedicine. Within his medical work we might consider the Prediabetic States and its relationship with Arterial Hypertension, as early indicator of carbohydrate intolerance and of the future apparition of Diabetes Mellitus (DM), as well as identical considerations with DM and Obesity. A pioner approach to that we know at present as Metabolic Syndrome. It seems paradoxical that Marañón that died in the year 1960 could have some relationship with the insulin resistance described in 1991 or with the Metabolic Syndrome defined by first time in 1998. It may be explained because he proposed the idea of a possible common substrate for Obesity, Diabetes and Arterial Hypertension in the 20s of the last century, that now we named Metabolic Syndrome, and because he described situations of insulin resistance, 30 years before of its description, despite in such time the name and importance of this nosological entity was unknown.

Autor para la correspondencia

Enrique Blázquez Fernández

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

INTRODUCCIÓN

Agradecemos la invitación recibida para participar en la Semana de homenaje al Profesor Gregorio Marañón-2018, porque con ello se nos ha brindado la oportunidad de recordar su actividad médica precursora sobre temas tan actuales como el síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina y, también por sus contribuciones en el desarrollo y dirección de proyectos científicos. De hecho Gregorio Marañón fue Director de la Junta de Ampliación de Estudios e Investigación Científica en el Cerro de San Blas y posteriormente del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dos grandes pilares que fueron fundamentales para el desarrollo de la actual Biomedicina española.

El CIB fue inaugurado en 1958 y en él se instalaron (Tabla 1) los Institutos Santiago Ramón y Cajal, Gregorio Marañón de Endocrinología y Metabolismo, Jaime Ferrán de Microbiología, de Biología Celular y el Departamento de Genética y Antropología relacionado con la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Este Centro (1) fue un islote de renovación y esperanza científica para la Biología. Formado fundamentalmente por personal joven, preparados en muchos casos en Europa o en Estados Unidos, aportaron una tecnología moderna con nuevas líneas de investigación, un enfoque diferente de los temas y un tratamiento distinto de los que imperaban de puertas a fuera. Todo ello creó un clima idóneo e ilusionante para un licenciado que quisiera iniciarse en la investigación científica. En este Centro había códigos no escritos que se cumplían en la mayoría de los casos: dedicación exclusiva a la investigación científica, realización de tesis doctorales con rigor y originalidad que eran publicadas en revistas competitivas, participación periódica en seminarios, coloquios y otras actividades científicas y, finalmente el traslado a un Centro científico extranjero prestigioso al término de la tesis doctoral. Fue un buen Centro para adquirir una formación especializada sobre un tema, pero también un lugar para conseguir una visión global de la Biología y la Biomedicina, dado que en sus distintas dependencias se investigaban desde los procesos biológicos en microorganismos hasta los correspondientes en primates. Una situación adecuada para el personal en formación, que a veces puede conocer casi todo de un tema superespecializado pero que ignora el resto de las materias. Otro tema clave fue la pasión por la calidad científica y por su expresión en las publicaciones que, en ocasiones llegaron a la obsesión y al elitismo.

Composición del CIB en los 1960s
Instituto Santiago Ramón y Cajal
Instituto Gregorio Marañón de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Jaime Ferrán de Microbiología
Instituto de Biología Celular
Departamento de Genética y Antropología

Tabla 1. Composición del centro de investigaciones biológicas en los años sesenta del pasado siglo

La realización durante años de este diseño y sus actividades llevó al CIB a ser considerado como un Centro de excelencia, que facilitó la aparición de otros Centros de excepcional relevancia como son, el Centro de Biología Molecular (CBM) Severo Ochoa, el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) Alberto Sols, el nuevo Instituto S. Ramón y Cajal y el Centro de Biotecnología.

Asimismo un elevado número de científicos del CIB entre los que se encontraban los Profs. Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Losada, Santiago Gascón y Rafael Setendreu entre otros marcharon a distintas Universidades de nuestro país, donde han dejado una buena huella con la formación de grupos científicos de calidad. También como pruebas adicionales de la vitalidad del CIB debemos recordar a un número elevado de gestores y Directores Generales y el nacimiento de dos grandes Sociedades Científicas como las de Bioquímica y Microbiología, que han sido fiel exponente de la gran influencia de este Centro en el desarrollo de la Biología moderna y la Biomedicina en nuestro país. Desde la perspectiva que dan los años y el análisis de las obras extraordinarias que muchos hicieron desde el CIB se debe agradecer hoy, una vez más, el diseño y la realización de una obra que aún 60 años después sigue vigente y con pleno rendimiento. Especialmente a los fundadores de este proyecto que hicieron que muchos otros científicos pudieran hacer camino al andar y, entre ellos muy especialmente al Prof. Gregorio Marañón.

En los inicios del CIB, el Instituto Gregorio Marañón estuvo formado (Tabla 2) por los Departamentos de Hormonas Tiroideas, Hormonas Suprarrenales, Metabolismo y Enzimología. De los cuatro Departamentos, dos estuvieron dirigidos por hombres y otros dos por mujeres, fiel anticipo de la Ley de Paridad aunque esta situación estuvo motivada por las grandes cualidades humanas y profesionales de las Dras. Gabriella Morreale y Sara Borrell. El Departamento de Metabolismo y Nutrición fue dirigido por el Prof. José L. Rodríguez Candela y estuvo dedicado a estudios bioquímicos y fisiopatológicos de la insulina. Del Departamento de Enzimología dirigido por el Prof. Alberto Sols surgieron posteriormente el Instituto de Enzimología que después quedó consolidado en el Centro de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols.

Departamentos del Instituto Gregorio Marañón
Hormonas tiroideas
Hormonas corticosuprarrenales
Metabolismo
Enzimología

Tabla 2. Composición del instituto Gregorio Marañón en los pasados años sesenta

Para una mejor comprensión de la importancia de la obra realizada desde 1958 en el CIB deberíamos recordar las

diferencias sociales, económicas políticas y científicas (Tabla 3) entre las fechas inicial y final de los últimos 60 años, lo cual nos dará también una idea de la realidad que vivió Gregorio Marañón en sus últimos años y, algunos de los grandes avances de la Medicina durante ese período (Tabla 4), cuyo estudio comparativo realzará la importancia de las contribuciones y sugerencias científicas tempranas realizadas por Don Gregorio.

Muchos ciudadanos de nuestro país pueden recordar que hemos pasado de ser un país de emigrantes a otro de inmigrantes, de ser económicamente pobres a poseer mejor ventura económica en términos generales aunque todavía con bolsas de población poco afortunadas, con un sistema político democrático después de un largo período autocrático, de un mundo artesano a otro con una revolución tecnológica y de la comunicación muy importantes y, de una sociedad con grupos científicos residuales o emergentes a otra con mejoras de la investigación con un mayor número de Instituciones públicas y privadas dedicadas a las actividades científicas, aunque insuficientes para un país de la Unión Europea.

AÑO 1960	AÑO 2018
Pais de emigrantes	Pais de inmigrantes
Económicamente pobre	Con buena situación económica a pesar de la crisis
Sistema político autocrático	Sistema político democrático
Socialmente muy limitado	Gran apertura y desarrollo social
Presente difícil y escaso futuro, muchas veces incluido en la utopía	Buen presente y futuro, aunque con lagunas importantes como en política Científica
Importancia del mundo artesano	Revolución tecnológica y de la comunicación
Grupos científicos residuales o emergentes	Mejora de la investigación con un mayor número de Instituciones públicas y privadas dedicadas a la Investigación, aunque insuficientes para un país de la Unión Europea

Tabla 3. Diferencias sociales, económicas, políticas y científicas de España entre las fechas inicial y final de los últimos 60 años

Asimismo se han producido grandes avances de la Medicina en los últimos 60 años (Tabla 4), con un desarrollo exponencial posiblemente superior a lo conseguido en los 20 siglos anteriores. No obstante en el arte de curar y en las relaciones médico-paciente no se ha manifestado ese avance, como si la tapa del ordenador personal se interpusiese en las comunicaciones entre médico y paciente y la masificación asistencial fuera un lastre para la realización de una tarea completa. Los avances han sido espectaculares en todas las especialidades gracias a la confluencia y aportaciones de la Química, Física, Biología, Bioquímica, Biología Molecular, Genética, Robótica y otras tantas disciplinas que han contribuido a unas expectativas de vida y bienestar superiores a lo registrado con anterioridad. Por otra parte el desarrollo de la Bioinformática ha hecho posible la conservación de la gran avalancha de información que se ha producido, mientras que la Bioética ha delimitado las fronteras éticas de los nuevos conocimientos.

- PAPEL DE LA IMAGEN EN EL DESARROLLO DE LA MEDICINA
- APARICIÓN Y DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR
- PROYECTO GENOMA HUMANO
- MEDICINA MOLECULAR
- MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HUMANAS
- FUNDAMENTOS MOLECULARES DEL CÁNCER
- IMPORTANCIA DE LAS NEUROCIENCIAS
- TERAPIAS GÉNICAS Y CELULAR
- GENES Y ENVEJECIMIENTO
- TRANSPLANTE DE ÓRGANOS
- PRÓTESIS, ROBÓTICA
- TRASCENDENCIA DE LA BIOÉTICA
- IMPORTANCIA DE LA BIOINFORMÁTICA
- AVANCES FARMACOLÓGICOS, FARMACOGENÓMICA, FARMACOGENÉTICA
- RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA
- AVANCES EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
- AVANCES EN PEDIATRÍA
- AVANCES EN HEMATOLOGÍA
- AVANCES EN OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA
- REVOLUCIÓN TEÓRICA Y CONCEPTUAL DE LA MEDICINA
- AVANCES DE CIRUGÍA

Tabla 4. Algunos de los grandes avances de la medicina en los últimos sesenta años

CONTRIBUCIONES DE GREGORIO MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Dentro de la importante obra científica de Gregorio Marañón se debe tener muy en cuenta las publicaciones relacionadas con la Diabetes Mellitus recogidas en 30 artículos y comunicaciones, así como las monografías sobre Diabetes y presión arterial o estados Prediabéticos (2-5). Todo ello puede agruparse en los apartados dedicados a la prevalencia, morbilidad y mortalidad de la Diabetes Mellitus, la etiopatogenia, interrelaciones patogénicas y la teoría de los estados prediabéticos, diagnóstico precoz y tratamiento insulínico.

En los tiempos de Marañón el número de pacientes diabéticos era muy inferior a los registrados actualmente. No obstante en esa época ya se iniciaba un incremento significativo que ha ido aumentando hasta alcanzar en la actualidad cifras que hacen pensar en una epidemia. Se considera que en 2025 habrá 250 millones de diabéticos en todo el mundo (6), lo que representará la más grande epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles. En cuanto a la patogenia no es aceptable la afirmación marañoniana sobre la claridad del cuadro diabético de los niños “---que desde el punto de vista clínico es exactamente igual a la de los adultos---”. Para Marañón “la herencia es capital en la génesis de la Diabetes Mellitus. Posiblemente intuyó que las “herencias son diferentes en la diabetes juvenil (tipo 1) y en la diabetes adulta (tipo 2), con un mayor impacto en esta última. Muy interesante fue la descripción de Marañón de un tipo de diabetes infantil, que actualmente podríamos encuadrar como tipo MODY.

La aportación personal de Marañón más conocida fue la descripción de los estados prediabéticos nacida, de las asociaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2 con la hipertensión arterial (7-9) y la obesidad. Existe una elevada prevalencia de Hipertensión Arterial en la población diabética y es frecuente la intolerancia hi-

drocarbonada en los sujetos no diabéticos con hipertensión arterial. En la Diabetes Mellitus, la hipertensión arterial está presente en un 30% de los casos, que suele aparecer después de los 40 años. La hipertensión arterial precede en años a la glucosuria, donde es frecuente la obesidad. El tratamiento de los diabéticos con hipertensión arterial con dieta mejora la hiperglucemia y la glucosuria y disminuye la presión arterial. Lo más trascendente de estos estudios es que la hipertensión es un indicador precoz y seguro de la existencia de intolerancia hidrocarbonada o de la futura aparición de Diabetes, lo que exige una identificación y tratamiento precoces. Este concepto de prediabetes elaborado en la década de los 20 del siglo pasado tiene una gran importancia en nuestros días, dado que los tratamientos con β -bloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión son adecuados para frenar la nefropatía diabética y las complicaciones micro y macrovasculares.

Idénticas consideraciones se pueden realizar con la Diabetes y Obesidad (10,11), con la frecuente presencia en ayunas de glucosuria e hiperglucemia. La observación de que la obesidad se acompaña de una tolerancia disminuída a la glucosa sugiere una situación prediabética. Marañón informó que en la mayoría de sus pacientes obesos existía una hipertensión arterial, así como la triple asociación de Diabetes, hipertensión y obesidad, que es independiente de la enfermedad vascular (arterioesclerosis) o de enfermedad renal. Una aproximación a la que se consideraría como Síndrome Metabólico. También Marañón observó que las pérdidas de peso pueden mejorar la glucemia y otras muchas alteraciones metabólicas asociadas (hiperglucemia, hiperuricemia) y no metabólicas (hipertensión arterial). Por tanto él aportó que las relaciones obesidad-diabetes son de alta prevalencia. Sin embargo no describió el patrón de la distribución de la grasa corporal de sus pacientes obesos: abdominal (visceral o

central) y periférica. Dos décadas después el Prof. Philip Vague distinguió dos asentamientos fundamentales : androide (viscero-abdominal) y ginecoide con depósito periférico (nalgas). Antecedentes de importancia del tejido adiposo como sistema activo endocrino-metabólico generador de múltiples señales autocrinas, paracrinas y endocrinas.

Marañón definió la idea de que la historia natural de la Diabetes es la de un largo camino (presintomático, prediabético) desde la predisposición genética y, a través de grados de moderada a severa alteración de la homeostasis glucosada, hasta llegar al final con el fracaso de la secreción de insulina y con ello la Diabetes Clínica. Este esquema general se aplica hoy a las Diabetes tipos 1 y 2 y, se concibe con el mismo carácter de proceso dinámico crónico que le confirió Marañón y, en cuyo proceso factores exteriores como las infecciones, obesidad e hipertensión arterial activan esa predisposición y la pérdida de la tolerancia a la glucosa.

**HIPÓTESIS PREMONITORIAS DE GREGORIO MARAÑÓN
SOBRE LO QUE MÁS TARDE SE CONSIDERÓ COMO SÍNDROME
METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA**

Parece paradójico que Gregorio Marañón que murió en el año 1960 pudiera tener alguna relación con el síndrome metabólico, que fue definido por primera vez en 1998. Sin embargo ello se explica porque él propuso la idea de un posible sustrato común para la obesidad, la diabetes y la hipertensión en el comienzo de los años 20 del pasado siglo (12). Mientras que Kylin (13) en Suecia describió la asociación de hiperglucemia, hipertensión y gota (Tabla. 5) y Ferrannini y col. (14) en 1991 propusieron el síndrome de resistencia a la acción de la insulina.

Gregorio Marañón y Posadillo	Mayo 1887-Marzo 1960
Manifestación conjunta de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia	Kylin, 1923
Hipertensión. Alteraciones metabolismo de la glucosa y obesidad. Primer tratamiento del estado prediabético con dieta y estilo de vida	Marañón, años más tarde
Frecuencia simultánea de obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y diabetes	Avogaro y col. 1965
Uso del término "Síndrome Metabólico" por primera vez y su asociación con aterosclerosis	Haller y col 1977
Concepto de masa grasa, obesidad y Diabetes	Vague, 1980
Concepto Síndrome X	Reaven, 1988
Síndrome de Resistencia a la insulina	Ferrannini y col 1991
Primera definición del Síndrome Metabólico	WHO, 1998
Otra importante definición de Síndrome Metabólico	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATPIII), 2001

Tabla 5. Cronología del síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina

Por tanto la iniciativa de Marañón fue pionera para una mejor comprensión de lo que hoy se conoce como Síndrome Metabólico. Que actualmente se define de acuerdo con Serrano Ríos (15) como un conjunto o acumulación ocasional, sucesiva o secuencial de síntomas o síndromes de patogenia metabólica (por ej. Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad) o no (Hipertensión Arterial), de alteraciones prototrombóticas-hipofibrinolíticas y/o proinflamatorias. Esta agrupación impone al individuo un riesgo cardiovascular mayor de lo que cabría esperar por la mera acción del azar.

