

*INSTITUTO DE ESPAÑA*

*Desde 1879*

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



An RANM AÑO 2018 [SEGUNDA ÉPOCA]

**Nº 135 (02)**

DOI: 10.32440/ar.2018.135.02



**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<sup>a</sup> 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**

Nuria Iglesias Rodríguez  
Luis Javier Aróstegui Plaza

**Diseño y maquetación**

M. Nieves Gallardo Collado  
Antonio Raya López  
Montse López Ferres

**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 Geriátrica*  
María Castellano Arroyo · *Medicina Legal*  
Gabriel Téllez de Peralta · *Cirugía Torácica*  
Santiago Ramón y Cajal Agüeras · *Anatomía Patológica*  
Ana María Villegas Martínez · *Hematología y Hemoterapia*  
Francisco López Timoneda · *Anestesiología y Reanimación*  
Luis Martí Bonmatí · *Radiología y Radiodiagnóstico*  
Javier Sanz Serrulla · *Historia de la Medicina*  
José A. Obeso Inchausti · *Neurología*



REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA DE ESPAÑA

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](http://www.analesranm.es)**

Atención al lector:

[infoanales@analesranm.es](mailto:infoanales@analesranm.es)

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

# índice

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

EL PROFESOR CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ Y LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA.....	119
PROFESSOR CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ AND THE SPANISH ROYAL ACADEMY OF MEDICINE	
Manuel Díaz-Rubio García	
NICOLÁS ACHÚCARRO. SU VIDA Y SU LEGADO A LOS CIENTO AÑOS DE SU MUERTE.....	125
NICOLÁS ACHÚCARRO. HIS LIFE AND HIS LEGACY A HUNDRED YEARS AFTER HIS DEATH	
Antonio Campos	
EVALUACIÓN Y CONTROL DE LA SALUD BAJO LA DIRECCIÓN DE MARGARET CHAN EN LA OMS.....	132
HEALTH ASSESMENT AND CONTROL UNDER LEADERSHIP OF MARGARET CHAN AT WHO	
Guillermo Suárez Fernández	
EL SALTO DE LA BARRERA DE ESPECIE EN LA EMERGENCIA CRECIENTE DE ZONOSIS.....	136
THE JUMP OF THE SPECIES BARRIER IN THE GROWING EMERGENCY OF ZOOSES	
Elías Fernando Rodríguez Ferri	
LA TEORÍA DE LA MENTE.....	141
THE THEORY OF MIND	
Francisco José Rubia Vila	
LA ÉTICA DEL TIEMPO EN PROCESOS POTENCIALMENTE IRREVERSIBLES.....	146
ETHICS OF TIME IN POTENTIALLY IRREVERSIBLE PROCESSES	
Federico Mayor Zaragoza	
IMAGEN Y RADIÓMICA CON RM ABDOMINAL EN EL SÍNDROME METABÓLICO.....	151
ABDOMINAL MR IMAGING AND RADIOMICS IN THE METABOLIC SYNDROME	
Luis Martí-Bonmatí	
RETOS Y OPORTUNIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.....	160
CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER	
Eduardo Díaz-Rubio	
LA BIOTECNOLOGÍA EN EL SIGLO XXI: RETOS Y OPORTUNIDADES.....	169
BIOTECHNOLOGY IN THE 21ST CENTURY: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES	
Adrián Velázquez-Campoy	

Y LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL SIGUEN EN AUMENTO.....174  
AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS CONTINUE GROWING...

Gonzalo Piédrola Angulo

LAS MUJERES EN LA CIENCIA Y EN LAS ACADEMIAS.....178

WOMEN IN SCIENCE AND THE ACADEMIES

María del Carmen Maroto Vela

## DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN.....184

EXCMO. SR. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN : IN MEMORIAM

Manuel Díaz-Rubio García

NORMAS DE PUBLICACIÓN.....192

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---

## REVISIÓN

# EL PROFESOR CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ Y LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

## PROFESSOR CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ AND THE SPANISH ROYAL ACADEMY OF MEDICINE

Manuel Díaz-Rubio García

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Interna  
Catedrático Emérito. Universidad Complutense

**Palabras clave:**

Academia;  
Jiménez Díaz.

**Keywords:**

Academy;  
Jiménez Díaz.

**Resumen**

El profesor Carlos Jiménez Díaz ha sido una de las figuras más importantes de la medicina española. En 1932 fue elegido Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina, aunque no tomó posesión de su sillón hasta 1956. Razones de índole científica, la Guerra Civil Española, y dilaciones sin sentido de la Junta Directiva atrasaron su ingreso. Se relatan de forma resumida las razones que llevaron a todo ello, que afectaron al prestigio de la Academia, privándola de la presencia de Jiménez Díaz durante muchos años.

**Abstract**

Professor Carlos Jiménez Díaz has been one of the most important figures in Spanish medicine. In 1932 he was elected Academic of Number of the National Academy of Medicine, although he did not take possession of his armchair until 1956. Scientific reasons, the Spanish Civil War, and senseless delays of the Board of Directors delayed his entrance. They summarize the reasons that led to all this, which affected the prestige of the Academy, depriving it of the presence of Jiménez Díaz for many years.

**INTRODUCCIÓN**

La Real Academia Nacional de Medicina de España rinde hoy homenaje de gratitud y recuerdo al profesor Don Carlos Jiménez Díaz. Una figura irrepetible, olvidada por las nuevas generaciones, que cambió la forma de entender y hacer nuestra ciencia

Mi admiración por el profesor Carlos Jiménez Díaz y su obra, fue temprana y sin duda impulsada por la pasión hacia él de mi padre, el profesor Manuel Díaz Rubio, uno de sus primeros discípulos que también alcanzó muy joven la cátedra y que sería además Académico de esta Corporación. Además de ello fui alumno interno de Don Carlos. Tenerle como profesor de Patología y Clínica Médicas durante los años de carrera y estudiar su obra completó el asombro que me producía su figura. En lo más íntimo queda el profundo sentimiento de afecto a quien fue también mi padrino de bautismo, y su mujer Conchita mi madrina.

Debo reconocer que cuando fui Presidente de la Academia, un imborrable honor que me concedisteis, me propuse no solo dedicarme de lleno a esta obligación que nadie me imponía, sino a estudiar en profundidad la historia de la Academia. La impresionante obra de nuestro querido y nunca olvidado Luis Sánchez Granjel (1) sobre la Historia de la Academia, que he leído en más de una ocasión, fue mi referencia.

Como la historia se repite, quería profundizar en ella, para conocerla mejor y no reincidir en errores anteriores, que los hubo y además enormes, los cuales menoscabaron el prestigio de nuestra Institución, además de producir gran insatisfacción en muchos académicos. Los grandes hombres no esconden la crítica y por tanto hay que estar atentos a cuanto dicen y no ampararse en la descalificación. Desgraciadamente seguimos, con toda seguridad, cometiendo equivocaciones e incluso injusticias como antaño. La historia de Jiménez Díaz en la Academia nos enseña una vez más como nuestra Institución debe ser un modelo de autocrítica, excelencia y de ética.

La relación del Profesor Jiménez Díaz con la Academia Nacional de Medicina nace en su época de estudiante al asistir en 1918 a una conferencia sobre *Cardiopatías de la plétora* dictada por Agustín del Cañizo García, Catedrático de Salamanca que, aunque no era Académico, había sido especialmente invitado (2). Posteriormente asistió en diversas ocasiones y nunca olvidó la sesión de ingreso en la Academia en 1920 de Jacobo López Elizagaray, de quien era alumno interno en el Hospital General.

Sus asistencias a la Academia y admiración a los maestros no era óbice para que con el espíritu científico revolucionario que le caracterizaba como destacado estudiante, realizara, como él mismo reconocía, comentarios y críticas de muchas de las figuras consagradas que se sentaban en estos sillones. Sin duda, y

**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: manuediazrubio@gmail.com

a pesar de ello, la historia, la sabiduría, y el prestigio de la Institución dejaron en esos años honda huella en él y seguro que también el sueño de poder algún día pertenecer a esta Corporación.