De acuerdo con F.J. Tinahones (16), el concepto de síndrome metabólico ha aglutinado varias patologías muy relacionadas con el riesgo cardiovascular y que suelen asociarse en la clínica, siendo la resistencia a la acción de la insulina y la obesidad central dos factores iniciales en la génesis de todas ellas. El paradigma “más grasa, más resistencia a la insulina” no se cumple en un subgrupo de personas, los obesos metabólicamente sanos. La prevalencia del síndrome es muy elevada (> 25%).

La definición del síndrome metabólico de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en 1998 y modificada en 1999, indica (Tabla 6) que la Diabetes Mellitus tipo 2 o la alteración de la tolerancia a la glucosa junto con 2 de los 4 factores indicados en esta Tabla, tales como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y microalbuminuria, son necesarios para aceptar como tal esta entidad nosológica.

En 2001, “the United States National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (ATP III)” propuso (Tabla 7) otra definición que requiere al menos el cumplimiento de 3 de los 5 factores indicados en esta Tabla .

Diabetes, IFG, IGT o Resistencia a la acción de la insulina y al menos dos de los siguientes criterios:
BMI>30 kg/m ² y/ o cociente cintura /cadera >0.90 en hombres o 0.85 en mujeres
Triglicéridos en suero >150 mg/dl en hombres o HDL< 35 mg/dl en hombres o < 39 mg/dl en mujeres
Excreción urinaria de albúmina >20µg/min
-Presión arterial ≥140/90 mmHg

Tabla 6. Definición de la organización mundial de la salud sobre el síndrome metabólico

Al menos tres de los siguientes criterios:
Circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
Triglicéridos circulantes → 150 mg/dl
HDL<40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres
Presión sanguínea ≥ 130/85 mm Hg
Glucosa circulante ≥ 110 mg /dl

Tabla 7. Definición ATPIII sobre el síndrome metabólico

Aunque Ferrannini y col. describieron en 1991 (14) el síndrome de resistencia a la insulina , más de 30 años después de la muerte de Gregorio Marañón, éste ya publicó trabajos mucho antes en los que relataba en sus pacientes obesos la existencia de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa , hiperglucemia, glucosuria y Diabetes, con lo cual estaba describiendo situaciones con resistencia a la acción de la insulina, a pesar que en aquella época se desconocía el nombre y la trascendencia de esta entidad nosológica.

Según el consenso del grupo de trabajo “resistencia a la acción de la insulina de la Sociedad Española de Diabetes”, la resistencia insulínica se define como la disminución de la capacidad de esta hormona para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana como músculo esquelético, hígado o tejidos adiposo, considerándose actualmente como la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia y enfermedad cardiovascular. Actualmente deberíamos incluir también al cerebro que puede ser diana de acciones inducidas por la insulina y que en determinadas patologías como la Diabetes Mellitus y la enfermedad de Alzheimer entre otras, presentan resistencia a las actividades de la insulina.

Aunque el cerebro ha sido considerado como un órgano insensible a la acción de la insulina, en los últimos años se ha descrito la localización de esta hormona y sus receptores en este órgano, así como efectos fisiológicos inducidos por ella. De especial interés son las descripciones recientes de resistencia a la acción de la insulina en el cerebro de pacientes con determinadas enfermedades neurodegenerativas, (17) especialmente la coexistencia de esta en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus tipo 2 (18). Aún de mayor interés es que la resistencia a la hormona en ambas patologías comienzan de 15 a 20 años antes de manifestarse los signos y síntomas clínicos de las dos entidades, lo cual puede ser de gran utilidad para el desarrollo de programas preventivos y para nuevas iniciativas terapéuticas.

En nuestro laboratorio hemos conseguido reproducir en ratones transgénicos con tautopatía, el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia a la acción de la insulina presente en los enfermos con Alzheimer, lo que nos ha permitido en una etapa posterior iniciar un procedimiento terapéutico con drogas insulino sensibilizantes, para verificar si estos medicamentos pueden disminuir o bloquear la aparición de esas alteraciones.

EPÍLOGO

Finalmente, permítanme un paseo imaginario por la plaza de Santiago Ramón y Cajal (Fig. 1 - ver en la página siguiente) en la Ciudad Universitaria de Madrid, iniciándolo en el lugar donde la Facultad de Medicina es contigua con la Facultad de Farmacia y, como primer acontecimiento encontramos el monumento dedicado a la memoria del Prof. Severo Ochoa y Albornoz (Fig. 2 - ver en la página siguiente), delante de

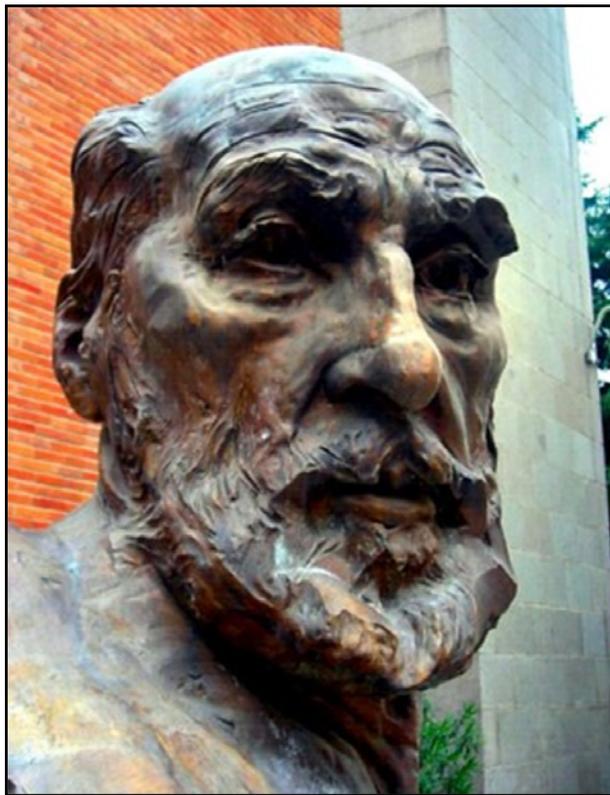


Figura 1. Escultura de Santiago Ramón y Cajal



Figura 2. Monumento a la memoria del Prof. Severo Ochoa Albornoz en la Ciudad Universitaria de Madrid

los que fueron sus laboratorios en los tiempos en los que trabajó con el Prof. Negrín. En ellos, años después se encontraron botes de reactivos con el nombre de Severo Ochoa, de la misma forma que con anterioridad fueron hallados volúmenes encuadernados de grandes revistas como el Journal Biological Chemistry de principios del siglo XX con las marcas de proyectiles entre sus páginas, ya que fueron usados como sistemas protectores en las trincheras de la Ciudad Universitaria durante la última guerra civil. Triste analogía y recuerdo de una época.

En esta primera parte de nuestro paseo hemos encontrado motivos relacionados con los Premios Nobel de Medicina-Fisiología que ha tenido nuestro país y además fueron Profesores en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Interesantísimo encuentro para continuar nuestro paseo hasta el final de la fachada de la Facultad de Medicina, donde está situado el monumento construido en homenaje del Prof. Gregorio Marañón y Posadillo (Fig. 3), rodeado ahora de inmensas árboles que rinden homenaje a la excelencia de un intelectual en sus múltiples facetas, dentro de la Medicina, la Literatura, el Ensayo y la Historia.



Figura 3. Monumento a la memoria del Prof. Gregorio Marañón en la Ciudad Universitaria de Madrid

Como bella réplica a estos monumentos, en el centro de la Plaza se encuentra el grupo escultórico "Los Portadores de la Antorcha" (Fig. 4) original de la escultora norteamericana Anna Hyatt Huntington, donado por ella y su marido a la Ciudad Universitaria de Madrid en 1955. En este grupo escultórico se representa el mito de Prometeo aquél valeroso personaje que acudió al monte Olimpo para arrebatarse el fuego que Zeus había robado a los hombres. Pero Prometeo fue perseguido hasta caer muerto, no sin antes entregar la antorcha olímpica a otro hombre más joven y fuerte que él, que en la obra en cuestión hace un esfuerzo sublime para detener el galope brioso y bravío del caballo. Esta atractiva imagen puede también ser utilizada para ilustrar la transmisión del conocimiento científico que, genera nuevos conceptos y rompe viejas fronteras, ge-

neración tras generación, en muchos lugares pero especialmente en un lugar tan emblemático como debe ser la Universidad.



Figura 4. Monumento de los "Portadores de la Antorcha" de Anna Hyatt Huntington en la Ciudad Universitaria de Madrid

Otra interesante coincidencia para los monumentos de esta Plaza viene dada porque todos ellos fueron realizados hace aproximadamente 60 años, tiempo durante el cual ha ocurrido el mayor desarrollo científico y técnico de la Medicina, hasta el punto que se considera este avance como más importante que lo ocurrido durante los 20 siglos anteriores.

Asimismo hay otras importantes realidades que se han desarrollado durante este tiempo, dentro de las Facultades de Medicina, Farmacia y Odontología de esta Plaza dedicada a las Ciencias de la Salud, mediante la adquisición, mantenimiento y transmisión de los nuevos conocimientos, por parte de los científicos de estas Instituciones, en un ciclo que se repite como el mito de Prometeo. Merecido homenaje a nuestros queridos Profesores Santiago Ramón y Cajal, Gregorio Maraón y Severo Ochoa.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por una ayuda a la investigación de la Fundación Rodríguez Pascual, así como el Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) del Instituto de Salud Carlos III y por el Instituto de Investigaciones Sanitarias del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blázquez E. Experiencias y recuerdos del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). En: Los cincuenta años del Centro de Investigaciones Biológicas, su impacto en el desarrollo de las Ciencias Biológicas en España. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A., Madrid, 2010. Pp. 145-164.

2. Serrano Ríos, M. y Iancu S. La Diabetes Mellitus en la obra del Dr. Gregorio Maraón. Ciudad Real, Ediciones Puertollano S.L., Puertollano, 2003. Pp. 229-256.
3. Laín Entralgo P. Gregorio Maraón. Vida, obra y persona. Espasa Calpe. Colección Austral, Madrid, 1969.
4. Gómez Santos M. Vida de Gregorio Maraón. E. Taurus, Madrid, 1971. Nueva edición, Madrid, 2001.
5. Orozco A. Gregorio Maraón en el origen de la Endocrinología Española. En: Historia de la Endocrinología Española. Editorial Díaz de Santos, 1999, Madrid. Pp. 69-140.
6. King H., Rubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998. 21. 1414-1431.
7. Maraón G. Presión arterial y metabolismo hidrocarbonado. La Medicina Ibero, Tomo XIX, Vol II, 1925. Pp.142-145(I) y 166-171.
8. Maraón G. Hipertensión y Diabetes. Archivos de cardiología y Hematología. Tomo IV, 1922. Pp. 125-131.
9. Maraón G. Über hypertonie und Zuckerkrakcheit. Zentralblatt für Innere Medizin 1922. 10: 169-176.
10. Maraón G. Pradiabetische Zustände, Abhandlungen aus den grenzgebietes den Inneren secretion. Editado por : Wissenschaftliche Verlags Buchhanlung Rudolf Novak& Comp., Budapest, Leipzig, 1927. Pp. 12-42.
11. Maraón G. Casuística de los estados prediabéticos. Anales de la Real Academia de Medicina. Tomo 47, 1927. Pp. 499-502.
12. Maraón M. Prediabetic states. R. Novak & C. Ed., 1927.
13. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. Zentralblatt Fuer Innere, 1923. 44: 105-127.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia, 1991. 34: 416-422.
15. Cuervo R., Corbatón A., Serrano Ríos M. Síndrome Metabólico. En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento Editores Gomis, Rovira, Felú, Oyarzabal. Editorial Médica Panamericana, 2007. Pp. 65-787.
16. Tinahones F.J. Síndrome Metabólico. En: Tratado de Diabetes Mellitus. Editores Menéndez E., Barrio R. Novials A. Editorial Médica Panamericana, 2017. Pp. 81-88.
17. Blázquez E., Velázquez E., Le Baut Yannick, Hurtado-Carneiro, V., Gutierrez-Nogués, A., Ruiz-Albusac, J.M. Acciones de la insulina sobre el cerebro sano o enfermo. Anales Real Academia Nacional Medicina de España 83: 185-214, 2016.
18. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac J.M. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Frontiers Endocrinol 2014. 5:1664-2392.

Si desea citar nuestro artículo:

Blázquez-Fernández E, Velázquez E, Ruiz-Albusac JM, Hurtado-Carneiro V, Le baut Y. El síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina: de Maraón a nuestros días. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):77-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev13>

LA INTEGRACIÓN SOCIAL DE LOS SORDOS, 15 AÑOS DESPUÉS DE SU IMPLANTACIÓN COCLEAR

PROFOUND DEAFNESS SOCIAL INTEGRATION, 15 YEARS AFTER COCHLEAR IMPLANTATION

Pedro Clarós

Académico Correspondiente Real Academia de Medicina de Cataluña

Palabras clave:

Integración social;
implante coclear;
sordera profunda.

Keywords:

Social integration;
cochlear implant;
profound deafness.

Resumen

El implante coclear es el avance más importante en la historia de la otología y de la audiolología ya que permite adquirir o recuperar la audición a las personas con sordera profunda bilateral.

Nuestra experiencia con este tipo de cirugía empezó en 1992 y desde entonces hemos implantado a más de 1200 pacientes en todo el mundo. Muchos de ellos son niños de corta edad y por esto después de este periodo de tiempo de más de 25 años hemos querido conocer su integración en la sociedad de los oyentes. En este estudio hemos incluido una población de 220 pacientes hipoacúsicos que en el momento de la implantación tenían menos de 18 años y valorar a los 15 años de su cirugía como se han integrado en el mundo familiar, social, laboral y universitario.

Concluimos diciendo que la edad de implantación, el nivel del lenguaje oral y el modo de comunicación tienen una influencia muy importante en la integración social de los niños. Una implantación precoz ofrece un desarrollo del sordo igual a la de un normo oyente.

Abstract

Cochlear implantation is currently a common practice and remains the most widely used treatment in the management of bilateral sensorineural hearing loss in children.

This study aims to evaluate the social integration of 220 patients implanted in our cochlear implant center in Barcelona 15 years after. We included implanted patients under the age of 18 years at the time of implantation, with profound bilateral acquired or congenital deafness and who were followed for at least 15 years.

Conclusion: The age at implantation, the level of oral language and the mode of communication in the environment have an influence on social integration of implanted children. The earlier the cochlear implantation is done, better is the social integration of our patients.

INTRODUCCIÓN

La integración social de los pacientes afectados de hipoacusia neurosensorial profunda bilateral, tras su implantación coclear, es mayor y proporciona una mejor integración social. La implantación coclear es, actualmente, una práctica común y la terapia mejor y más utilizada ante la pérdida auditiva neurosensorial bilateral de severa a profunda tanto en los niños como en los adultos.

Las causas de la pérdida auditiva neurosensorial son en su mayoría de causa congénita y por lo general están relacionados con procesos malformativos (1). El implante coclear es una herramienta muy útil para la rehabilitación auditiva en los niños pero, requiere, para ser eficaz, conocer sus indicaciones y limitaciones. Las indicaciones quirúrgicas del implante coclear, hoy en día, están bien definidas (2-3). Los mecanismos para evaluar los resultados a largo plazo de los implantes cocleares, son útiles para definir su ver-

dadera eficacia. En el 2007 hicimos una valoración en nuestro centro de implantes cocleares (CIC) de la población nuestra población infantil a los diez años de su implantación con resultados prometedores (4). Nuestro Centro comenzó la implantación coclear en niños en 1993, lo que significa 25 años de experiencia en este campo. En este nuevo artículo de revisión el objetivo es hacer una evaluación del desarrollo audífonético y especialmente valorar la integración social de los pacientes implantados cocleares seguidos en nuestro centro, un mínimo de 15 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en pacientes sordos implantados en nuestro centro por el mismo equipo quirúrgico. Como criterios de inclusión se han utilizado solo pacientes con una pérdida auditiva bilateral profunda, adquirida o congé-

Autor para la correspondencia

Pedro Clarós

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

nita y cuyo seguimiento postoperatorio se ha realizado por lo menos durante 15 años (pacientes implantados entre 1993 y 2001 como máximo).

Todos los pacientes eran menores de 18 años en el momento de su implantación.

Los datos los obtuvimos de los datos de los historiales médicos de los pacientes infantiles usando un cuestionario (Apéndice 1) que se remitió a todos ellos mediante un correo postal o correo electrónico.

Las variables estudiadas fueron la edad de implantación, el uso permanente (más de 8 horas por día) o parcial (4 a 7 horas por día) o la falta de uso del implante coclear. El nivel de la escolaridad alcanzado se analizó según la Clasificación Internacional Normalizada de la Educación CINE-97 (Anexo 2). También la profesión o su posición laboral actual. La duración media de seguimiento fue de 30.86 meses (7 años y 1 mes). El rendimiento audio-fonatorio de los pacientes se evaluó en base a los resultados logopédicos y el nivel alcanzado del habla.

El monitoreo de este estudio se basa en la combinación de tres pruebas: 1-Category of Auditory Performance (CAP) o Categoría del rendimiento auditivo, 2-Meaningful Use of Speech Scale (MUSS) o escala de desarrollo y 3- Speech Intelligibility Ratio (SIR) o nivel de la inteligibilidad del habla.

El CAP es una medida global del desarrollo de la audición que en un implantado sirve de valoración fácil a los no profesionales. Evalúa las capacidades perceptivas del niño en diferentes situaciones mediante una escala de las habilidades perceptuales que van desde la falta de respuesta a los conocimientos de los sonidos ambientales a la comprensión de frases comunes sin usar la lectura labial así como al uso del teléfono con un interlocutor conocido. Es un método de acceso sencillo para los profesionales, los padres y para la gente que no tiene experiencia en el uso de las pruebas de evaluación de un niño implantado. Este es un método validado formalmente (5) (Figura. 1).

ESCALA CAP (CATEGORY OF AUDITORY PERFORMANCE)
0-No responde al ruido ambiental
1-Responde al ruido ambiental
2-Responde algunas órdenes verbales
3-Identifica ruidos ambientales
4-Comprende algunas palabras sin lectura labial
5-Comprende frases sin lectura labial
6-Comprende una conversación sin ayuda de lectura labial
7-Utiliza el teléfono con una voz conocida.

Figura 1. Escala CAP y sus diferentes categorías.

El SIR (Speech Intelligibility Ratio) es una prueba de evaluación de la inteligibilidad de la palabra en los pacientes sordos implantados en un ranking con 5 categorías. Pero este test no permite detectar pequeños cambios de inteligibilidad. Es una prueba práctica y reproducible (5).

La Escala MUSS (Meaningful Use of Speech Scale) se utilizó para explicar el uso espontáneo del lenguaje oral del niño en las situaciones familiares (6).

RESULTADOS

De los 935 pacientes implantados en nuestro CIC desde 1993 hasta la actualidad, la población pediátrica representa el 70% de todos ellos.

Cumplieron los criterios de inclusión 400 implantados pero solo 220 de ellos aceptaron participar en el estudio. Para ello se les remitió el cuestionario I para que respondieran a todas las preguntas.

Los 220 pacientes que aceptaron participar se agruparon en cuatro grupos, según la edad en el momento de la implantación. El primero de ellos de 0 a 3 años, lo que representa el 39,1% de la muestra, el segundo de 4-5 años representa el 21,4%, un tercer grupo de 6-7 años, representando el 11,8% y el cuarto grupo de 8 a 17 años representa el 27,7% (Figura 2).

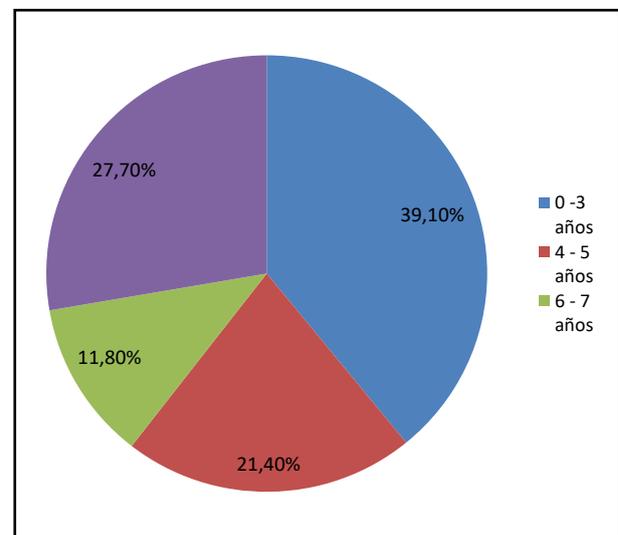


Figura 2. Distribución de los pacientes según su edad en el momento de implantación.

Este grupo de 220 niños implantados con sordera profunda bilateral que se sometieron al estudio, todos ellos se han seguido durante 15 años mínimo. Un total de 142 niños, o sea el 64,5% son usuarios permanentes del implante coclear (Figura. 3 - ver en la página siguiente).

La causa de la sordera fue congénita en el 75,8% de los casos y adquirida en el 24,2% (meningitis, citomegalovirus, rubéola, ototoxicidad, sufrimiento fetal...).

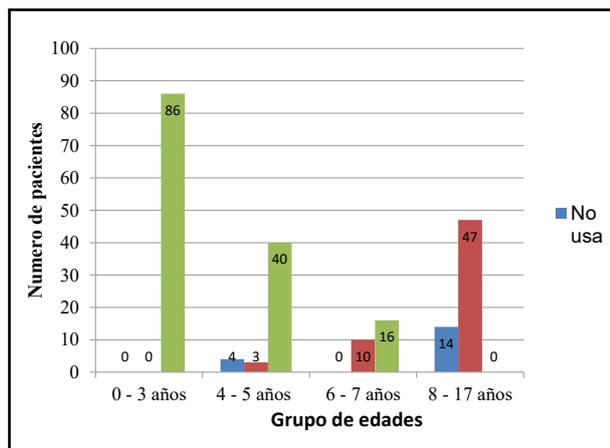


Figura 3. Distribución de los pacientes según el uso del implante coclear y por grupos de edad.

En 210 pacientes su sordera fue prelocutiva, en 7 perilocutiva y en 3 postlocutiva. Solo 4,5% de los implantados de este estudio son usuarios de un implante bilateral.

En el grupo de los pacientes implantados entre 0-3 años la puntuación media de CAP fue de 6,2. La puntuación media de SIR de 4.3 y el de MUSS 30.1.

Referente a la asistencia a una escuela, 198 niños de los 220, lo hicieron a escuelas ordinarias. Solo 22 niños fueron inscritos en escuelas especiales.

El nivel medio de clasificación CITE-97 (Clasificación internacional del tipo de educación, según UNESCO) alcanzado por los niños implantados entre 0-3 años fue de un nivel medio de 3,5. El grupo de 6-7 años fue de 2,2 mientras que los pacientes implantados entre 8-17 años fue de 3.

En el 89,4% de los pacientes no existían otras patologías asociadas a la sordera y en el 10,6% se asociaba a una pérdida de atención, un retraso mental parcial, deficiencia visual y/o dislexia.

Datos específicos de cada grupo según la edad de implantación:

Pacientes implantados entre 0-3 años (86 pacientes):

Todos ellos fueron implantados en el período pre-lingual. La etiología de la sordera era congénita y todos son usuarios permanentes de su implante coclear. Solo 17 son portadores de un implante bilateral. En total el 91,9% estudiaron en escuelas ordinarias. En este grupo, el 58,1% tiene amigos con audición normal, mientras que el 18,6% tiene tanto amigos con audición normal como amigos sordos. Todos ellos han seguido rehabilitación logopédica. La puntuación media de CAP es de 6.5 y de 3.2 para la clasificación CITE-97. El 58,1% han cursado estudios de formación profesional y el 32,5% ha obtenido un certificado Universitario de postgrado.

En este grupo, todos los pacientes proceden de familias normo-oyentes y en su entorno familiar no usan el lenguaje de signos.

	0-3 años (N = 86)	4-5 años (N = 47)	6-7 años (N = 26)	8-17 años (N = 61)
Uso del implante				
Permanente	86	40	16	0
Parcial	0	3	10	47
Ausente	0	4	0	14
Tipos de implante				
-Implante unilateral	69	36	26	61
-Implante bilateral	17	11	0	0
Etiología de la sordera				
-Meningitis	33	13	20	46
-Genética	30	23	0	0
-Otros	10	5	2	6
-Congénita / Desconocida	13	16	4	9
Tipos de pérdida auditiva				
-prelingual	86	47	22	58
-perilingual	0	3	4	0
-postlingual	0	0	0	3
CITE-97	3.5	3	2.2	3
CAP	6.2	5.4	5	4.1
SIR	4.3	4	3.7	2.9
MUSS	30.1	29.2	27.8	27

Tabla 1. Etiología de la sordera, uso del implante y valoración de las capacidades y resultados audio-fonatorias según los diferentes grupos.

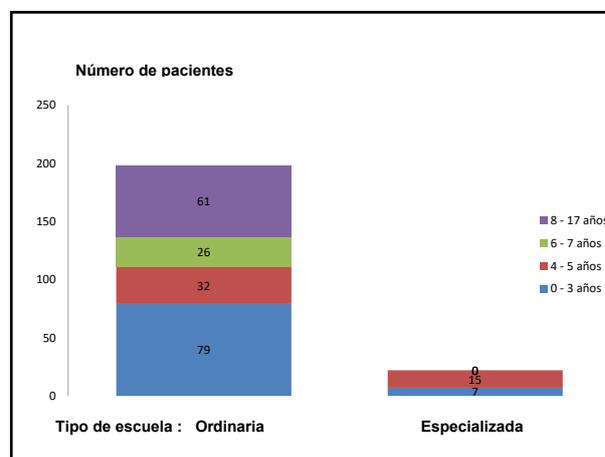


Figura 4. Distribución de los pacientes según el tipo de escuela asistida.

Pacientes implantados entre 4-5 años (47 pacientes):

Solo 4 pacientes de este grupo o sea el 8,5% no utilizan su implante coclear. En el 23,4% son portadores de un implante coclear bilateral. En este grupo, el 68% de los pacientes asistieron a escuelas regulares y el 34% han aprendido un segundo idioma además del Castellano (catalán u otro).

Pacientes implantados entre 6-7 años (26 pacientes):

Todos ellos son portadores de un implante coclear unilateral y el 61,5% lo utiliza de forma permanente. Ninguno de ellos ha aprendido un segundo idioma europeo. Actualmente todos ellos realizan un trabajo laboral estable y cualificado a tiempo parcial.

Pacientes implantados entre 8-17 años (61 pacientes):

En este grupo el 4,9% usan implante bilateral. El 77% de los pacientes son usuarios del implante a tiempo parcial, mientras que el 23% no lo usan. El 16,4% son miembros de familias donde hay varios sordos profundos. Un 11% hablan un segundo idioma europeo. El 24,5% utiliza el teléfono con frecuencia. La mayoría tienen puestos de trabajo específicos, pero en este grupo hay ingenieros civiles, abogados, enfermeras, informáticos, fisioterapeutas y un disk-jockey.

DISCUSIÓN

La integración social de los sordos implantados de nuestro CIC ya se estudió a los diez años de su implantación, Clarós y cols (4). En 2007 los principales elementos estudiados en aquel primer estudio fueron la evaluación del lenguaje oral en un medio ambiente sonoro, el nivel del habla, la autonomía de los pacientes con sus habilidades auditivas, la comunicación oral y el grado de satisfacción de sus padres y familiares.

En este nuevo estudio, evaluamos a los 15 años de implantación centrándose en la calidad de vida, el tipo de escolarización, la actividad laboral alcanzada, el aprendizaje de una segunda lengua y las características de su entorno familiar.

La sordera es un problema importante debido a sus implicaciones a nivel de las funciones de comunicación y los efectos que una mala adquisición del lenguaje puede producir a nivel educativo, emocional y social en el paciente (7).

Durante la última década, varios estudios han demostrado la importancia de la implantación coclear precoz en los niños. Para Borkoski y cols. (8), la implantación coclear a una edad temprana es la base de los resultados en el comportamiento y desarrollo lingüístico. Esto sugiere que la implantación coclear precoz es mucho mejor para la adquisición del lenguaje en los niños. Del mismo modo, Govaerts y cols (9) en su estudio demostró que los niños implantados antes de los dos años tienen una mejor integración en el sistema escolar. Estos resultados son similares a los de Kirk y cols (10) que pone de manifiesto que las implantaciones cocleares antes de los 3 años de edad alcanzan una tasa de desarrollo lingüístico mucho mayor que si se hace a edades tardías.

Esto podría explicar los buenos resultados audiofonatorios observados en los niños implantados entre 0-3 años

en nuestra serie de los cuales el 92% se integraron en un sistema escolar ordinario. Estos resultados son similares a los de Razafimahefa-Raelina y cols (11) que mostró que la implantación coclear en los 3 primeros años de la vida de los niños sordos pre-linguales favorece el desarrollo de una calidad de vida similar a la de la población general. Niparko y cols (12) constataron que la mayoría de los niños implantados antes de los 18 meses se desarrollan con las mismas facilidades lingüísticas que las de los niños con audición normal de la misma edad. Como consecuencia cuanto más tardía sea la implantación coclear menor serán los resultados alcanzados.

Los pacientes implantados de nuestro estudio entre las edades de 8-17 años representan el mayor número de pacientes que no utilizan sus implantes. También hay que destacar que el número de usuarios parciales y de no usuarios aumenta con la edad del paciente en el momento de la implantación.

Niparko y cols (12) sugieren que retrasar la implantación coclear de los niños con pérdida auditiva de severa a profunda argumentando el supuesto beneficio que aporta el uso de los audífonos antes de implantar puede interferir con el desarrollo del lenguaje después de su implantación coclear. Del mismo modo que la comprensión y expresión del lenguaje se ve influida por las interacciones entre padres e hijos en la vía bidireccional (12). En nuestro estudio, el 8,2% de pacientes de este grupo de edad no son usuarios del implante y la mayoría de ellos proceden de una familia de sordos que usan, habitualmente, el lenguaje de signos.

Respecto a la importancia que ejercen sus amistades, vemos que la mayoría de nuestros pacientes se frecuentan con amigos con audición normal. Bat-Chavat y cols (13) en su estudio mostró que la implantación coclear les da la oportunidad de mejorar sus relaciones entre los sordos implantados y los amigos normo-oyentes. Magierska-Krzyszton y cols (14) observaron que la asistencia a la escuela ordinaria de un niño sordo implantado, influye positivamente a los otros niños con audición normal, los hace más sensibles y menos egoístas. Sin embargo, los niños sordos implantados aún se enfrentan a barreras de comunicación, especialmente sus relaciones sociales con niños de audición normal sean difíciles (13).

Punch (15) en su estudio, señaló que la adolescencia es un momento particularmente difícil para algunos, pues son conscientes que el usar un implante con su procesador externo les dificulta sus relaciones con los demás compañeros.

Spencer (16) mostró que en su serie de pacientes implantados, más del 50% fueron admitidos en la universidad en la edad requerida. En este grupo, la tasa de los no-usuarios del implante coclear fue del 11% durante los primeros 3 años, el 99% de los usuarios han mantenido un uso a tiempo completo durante 7 años. Este grupo ha mostrado resultados académicos satisfactorios similares a los de sus compañeros con audición normal. Estos niños tienden a seguir el asesoramiento educativo y profesional de sus padres.

La puntuación más alta de la clasificación CITE-97 en los pacientes de nuestro estudio fue de 3,5 y concretamente en los pacientes implantados entre 0-3 años. Esto es similar a los resultados de IIIg y cols. (17) en su estudio de una población de 174 pacientes implantados en Alemania. Según este autor, los adultos y adolescentes implantados en la infancia tienen un nivel de educación menor que sus compa-

ñeros de la misma edad con audición normal. Huber y cols. (18) en Australia demostraron que el nivel de educación de 52 estudiantes implantados es la misma que para los estudiantes normo-oyente. Estos implantados están integrados en un entorno normo-oyente en sus estudios y pueden seguir grados post-universitarios similares. Sin embargo, sus perspectivas profesionales finales pueden ofrecer dudas.