Al poco tiempo de acabar la carrera se presentó a uno de los Premios de la Academia con el manuscrito titulado *Los procesos del metabolismo celular*, el cual no fue de la consideración académica. Un tropiezo que encajó no sin disgusto. Este trabajo, que sería posteriormente editado como libro por la prestigiosa Editorial Científica Médica (2), alcanzó un gran éxito y fue especialmente elogiado por Ramón y Cajal.

El profesor Carlos Jiménez Díaz había nacido en Madrid el 10 de febrero de 1898. Hijo de un modesto comerciante, estudió el bachillerato en el Centro de Instrucción Comercial, y la carrera de medicina en el Hospital de San Carlos de Madrid. La terminó en 1919, siendo en los últimos años alumno interno en el Hospital Clínico y en el Hospital Provincial junto a Jacobo López Elizagaray.

En 1921 obtuvo el grado de doctor con la tesis: *Los factores esenciales de la dieta y el crecimiento*, para a continuación marchar a Alemania, a Berlín junto a Kraus, Bickel y Heffter y a Frankfurt con de von Noorden y Paul Michelis. A su vuelta, en 1923, con tan solo 25 años ganó por oposición la Cátedra de Patología y Clínica Médicas de Sevilla. Allí sería donde diseñaría lo que sería la obra de su vida: un Centro donde la enseñanza, la asistencia y la investigación fueran *un todo* fuertemente unido e inseparable (3). Corría el año 1926.

Pero volvamos a la Academia. En 1923 tras obtener la Cátedra de Sevilla, Jesús Sarabia Pardo, Académico de Número, le invita a pronunciar una conferencia en la Academia. Su prestigio, conocimientos, formación y espíritu crítico, impropio de alguien tan joven, produce una gran atracción en nuestra Institución. El título de su conferencia fue: *Predisposición constitucional en medicina interna* (4). Sin embargo no salió satisfecho como dejó escrito en su discurso de ingreso 33 años después: *"Fui amablemente recibido y tratado, y al final generosamente felicitado; pero con la sinceridad que quiero presentarme ante vosotros, no me fui contento. El comentario cortés que dominaba era: ¡cuanto ha leído! y ¡cuánto sabe!* (5). En definitiva, todo gentilezas. Pero él, lejos de la autocomplacencia instaurada en el mundo académico, buscaba la crítica que le estimulaba a saber más, a investigar, y a discutir en profundidad. Y dice... *¿Por qué en la vida, científica y literaria, de las Academias no se ha de buscar y facilitar la intervención de los jóvenes?* ...". Jiménez Díaz no paraba de estudiar y hacerse preguntas y solo le interesaban aquellas personas que eran como él, y no otras que habían perdido la ilusión y el interés.

En 1927, nuevamente por oposición, ganó la Cátedra de Patología y Clínica Médicas de Madrid en el Hospital Clínico San Carlos. Su prestigio es imparable y la atracción que produce en quienes se acercan a él cautivadora. Es un auténtico torbellino que trabaja como nadie, todo le inquieta, y muy especialmente el enfermo y la investigación. Las enfermedades alérgicas son

en ese momento su debilidad, publicando en 1932 un libro clave en su vida *El asma y otras enfermedades alérgicas*. En 1934 creó el *Instituto de Investigaciones Médicas* en la Ciudad Universitaria con Departamentos de Anatomía Patológica, Bioquímica, Microbiología y Nutrición y Hormonas. Una novedad que causó admiración en unos y envidia en otros. De alguna forma resultaba una persona incómoda. Nadie le discutía sus capacidades, conocimientos y ganas, pero la medicina de aquella época era más acomodaticia e interesaba más lo formal que lo revolucionario (6).

Sin embargo, la Academia quiere incorporar a los mejores y sabe de sobra quien es el mejor en esos momentos, a pesar de su juventud. A propuesta de José Sánchez Covisa, el 14 de diciembre de 1932 fue elegido Académico de Número, obteniendo 22 votos frente a los 16 que tuvo Ángel Pulido Martín. Otros candidatos fueron José Miguel Sacristán, Antonio Vallejo Nájera y Fernando Enríquez de Salamanca. Sin embargo, no entrega su discurso de ingreso. Tiene sus dudas por el ambiente reinante en la Academia, siendo apercebido en dos ocasiones.

Desde la instauración de la República el ambiente en la Academia no era bueno. El país estaba muy politizado, había continuas algaradas, y la división entre republicanos y monárquicos, izquierdas y derechas, muy manifiesta. Además, como consecuencia de la convocatoria y votación de la plaza vacante tras el fallecimiento de Santiago Ramón y Cajal se enrarece aún más la convivencia. Tras la votación, Pío del Río Hortega, una de las eminencias más asombrosas de nuestra medicina, quedó desplazado y un grupo de académicos, con Rodríguez Lafora a la cabeza, muestran su desagrado, sumándose entre otros Teófilo Hernando, Marañón y Jiménez Díaz, aunque éste por entonces solo era académico electo. En una cena en desagravio a Río Hortega, Jiménez Díaz comunicó a los presentes su renuncia a su condición de Académico electo. Previamente la Academia había apercebido a Jiménez Díaz por no entregar el discurso de ingreso en plazo reglamentario, y tras un nuevo apercebimiento y los hechos anteriores entiende que su renuncia es real. A pesar de existir un ambiente tenso y negativo, la Academia decide reiterar la petición de ingreso a Jiménez Díaz encargando a Teófilo Hernando el cometido, y tras una negativa vuelve a encomendar a Teófilo Hernando, esta vez acompañado de Manuel Márquez como hombres buenos, la misión de convencerle. Finalmente, en enero de 1936 acepta ingresar con la condición de que el discurso de contestación fuera realizado por Teófilo Hernando (1).

Sin embargo, el estallido de la guerra civil lo para todo. Don Carlos se marcha en septiembre de 1936 a Londres vía París, adonde vuelve en diciembre e instala consulta. A los pocos meses trata de volver a la zona nacional, pero le advierten que tanto él, como Marañón y Teófilo Hernando, acusados de liberales, no son bien vistos y que ese movimiento está liderado por un antiguo compañero de Facultad, en ese momento presidente del Tribunal de Responsabilidades Políticas, Enrique Suñer, y que a la postre, en 1938, sería nombrado presidente de la Academia Nacional de Medicina. Jiménez Díaz se instaló en Pamplona,

luego en San Sebastián en el Hospital de Medicina Interna del Ejército, pasando más tarde por Salamanca, antes de regresar a Madrid al finalizar la guerra civil en 1939.

El 16 de septiembre de 1936, el Gobierno de la República había disuelto todas las Academias y por tanto la Academia de Medicina. En 1937 la Agrupación Profesional de Médicos Liberales obtuvo autorización para celebrar reuniones científicas en la sede de la Academia. En su Boletín recoge: "... celebra su primera reunión en un local histórico, como es la Academia de Medicina de Madrid, que representa lo viejo, lo podrido, lo inepto que se liquidó en 1936" (1,7). Los liberales pisan fuerte. El ambiente, pues, contra las Academias en la España republicana era terrible. Mientras tanto en la Zona Nacional, en Burgos, se crea en 1937 el Instituto de España. Se restituyen las Academias y se nombra presidente de la de Medicina a Enrique Suñer, como queda dicho. La Academia tiene reuniones con escasa asistencia en Burgos, San Sebastián y Salamanca, hasta que en 1941 se reanuda la vida académica en Madrid, con nuevos estatutos. Durante ese tiempo se nombraron diversos académicos con resultados sorprendentes ya que, habiendo 40 sillones de académicos de número antes de la guerra, la nómina de académicos en esos momentos era de 51. Sin embargo, de Jiménez Díaz no se quiso saber nada a pesar de ser Académico electo.