Está demostrado que los niños sordos profundos con implantes cocleares obtienen mejores resultados fono- auditivos que los sordos que usan solo audífonos.

En los pacientes jóvenes, la forma de evaluar la eficacia de los implantes cocleares se hace, principalmente midiendo la percepción del lenguaje, la comunicación oral, la autonomía del lenguaje en situaciones nuevas y el nivel académico tales como frases en listas abiertas, la escala de vocabulario Peabody (test de vocabulario en imágenes), o el nivel de inteligibilidad del habla según la edad.

En nuestra serie de 220 pacientes, el 83% de ellos tienen un nivel de adquisición del lenguaje aceptable. Esto se explica por el hecho de que la mayoría (60,5%) de nuestros pacientes eran menores de 5 años en el momento de la implantación y por otro lado que nuestro grupo de adolescentes de 8-17 (27,7%) tenían una audición residual útil antes de implantar.

En este grupo de 8-17 años más del 50% de ellos tienen un trabajo estable con un buen nivel social, lo que demuestra su buena integración social. Del mismo modo, Beadle y cols. (19) en su serie de 30 pacientes mostraron que después de 10 a 14 años de la implantación coclear todos los niños que estudian o trabajan participan activamente en sus comunidades. El implante coclear se asocia a una mejor oportunidad de encontrar un empleo. Esto también ayuda a mejorar su autoestima, la situación laboral y la percepción de que están más integrados.

Por contra, Peixoto y cols. (20) argumentan que factores tales como la edad en el momento de la implantación o la duración de la sordera no parecen influir en el nivel del lenguaje después de un largo período de rehabilitación. En su estudio de 132 pacientes, los test de discriminación verbal, la tasa de reconocimiento de palabras y de frases fueron de 84,6% y 65,1%, respectivamente.

CONCLUSIÓN

Para terminar, podemos concluir que la edad de implantación, el nivel del lenguaje oral y el modo de comunicación en el entorno familiar influye en la integración social de los implantados. La constante estimulación del sordo implantado por la familia, los amigos, la escuela y su entorno oralista es fundamental para obtener buenos resultados. El interés demostrado por la música y/o tocar un instrumento musical también tiene un efecto positivo. Los niños implantados precozmente necesitan menos tiempo para una buena adquisición del lenguaje. En las familias donde se hablan varios idiomas extranjeros es ventajoso hacerlo con sus miembros implantados. Los beneficios de los implantes cocleares son evidentes en la mayoría de nuestra población estudiada.

Pedro Clarós, Orcid ID: orcid.org/0000-0002-7567-0370
No existe conflicto de intereses.

ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario

1. Identificación :

Nombre y apellidos del paciente:.....Edad actual:

Sexo:

2. Criterios de implantación :

Edad del paciente en el momento de su implantación:.....

Sordera: congénita Adquirida

Pre-lingual Peri-lingual Post-lingual

Implante: unilateral bilateral Tipo de implante:.....

No usuario Usuario parcial Usuario permanente

¿Utiliza una audífono contralateral al implante? Sí No

¿Le gustaría utilizar un implante bilateral? Sí No

3. Escolarización :

Tipo de escuela: ordinaria especial

¿Está en un centro de formación profesional Universidad?

¿Tiene título de estudios superiores? Sí No

¿Cuál es el título de estudios que posee?

-Educación pre-primaria (ej. Guardería)

-Enseñanza primaria o básica

-Primer ciclo de enseñanza secundaria

-Enseñanza secundaria (segundo ciclo)

-Enseñanza post-secundaria no superior

-Primer ciclo de enseñanza superior (ej. licenciatura, master)

-Segundo ciclo de estudios superiores (ej. doctorado)

4. Categoría socio-profesional :

¿Cuál es su profesión laboral?.....

Ritmo de trabajo : Jornada completa Tiempo parcial

5. Nivel de comunicación :

¿Puede tener una conversación simple por teléfono?

Sí No

6. Desarrollo lingüístico :

¿Habla lenguas extranjeras? Sí No

Si, sí, ¿cuales ?.....

7. Sesiones logopédicas :

Frecuentes Ocasionales

8. Ambiente social :

1. Familiar: Normo-oyente hipoacúsico

¿En la vida diaria, el implante le representa un problema de relación? Sí No

2. Amigos: Normo-oyentes Hipoacúsicos

¿En un grupo de gente oyente, se encuentra incomodo? Sí No

9. Aficiones :

¿Aprecia la musica? Sí No

¿Toca algún instrumento musical? Sí No

Si, sí, cual ?.....

Anexo 2: Clasificación internacional del tipo de educación (CITE- 1997)

Nivel 1: Enseñanza primaria o primer ciclo de la educación básica.

Nivel 2: Primer ciclo de enseñanza secundaria o segundo ciclo de educación básica.

Nivel 3: Enseñanza secundaria (segundo ciclo)

Nivel 4: Enseñanza post secundaria no superior.

Nivel 5: Primer ciclo de enseñanza superior (licenciatura, master)

Nivel 6: Segundo ciclo de enseñanza superior de alto nivel (ej. doctorado).

BIBLIOGRAFÍA

- Clarós P, Sanz JJ, Clavería MA, Costa C, Clarós A. Implante coclear en paciente con dilatación del saco endolinfático y del acueducto del vestíbulo. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56 (3):132-134.
- Blanchard M, Célerier C, Parodi M et al (8 autores). Long term results after cochlear implantation: schooling and social insertion of teenagers and young adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133 (1):40-43.
- Garabédian EN, Loundon N. L'implant cochléaire chez l'enfant. *Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.* 2010;9 (3):47-5.
- Clarós P, Pujol C. Social integration of children 10 years after implantation. *Proceeding on the 3rd meeting consensus on auditory implants; 2007 June 14-16th; Marseille, France.*
- Robbins AM, Renshaw JJ, Berry S.W. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing impaired children. *Am. J. Otolaryngol* 1991;2:144-150.
- Nottingham Early Assessment Package - The Ear Foundation. 2004.
- Pérez-Jorge D, Rodríguez-Jiménez MC, Alegre de la Rosa OM, Marrero-Morales MS. Evaluation of effectiveness of cochlear implant according to age of implantation. *Glob Adv Res J Med Med Sci.* 2016;5(8): 237-42.
- Borkoski-Barreiro SA. Resultados de un programa de detección precoz de la hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013; 64(2):92-96.
- Govaerts PJ, De Beukelaer C, Daemers K et al (8 autores). Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otol Neurotol.* 2002;23:885-890.
- Kirk KI, Miyamoto RT, Lento CL, Ying E, O'Neill T, Fears B. Effects of age at implantation in young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002;189:69-73.
- Razafimahefa-Raoelina T, Farinetti A, Nicollas R, Triglia JM, Roman S, Anderson L. Auto et hétéroévaluation de la qualité de vie des enfants implantés cochléaires. *Ann Franc d'Otorhinolaryngol Chir Cervicofac.* 2016;133(1):29-33.
- Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ et al (7 autores). Spoken language Development in children Following Cochlear Implantation. *JAMA.* 2010; 303 (15):1498-1506.
- Bat-Chava Y, Deignan E. Peer relationships of children with cochlear implants. *J Deaf Study Deaf Educ.* 2001;6(3):186-99.
- Magierska-Krzysztoń M, Szyfter W. Social integration of children with multichannel cochlear implant in the mainstream education system. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(2): 199-205.
- Punch R, Hyde M. Social participation of children and adolescents with cochlear implants: a qualitative analysis of parent, teacher, and child interviews. *J Deaf Study Deaf Educ.* 2011;16(4):474-93.
- Spencer LJ, Gantz BJ, Knutson JF. Outcomes and achievement of students who grew up with access to cochlear implants. *Laryngoscope.* 2004;114(9):1576-81.
- Illg A, Haack M, Lesinski-Schiedat A, Büchner A, Lenarz T. *Ear Hear.* 2017; 38(5):577-587.
- Huber M, Wolfgang H, Klaus A. Education and training of young people who grew up with cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (9): 1393-403.
- Beadle EA, McKinley DJ, Nikolopoulos TP, Brough J, O'Donoghue GM, Archbold SM. Long-term functional outcomes and academic-occupational status in implanted children after 10 to 14 years of cochlear implant use. *Otol Neurotol.* 2005;26(6):1152-60.
- Peixoto MC, Spratley J, Oliveira G, Martins J, Bastos J, Ribeiro C. Effectiveness of cochlear implants in children: Long term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(4):462-8.

Si desea citar nuestro artículo:

Clarós P. La integración social de los sordos, 15 años después de su implantación coclear. *ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):84-89.*
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev14>

MEMORIA DE SECRETARÍA DEL AÑO 2017

2017 ANNUAL REPORT FROM THE SECRETARY GENERAL

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Académico de Número y Académico Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Excmo. Sr. Presidente

Excmas. Sras. Académicas

Excmos Sres. Académicos

Ilmas. Sras. Académicos Correspondientes

Ilmos Sres. Académicos Correspondientes

Académicos y Medallas de Honor de la Corporación

Dignas autoridades

Premiados y familiares

Queridos amigos

Señoras y Señores

Es el quinto año que sucintamente doy lectura de la memoria que se conforma en la Secretaría de esta Corporación.

Hemos tenido el privilegio de comenzar el año lectivo en enero de 2017, con la impronta de que el curso académico de las Reales Academias del Instituto de España, como lo es ésta de Medicina, fuese inaugurado en esta mismo salón en octubre de 2016 por Su Majestad El Rey Felipe VI.

Aún resplandecía este solemne acto conjunto de las Reales Academias cuando el 17 de enero del 2017 en un acto similar al que hoy celebramos la Real Academia Nacional de Medicina comenzó el año académico, con el discurso preceptivo inaugural, que estuvo a cargo del académico de número Prof. D. José Luis Carreras Delgado, que versó sobre “Tomografía de positrones en la enfermedad de Alzheimer. Del hipometabolismo a la amiloidosis y de la amiloidosis al hipometabolismo”, y en el que se hizo entrega de los Premios del Curso Académico 2017, siendo el Dr. Federico Gilberto Hawkins Carranza el galardonado con el Premio de la Academia. El académico de número, Prof. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández fue reconocido por su antigüedad académica.

Sin duda la identidad de la Academia se crea con la corporeidad de sus académicos, y si bien su excelencia, podríamos decir que epigenéticamente, se agranda con su sinergia, su dedicación y solidaridad, cuando fallece alguno de ellos, acontece alguna falla destructiva, tal y como se ha producido el diciembre pasado con el fallecimiento del Excmo. Sr. D. Félix Pérez Pérez, académico de número desde 1990.

Realizamos la Sesión Necrológica del académico de número y Bibliotecario, el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín, cuya semblanza estuvo a

cargo del académico de número Prof. Gabriel Téllez de Peralta.

También durante el año 2017 fallecieron ilustres académicos como nuestra académica de honor la Prof^a Gabriella Monrreale, así como académicos correspondientes como D. José Manuel Reverte Coma, D. Jesús González Merlo y D. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez, además de académicos de número de las Reales Academias de Comunidades Autónomas, que eran por ello académicos correspondientes de la Nacional.

Más la Corporación se restituye con nueva savia al ingresar nuevos académicos y así el 14 de marzo de 2017 tomó posesión como académico de número el Excmo. Sr. D. José Ángel Obeso Inchausti, dictando el discurso “Memoria y movimiento. Sobre la especial vulnerabilidad de los humanos para sufrir enfermedades neurodegenerativas”, respondiéndole por esta Corporación el académico de número Prof. D. José Ramón de Berrazueta Fernández.

Ha sido nombrado académico de número electo en la especialidad de Medicina Social el Excmo. Sr. D. Arturo Fernández-Cruz Pérez, que tomará posesión de su sillón en este año 2018.

En sesiones conmemorativas el 19 y el 25 de enero fueron entregados los Títulos y Medallas como académicos correspondientes honorarios los Ilmos. Sres. D. Remigio Vela Navarrete y D. Antonio García García. A su vez como académica correspondiente extranjera de México el 10 de mayo recibió el Título y la Medalla de la Corporación D^a. Rosalinda Guevara Guzmán.

Electos han sido, como académicos correspondientes extranjeros los profesores D. Carlos Mota Cardoso y D^a María Isabel Rodríguez, y como académicos correspondientes de las especialidades de Biofísica, D.

Autor para la correspondencia

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

Félix M. Goñi Urcelay; de Biotecnología, D. Adrián Velázquez Campoy; de Alergología D. Tomás Chivato Pérez; de Dermatología D^a. Ana Carolina Fernández-Tresguerres Centeno; de Cirugía pediátrica D. Juan Antonio Tovar Larrucea; de Cirugía Torácica D. Andrés Varela de Ugarte, de Sanidad Veterinaria D. Elías Fernando Rodríguez Ferri, que tomarán posesión durante este año, y habiendo recibido el Título y la Medalla de académicos correspondientes en el 2017, de Cirugía Traumatológica y Ortopédica Dr. Fernando Marco Martínez y de Pediatría el Dr. Luis Madero López.

Fue elegido en la vacante de Académico Bibliotecario de la Junta Directiva el Excmo. Sr. D. Francisco López Timoneda.

En Sesión Solemne tuvo lugar en mayo la entrega de Medalla de Honor de esta Corporación a Su Alteza Real La Infanta D^a Margarita, bajo la presidencia de Sus Majestades los Reyes Don Juan Carlos y D^a. Sofía, con asistencia del Ministro de Educación, Cultura y Deporte, D. Iñigo Méndez de Vigo, la laudatio la efectuó el Director del Museo de Medicina Infanta Margarita (MMIM) y Académico Secretario General D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.

El 25 de octubre de 2017 se le impuso también la Medalla de Honor, al Presidente de la Fundación AMA, el Dr. D. Diego Murillo Carrasco, pronunciando una conferencia sobre "Situación de la responsabilidad civil profesional de los médicos en España", y desarrollando la laudatio el académico de número D. José Antonio Clavero Núñez.

Igualmente han sido nombrados este año Medallas de Honor de la RANM D. Florencio Lasaga Munárriz, Presidente de la Fundación Ramón Areces, al que se le impondrá la Medalla el próximo 22 de febrero y cuya laudatio será efectuada por el académico de número D. Federico Mayor Zaragoza. Y asimismo a D. Antonio Huertas Mejías, Presidente de la Fundación MAPFRE en fecha aún por determinar.

Ya en el mes de diciembre se clausuró el Curso académico de la Real Academia con la conferencia sobre "CRISPR, de salvaguarda bacteriano a redactor genético", dictada por el Prof. Dr. D. Francisco Martínez Mojica, a quien en el mismo acto se le hizo entrega de la Medalla de Honor y cuya laudatio estuvo a cargo del académico de número, D. José Miguel García Sagredo.

En este año lectivo, desde la inauguración a la clausura, en el ámbito rector de la Academia se han celebrado 13 reuniones de las cuatro Secciones que la componen, 6 reuniones de Junta Directiva y 4 de Junta de Gobierno o del pleno de la Academia. En el ámbito pericial, y a solicitud de los órganos judiciales se han emitido 6 informes médico-jurídicos.

Algunos de nuestros académicos han sido galardonados entre otros con los siguientes méritos y distinciones:

La Prof^a. María Castellano Arroyo ha recibido los premios a la "Excelencia Médica", por las aportaciones a la formación en Ética y Deontología Médica a lo largo

de su carrera académica en el V Congreso Nacional de Deontología Médica. Málaga, abril de 2017. E igualmente ha sido premiada "A la Trayectoria profesional", concedido por Unión Profesional y cuyo galardón recibo en el salón de plenos del Senado

El Prof. Antonio Campos Muñoz y el Grupo de Investigación Tisular que dirige han sido premiados con la Medalla de Oro al Mérito de la Ciudad de Granada. Asimismo ha sido elegido "Embajador de la Medicina española" como uno de los 25 médicos más relevantes de toda España.

El Prof. Eduardo Díaz-Rubio, en la edición de este año de los Premios Fundamed & wecare-u reconocen su trayectoria profesional en el ámbito de la medicina y de la Oncología Médica. Así mismo ha sido uno de los ganadores de los premios "Somos Experiencia, Somos Futuro 2017", entregados por la Fundación SEOM y Merck durante el congreso anual de la Sociedad Española de Oncología Médica

El Prof. José María Gil-Vernet recibió el Premio FENIN a la Innovación Tecnológica Sanitaria 2017, como homenaje a su trayectoria profesional, donde la tecnología posee una especial expresión en su especialidad.

El Prof. José Obeso recibió el Primer Premio Honorífico a la Excelencia en la Trayectoria Científica, otorgado por la Fundación AstraZeneca durante la III Jornada Jóvenes y Ciencia

A su vez el Prof. Serrano Ríos ha sido merecedor de la entrega de la medalla de Maestro de la VI Lección Magistral Andrés Laguna que otorgan la Universidad de Alcalá y la Fundación Lilly. Su lección magistral fue dedicada a la medicina de precisión en un solemne acto celebrado en el impresionante Paraninfo de dicha Universidad Por su parte los Prof. Joaquín Poch Broto y Luis Pablo Rodríguez han sido elegidos Académicos Extranjeros de la Academia Nacional de Medicina de México.

El Prof. Francisco Mora Teruel ha sido nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad Siglo 21 de Córdoba (Argentina) y el Prof. Rafael Matesanz, ha recibido el premio Español Universal 2017 otorgado por la Fundación Independiente por su extraordinaria labor al frente de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

En los tres aspectos esenciales de la Real Academia: el patrimonio histórico científico cultural, el lenguaje patrimonial médico y la actualización científica crítica y divulgación ha existido una producción desbordante durante el año 2017.

En el ámbito del patrimonio del MMIM se ha continuado con la datación de especímenes según la norma de los Museos Nacionales. Se han adquirido y sobre todo se han recibido donaciones muy importantes de Instituciones, de Académicos, y de médicos españoles, con lo que ya hemos alcanzado un patrimonio museístico de 1.522 piezas.

Como exponente del MMIM se han celebrado exposiciones temporales, permaneciendo ininterrumpida hasta octubre del 2017 la Colección Bruni de microscopios

Esta exposición de microscopios que fue visitada por Su Majestad El Rey Felipe VI ha tenido una magnífica acogida.

Se celebró además una Sesión monográfica sobre la misma en la que intervinieron los Profesores D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras, D. Javier Sanz Serrulla, la Dra. M^a Eugenia Bruni siendo coordinada por el Director del Museo el Prof. D. Luis Pablo Rodríguez. Se publicó y presentó así mismo el libro-catálogo de la Colección que contó con el patrocinio de ASISA.

Posteriormente ha tenido lugar, la exposición que aún pueden visitar, sobre la "Historia de la urología hispánica", la cual será clausurada este mes, ya que en febrero del 2018 estará previsto exponer una sobre la Historia de la Oftalmología.

La exposición de Urología ha desarrollado conjuntamente una Sesión ilustrativa con asistencia de los MIR del último año de la especialidad de urología y en la que participaron los Dres. Manuel Esteban Fuertes, Juan José Gómiz, Mariano Pérez Albacete y el Prof. Remigio Vela Navarrete, además de quien les habla.

Quiero igualmente informar que la Asociación de Amigos del MMIM, que preside el Prof. Enrique Moreno, ha colaborado y participado de forma reiterada en estas exposiciones y a la cual invito en su nombre a todos ustedes a hacerse socios colaboradores o protectores.

En línea con la salvaguarda del patrimonio médico fue creado hace unos años por el Prof. Manuel Díaz-Rubio y que hoy dirige el Prof. Ribera Casado el Banco de Imágenes de la Medicina Española, que contiene en la actualidad casi 7.000 imágenes y documentos gráficos de acceso libre y gratuito a través de internet y ha elevado el número de sus visitas este año 2017 hasta alcanzar la cifra de más de 84.000 de enero a diciembre.

Por otra parte esta sede, como patrimonio artístico de la ciudad, ha recibido, en visitas programadas y guiadas por el académico correspondiente D. José Manuel Pérez García, y también por el académico de número D. Javier Sanz Serrulla, a varios centenares de visitantes

Igualmente y dado su singular interés arquitectónico ha participado un año más en la edición XIV de la Semana de la Arquitectura organizada por el Colegio de Arquitectos de Madrid .

La Biblioteca y Archivo histórico de la Academia con sus más de cien mil volúmenes, ha sido requerida por prestigiosos investigadores

Las cifras de este año muestran un significativo aumento de las consultas de las obras digitalizadas y accesibles a través de la biblioteca digital y del archivo virtual.

Precisamente en este aspecto cabe destacar la firma del convenio de colaboración con la Fundación Tatiana Perez de Guzmán el Bueno para la digitalización de fondos.

En el segundo aspecto esencial de la Academia al que antes nos hemos referido, el del lenguaje y terminología médica, hemos de destacar la gran acogida que sigue teniendo el Diccionario de Términos Médicos (DTM) elaborado por la Real Academia en 2011, y sobre todo la nueva obra que se está llevando a cabo del Diccionario Panhispánico de términos médicos (DPTM) con implementación de llegar a alcanzar 80.000 términos y con la colaboración conjunta y coordinada de todas las Academias Nacionales de Medicina de Latinoamérica agrupadas en la ALANAM. Hemos de destacar que el impropio trabajo académico se está efectuando en la forma programada, con la que estamos dispuestos con este ritmo a que obtengamos en el año 2020 un DPTM en línea y gratuito.

Es imprescindible reconocer en este punto, el apoyo constante de nuestros patrocinadores tanto institucionales como privados sin cuyo apoyo no sería posible este ambicioso proyecto.

Estrechamente relacionado con esta ingente labor terminológica organizamos y celebramos en junio de 2017, junto con el Instituto Cervantes, el Foro de debate sobre el español médico celebrado en la Universidad de Harvard. El embajador de España en Estados Unidos nos honró con su presencia en Boston dando respaldo explícito a esta iniciativa que ha gozado de un éxito aun mayor de lo esperado. Fruto de ello ha sido la publicación de un número monográfico de nuestro boletín anual dedicado a este importante evento.

El tercer aspecto esencial de la Academia ha alcanzado durante el año 2017 una actividad cuantitativa y cualitativamente tan importante, que hoy día se puede afirmar que la Real Academia Nacional de Medicina es una de las instituciones de España donde se desarrolla una mayor actualización, difusión y crítica del saber científico médico.

Se han desarrollado 52 conferencias en las Sesiones Científicas Ordinarias, que tenemos desde las seis de la tarde, todos los martes lectivos. La gran diversidad temática, actualidad, e interés científico y académico, hacen que sean una de las actividades más seguidas y más conocidas, ya que son sesiones públicas, de aforo libre en este Salón de Actos y con retransmisión directa a través de la RANM-TV donde además son seguidas no solo las dos intervenciones de los dos ponentes académicos de cada día, sino además las intervenciones y discusiones académicas posteriores a las ponencias efectuadas, así como el cierre por la presidencia de la Academia.

La amplitud temática, desde lo básico y experimental a la clínica, la terapéutica o la rehabilitación, incluidos los aspectos bioéticos, históricos y legales ha sido acometida en un contexto pluridisciplinar y de integración holística, tal como es el cometido académico.

Además se han producido fuera de las Sesiones Ordinarias de los martes, Sesión Científicas Extraordinarias sobre aspectos puntuales relevantes y muy diversos.

Todas ellas coordinadas por académicos de esta Institución, y así relacionamos:

Por el Prof. D. José Miguel García Sagredo: Edición genómica.

Por el Prof. D. Manuel Díaz-Rubio: "Alimentación y sostenibilidad: nuevos retos emergentes en la actualidad" y la de "Hidratación y salud desde la evidencia científica"

Por la Prof^a. Ana María Villegas Martínez: "Nuevos avances en el manejo de las neoplasias mieloproliferativas" y la sesión sobre "Síndromes linfoproliferativos de Línea B"

Por el Prof. D. José Manuel Ribera Casado la sesión conmemorativa del X aniversario de la Ley de Dependencia

Por el Prof. D. Guillermo Suárez Fernández: "La salud antes y después de la pandemia humana: *Hygia Pecoris, salus populi*".

El Prof. D. Joaquín Poch Broto coordinó la Jornada sobre Gestión sanitaria y resultados clínicos.

Por el Prof. D. José Ramón de Berrazueta Fernández las sesiones extraordinarias tituladas "Consenso sobre vacunación antineumocócica 2017" y conjuntamente con el Prof. Josep Brugada la titulada "Dispositivos electrónicos implantables en el tratamiento eléctrico de las cardiopatías".

El Prof. D. Ángel Gil de Miguel coordinó en la Semana Europea de Vacunación la sesión sobre "Los logros de la vacunación" y posteriormente la de "Estrategias actuales de prevención frente a la gripe".

También y en colaboración con la cátedra de medicina humanitaria que él dirige las sesiones dedicadas a "Mujer y salud" y la dedicada a "Enfermedades emergentes y/o desatendidas".

El Prof. D. Juan del Rey Calero conjuntamente con el Prof. Jose Ramón de Juanes: "Gripe y neumococo: un peligro para el adulto".

Los profesores Antonio Campos Muñoz y Pedro Guillén coordinaron la sesión sobre "Medicina regenerativa. Células, tejidos, órganos" que contó con la participación especial del Prof. Juan Carlos Izpisua.

Así mismo el Prof. Campos organizó la sesión conmemorativa sobre "15 años de investigación biomédica en red (2002-2017)".

Los Profesores D. Gonzalo Piédrola Ángulo y D. Jorge Alvaz Ezquerro coordinaron la jornada sobre "Violencia armada y leishmaniasis".

El Prof. D. José Obeso la titulada "Neuromodulación, neuroestimulación y plasticidad: relevancia en la enfermedad de Parkinson".

Por su parte el Prof. D. Eduardo Díaz-Rubio con motivo del Día Mundial del Cáncer de Mama coordinó la sesión sobre "Tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama". También en el ámbito oncológico organizó en colaboración con la Fundación ECO el seminario sobre "Evaluación de los resultados en salud en onco-

logía" y coordinó la sesión con motivo del "Día de la innovación en oncología".

Los Profesores D. Julián García Sánchez y D. Miguel Ángel Zato la titulada "Enfermedades raras y frecuentes en oftalmología".

Y el Prof. Gabriel Téllez de Peralta la sesión conmemorativa del "50 aniversario del primer trasplante de corazón del mundo".

El Prof. Manuel Serrano Ríos coordinó el Ciclo de Conferencias sobre "Nutrición en la práctica clínica" y en el ámbito de su especialidad: la diabetes la Mesa Redonda "Mujer y Diabetes" con motivo del Día Mundial de la Diabetes.

También destacar la IV Jornada Científica sobre Imagen Médica dedicada a "El hígado en imágenes" y coordinada por los profesores Martí Bonmatí y Carerras Delgado.

El Prof. Enrique Blázquez coordinó un año más el Curso sobre "Fundamentos moleculares de la Medicina" con notabilísimo éxito.

El Prof. Cesar Casado Perez organizó la Mesa Redonda: "Reconstrucción mamaria tras mastectomía por cáncer de mama", coordinada con la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética.

La firma del convenio de colaboración entre la RANM, la Fundación Ortega-Marañón y la Fundación Tejerina dio como fruto la celebración de la Semana Marañón 2017 titulada "Marañón: vida y obra", que se inició con la Sesión: "Marañón en las Academias" coordinada por el Prof. Serrano Ríos y en la que participaron académicos de la Real Academia Española (Prof. García Barreno) de la de Historia (Prof^a. Carmen Sanz Ayán), de Bellas Artes de San Fernando (Prof. Antonio Bonet), de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Prof. Carlos Belmonte) y de Medicina (Prof. Jesús Fernández-Tresguerres).

Al día siguiente con la Sesión de "Marañón y el origen de la endocrinología clínica en España", dictada por el Prof. D. José Antonio Clavero Núñez y con la participación del los Profesores Serrano Ríos y Fernández-Tresguerres.

Se clausuró la Semana con la Sesión "Marañón en cuatro dimensiones", moderada por el Prof. D. Luis Pablo Rodríguez y en la que participaron los profesores Clavero, Diego Gracia y Ribera Casado.

Un año más ha tenido lugar la IV Semana Cajal, en octubre pasado, coordinada por el Prof. D. José Angel Obeso y que contó con el ya tradicional acto conmemorativo de lectura continuada de la obra de Santiago Ramón y Cajal, la celebración de la II Conferencia Cajal en la que participó el Prof. David Brooks con la conferencia titulada "Imaging advances in understanding non-motor problems of Parkinson's disease", y clausurado con el Simposio Cajal 2017 "Enfermedad de Parkinson: 200 años buscando causas, mecanismos y soluciones", coordinado por la Académica correspondiente Prof^a. Carmen Cavada.

Institucionalmente la Real Academia Nacional de Medicina ha participado, a través de su representante D. Jesús Fernández-Tresguerres en las reuniones de la Federación Europea de Academias de Medicina.

Así mismo y en el ámbito iberoamericano, la ALANAM (Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina) celebró en noviembre pasado en Bogotá (Colombia) el 50 Aniversario de su creación de la ALANAM con la asistencia de los presidentes y delegados de todos los países integrantes.

En dicha reunión se abordaron dos temáticas: La “Medicina centrada en la persona” y la “Responsabilidad social de las Academias”: Fuimos representados por los profesores Joaquín Poch y Eduardo Díaz-Rubio, presidente y vicepresidente de la Corporación

La Real Academia Nacional de Medicina conjuntamente con las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Farmacia e Ingeniería participó en la Sesión Conjunta dedicada a las “Nanotecnologías”. Intervino por parte de nuestra academia el Académico correspondiente Prof. Juan Tamargo Menéndez.

Hemos firmado un nuevo convenio de colaboración con Farmaindustria para la celebración de sesiones sobre innovación farmacéutica.

En junio celebramos el IV Encuentro de Diputados y Senadores con las reales Academias de Medicina y Farmacia celebrado en la sede del Congreso de los Diputados.

Se han publicado los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina en tomo CXXXIII (133), cuadernos 1º y 2º, con 911 páginas elaboradas por las conferencias de las Sesiones Científicas ordinarias y Solemnes, Sesiones de apertura, necrológicas y honorarias. Así como el anuario 2017 de esta Corporación coordinados por el Académico Secretario General, Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.

Han visto la luz dos Boletines semestrales de la Academia, coordinados por el Académico D. Eduardo Díaz-Rubio García.

De igual forma las Gacetas mensuales en línea del Museo desarrollada por la Comisión del MMIM y dirigida por su Director, quien les habla.

A comienzos del año la RANM publicó por su extraordinario interés el libro “Algunos hitos de autoexperimentación en Medicina” obra de investigación y divulgación de nuestro presidente de honor el Prof. Manuel Díaz-Rubio

La Academia de Medicina ha albergado un acto con motivo del 40º aniversario del restablecimiento de relaciones diplomáticas entre Polonia y España, en la que intervinieron la Embajadora de Polonia, el embajador, exministro y académico D. Marcelino Oreja Aguirre y el académico D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez por nuestra Corporación.

También ha albergado 35 actos de otras Entidades, Asociaciones, Sociedades o Fundaciones, que han de-

seado utilizar nuestras instalaciones y que muestra la proyección hacia la Sociedad que tiene esta Institución.

Cabe destacar la conferencia-concierto “Medicina y enfermedad en la historia de la ópera”, que se celebró el 11 de diciembre pasado como finalización de las actividades del año 2017, y que estuvo desarrollada por el Director de Orquesta D. José Miguel Pérez-Sierra y en la que participaron los solistas D^a. Sonia de Munck, D^a. María Zapata y D. Gerardo Bullón y estando al piano el maestro D. Julio César Picos.

Finalmente se han de desarrollar tres hechos de gran importancia:

Destacar que el Consejo de Ministros del Gobierno de España, ante la creciente actividad de la Real Academia Nacional de Medicina en el ámbito internacional, y al objeto principal de que sea identificada ante otras Academias Nacionales de Medicina, como la Francesa, Italiana, Mexicana, Argentina, etc. aprobó en Consejo de Ministros, según BOE de 21 de octubre de 2017 para esta Institución la denominación de “Real Academia Nacional de Medicina de España”.