Que Jiménez Díaz no era del agrado de su presidente Enrique Suñer no había duda. Además de Suñer otros compañeros y políticos, tanto antes como después de la guerra, trataron de vetarlo, considerándole un personaje peligroso políticamente. Acusado primero de incorporar a su Instituto a los investigadores judíos Bielchowsky y Agermann procedentes de la Alemania nazi, fue definido como un liberal, y los liberales eran peligrosos (2). En 1939, a su regreso a Madrid, el *Tribunal Regional de Responsabilidades Políticas*, presidido por Enrique de Salamanca, le acusó entre otras cosas de haber asistido al banquete-homenaje a Río Hortega profiriendo frases contra los elementos derechistas. En sus alegaciones Jiménez Díaz contesta que tan solo dijo "... no debía en las Academias dejarse prosperar la tendencia de elegir sus miembros entre los más amigos para construir después peñas dentro de las mismas que en realidad trataban solamente de mangonear, sino que el criterio único debía ser el mérito científico". Son sin duda palabras fuertes que irritan a determinados académicos, aunque otros muchos estaban de acuerdo con él. La división en la Academia era por tanto manifiesta. También el *Consejo General de Médicos* solicitó a la Academia informes sobre la actuación política anterior a la guerra de los académicos Marañón, Jiménez Díaz, Tello y Teófilo Hernando. Ser liberal y su apoyo a Rodríguez Lafora le pasó factura sin duda (8).

Evidentemente Jiménez Díaz se caracterizaba por tener una mentalidad liberal, aunque para nada entró en política. No le interesaba. Le interesaba el enfermo y la ciencia, pero reconociendo que para conseguir sus objetivos ideales era necesario el pensamiento liberal.

Su gran amigo Pedro Ara escribió sobre él: "Jiménez Díaz no quiso nunca entrar en política ... En su fuero interno y en su conducta profesional y social era un liberal, siempre que no se tergiverse el significado de tan noble calificativo. Para Jiménez Díaz, como para Marañón, Fernando de Castro, Cajal, Teófilo Hernando y otros hombres cumbres de la medicina española, ser liberales no significaba pertenecer a un partido político ... El ser liberal en nosotros y en nuestros maestros es reconocer a todos el derecho a pensar y actuar libremente, con la debida responsabilidad dentro de un orden, respetando la libertad de los demás ... Es anhelar el libre desarrollo de nuestras ideas para que se conviertan ordenadamente en acciones. ... Es alojar en el fondo de nuestra conciencia un modo de interpretar los fundamentos de la vida y de sus misterios sin pensar que, en toda otra interpretación o creencia, deba ser forzosamente disparate o herejía. Una actitud así era el sentido liberal de Jiménez Díaz. No hubo nadie que le presentara un proyecto de investigación que no fuera atendido. Con su enciclopédica cultura podía captar inmediatamente si lo proyectado tenía fundamento y si el candidato estaba preparado. Sabido esto, poco le importaba lo demás, si era rico o pobre, de la derecha o de la izquierda, católico o budista" (9).

Libre finalmente de responsabilidades políticas, Jiménez Díaz se entrega al Hospital de San Carlos, comienza a rehacer el Instituto que había quedado desecho durante la guerra, y trabaja mientras tanto en un chalé en la calle Granada, siempre buscando él los recursos económicos. En 1940 fundó la *Revista Clínica Española*. El Hospital de San Carlos se le queda escaso y a pesar de su dedicación no consigue más camas para la enseñanza. Para complementar esta labor oposita y obtiene en 1943 la plaza de Profesor Clínico del Hospital Provincial de Madrid (10). Sigue publicando, investigando y buscando financiación para construir el gran centro que tenía diseñado en su pensamiento, y en 1944 Franco le recibe en el Pardo y le presenta su proyecto.

Mientras tanto la Academia sigue en silencio. No hay plazas de medicina interna, y aunque era académico electo sigue sin acceder a su sillón. El espíritu del que la había impregnado Enrique Suñer sigue vivo, aunque no todos los académicos eran del mismo parecer. Otras Reales Academias de Medicina no piensan lo mismo y le hacen Académico de Honor, tal es el caso de la de Zaragoza y La Coruña en 1945, la de Sevilla en 1947, la de Valencia en 1949 y la de Granada en 1952. Pasan los años y el prestigio de Jiménez Díaz aumenta por días. Se olvida de la Real Academia Nacional de Medicina y lo único que le quita el sueño es la realización de su Centro Total.

En 1945 el Ministerio de Asuntos Exteriores informa a la Academia de la consideración y éxitos en Hispanoamérica de Pío del Río Hortega y Carlos Jiménez Díaz. La Academia contesta con un lacónico "no es académico" en el primer caso y un "enterado" en el segundo. Desprecio absoluto para ambos. Salvo la Junta Directiva, los académicos no se enteran de cuanto pasa, pero no entienden que Jiménez Díaz no haya entrado en la Academia. Siempre se contesta lo mismo. No hay plaza libre. La presión aumenta y muchos académicos solicitan que la primera vacante se

le ofrezca, puesto que es académico electo. En 1953 Enríquez de Salamanca es sustituido en la Presidencia por José Alberto Palanca y Martínez Fortún, lo cual en su momento supone aires de cambio, conllevando un cambio de Estatutos.

Mientras tanto el 31 de mayo de 1955 el entonces Jefe del Estado, General Franco, inaugura el gran sueño de Don Carlos la *Clínica Nuestra Señora de la Concepción*, su *Centro total*. Es el aldabonazo final. La Academia no puede seguir dando la espalda a la realidad.

El 17 de agosto de ese año fallece Antonio Vallejo Simón y la Junta Directiva decide finalmente que dicha plaza, aunque no sea de medicina interna, no se convoque y la ocupe Jiménez Díaz. Botella Llusá, Gil y Gil y Laguna Serrano son los encargados de comunicarle que la vacante era para él. Sigue manifestando sus dudas y a pesar de no valorar en demasía el trabajo que venía haciendo la Academia, su falta de apertura y la ausencia de jóvenes en la discusión, se compromete a presentar el discurso en breve.

Cuando todo parece apaciguado, en marzo de 1956 la Academia Nacional de Medicina otorga el Premio Juan March a Enríquez de Salamanca y no a él, el gran favorito. Esto le supone una gran decepción pues considera que su candidatura avalada por su obra, investigaciones, publicaciones y proyecto presentado y defendida por los académicos de más prestigio científico, es merecedora del premio. Pensaba que con su ingreso definitivo en la Academia al mes siguiente cerraría todos los sinsabores anteriores y la Academia volvería a la naturalidad científica y no de otra índole. Laín en su libro *Descargo de conciencia* dice: "Por razones no precisamente científicas, la mayoría de la Academia prefirió a Salamanca" (11). Jiménez Díaz, una vez más, confirma cuanto de joven había pensado y que a pesar de haber transcurrido de aquello casi 40 años todo seguía igual. Pero su compromiso con la Academia ya es irreversible. Falta tan solo un mes para su ingreso.

Finalmente, el 17 de abril de 1956 ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina con el discurso *La disreacción y las enfermedades alérgicas* (5), contestándole Carlos Gil y Gil, y ocupando el sillón número 6. Jiménez Díaz no eligió casualmente su discurso de ingreso en la Academia. Trató de reflejar la historia de su vida en lo que había sido una de sus inquietudes científicas principales y que no le abandonaría en toda su vida. Su obsesión por conocer los mecanismos más íntimos de las enfermedades alérgicas (12).

Su interés por ellas nace siendo estudiante. Su atracción por el conocimiento de la anafilaxia le llevó a estudiar en profundidad los mecanismos más complejos en su producción. Ya en 1932 había publicado el libro *El asma y las enfermedades alérgicas*, contagiando a sus discípulos esta pasión por estas enfermedades. Creó en su Instituto una Policlínica de Enfermedades Alérgicas, un Laboratorio de Inmunología y Alergia y fundó la Sociedad Española de Alergia.

En su discurso asegura el importante papel que juega la predisposición constitucional para sensibilizarse y persistir sensibles. Comienza hablando de la perso-

nalidad alérgica, y del papel de la permeabilidad de las mucosas como rasgo heredado, aunque luego deja de pensar en ello y abandona esta tesis, abriendo las puertas de la sensibilización y del asma bacteriano. Basa su discurso en su experiencia sobre 7.628 casos estudiados. No deja nada en el aire, y se trata de un discurso lleno de interrogantes y proyectos para estudios posteriores.