El segundo hecho, es que la ingente actividad extraordinaria desarrollada, no se hubiese producido sin haber tenido el patrocinio de un gran número de entidades e instituciones y fundaciones. Su enumeración sería interminable pero no por ello queremos dejar de hacer mención expresa a su apoyo y mostrarles públicamente nuestro agradecimiento.

Y en último lugar, manifestar que estamos en deuda de gratitud con todo el personal de gerencia, administración y servicios de esta Corporación, sin cuyo esfuerzo y entrega permanente, en una época tan difícil como la que vivimos, no hubiese podido realizar todo lo desarrollado.

Querido Presidente, creo que puede estar orgulloso, como así lo estamos todos los Académicos de esta Corporación.

Muchas gracias.

De todo lo dicho, como Secretario General, doy fe.

Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Académico Secretario General

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Rodríguez LP. Memoria de secretaría del año 2017. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):90-94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.dle01>

DISCURSOS, LAUDATIVOS Y EXPOSICIONES

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2017

PRIZE AWARDING CEREMONY FOR THE ACADEMIC YEAR 2017

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Académico de Número y Académico Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina de España

PREMIO DE LA ACADEMIA

Nombramiento con Título de Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina y Medalla del Cuerpo Académico.

“MEDICINA PERSONALIZADA EN ONCOLOGÍA: UTILIZACIÓN DE LA BIOPSIA LÍQUIDA COMO ELEMENTO FUNDAMENTAL EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO DE CONOCIMIENTO Y UTILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN”.

presentado por **D. Mariano Provencio Pulla.**

PREMIO DE INVESTIGACIÓN LIBRE “CONDE DE CARTAGENA”

“EL CRIBADO DE LA FRAGILIDAD EN EL HOSPITAL DE AGUDOS: INVESTIGACIONES DE UN GERIATRA ESPAÑOL EN INGLATERRA”.

presentado por **D. Román Romero Ortuño.**

PREMIO DE INVESTIGACIÓN “FUNDACIÓN BENAVIDES”

“INFLUENCIA DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL EN EL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS EN PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO”.

presentado por **D. Alberto Martín Juan.**

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA “FUNDACIÓN SAN NICOLÁS” DE LICENCIADO EN MEDICINA 2017

D. Alberto Millán Longo, de la Universidad Autónoma de Madrid.

PREMIO NACIONAL RANM “FUNDACIÓN SAN NICOLÁS” DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS BÁSICAS 2017

A la tesis doctoral:

“NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS BASADOS EN LA MELATONINA Y SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EL ICTUS”.

presentado por **D.ª Izaskun Buendia Abaitua**, de la Universidad Autónoma de Madrid.

PREMIO NACIONAL RANM “FUNDACIÓN SAN NICOLÁS” DE DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS MÉDICAS 2017

A la tesis doctoral:

“NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL IDENTIFICADAS MEDIANTE BIBLIOTECAS GENÓMICAS DE ARN DE INTERFERENCIA”.

Presentado por **D. Adrián Mariño Enríquez,** de la Universidad Autónoma de Madrid.

PREMIO NACIONAL RANM “FUNDACIÓN LÓPEZ SÁNCHEZ” DE DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS QUIRÚRGICAS 2017

A la tesis doctoral:

“ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL EFECTO DE LA HIDRATACIÓN DE BORDES ESCLERALES Y LA APLICACIÓN DE DIATERMIA CONJUNTIVO-ESCLERAL SOBRE LA RESISTENCIA MECÁNICA DE LAS ESCLEROTOMÍAS SIN SUTURA EN VITRECTOMÍA MICROINCISIONAL”.

Presentado por **D. Miguel Vázquez Blanco,** de la Universidad de Alcalá de Henares.

PREMIO NACIONAL RANM “FUNDACIÓN LÓPEZ SÁNCHEZ” DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS SOCIALES Y DE LA SALUD 2017

A la tesis doctoral:

“DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR VIH: EVALUACIÓN DE LA VIABILIDAD, EL IMPACTO CLÍNICO Y EL COSTE DE DOS ESTRATEGIAS DIFERENTES”.

Presentado por **D.ª Cristina Gómez Ayerbe,** de la Universidad de Alcalá de Henares.

PREMIO “OBIETA” A LA TRAYECTORIA PROFESIONAL 2017

A **D. MIGUEL MARTÍN JIMÉNEZ,** Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Gregorio Marañón. Fundador del grupo Geicam de investigación en cáncer de mama.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Rodríguez LP. Acta de concesión de premios curso académico 2017. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.dle02>

Autor para la correspondencia

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Real Academia Nacional de Medicina de España · C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

EL SER HUMANO DESDE LA NEUROCIENCIA Y LA TRASCENDENCIA

THE HUMAN PERSON: FROM NEUROSCIENCE TO TRASCENDENCE

Fernando Reinoso Suárez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Excmas. Autoridades.

Excmos. Sras. y Señores Académicos.

Sras. y Srs.

Amigos todos:

INTRODUCCIÓN

Hace ahora casi 20 años pronuncié una conferencia con el título “Neurociencia y Trascendencia” en un foro titulado “Ciencia y Trascendencia”. En aquella ocasión justifiqué el título de mi participación destacando ese error tan común de conceder una inmerecida autoridad, al científico que opina sobre cuestiones que se escapan de su limitado ámbito de conocimiento. Hoy quiero insistir en aquellos temas pero planteando la visión del ser humano desde la neurociencia y la trascendencia. De ahí el título de mi exposición: El ser humano desde la neurociencia y la trascendencia.

Deseo afirmar, desde ahora, que existen otras muchas fuentes de conocimiento además de las ciencias positivas y, de ellas, dos son necesarias para profundizar en el tema del ser humano: la filosofía y la Teología. También quiero asegurar que no mezclaré en mi intervención en ningún momento los conocimientos proporcionados por ninguna de estas fuentes de saber: ciencias experimentales, filosofía y Revelación. Estoy plenamente convencido que sus caminos no se entrecruzan, son diferentes, yo diría que paralelos. Proporcionan visiones distintas, desde distintas perspectivas de los hechos y precisamente por ello se complementan entre sí. No pueden someterse ninguna de ellas a las otras y, si están sabiamente aplicadas y sus conclusiones suficientemente contrastadas, no pueden contradecirse entre sí. Todas ellas deben buscar la verdad. La correcta utilización de cada una de ellas debe conducir a una aproximación “multiangular” y, en consecuencia, un mejor conocimiento de la Verdad. Por eso, opino, que un hombre de fe debe amar la ciencia y contribuir con entusiasmo a hacer buena ciencia, ya que es una bella forma de buscar la Verdad. De ahí la grandeza de las ciencias positivas, pues su estudio razonado y sereno lleva a la existencia de Dios, como demuestra la siguiente frase de D. Santiago Ramón y Cajal en su preciosa

obra: “Reglas y consejos sobre la investigación científica. Los tónicos de la voluntad”, en la que afirma:

“exclusivamente el científico acierta a comprender algo de ese lenguaje misterioso que Dios ha escrito en la Naturaleza; y a él solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto, el de estudiar sus portentosas obras, para en ellas y por ellas conocerle, admirarle y reverenciarle.”

Expondré el tema profundizando en el conocimiento de los términos del discurso en tres capítulos diferentes pero en orden inverso, a los que añadiré un capítulo sobre esos científicos que no reconocen fuente de conocimiento alguna distinta de las ciencias positivas, y a los que el Prof. Francisco Ayala llama “fundamentalistas científicistas”. Así que trataré: 1. Trascendencia, 2. Neurociencia, 3. Del fundamentalismo científicista y 4. El ser humano.

Lo haré, para cumplir con el tiempo de que dispongo, en unas significativas pinceladas que pueden completar con la lectura de la monografía que dispondrán a la terminación del acto.

TRASCENDENCIA

Para mí han sido trascendentes hechos importantes y muy significativos de mi vida, y opino que esta acepción de trascendencia o trascendente es importante en las vicisitudes que vive la ciencia hoy día. Pero el sentido profundo de trascendencia, tiene para mí una dimensión misteriosa, supone aquello verdadera y permanentemente importante, y este vocablo, permanentemente, enlaza con el de eternidad. Trascendental en esta acepción es aquello que tiene que ver con Dios, lo trascendente por excelencia es Dios.

Autor para la correspondencia

Fernando Reinoso Suárez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

A estas dos acepciones tienen respuestas las definiciones que hace el Diccionario de la Lengua Española al definir “trascendencia”. Las dos primeras definiciones: “1. Penetración, perspicacia. 2. Resultado, consecuencia de índole grave o muy importante”, coinciden en gran medida con la primera de mis acepciones de trascendencia. La tercera (filosofía): “3. Aquello que está más allá de los límites naturales”, lo hace con mi segunda y más profunda, acepción de trascendencia.

Resumo el parecer de varios autores entre ellos Alejandro Llano y también Xabier Zubiri, que definen Trascendente como aquello que traspasa los límites de la ciencia experimental; Lo trascendente es aquello que se encuentra “por encima” de lo puramente inmanente (...), la trascendencia supone la inmanencia como uno de sus momentos, al cual se añade la superación que el trascender representa; y a esta realidad (*trascendente*) es a la que en primera aproximación llamamos Dios (...) la *trascendencia* significa: presencia de Dios en el mundo, pero inserción de éste en Dios.

No creo que estaba muy lejos de la realidad cuando he afirmado que: trascendente es aquello que tiene que ver con Dios, que lo trascendente por excelencia es Dios y acabo concluyendo que: Trascendente es aquello que lleva a Dios, el trascendente es Dios.

Observar al ser humano desde la trascendencia supone observarlo desde aquello que traspasa los límites de la ciencia experimental, de un mundo insertado en Dios, o cómo opinamos que puede ver Dios al ser humano.

Esta visión de Dios del ser humano puede ser la que propone el papa Francisco en el punto 81 de la encíclica *Laudato si'*: “El ser humano, si bien supone también procesos evolutivos, implica una novedad no explicable plenamente por la evolución de otros sistemas abiertos. Cada uno de nosotros tiene en sí una identidad personal, capaz de entrar en diálogo con los demás y con el mismo Dios. La capacidad de reflexión, la argumentación, la creatividad, la interpretación, la elaboración artística y otras capacidades inéditas muestran una singularidad que trasciende el ámbito físico y biológico. La novedad cualitativa que implica el surgimiento de un ser personal dentro del universo material supone una acción directa de Dios, un llamado peculiar a la vida y a la relación de un Tú a otro tú.”

Resumiendo: El ser humano es llamado por Dios, el Trascendente, a una dignidad superior, con una especial relación de un Tú a otro tú.

NEUROCIENCIA

“Neurociencia” es la ciencia que estudia de forma multidisciplinar todo lo relativo al sistema nervioso. Desde hace ya muchos años cuando he comenzado la explicación del sistema nervioso a mis alumnos he insistido en que su primera función es *contribuir a dar unidad al ser vivo hombre*. En realidad el ser huma-

no, actúa como una unidad y lo hace: especialmente porque posee un sistema nervioso. Gracias al sistema nervioso, es todo el hombre que participa en todas las acciones, aun en las intelectualmente más complejas y sofisticadas que realiza. Para ello, el sistema nervioso debe tener información de lo que ocurre en todos los órganos y sistemas del individuo y debe poder actuar sobre todos ellos. Para hacerlo adecuadamente debe integrar la información que recibe del propio organismo y de su entorno y elaborar una respuesta específica. Esta respuesta puede ser modificada continuamente en razón de su eficacia o del cambio de circunstancias concretas. En el caso del hombre, a diferencia de lo que ocurre en los animales, estas respuestas pueden darse en forma de lenguaje organizado hablado o escrito, y además el hombre posee subjetividad, tiene capacidad para reflexionar sobre deseos, intenciones y creencias y tiene, finalmente, libertad. Para todo ello necesita de un especial y complejísimo sistema nervioso, del que sólo les proporcionaré unas pinceladas. Un resumen más extenso se encuentra en el manuscrito.

La unidad funcional del sistema nervioso es la neurona. Las conexiones de neuronas entre sí forman extensas redes neuronales que constituyen el sustrato de todas las funciones sencillas y complejas del sistema nervioso. Cuanto más compleja es una función, un mayor número de neuronas, y en consecuencia de sinapsis, uniones de neuronas entre sí, participan en la red neuronal que la sustenta. Esto es lo que ocurre en la unidad funcional tálamo-corteza cerebral que sustenta las funciones cerebrales más elevadas. Los procesos de percepción, aprendizaje y otras funciones del sistema nervioso, se hacen por la potenciación o facilitación de los millones de sinapsis que contribuyen a delinear y potenciar las redes neuronales responsables de esas funciones.

En las cortezas asociativas, prácticamente ausentes en los roedores, pero que el hombre ocupan el 85% de la corteza cerebral, unidas al tálamo asociativo, muy extenso también en ser humano, se hará el procesamiento de la información que llega a la corteza cerebral. Estas redes cortico-talámicas son también el depósito de la información en ellas procesada. Por lo tanto su destrucción impedirá procesar nueva información y simultáneamente se perderá el depósito de memoria en ella producido. La descarga simultánea y sincronizada de todos los elementos que componen una de estas redes, es lo que permite, por ejemplo, la percepción de un objeto. Hoy se ha demostrado: no sólo que la descarga sincronizada de los distintos nodos de una red son capaces de recrear un evento, sino, que las diferentes frecuencias de las descargas, en esta red, permiten recrear diferentes aspectos (por ejemplo: espacial o temporal) que subyacen en un solo eventos en la misma red.

Me gustaría señalar que en la organización de una respuesta conductual completa y adecuada, siempre está implicada la corteza prefrontal, la más moderna adquisición del ser humano y la que más se desarrolla en tamaño y complejidad anatómica y funcional. En el hombre adulto llega a ser una tercera parte de su neocorteza. Está principalmente implicada en funciones ejecutivas superiores, de ella dependen el interés,

la creatividad, la iniciativa, la capacidad de percepciones complejas, de plantear, comparar y comprobar hipótesis. En ella se pueden considerar dos regiones: la corteza prefrontal lateral, la más desarrollada en el hombre y la corteza prefrontal ventromedial. De la primera depende la organización temporal de las acciones dirigidas a metas en los dominios de conducta, cognición y lenguaje. La segunda está involucrada en la expresión y control de comportamientos emocionales e instintivos. Esta segunda se extiende hoy día comprendiendo la corteza cingular anterior que está relacionada con los procesos atencionales y es considerada como la fuente de energía tanto para las acciones externas (movimientos) como para las internas (vivacidad del pensamiento y razonamiento).

La parte ventral, de este sistema prefrontal medial, se considera hoy día como un eslabón importante de la red neuronal que participa en el procesamiento de la consolidación de la memoria declarativa, ya que, unifica la actividad del hipocampo y tálamo medial, estructuras responsables, para que, en las redes neuronales tálamo-corticales, depósito de estas memorias, se produzcan los mecanismos moleculares que conducen a su permanencia (consolidación) en estas redes.

Por añadidura, existen numerosos ejemplos de la estrecha relación conectiva y funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial ventral en el proceso de consolidación de la memoria declarativa.

Es importante señalar: que para un correcto aprendizaje y procesamiento y consolidación de la memoria es necesario que tengan lugar, normal y armónicamente, todas las fases del ciclo vigilia-sueño: vigilia, sueño no-REM y sueño REM. Numerosas publicaciones recientes demuestran que en niños, jóvenes y ancianos el trastornar el sistema de sueño organizado y regular, afecta considerablemente el aprendizaje y el rendimiento intelectual. Es evidente que si se rompe la armonía en este proceso de la triología: hipocampo, corteza prefrontal medial ventral y el ciclo vigilia-sueño, tendremos problemas en la consolidación de la memoria y, en consecuencia, la calidad de vida.

En resumen: comprobamos que desde la Neurociencia, en el ser humano se han preparado las estructuras necesarias para realizar todas las funciones y capacidades que corresponden a su naturaleza, desde las más sencillas a las intelectualmente más complejas. Incluso, conociendo, que en el ser humano existen capacidades inéditas, que muestran una singularidad que trasciende el ámbito físico y biológico, como he señalado ya en el capítulo 1.