Parte de la consideración del asma como una enfermedad paroxística debida a su juicio a la sensibilización a alérgenos. Sin embargo, expone cómo sus ideas han ido evolucionando sobre la base de su experiencia personal. Analiza, a la luz de los conocimientos en ese momento, determinados aspectos, a la vez que divide el discurso en 6 apartados: 1) El valor de las sensibilizaciones, 2) Asmas alérgicos, versus asma alérgico, 3) La patografía del asma, 4) Alergia y enfermedades del colágeno, 5) Mecanismo íntimo de la alergia. Alergia y disreacción, y 6) Peculiaridades de la persona alérgica.

Con respecto al valor de las sensibilizaciones concluye su carácter adjetivo y cree que no es esencial en la génesis de la disreacción, y no solo en el caso del asma, sino también en la urticaria y la jaqueca. En el segundo punto, parte de que en el 78,6% de los pacientes estudiados no se pudo demostrar ninguna sensibilización. Analiza la posible imperfección de los métodos de estudio y profundiza en el asma extrínseco e intrínseco, contemplando en el segundo caso el asma infeccioso o bacteriano, abriendo la puerta al estudio de si el efecto de la infección es alérgico. Diferencia el asma primario de las reacciones asmoides, hablando de asma primario no alérgico y valorando la existencia previa de un núcleo disreactivo.

En cuanto a la patografía del asma bronquial, realiza consideraciones fisiopatológicas sobre el ataque asmático, aborda el estudio espirométrico y radiológico, la capacidad funcional o los intervalos libres de síntomas, cada vez menos frecuentes. Refiere el asma infantil y el adulto, con sus peculiaridades, y el valor en su desencadenamiento de los influjos psíquicos, de las infecciones respiratorias y de los cambios meteorológicos. Finalmente describe tres periodos: la *fase paroxística*, la *fase pática* y la *fase angiomesenquimal*.

Aborda a continuación la relación entre alergia y enfermedades del colágeno, defendiendo una estrecha relación entre ambas, basándose en los estudios sobre disglobulinemias y la alergia experimental. Propone que en la fase paroxística existe un nódulo reactivo constitucional, en la fase pática una reiteración de choques y en la fase angiomesenquimal una disproteinemia y aparición de lesiones.

En lo referente al mecanismo de la reacción alérgica da un papel relevante a la liberación de histamina y a otras sustancias. Se detiene en las peculiaridades de la persona disreactiva profundizando en la idea de que hay algo en estos pacientes que está por encima de la sensibilización. Destaca los estudios sobre la persona asmática, refiriendo la susceptibilidad al ambiente, el apoyo de la madre, la reacción anancástica, el egoísmo, la tendencia a imponerse a su medio, y otros aspectos.

Plantea finalmente que no basta ser constitucionalmente disreactivo para tener enfermedades alérgicas, sino que la tendencia se actualice. Su pensamiento final se concreta en que la disreacción forma parte del núcleo constitucional, que, sumadas a agresiones físicas, psíquicas, o choque antígeno anticuerpo dan lugar a la *realización*, interfiriendo en ello inhibidores y facilitantes. Y finaliza con dos esquemas: 1) *La disreacción origina sensibilización que sumada a las agresiones dan lugar a la enfermedad alérgica en sentido estricto*, y 2) *La disreacción sumada a agresiones físicas o psíquicas origina enfermedad disreactiva*.

Un discurso excelente, lleno preguntas, sugerencias y reflexiones, y un modelo para generar ilusión. Gil y Gil en su contestación hace una loa del importante discurso, de lo que significa su trabajo para el avance de estas enfermedades y coincide con él en la importancia que debe darse a las reflexiones de Jiménez Díaz sobre la Academia y los cambios que deberían producirse en ella para recuperar el prestigio tenido antaño.

Don Carlos, tras su ingreso acudió regularmente a la Academia, aunque su vida en ella fue corta debido primero a un extenso infarto de miocardio en 1962, al tremendo accidente de tráfico a principios de enero de 1965 y a su prematuro fallecimiento el 18 de mayo de 1967. A pesar del infarto y del accidente que mermaron profundamente su salud, quedan para el recuerdo sus conferencias en la Academia en 1962 sobre *Enfermedades con paraproteíemia* (13) y en 1967, tres meses antes de su fallecimiento, sobre *Fenómenos funcionales y enfermedad* (14). No deja de ser llamativo que, en ésta que fue última conferencia, llamara la atención sobre algo que había sido muy importante en su vida. Resaltó que, aunque en toda ella había puesto especial interés en la objetivación de lo orgánico, había prestado también una gran atención, y su obra lo demuestra, a lo funcional. La jaqueca, el asma bronquial y la hipertensión arterial, como fenómenos funcionales, fueron objeto de estudio en esta su última intervención.

Los años 60 fueron para él por tanto una mezcla de alegrías y sin sabores. Los segundos relacionados con su salud y la de Conchita, su mujer, y los primeros de consolidación de sus éxitos y reconocimientos. En 1960 recibió el Premio March de Ciencias Médicas. Ese mismo año fue nombrado presidente de la Sociedad Internacional de Medicina Interna, en 1961 de la Sociedad Internacional de Alergia y en 1963 se creó la Fundación Jiménez Díaz. En 1964 realizó el concierto con el Instituto Nacional de Previsión que suponía para él la continuidad de su obra y en 1966 recibió la Medalla de Oro del Trabajo, máximo reconocimiento oficial en esos años.

El 17 de octubre de 1967 la Academia celebró la sesión necrológica en su memoria con el discurso de Manuel Bermejillo Martínez, entrañable por su vieja amistad y honorable por el reconocimiento que realiza de su figura y obra. En el turno de palabra intervinieron Valentín Matilla, José Botella Llusá, Juan Bosch Marín y José Alberto Palanca.

Jiménez Díaz fue una personalidad indiscutible y su gran proyecto vital, un *Centro total*, una realidad. Ocupó puestos de gran relevancia, su aportación científica fue incuestionable, la obra escrita inmensa, creó una escuela de gran altura, y tuvo el reconocimiento de la sociedad científica y de la sociedad civil.

Como he señalado en otro lugar (3), Don Carlos, estaba dotado de una gran personalidad que produjo en su entorno una fuerte atracción que generó un grupo de colaboradores llenos de ilusión. Su visión de la medicina y la investigación, apartada de lo imperante en España, causó un tremendo entusiasmo en los que le rodeaban y los más lejanos. Trasladó al médico que sin investigación no había esperanzas, hablando de otra medicina y de otra forma de hacerla. Preconizó una medicina científica, pero a la cama del enfermo y aportó a la medicina española un claro rigor intelectual en la exploración y el diagnóstico. Además de todo ello abogó por la necesidad absoluta del trabajo en equipo y de la formación continuada del médico, a la vez que puso de manifiesto una voluntad decidida para conseguir ayuda moral y material de una sociedad con pocas inquietudes científicas. A pesar de todo ello lo más importante de su obra fue sin duda el diseño, creación, organización y desarrollo de la *Clínica Nuestra Señora de la Concepción*, sin apartarse de la medicina científica con la que soñó. El profesor Serrano Ríos, formado en la Fundación Jiménez Díaz, nos hablará a continuación de las aportaciones de Don Carlos a nuestra medicina.

Quiero acabar este recuerdo al maestro de tantos con unas palabras suyas recogidas en su discurso de ingreso en esta Academia (5): “... Y también hubiera sido deseable, y sin duda fecundo, el análisis de por qué en nuestro país, cuando una escuela ha brotado por el esfuerzo y el estímulo del maestro, su estela ha sido efímera como la de la nave en un océano agitado. Es éste el aspecto de la tradición que no es incompatible, antes bien ayuda indispensable, de una fértil evolución: el recuerdo de los hombres ejemplares y la conservación cuidadosa de sus huellas espirituales facilitando que en sus discípulos no solamente persista su obra, sino que se les depara ocasión de mejorarla”.

Hoy la Real Academia Nacional de Medicina de España le recuerda como una figura excepcional de la medicina española.

## CONCLUSIONES

Los avatares de Carlos Jiménez Díaz para ingresar en la Real Academia de Medicina fueron complicados debido a su posición con algunos científicos españoles que habían sido excluidos de la Real Academia, más por razones políticas que académicas. Su carácter eminentemente científico le hizo alejarse de ella y posteriormente cuestiones políticas le alejaron de la Institución. Finalmente ingresó poniendo de manifiesto un gran espíritu crítico y preconizando una medicina cerca de la investigación que no era lo predominante en su tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Granjel L. *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 2006.
2. Jiménez Casado M. *Doctor Jiménez Díaz. Vida y obra. La persecución de un sueño*. Fundación Conchita Rábago. Madrid. 1993.
3. Díaz-Rubio M. *100 Médicos Españoles del siglo XX*. Madrid. You & Us. 2000.
4. Jiménez Díaz C. Predisposición constitucional en medicina interna. *An R Acad Nac Med.*, 1923;43:67-93.
5. Jiménez Díaz C. *La disreacción y las enfermedades alérgicas*. Discurso de Ingreso en la Academia Nacional de Medicina. Madrid. 1956.
6. Jiménez Díaz C. *La historia de mi Instituto*. Madrid. Editorial Paz Montalvo. 1965.
7. Sánchez Granjel L. La Academia "años treinta: (Política y medicina) *An R Acad Nac Med.*, 2008;125:79-90.
8. Sánchez Granjel L. La Academia Nacional de Medicina y la Guerra Civil (1936-1939). *An R Acad Nac Med.*, 2006;123:401-415.
9. Ara P. *Carlos Jiménez Díaz: su lucha*. Conferencia pronunciada en Buenos Aires. Citado por M. Jiménez Casado en: *Doctor Jiménez Díaz. Vida y obra. La persecución de un sueño*. Fundación Conchita Rábago. Madrid. 1993.
10. Oliva Aldámiz H. *Maestros y Dómines*. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. 1997.
11. Laín P. *Descargo de conciencia*. Barcelona. Barral. 1976
12. Díaz-Rubio M. *Discurso de ingreso del profesor Jiménez Díaz*. Boletín de la Real Academia Nacional de Medicina. 2014;12:24.
13. Jiménez Díaz C. Enfermedades con paraproteinemia. *An Acad Nac Med.*, 1962;79:33-73.
14. Jiménez Díaz C. Fenómenos funcionales y enfermedad. *An R Acad Nac Med.*, 1967;84:175-186.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

### Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio García M.

El profesor Carlos Jiménez Díaz y la Real Academia Nacional de Medicina. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):119-124

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev01>

## REVISIÓN

# NICOLÁS ACHÚCARRO. SU VIDA Y SU LEGADO A LOS CIEN AÑOS DE SU MUERTE

## NICOLÁS ACHÚCARRO. HIS LIFE AND HIS LEGACY A HUNDRED YEARS AFTER HIS DEATH

Antonio Campos

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Histología  
Catedrático de Histología e Ingeniería Tisular. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

**Palabras clave:**

Achúcarro;  
Formación;  
Mentalidad;  
Legado;  
Glia.

**Keywords:**

Achúcarro;  
Formation;  
Mentality;  
Legacy;  
Glia.

**Resumen**

El artículo analiza la vida y el legado del histólogo Nicolás Achúcarro en el centenario de su muerte acaecida en 1918. Nacido en Bilbao en 1880 recibe una excelente formación cultural y médica en España y en distintos países europeos. Entre sus maestros y amigos destacan Unamuno, Ramón y Cajal, Olóriz, Madinaveitia, Simarro, Giner de los Ríos, Juan Ramón Jiménez, Pierre Marie, Babinsky, Lugaro, Kraepelin o Alzheimer. Su mentalidad está influenciada por los tres grandes vectores que cruzaron su época: la restauración política y el regeneracionismo, el institucionalismo promovido por la Institución libre de Enseñanza y el positivismo científico. Su legado para el presente y el futuro es su obra científica, su magisterio y su modelo de conducta. A la histología aporta una técnica histológica para identificar la neuroglia y el tejido conectivo, el carácter fagocítico de las denominadas células en bastoncito y su relación con las células granuloadiposas, la gliotectónica de la corteza cerebral y algunas características de las conexiones gliovasculares. Su magisterio se pone de relieve con la importancia de sus principales discípulos: Río Hortega y Rodríguez Lafora. Los rasgos que destacan en su conducta son una gran determinación personal para constituirse en protagonista de su vida y una gran capacidad para aunar en su ejercicio médico la ciencia, la clínica y la cultura transmitiendo a la vez un entusiasmo contagioso en los estudiantes y discípulos. Recordar y rescatar a Achúcarro es, a los cien años de su muerte, hacer de su recuerdo impulso y no dejarlo simplemente en añoranza.

**Abstract**

The article analyzes the life and legacy of the histologist Nicolás Achúcarro on the centenary of his death in 1918. Born in Bilbao in 1880, he received an excellent cultural and medical training in Spain and in different European countries. Among his mentors and friends Unamuno, Ramón and Cajal, Olóriz, Madinaveitia, Simarro, Giner de los Ríos, Juan Ramón Jiménez, Pierre Marie, Babinsky, Lugaro, Kraepelin or Alzheimer should be mentioned. His mentality is influenced by the three great vectors that crossed his time: political restoration and regenerationism, institutionalism promoted by the Free Institution of Teaching and scientific positivism. His legacy for the present and the future is his scientific work, his disciples and his model of behavior. To the Histology Achúcarro provides a histological technique to identify glia and connective tissue, the phagocytic character of the so-called rod cells and its relationship with granuloadipose cells, the gliotectonics of the cerebral cortex and some characteristics of gliovascular connections. His scientific influence is highlighted with the importance of his main disciples: Río Hortega and Rodríguez Lafora. The features that stand out in his behavior are a great personal determination to become the protagonist of his life and a great capacity to combine in his medical practice the science, the clinic and the culture transmitting, at the same time, a contagious enthusiasm to the students and disciples. Rescuing Achúcarro, a hundred years after his death, is to make his memory an impulse and not simply leave it in a remember.

**Autor para la correspondencia**

Antonio Campos  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: acampos@ugr.es

## INTRODUCCIÓN

El día 23 de Enero de 1923, desde la tribuna que les hablo, Jorge Francisco Tello, el más antiguo discípulo de D. Santiago Ramón y Cajal, pronuncia su discurso de ingreso en esta Real Corporación (1). Al poco de comenzar realiza la siguiente confesión:

*“Al llegar ante vosotros como discípulo, el más humilde, de la pujante escuela de Cajal, perdonadme si contristo un instante vuestro sereno espíritu con el recuerdo del compañero más brillante, del fraternal amigo, del que hubiera sido el más digno sucesor del gran maestro: de Nicolás Achúcarro. En plena juventud, descubridor de hechos interesantísimos en la histología de los centros nerviosos e inventor de recursos técnicos valiosísimos, cuando en pleno triunfo todo le sonreía y la ciencia española veía en él una de sus más alentadoras esperanzas, nos fue arrebatado por la fatalidad”*

Se trata de un justo y sincero homenaje a quien, muerto cinco años antes en plena juventud, quizá hubiera ocupado el sillón de la Academia que él iba a desempeñar a partir de ese momento.

El médico, el histólogo, el científico Nicolás Achúcarro y Lund nace en Bilbao el 4 de Junio de 1880 y muere en la misma ciudad, concretamente en Neguri, el 23 de Abril de 1918, hace exactamente cien años (2) (3) (4) (Fig.1). Con la intención de conmemorar el aniversario de su muerte y con el deseo de rescatar del pasado todo aquello que pueda estimular nuestro futuro, traigo a la Academia su figura, muy desconocida lamentablemente entre las nuevas generaciones de españoles.