DEL FUNDAMENTALISMO CIENTIFICISTA

Como he dicho en la introducción, para conocer al hombre se puede recurrir a tres niveles de estudio: el de las ciencias positivas, el de las ciencias filosóficas y el de la Revelación. También he insistido en que la visión que la metodología propia que cada uno de estos órdenes de conocimiento proporciona, permi-

te resaltar los distintos aspectos y matices de la realidad del ser humano. Sin embargo, puede ocurrir que un especialista de cualquiera de los tres órdenes de conocimiento, aborde un tema introduciéndose en el otro orden sin poseer su metodología y conocer sus limitaciones, y tratando de aplicar la metodología del que proviene.

Este hecho sucede hoy día con frecuencia desde el área de las ciencias experimentales. Muchos de ellos son personas inteligentes, pero muy limitadas para ver el mundo más allá de su especialidad científica. Son los llamados, por el Prof. Ayala “fundamentalistas científicistas”.

Para facilitar que puedan conocer mi opinión en este tema propondré hoy unas breves pinceladas, que son extensas en el texto escrito, de tres científicos que pueden servirnos de contraste con los fundamentalistas.

El primero es el Prof. Joaquín Fuster, brillante neurocientífico que admite que existen, además de las ciencias positivas, otras ciencias como la filosofía y otras fuentes de conocimiento. Es siquiatra, dedicado al estudio de la corteza cerebral y uno de los líderes mundiales de la neurociencia cognitiva. Es la primera autoridad en el estudio de la corteza prefrontal. Como expresión de su pensamiento expondré aquí un fragmento de su participación en un reciente “Diálogo entre neurociencia y educación”, hablando de aprendizaje y memoria, termina diciendo: “Lo primario en la educación es aprender a aprender, es decir, a desarrollar aquellas funciones innatas de la corteza prefrontal y a hacerlas habituales. Es esto lo que nos hace libres –en la acepción tomista– y abre ante nosotros el abanico prácticamente infinito de posibilidades con el que hacemos nuestra ‘agenda’, en sentido literal. En este escenario, el debate entre deterministas y defensores del libre albedrío pierde completamente su sentido. Considerando la multiplicidad de fuentes de información e influencia sobre la corteza prefrontal, el determinismo a ultranza se disuelve en un mar de probabilidades bayesianas y en una infinidad de opciones.”

El segundo caso es el Prof. Francisco Ayala, científico capaz de superar el fundamentalismo científicista desde el propio ejercicio de la ciencia positiva y desde un profundo conocimiento de la filosofía. Seguramente es el científico español más renombrado en la actualidad. Ha conocido de cerca a muchos de los científicos y pensadores más influyentes en las últimas décadas.

Así señala: “Pensar que solo la ciencia nos da conocimiento válido es una arrogancia tremenda y muy ingenua, aunque provenga de personas muy inteligentes (como sus amigos Wilson, Dawkins, Monod y otros y sigue) Necesitamos los valores éticos para dirigir nuestra vida y nuestras relaciones con otros seres humanos.”

“La ciencia y la religión son dos ventanas diferentes para observar el mundo. Las dos ventanas miran el mismo mundo, pero muestran aspectos diversos de él. Sólo surgen aparentes contradicciones cuando la ciencia o la religión cruzan sus límites y se entrometen indebidamente en los asuntos de la otra.”

“El significado del mundo y de la vida humana, así como los asuntos relativos a los valores morales o religiosos trascienden la ciencia. Son cuestiones importantes; son al menos tan importantes como el conocimiento científico *per se*.”

El tercer caso es el Prof. Alister McGrath combatiente del cientifismo antirreligioso desde las ciencias positivas y la teología. Biofísico y teólogo, es profesor de Ciencia y Religión en la Universidad de Oxford. Me voy a limitar aquí a citar algunas frases de su libro “La Ciencia desde la Fe”:

Empieza por señalar que hay preguntas que trascienden la capacidad de respuesta de la propia ciencia, son las “preguntas fundamentales” de Karl Popper, como, la del sentido de la vida. McGrath escribe: “La ‘verdad científica’ es una verdad exacta, pero incompleta y penúltima”.

“La ciencia al igual que la fe religiosa trata de hallar y explorar un modo coherente y satisfactorio de entender el mundo en que vivimos. Deben hacerlo juntas aprendiendo cada una de la otra.”

“Desde una perspectiva cristiana el orden creado constituye un testimonio elegante y elocuente de su Creador: la naturaleza apunta a Dios. La belleza de la naturaleza insinúa una belleza mayor, que es la de Dios”

“Einstein creía que las ‘descripciones científicas no pueden satisfacer nuestras necesidades humanas’. Einstein era consciente de que, como seres humanos que pensamos y reflexionamos, necesitamos algo más que esas explicaciones científicas.”

Ahora, después de haber analizado a estos tres autores, podemos decir, que el tema de los científicos *reduccionistas* es en muchos casos el de activistas de un fundamentalismo científico, para mí el tema ideológico del “anticristianismo” o “antiteísmo” de McGrath. Un ejemplo evidente, de esa ideologización, es la defensa en bloque que hizo “ese mundo científico”, contradiciendo todas las evidencias científicas, de la curación de enfermedades tan limitantes como las de Alzheimer y Parkinson con la implantación en el cerebro de células madre embrionarias humanas.

No voy a entrar en detalles en la lucha con la opinión de científicos distinguidos, instituciones científicas, el gobierno del país en aquel momento, la prensa representativa nacional y revistas autorizadas como *Nature* y sobre todo familiares y enfermos de Parkinson y Alzheimer. Extensamente está descrito en el texto.

En resumen, la ideología del fundamentalismo científico y la propaganda del gobierno triunfaron y se aprobaron las leyes propuestas. Después nadie tuvo noticias de avances fundamentales con este tipo de células en la investigación española sobre la curación de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Apparentemente, todos nos habíamos olvidado de aquellas prometedoras promesas, con una excepción: ¡los familiares y enfermos de Parkinson y Alzheimer! A los que todos habían engañado.

EL SER HUMANO, HOMBRE Y MUJER

Ahora sí, ahora voy a razonar lo que yo pienso sobre el ser humano. Este hombre que, según decía en la introducción, se diferencia de los animales en que posee lenguaje organizado, subjetividad, capacidad de reflexionar sobre deseos, intenciones y creencias, y, sobre todo, libertad. Ningún hallazgo de las ciencias positivas ha podido explicar esta diferencia de forma convincente. Por ello si somos honrados tenemos que acudir a otras ciencias, como la filosofía, o a otras fuentes de saber como la Revelación, para poder explicar con más profundidad el por qué y el cómo del hombre.

Cuando tuve un conocimiento suficiente del sistema nervioso, apoyado en mi pequeña cultura filosófica, razoné que un espíritu no era espacial y por tanto no podía estar localizado en ningún sitio del cerebro ni del individuo. Supuse que el alma “impregnaría”, o mejor, transformaría modificando, de una forma para mí misteriosa, el cerebro de tal manera que este actuaría de forma humana. Cuando más tarde, llegué a la conclusión de que todo el hombre actuaba como una unidad, y que tan hombre era el lóbulo frontal como el dedo pequeño del pie izquierdo, teorice que esa transformación trascendente modificativa de la naturaleza humana provocada por el alma ocurría en todo el individuo.

Mi concepto actual del hombre sigue siendo el que escribí en el epílogo de mi discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina en 1995. Decía entonces:

“Debo afirmar que todos los hallazgos aquí descritos relativos a la memoria humana, fundamentados en el método científico, son coherentes con mi visión personal del hombre. Para mí, el hombre puede explicarse porque en él hay un componente espiritual, que está tan estrechamente unido a su cuerpo, que su unión constituye una única naturaleza, la humana. Por tanto, en el caso del hombre esas estructuras cerebrales concretas de cuyo correcto funcionamiento depende la integridad de su memoria, pertenecen al cerebro de un ‘cuerpo espiritualizado’ o un ‘espíritu corporeizado’, como ha definido al hombre uno de los pensadores de mayor relieve de los últimos tiempos (Juan Pablo II, “Carta a las familias”, Ediciones Palabra, Madrid, 1994).

“Y termino, es este hombre el que aprende y recuerda. Para ello necesita de las cortezas cerebrales asociativas, de la formación del hipocampo, del tálamo y de la corteza prefrontal. Aún más, para un perfecto y normal funcionamiento, necesita de todo el cerebro, de todo el sistema nervioso central y, más acertadamente, de todo el hombre como unidad indivisible.”

Una vez más, es todo el hombre, todo el organismo (sistema nervioso - soma y vísceras) ‘espiritualizado’, y por eso humano, el que realiza todas las funciones sencillas o intelectualmente complejas, del individuo.

Esta visión del hombre está de acuerdo con lo que dice la Revelación sobre el ser humano. Su fiel intérprete,

la Iglesia Católica, ha resumido su enseñanza en el Catecismo publicado al final de siglo pasado. De él voy a leer aquí un punto significativo, el 365. Pero antes me interesa dejar claro que ningún hallazgo experimentalmente comprobado de las ciencias positivas, menos aún en el campo de la neurociencia, entra en conflicto, sino por el contrario se complementa, con lo que dice la Revelación cristiana sobre el hombre. Dice: "La unidad de alma y cuerpo es tan profunda que gracias al alma espiritual, la materia que integra el cuerpo es un cuerpo humano y viviente; en el hombre, el espíritu y la materia no son dos naturalezas unidas, sino que su unión constituye una única naturaleza".

Conceptos que quedan bella y profundamente explicados en dos bonitos libros de Lombo y Giménez-Amaya (2013 y 2016) – colaboración interdisciplinar de un filósofo y un neurocientífico - en los que concluyen que la unidad del ser humano es compleja y dinámica. Esto significa que todas las partes de nuestro cuerpo están altamente organizadas por el alma y lo están para los fines propios de nuestra naturaleza. El ser humano posee una unidad más estable y dinámica que la de los otros seres vivientes, y la razón es que el alma racional organiza su cuerpo en vista a unas funciones que sobrepasan los límites propios de la materia.

Al comunicar el alma racional el ser a la materia, la hace existir en su propio ser, la eleva a ser un cuerpo viviente y constituye con ella un sujeto unitario.

Para terminar y respondiendo al título de mi intervención "El ser humano desde la Neurociencia y la Transcendencia". Concluyo diciendo que, desde la Neurociencia, ciencia positiva o experimental, he explicado que el ser humano posee las estructuras necesarias para realizar todas las funciones que corresponden a su naturaleza: desde las más sencillas a las intelectualmente más complejas. Muchas de estas funciones del hombre sobrepasan los límites de la materia y son, por tanto, trascendentales. Por su Transcendencia me he acercado al hombre utilizando otras ciencias no experimentales: la filosofía, la teología y otras fuentes de conocimiento como lo es la Revelación. Todo ello me ha permitido conocer que el hombre tiene un cuerpo perfeccionado por la unión sustancial a un alma espiritual y constituye un sujeto unitario trascendente. Y por el hecho de ser trascendente, posee un cuerpo "espiritualizado", y sus funciones y capacidades van más allá de los límites de lo físico y biológico. Este abordaje multidisciplinar permite decir que, entre otras muchas capacidades y funciones, en el cerebro humano, en el hombre, se dan ideas, afectos y sentimientos, que teniendo como base neurobiológica las señales físico-químicas que recibe y genera su cerebro, lo trascienden verdaderamente, y hacen que sea un cerebro humano.

Muchas gracias.

Si desea citar nuestro artículo:

Reinoso-Suárez F. El ser humano desde la neurociencia y la trascendencia. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):96-100.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.dle03>

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

LAUDATIO FLORENCIO LASAGA MUNÁRRIZ, IMPARTIDA EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR**LAUDATIO FLORENCIO LASAGA MUNÁRRIZ, DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESSION***Federico Mayor Zaragoza**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España***Excelentísimas señoras Académicas
Excelentísimos señores Académicos
Distinguidos señoras y señores asistentes a este acto**

Tuve la ocasión y el honor, siendo Subsecretario de Educación y Ciencia, de recibir en mi despacho, en 1975, para crear una Fundación, a D. Ramón Areces, presidente de “El Corte Inglés”. Venía precedido de un gran prestigio personal, como correspondía a quien, llegado a la España convulsa de la posguerra desde la tienda “El Encanto”, de la plaza antigua de La Habana, en la que había trabajado varios años como joven emigrante asturiano y, con sus prodigiosas facultades de promoción, delegación y gestión, había en unas pocas décadas creado un auténtico imperio comercial, “con faz humana”.

D. Ramón, durante la breve entrevista que mantuvimos, dejó bien claras dos ideas: “Devolveré a la sociedad lo que de la sociedad he recibido”, y que el supremo objetivo de su donación era “contribuir a evitar o paliar el sufrimiento humano”, ambas patologías –la biológica y la social- comprendidas.

Estaba en condiciones –y así se lo expresé- de ayudarlo, especialmente en el primer supuesto, debido a que estábamos a punto de crear el Centro de Biología Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid, que había contado con la inestimable cooperación de grandes personajes relacionados con la medicina y la bioquímica, como D. Severo Ochoa, D. Ángel Santos Ruiz, D. Carlos Jiménez Díaz, D. José María Segovia de Arana y D. Alberto Sols... Todos ellos “fundadores” de la Sociedad Española de Bioquímica en 1961, en Santander, y protagonistas de la creación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Todos ellos, en un momento u otro, relacionados con esta Real Corporación y con las actividades de la Fundación. En efecto, D. Severo Ochoa fue el primer Presidente del Consejo Científico y el Dr. Segovia de Arana miembro del mismo desde sus orígenes.

Por cierto, no puedo dejar de contarles en este punto, aunque muy brevemente, el encuentro que tuvieron aquellos dos egregios asturianos en la primera sede de la Fundación, en el Paseo de la Castellana, cuando, según había propuesto a D. Ramón, D. Severo aceptaba ser el Presidente

del Consejo Científico que se iba a crear. Ambos se deshicieron en elogios del otro. Ambos minusvaloraron sus propios méritos. He descrito este encuentro con cierto detalle en el libro “Recuerdos para el porvenir”, uno de cuyos capítulos está dedicado a D. Ramón, con la previsión de dedicar otro capítulo en un próximo volumen a D. Severo.

Hablar de D. Ramón significa, en gran medida, hablar de la Fundación. Y de la extraordinaria personalidad de D. Isidoro Álvarez, su sobrino y sucesor en la presidencia de El Corte Inglés y de la Fundación, que supo llevar el timón, aún en tiempos convulsos, magistralmente.

A su fallecimiento, su sobrino D. Dimas Gimeno fue nombrado Presidente de El Corte Inglés y D. Florencio Lasaga Presidente de la Fundación. La Fundación Ramón Areces está dotada de un Patronato y de un Consejo Científico y otro de Ciencias Sociales.

D. Florencio Lasaga es hoy el dignísimo beneficiario de la Medalla de Honor de la Real Academia de Medicina de España, concesión por la que deseo expresar mi más sincero reconocimiento al Excmo. Señor presidente D. Joaquín Poch y a todos los miembros de esta ilustrísima institución. Al honrar a la Fundación se honra la memoria de D. Ramón y D. Isidoro, y a su actual Presidente, D. Florencio Lasaga, que desde el mismo inicio de las actividades de la misma acompañó siempre a ambos y es hoy su “hilo conductor” inseparable de la trayectoria de la Fundación, indefectiblemente ligada a la propia.

D. Florencio Lasaga Munárriz nace en Oiategui, Navarra, el día 7 de noviembre de 1934. Economista de formación, en agosto de 1959 se incorpora al departamento de contabilidad de El Corte Inglés en su centro comercial de Preciados. A principios de 1963 es nombrado Director de Administración y, en diciembre de 1969, miembro del Consejo de Administración de El Corte Inglés. Desde esta fecha gradualmente se fue incorporando a los Consejos de Administración de las empresas del grupo. En la actualidad, es Consejero de El Corte Inglés y de la mayoría de sus empresas.

Autor para la correspondencia

Federico Mayor Zaragoza

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

Toda su actividad profesional se ha desarrollado en el ámbito empresarial y, en concreto, en El Corte Inglés y la Fundación Ramón Areces.

Como Consejero y Director de Administración de El Corte Inglés, ha vivido toda su expansión, desde el primer centro de la calle Preciados hasta la realidad actual.