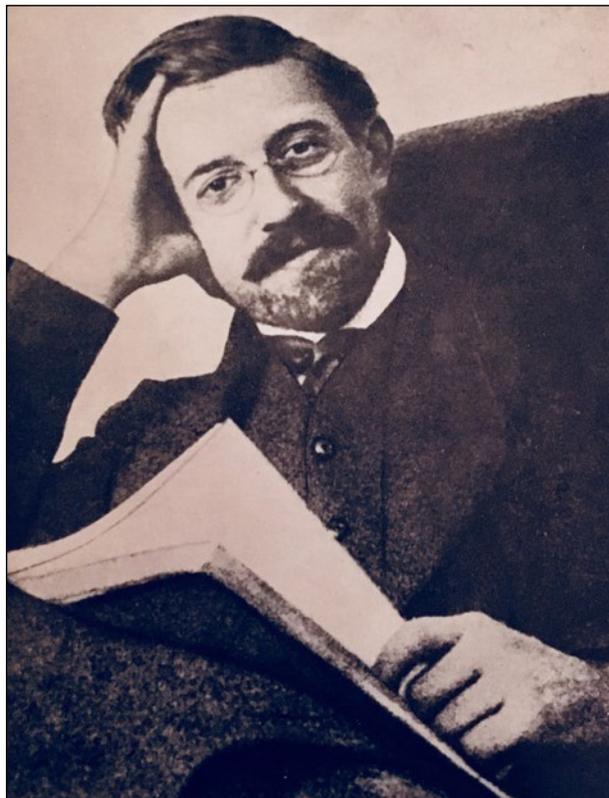


Fig 1. Nicolás Achúcarro (1880-1918)

Para aproximarnos a la figura de Don Nicolás Achúcarro vamos a considerar en primer lugar la época que le tocó vivir, circunstancia ineludible en cualquier aproximación biográfica. En segundo lugar nos ocuparemos de su vida haciendo especial énfasis en su formación, su actividad profesional y su mentalidad, acaso lo más genuino y singular que posee el ser humano. Finalmente nos ocuparemos de su legado, es decir de todo lo que en nuestro presente pervive de su vida y de su obra y de todo lo que tiene vocación de pervivir en nuestro inmediato futuro.

## NICOLÁS ACHÚCARRO. SU ÉPOCA

Cuando nace Achúcarro, en 1880, reina en España Alfonso XII, gobierna Antonio Cánovas del Castillo, se produce la abolición de la esclavitud en Cuba, comienzan las obras del canal de Panamá, publican “Follas novas” e “Historia de los heterodoxos españoles” Rosalía de Castro y Marcelino Menéndez y Pelayo, se inaugura la plaza de toros del Puerto de Santa María y Wabash, un pequeño pueblo de Indiana, se convierte en el primer pueblo del mundo iluminado con luz eléctrica. (5) (6) (7)

Cuando muere Achúcarro, en 1918, reina Alfonso XIII, gobierna Antonio Maura, se desarrolla la llamada gripe española, se declara parque nacional el parque de Ordesa y Federico y García Lorca y Joan Miró publican y exponen por primera vez (6) (7) (8).

Entre ambas fechas 1880 y 1918 tres grandes vectores han recorrido España: un vector político, la restauración y el regeneracionismo; un vector universitario, el institucionismo, y un vector científico, el positivismo.

La restauración y el regeneracionismo tienen lugar a partir de 1874, tras el derrocamiento de Isabel II, el reinado de Don Amadeo y la primera República. Con el pronunciamiento del General Martínez Campos se inicia el reinado de Alfonso XII, se elabora la Constitución de 1876 y se produce la denominada alternancia pactada entre los gobiernos de Antonio Cánovas y Práxedes Mateo Sagasta. Tras la guerra hispano-norteamericana y la pérdida de Cuba y Filipinas, reinando ya Alfonso XIII, se suceden los gobiernos de Antonio Maura y José Canalejas. Se trata de una época en la que emergen los nacionalismos, emergen los movimientos sociales que dan lugar a la semana trágica o la huelga general de 1917 y se genera en España una gran creatividad artística, literaria y científica (5) (6) (7) (8). El regeneracionismo que se impulsa a partir de la pérdida de las posesiones de ultramar y la toma de conciencia del desnivel que España tiene respecto a Europa puede resumirse en tres actitudes: la necesidad de “reconstruir España por imitación de Europa” que postula Joaquín Costa; la necesidad de “reconstruir España desde la originalidad española” que postula Miguel de Unamuno y la necesidad de “hacer de España una posibilidad europea” que defiende José Ortega y Gasset (7).

El institucionismo parte de la fundación en 1876 de la Institución Libre de Enseñanza por Francisco Giner de los Ríos, Nicolás Salmerón y Gumersindo Azcárate, catedráticos que previamente habían sido expulsa-

dos de la Universidad por su defensa de la libertad de cátedra. En el seno de la Institución se crea en 1881 un Gabinete para la reforma educativa que va a ejercer una notable influencia en la sociedad española de su tiempo impulsando sucesivamente la creación del Ministerio de Instrucción Pública en 1900, la creación de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones científicas en 1907, la creación de la Residencia de Estudiantes en 1910 y la creación de sucesivos centros científicos entre los que destacan los Laboratorios de Histología e Histopatología del Sistema Nervioso y de Fisiología en la Residencia de Estudiantes en 1913 y 1916 respectivamente (9).

El institucionismo coloca a la educación en el eje de la vida social para fomentar el progreso, la responsabilidad social, la convivencia y las virtudes cívicas, fomenta la libertad de Cátedra sin supeditación dogmática alguna, la asociación entre el estudio y el contacto con la naturaleza, la enseñanza práctica de la ciencia y una reforma universitaria profunda que conduzca a una universidad educadora e investigadora (9).

El positivismo como movimiento filosófico tiene su origen en 1844 en el "Discurso del Espíritu Positivo" de Augusto Comte. – En España lo introduce a través del Ateneo en 1875 José Echegaray y en el ámbito de las ciencias médicas lo difunden Luis Simarro, Carlos Cortezo y José Ustáriz a través de los Anales de Ciencias Médicas en 1876. (10) (11)

Los principios que sustentan el conocimiento positivo son los siguientes: el hecho es la única realidad científica, y la experiencia y la inducción, los métodos exclusivos de la ciencia; la moral positiva se funda en hechos reales y pone al ser humano en dependencia de la sociedad; la organización social positiva debe tener el orden por base, y el progreso por fin; la finalidad de la ciencia positiva es el poder sobre la naturaleza y la acción en beneficio de la sociedad. En suma el conocimiento positivo es aquel que está formado por las leyes científicas basadas en la experiencia y explicables por la razón (10) (11). Un texto que refleja de forma excelente los principios de la ciencia positiva en su aplicación a la investigación es el texto de Cajal de 1897 sobre "Reglas y Consejos para la investigación científica" (12).

## NICOLÁS ACHÚCARRO. SU VIDA

En el contexto antes reseñado va a transcurrir la vida de Nicolás Achúcarro. Destacaremos en ella tres apartados: su formación, su actividad profesional y su mentalidad.

La formación que recibe Achúcarro desde su infancia es excelente pues incorpora a la misma el aprendizaje de idiomas y una sólida formación musical como demuestra su capacidad para tocar el piano (13). Estudia el bachillerato en el Instituto Vizcaíno de Bilbao entre 1890 y 1895 donde tiene como profesor a Don Miguel de Unamuno. Entre el otoño de 1895 y la primavera 1897 realiza una estancia formativa en el Gymnasium de Wisbaden tras el cual se incorpora a la Facultad de Medicina de Ma-

drid donde tiene como maestros a Don Santiago Ramón y Cajal, Federico Olóriz o José Gómez Ocaña en cuya cátedra de fisiología lleva a cabo sus primeros experimentos (2) (3) (4). Entre 1899 y 1900 realiza sus estudios en la Facultad de Medicina de Marburgo regresando a la Facultad Madrid donde culmina sus estudios en 1904. Su formación clínica la recibe en el Hospital general a través de Don Juan Madinaveitia que lo pone en contacto por un lado con D. Francisco Giner de los Ríos y la Institución Libre de Enseñanza y por otro con Don Luis Simarro. Es hacia 1902 cuando, era todavía estudiante de medicina, se incorpora a trabajar en el Laboratorio de Simarro, situado en la calle General Oraá de Madrid y comienza su investigación neurohistológica. Allí conocerá también al poeta Juan Ramón Jiménez (2) (3) (4) (14). Su afición musical se mantiene viva pues es asiduo asistente a los conciertos dominicales del Teatro Real (14). En vacaciones Achúcarro trabajó en un pequeño laboratorio casero que instala en el ático de su casa familiar en Neguri, cerca de Bilbao (13) (Fig.2)