Es una persona que trabajó con los tres Presidentes históricos de El Corte Inglés S.A., quienes depositaron en él toda su confianza para sincronizar e integrar la organización administrativa en general y la dirección financiera, en particular, con la actividad comercial e industrial que se ha desarrollado en el grupo de empresas.

Acabo de mencionar “tres Presidentes”, ya que incluyo, como es procedente, a D. César Rodríguez, que fue quien ayudó en primer lugar a su sobrino Ramón Areces en las etapas que permitieron el vuelo alto ulterior de la pequeña tienda-sastrería primigenia.

En el año 1976, se pone en marcha la Fundación creada por D. Ramón Areces. Entre las seis personas que integraban entonces el Consejo de Patronato, figura Florencio Lasaga como miembro de mismo. Siempre sentado, así lo recuerdo, a la izquierda de D. Ramón, e Isidoro Álvarez a su derecha. En abril de 2015, tras el fallecimiento de D. Isidoro Álvarez, es nombrado Presidente. Resumen en las siguientes proyecciones referencias importantes de su trayectoria profesional y humana:

- Centro de Estudios Universitarios Ramón Areces (CEURA)
- Cámara de Comercio e Industria de Madrid
- Fundación Universidad Empresa
- Institución Ferial de Madrid (IFEMA)
- Patrono y Consejero de la Fundación COTEC en representación de la Fundación Ramón Areces
- Patrono de la Fundación Encuentro en representación de la Fundación Ramón Areces

Junto a las actividades aquí resumidas, no quiero dejar de mencionar las conferencias que ha pronunciado en la Cámara de Comercio relacionadas sobre todo con la evolución de la distribución en los años que se acercaban, como consecuencia de la entrada de España en el Mercado Común y en la Unión Europea. Cabe destacar aquí la conferencia que pronunció a petición del Decano de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Complutense, con motivo de un Congreso de Catedráticos y Profesores de Economía de Empresa bajo el título: “La gestión en la distribución”.

Como antes indicaba, al lado de D. Ramón y D. Isidoro, Florencio Lasaga compartía progresivamente su experiencia y “modo de hacer” (fotografías):

- En esta fotografía aparece junto a D. Ramón en un acto celebrado en El Corte Inglés.
- En esta segunda fotografía D. Ramón le entrega una medalla de reconocimiento al joven colaborador Florencio Lasaga.

- En esta tercera diapositiva puede apreciarse a D. Florencio Lasaga observando atentamente la intervención de D. Isidoro Álvarez en un acto en El Corte Inglés.
- Y en esta cuarta fotografía se les ve a los dos junto a Sánchez Asiaín y al Presidente de la Real Academia de la Historia, el día 17 de diciembre de 2004, en que se entregó la Medalla de Oro de la Real Academia a D. Isidoro Álvarez como Presidente de la Fundación Ramón Areces.
- He dejado para el final esta fotografía en la que se hallan juntos los tres protagonistas principales, hace años, con D. Florencio Lasaga flanqueado por D. Ramón Areces y un muy joven Isidoro Álvarez.

Deseo destacar finalmente las actividades realizadas en conjunción con la Real Academia Nacional de Medicina de España. Han sido muy numerosas en los últimos años. A partir de ahora, no les quepa duda, se aumentarán todavía. Veamos aquí ejemplos de esta colaboración entre miembros de ambas instituciones (proyecciones):

- 2007 y 2009
- 2012
- 2013
- 2014 y 2015

Colaboración directa entre ambas instituciones:

- 2016
- 2017

¡Qué bien ocasiones como ésta para rememorar y proyectar! Sin buena memoria no hay buen devenir. Ha sido para mí un gratísimo encargo esta *Laudatio* porque me ha permitido re-conocer personas, conceptos y momentos muy relevantes de mi vida.

Espero haber transmitido a todos los miembros de la Academia y asistentes los grandes trazos de la Fundación Ramón Areces y de la semblanza humana y profesional de su Presidente, D. Florencio Lasaga.

He dicho.

Federico Mayor Zaragoza

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

Si desea citar nuestro artículo:

Mayor-Zaragoza F. *Laudatio Florencio Lasaga Munárriz, impartida en la solemne sesión de entrega de medalla de honor. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):101–102.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.dle04>

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

DISCURSO IMPARTIDO EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR**KEYNOTE SPEECH DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESSION***Florencio Lasaga Munárriz**Presidente de la Fundación Ramón Areces*

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España
Señoras y señores académicos de Número y correspondientes
Queridos amigos
Señoras y Señores

Al recibir la Medalla de Honor que esta Institución me entrega como Presidente del Patronato de la Fundación Ramón Areces, podría repetir el comienzo del discurso del escritor mexicano Carlos Fuentes en la entrega del Premio Príncipe de Asturias de las Letras de 1994: "Si diera rienda suelta a mis sentimientos, todas mis palabras serían un interminable párrafo de gracias".

Mis sentimientos y los de todos los Patronos y colaboradores de la Fundación son también de inmensa gratitud. Nos sentimos muy honrados por el reconocimiento que nos hacen, muy queridos por el testimonio de afecto que esta Medalla contiene y muy estimulados en nuestra labor de apoyo a la investigación, promoción y difusión de las Ciencias de la Vida.

Gracias también a ti, querido Federico, testigo y protagonista de toda la historia de la Fundación, cuanto acabas de decir. Recibo tu laudatio con aquellos versos de Antonio Machado que decían:

"A las palabras de amor les sienta bien un poquito ... de exageración".

Pretendo que no haya ninguna exageración en lo que voy a decir a continuación.

Proclamación inicial: la Fundación Ramón Areces se encuentra muy identificada con esta Real Academia.

Si ustedes velan por el progreso de la Medicina en España, nuestra Fundación ha dedicado y dedica importantes recursos a fomentar la investigación científica. Y para nosotros la primera ciencia a proteger, la primera ciencia a impulsar, la primera ciencia a divulgar es aquella que busca la salud de las personas; es decir, y lo escribo con mayúsculas, LA CIENCIA MÉDICA.

Si la inquietud de cada uno de ustedes y la inquietud institucional de esta Real Academia se centra en la búsqueda de la salud, me complace subrayar que una de las grandes aspiraciones de nuestra Fundación es paliar el sufrimiento humano.

Si esta Real Academia elabora un diccionario de términos médicos, puedo asegurar que ninguno es ajeno a los trabajos desarrollados por la Fundación en sus 41 años de existencia.

Nos une, señoras y señores académicos, una de las tareas más atractivas que puede desarrollar una persona una institución: trabajar por el bienestar de la Humanidad.

Nosotros lo hacemos porque esos son los fines de nuestra Fundación y ese es el mandato que recibimos. Bajo el impulso de D. Ramón Areces y D. Isidoro Álvarez, la Fundación ha querido ser una aportación filantrópica de iniciativa privada a la investigación, para aportar soluciones a problemas específicos, y a los relacionados con la salud en lugar muy destacado.

Se buscó la excelencia desde el principio, con el nombramiento del Profesor Severo Ochoa, nuestro Premio Nobel de Medicina, como Presidente del Consejo Científico, en una tarea que continúa brillantemente el Profesor Federico Mayor Zaragoza.

Y se quiso hacerlo con espíritu innovador, que condujo a la Fundación a ser pionera en estudios e investigaciones entonces tan novedosas como las enfermedades minoritarias, ahora denominadas "enfermedades raras".

La idea que D. Ramón Areces transmitió a la Fundación tenía esta base: las enfermedades minoritarias no interesan a la investigación ni a la industria farmacéutica porque las sufren pocas personas; son un pequeño porcentaje; sin embargo, "para quien las padece y para sus familias son el cien por cien".

"La salud no es una estadística", decía D. Ramón cuando le hablaban del número de enfermos, y en esa filosofía continuó D. Isidoro Álvarez y seguimos quienes tenemos la responsabilidad y el honor de continuar su tarea. En el periodo comprendido entre 2007 y 2016 hemos dedicado 8 millones y medio de euros a proyectos de investigación de enfermedades raras.

Autor para la correspondencia

Florencio Lasaga Munárriz

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

No pretendo abrumarles con una exhaustiva relación de nuestros trabajos en relación con la Medicina y la Salud, pero permítanme una somera enumeración de su variedad en cuatro campos fundamentales: la investigación científica, la creación de talento, la colaboración con instituciones que velan por la salud, y la divulgación.

En el ámbito de la investigación, la Fundación promovió Concursos Nacionales de Ayudas a la Investigación Científica y Técnica. Las primeras ayudas se destinaron a la prevención de la deficiencia mental y al estudio de las causas y detección precoz de las minusvalías psíquicas, con el ambicioso objetivo de reducirlas significativamente. De este modo se contribuyó a la elaboración del entonces denominado Plan de Prevención de la Subnormalidad.

Sucesivamente se promovieron estudios de gran solvencia sobre las más diversas materias: el envejecimiento y sus aspectos médicos, las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo, la bioquímica perinatal, las nuevas vacunas, la genética molecular, las tecnologías microbianas, las neurociencias, la oncología en todos sus aspectos, la neuropatología, particularmente el Alzheimer y el Parkinson, las enfermedades emergentes, el SIDA, los nuevos horizontes de la psiquiatría, el diagnóstico molecular, el epigenoma, la comunicación intercelular como arma terapéutica, los mecanismos moleculares de la memoria, la patología del sueño, los mecanismos celulares y moleculares de la aterosclerosis, la genética, la genómica funcional y farmacogénica, la hematología y el trasplante ...

En el campo de la formación, buscamos la creación de capital humano, con dedicación de importantes recursos a la promoción de nuevos talentos. Con ese fin convocamos anualmente Becas para jóvenes que quieran realizar tesis, o investigar en materias como Biología celular y molecular, Biotecnología, Inmunología, Genética o Microbiología. Gracias a la Fundación, varios centenares de jóvenes valores han completado sus estudios en las más importantes universidades y centros de investigación del mundo y hoy aportan sus conocimientos como grandes profesionales a empresas privadas e instituciones públicas de nuestro país.

En cuanto a la colaboración con otras instituciones apoyamos programas innovadores de utilidad pública y por eso participamos en la financiación de proyectos como el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares que dirige el Profesor Valentín Fuster; la investigación contra la malaria dirigida por el doctor Pedro Alonso, o la Fundación Pascual Maragall, de fomento y apoyo a la investigación del Alzheimer y las enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

Y pretendemos que tantos trabajos, tantos estudios y, sobre todo, tantos avances de la ciencia médica lleguen al conocimiento de la sociedad.

Aspiramos así a poner a disposición del público el constante desarrollo de la investigación en cualquier lugar del mundo: los avances en tratamientos, nuevas tecnologías, terapias de vanguardia, nuevos fármacos, la nueva era genómica, las nuevas dianas terapéuticas, las nuevas fronteras en ecología microbiana o los trasplantes y su impacto social.

Como ejemplos de esa actividad, recogida en la Memoria Anual de 2016, citamos los siguientes trabajos de la Fundación relacionados con la salud llevados a cabo ese año:

- 73 proyectos de investigación.
- Publicación de monografías.
- Numerosas conferencias, lecciones magistrales, jornadas de estudio y simposios, con intervención de personalidades de primer nivel mundial.

Mirando al futuro, los campos de trabajo, difusión e investigación se amplían constantemente, de acuerdo con los nuevos problemas y las nuevas necesidades creadas por la vertiginosa transformación de la sociedad.

Y nos inquietan, como a ustedes, las nuevas patologías, la aparición de nuevas enfermedades y contagios, o viejas enfermedades que se recrudecen, enfermedades infecciosas emergentes, las nuevas pandemias del siglo XXI y, en general, las que podríamos considerar "enfermedades sociales de los nuevos tiempos": la fisiopatología, la obesidad, la bulimia y la anorexia nerviosa o la señalización del estrés.

En definitiva, entendemos a la Fundación Ramón Areces como un foro vivo y permanentemente abierto donde todo lo que afecta a la salud encuentra una oportunidad de investigación, de estudio y de divulgación.

Señoras y señores Académicos:

Quienes hemos vivido los últimos decenios de la historia hemos asistido a auténticas revoluciones en el ámbito de la salud, la genética, el genoma humano y la biomedicina.

Al mismo tiempo, quienes hemos trabajado estrechamente con D. Ramón Areces y D. Isidoro Álvarez desde la creación de la Fundación, hemos conocido también sus inquietudes y hemos sabido de su afán por superar la enfermedad, como uno de los factores básicos, si no el principal del bienestar de la persona.

El presidente que les habla y que tiene el honor de recibir esta Medalla en nombre de la Fundación Ramón Areces, así como los miembros de su Patronato y de sus Consejos Científico y de Ciencias Sociales podemos asegurarles que seguiremos con la misma línea de pensamiento y la misma orientación de la Fundación. Y queremos hacerlo desde la profunda convicción de la utilidad social de nuestro esfuerzo y como una ambiciosa aportación al desarrollo de nuestro país.

En el centro de nuestras preocupaciones están y estuvieron siempre ustedes, los médicos: el médico del medio rural, aquel que hemos visto en los pueblos de España con todas las carencias, pero con una vocación y una entrega que sólo podemos calificar como ejemplares; el del centro médico y el del ambulatorio; el médico de familia; el gran especialista de renombre; el cirujano de manos de oro, o el investigador que trabaja en la soledad del laboratorio.

En su conjunto, profesionales admirables que nos han acostumbrado a contar cada día con su dedicación vocacional, callada y plena a restablecer nuestra salud, y que, sólo en pocos casos, alcanzan el reconocimiento o notoriedad pública.

Creo que se puede afirmar que no existe actividad científica o sencillamente humana que haya efectuado una mayor aportación al bienestar de la persona.

En un mundo de graves tensiones territoriales y de convivencia, en un mundo de nuevos conflictos y carencias; en un mundo donde son noticia habitual las guerras, las amenazas, el terrorismo, los campos de refugiados y los dramas de las migraciones, la gran esperanza de la Humanidad es la Medicina.

Gracias a la Medicina, la esperanza de vida hace un siglo no superaba los 65 años de edad y hoy en España alcanza los 83 años en el varón y los 85 en la mujer.

Gracias a la Medicina, se redujo la mortalidad infantil, se alcanzó la seguridad en los partos, se consiguió la supervivencia en los accidentes y han desaparecido múltiples enfermedades.

Gracias a la Medicina se ha creado una nueva cultura, la cultura de la prevención, que tantas vidas está salvando.

En torno al saber médico se ha desarrollado una asombrosa tecnología puntera que convierte a la ciencia médica en gran avanzada del progreso del ser humano.

Y todo eso, señor Presidente, señoras y señores académicos, tiene su reflejo en esta Institución. Muchos de ustedes son protagonistas de estos avances y los siguen alentando.

Comprenderán que el mero hecho de constatarlo hace incrementar nuestra satisfacción por la Medalla de Honor que hoy nos entregan. Me gustaría que el acto de recibirla sea una nueva oportunidad de estrechar nuestros vínculos y proseguir la colaboración que hasta ahora han mantenido esta Real Academia y nuestra Fundación.

Sepan que cada una de sus inquietudes es nuestra; que consideramos a la Medicina y a la lucha contra la enfermedad como una parte sustancial de nuestro objetivo fundacional de promover la investigación científica y el talento. Para eso ha sido creada la Fundación Ramón Areces. Y seguimos trabajando en ella

Muchas gracias.

Si desea citar nuestro artículo:

Lasaga-Munárriz F. Discurso impartido en la solemne sesión de entrega de medalla de honor. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):103–105.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.d1e05>

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: an. ranm) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la Real Academia Nacional de Medicina de España, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa y otra versión on-line (www.analesranm.es).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki ([https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-](https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos)

[de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos](https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos)).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por “revisores ciegos” que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de inte-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

reses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a

su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos. La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista. Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).
- Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

- Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

- Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior; pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos
- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver.
- Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.
- Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de auto-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

ría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor responsable está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.
- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios

será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores. En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar:

- Que contiene la lista de palabras clave
- Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes
- Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coincidan con los archivos de tablas y figuras que envía.
- Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color.
- Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical.
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa.
- Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet.
- Realizar las declaraciones de conflicto de intereses.
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía.
- Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA

BANCO DE IMÁGENES
DE LA
MEDICINA ESPAÑOLA

Base de Datos Gráfica de la Historia de la Medicina Española



www.bancodeimagenesmedicina.es

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