Fig 2. Nicolás Achúcarro en su casa de Neguri

Tras licenciarse, Achúcarro se desplaza a París para completar su formación neurológica en el Hospice de Bicêtre con Pierre Marie, con el que realiza su primera presentación en la Sociedad Neurológica de París (13). Por otra parte asiste con regularidad en las sesiones clínicas que dirige Joseph Babinski en el Hôpital de la Pitié. En 1905 se desplaza a Florencia para continuar su formación con Ernesto Lugaro y Eugenio Tanzi y finalmente se desplaza a Munich para formarse con Emil Kraepelin y Alois Alzheimer, ciudad donde permanece casi dos años hasta 1908 y donde consolida su formación como neuropsiquiátrico y neurohistólogo (Fig.3). Fruto de sus investigaciones presentará en Madrid su tesis doctoral sobre la histopatología de la rabia en 1906 y su primer trabajo sobre las células en bastoncito en la revista de Cajal en 1908. (14). Cuando en 1910 se incorpora al laboratorio de Cajal va a recibir también el magisterio directo de éste hasta su nombramiento como Director del Laboratorio de Histología de la Residencia de Estudiantes (Fig.4).

Por lo que respecta a su actividad profesional, y con independencia de su actividad en los laboratorios en los que se formó, Nicolás Achúcarro desempeñó entre 2008 y 2010 el cargo de director del servicio de



Fig 3. Achúcarro en el Laboratorio de Alzheimer. El segundo por la derecha de la fila superior

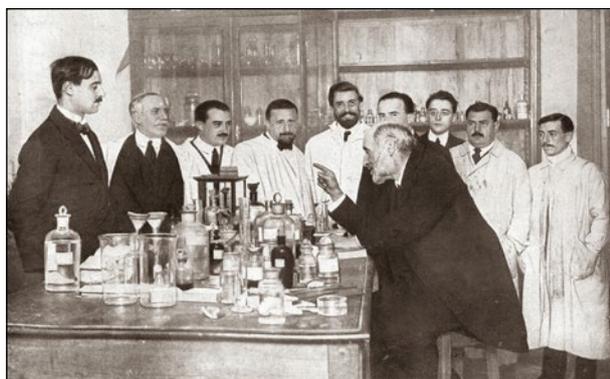


Fig 4. Achúcarro en el laboratorio de Cajal. De pie en el centro

Anatomía patológica de Government Hospital for Insane en Washington y posteriormente, tras su regreso a Madrid, el de Auxiliar adscrito de la Facultad de Medicina, Médico de neurología y psiquiatría del hospital general y Director del Laboratorio de Histología del Sistema Nervioso que la Junta de Ampliación de Estudios creó en 1912 en la Residencia de estudiantes. Dado que algunas de las responsabilidades que desempeñó no eran remuneradas ejerció durante algún tiempo la medicina privada (3) (4) (13) (14).

Lain Entralgo ha definido la mentalidad como el “modo personal de enfrentarse mentalmente con la realidad, de entenderla, de estimarla y de conducirse en ella” (15). A mi juicio la mentalidad de Nicolás Achúcarro solo puede entenderse en el contexto de los tres vectores antes descritos que cruzan desde 1880 hasta 1918 toda su existencia.

En relación con el regeneracionismo su pensamiento y su actitud son reveladores. En una carta a su madre fechada en Alemania en 1900 escribe a propósito de la situación de la universidad española “Para mí, no salen en España tan buenos médicos como aquí, no porque se estudie menos ni porque sean los individuos de carácter ligero e inconsciente sino sencillamente por faltar laboratorios y material”. Lain Entralgo, que analizó con profundidad su vida y su impronta en la España de la época escribe al respecto que “pese a su pobreza, escasa ciencia y a su desgraciada inquietud política, solo la vida española le contenta. Quería europeizar España” (14)

El pensamiento y la acción de Nicolás Achúcarro en lo que al institucionismo se refiere, fruto posiblemente de la admiración y la relación que mantuvo con Giner de los Ríos, se refleja muy bien en algunos testimonios. Miguel de Unamuno su antiguo profesor de bachillerato escribe “el amor al campo era en Achúcarro una verdadera pasión de ánimo” (16). Alberto Jiménez Fraud, director de la Residencia de Estudiantes, centro emblemático del pensamiento y el quehacer institucionista afirma al respecto “no podíamos presentar más noble y cercano modelo a nuestros escolares que el de la exquisita mentalidad y sensibilidad de Achúcarro” (17) El residente en aquellos años y futuro médico Miguel Prados y Such escribe sobre la relación de Achúcarro con los residentes “Achúcarro venía frecuentemente por la residencia, a interesarse por nuestros problemas e inquietudes y sobre todo por nuestro futuro y nuestros ideales” (18).

La visión positivista en relación con el quehacer científico queda igualmente reflejada en varios testimonios incluidos los de algunos de sus discípulos. Don Pio del Rio Hortega, su discípulo más relevante, escribe en este sentido que Achúcarro “era un entusiasta de la investigación original, poseía ingenio para construir hipótesis nuevas, pasión para el análisis y ecuanimidad para el juicio” (19). Gonzalo Rodríguez Lafora, otro de sus más brillantes discípulos, afirma que Achúcarro se “encrepaba cuando discutía con los escépticos ante el progreso de la ciencia y ante los falsificadores de la misma” (20). Miguel de Unamuno, que tan bien lo conoció, señaló que Achúcarro poseía un verdadero “amor intelectual por la verdad científica” y que a él le echaba en cara su “incapacidad para sentir el valor de la ciencia” (16).

Se trata de una formación y una mentalidad que va a impregnar todo su quehacer y toda su proyección social en su corta trayectoria de vida.

#### NICOLÁS ACHÚCARRO. SU LEGADO

El legado que para nuestro presente y nuestro futuro deja Nicolás Achúcarro es triple: una obra científica, un magisterio y una forma de conducta.

Su obra fue extensa e intensa pues en su corta vida realizó aportaciones muy significativas, intuyó nuevos conceptos y acuñó algunos términos que han permanecido. Realizó sus publicaciones en cuatro idiomas destacando algunas realizadas en revistas alemanas. Su contribución a la técnica histológica fue el desarrollo en 1911 de la técnica del tanino y plata amoniacoal que en su época fue, en palabras de D. Fernando de Castro, “el proceder más adecuado para colorear la neuroglia y la substancia fundamental del tejido conectivo, especialmente la reticulina” y que todavía hoy puede ser muy útil para observar dichas estructuras (2) (4) (21).

En relación con su aportación propiamente histológica debemos hacer referencia a su contribución al conocimiento de las denominadas células en “bastoncito”, a la gliotectónica y a la conexión gliovascular. Sobre las células en bastoncito, inicialmente descritas por Nissl en 1898, en distintas situaciones patológicas y experimenta-

les y no identificados por entonces en la corteza cerebral, Achúcarro confirma y demuestra, entre otras con su técnica, que son células que no poseen gliofibrillas, ni pies chupadores, pero que acumulan grasa (Fig.5). No solo relaciona dichas células con las células granulo-adiposas, descritas también en las mismas situaciones patológicas y experimentales que las células en bastoncito, sino que postula un carácter fagocítico para las mismas afirmando que eliminan los productos de degradación de las células nerviosas durante los procesos inflamatorios. Sobre el origen de las células en "bastoncito" existía un amplio debate. Achúcarro advirtió que el problema era insoluble en tanto no se dispusiese de una técnica capaz de diferenciar las distintas células intersticiales del tejido nervioso (2) (4) (13) (21) (22) (23). El descubrimiento de dicha técnica y la resolución definitiva del debate corresponderá a D. Pio del Rio Hortega, el más importante discípulo de Achúcarro (24) (25) (26) (27). (26) (27)

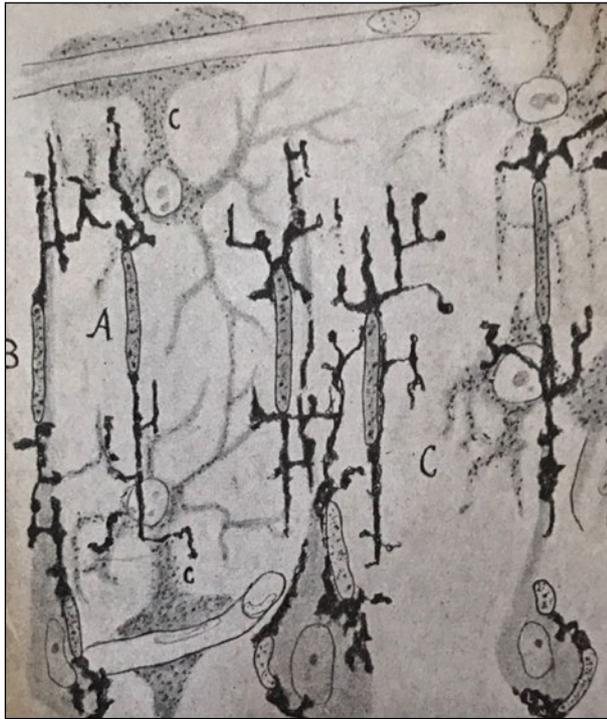


Fig 4. Dibujo de Achúcarro. A y B células en bastoncito. C Astrocitos

Una segunda contribución significativa de Achúcarro a la histología del sistema nervioso fue el estudio de lo que denominó gliotectónica o glioarquitónica, esto es la especial disposición arquitectónica de la glía en los centros nerviosos. Con tal fin estudio especialmente la gliotectónica de la corteza cerebral y especialmente del asta de Amón y la fascia dentata (28) (29). La conexión de la glía con los vasos a través de las denominadas "trompas de Achúcarro" fueron también objeto de su investigación histológica (30) (31). A todo esto hay que añadir aportaciones a la histopatología de algunas lesiones nerviosas vinculadas por ejemplo a la rabia o a algunas demencias (32) (33) y la hipótesis de que la glía tenía entre otras funciones un papel metabólico y secretor en una época en la que se desconocían los neurotransmisores o metabolitos cerebrales (13).

Nicolás Achúcarro nos legó, además de su obra histológica, un magisterio y una conducta. En relación con el primero basta leer el artículo que Don Santiago Ramón y Cajal, a propósito de su muerte, publicó en el Semanario España en Mayo de 1918 (34). En él puede leerse "Lo único que puede consolarnos de su prematura desaparición es que, para honra de la patria y esperanza de la renaciente ciencia española, nos dejó hijos espirituales capaces de proseguir su obra y de rendirle perenne justicia". Sin duda las figuras de Rio Hortega y González Lafora constituyen un claro y brillante ejemplo del magisterio ejercido por Achúcarro.

Un estilo de conducta personal y un modo de conducta social constituyen también parte importante del legado de Achúcarro. La determinación es el rasgo que marca, a mi juicio, su conducta personal. Una determinación para formarse, en el laboratorio personal de Luis Simarro o en la clínica de Juan Madinaveitia, en Francia, en Alemania, en Italia, etc. o donde sea necesario (2) (3) (4). Y además su pasión por la música y su voluntad de acercamiento a la vida intelectual y artística. "No es todo hacer carrera y nombre y ganar dinero" cuenta Miguel de Unamuno que le decía un joven Nicolás Achúcarro, determinado a buscar más amplios horizontes (16). La misma determinación muestra igualmente al erigirse en protagonista activo de su vida y tomar por tanto todas las decisiones que considera más oportunas para ello con independencia de cualquier tipo de influencia. En una carta dirigida a su madre, desde Whashington, en 1909 escribe "El director (del hospital donde trabaja) asegura que hará de mi un americano. Yo le digo que no" (14). Igual determinación demuestra cuando se casa en 1911, con la oposición de su familia, con su prima Dolores Artajo que padece una grave artritis deformante (14). Los secretos de esa voluntad y determinación quedaron quizá ocultos para siempre en las cartas que escribió a Dolores Artajo desde Washington y que esta pidió que enterraran con ella para que no fueran nunca desveladas (35). Los progresivos resultados que va alcanzando en su investigación histológica demuestran igualmente su determinación para lograr sus objetivos profesionales.

La conducta social de Achúcarro hay que insertarla en el marco del regeneracionismo, el institucionismo y el positivismo antes reseñado. En este contexto Achúcarro simboliza, en palabras de Maraño, al médico que "aúna por vez primera al hombre de ciencia con el clínico", un modelo de médico investigador que es necesario seguir impulsando en nuestros días para que la investigación logre definitivamente impregnar la práctica clínica (14) (36). Pero en Achúcarro se aúna también "el humanismo de Giner y el entusiasmo científico de Cajal" según dejó escrito Alberto Jiménez Fraud, el director de la Residencia de Estudiantes con el que Achúcarro colaboró en la etapa fundacional de la misma. A sus saberes científicos Achúcarro, modelo de médico culto, incorporó el bagaje cultural y educativo de su época, posiblemente el único modo, entonces y ahora, para potenciar la empatía entre el médico y el enfermo (36).

Un rasgo fundamental de la conducta social de Achúcarro lo constituye su actitud alegre, constructiva y entusiasta con el presente y el futuro, especialmente en su relación con los jóvenes científicos y estudiantes de la Residencia a los que tanto contribuyó a formar. "La Aurora",

lo apodó el poeta y Premio Nobel Juan Ramón Jiménez; “Donde él entraba”, escribió, “parecía que entraba el primer sol”. A la muerte de Achúcarro le dedicó el libro “La flauta y el ciprés”, que llevaría como subtítulo el “Arcoiris in memoriam Nicolás Achúcarro” (37). Los testimonios de los discípulos y alumnos de Achúcarro son también muy elocuentes respecto a su conducta social. Lafora escribió “Sus vastos conocimientos, su ingenio y simpatía personal, su cultura artística, sus amplias lecturas hicieron muy pronto que los más jóvenes estudiantes le considerásemos como un modelo a imitar” (20). Río Hortega lo describe así: “Fue un maestro comprensivo, benévolo y generoso y por ello, en la fe de sus inspiraciones, pude completar algo gracias a lo mucho que me estimuló en mi trabajo” (19).

Pocos días antes de morir y con verdadero espíritu institucionista, pidió que le leyeran los versos que escribió Antonio Machado con motivo de la muerte de Don Francisco Giner de los Ríos, alma de la Institución Libre de Enseñanza y uno de los hombres ejemplares que más admiró Nicolás Achúcarro (20)

“..Hacedme un duelo de labores y esperanzas  
Sed buenos y no más,  
sed lo que he sido entre vosotros: alma.  
Vivid, la vida sigue,  
los muertos mueren y las sombras pasan;  
lleva quien deja y vive el que ha vivido.  
¡Yunques, sonad; enmudeced, campanas!..”

Estos hermosos versos aplicados a Giner de los Ríos son igualmente válidos aplicados a Nicolás Achúcarro. Por eso Recordar a Achúcarro, a los cien años de su muerte, es rescatar para el presente la figura de un médico capaz de aunar en su ejercicio la ciencia, la clínica y la cultura frente a un modelo actual de médico que solo parece aplicar protocolos y que carece de empatía cultural con sus pacientes. Recordar a Achúcarro es, también, rescatar para el presente, aparte de su obra, un modelo de científico alegre y entusiasta, capaz de proyectar en los jóvenes la actitud positiva y constructiva que la investigación científica representa. Y oponerle al modelo casi siempre quejoso y mendicante que con frecuencia transmiten muchos investigadores en nuestros días y que tanto lastra la motivación y la actitud constructiva de las nuevas generaciones (34).

Recordar y rescatar a Achúcarro es por tanto en el sentir de Ortega, que tanto lo admiró, volver nuestra mirada atrás para mejor avanzar hacia delante. Es, a los cien años de su muerte, hacer de su recuerdo impulso y no dejarlo simplemente en añoranza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tello JF. *Ideas actuales sobre el neurotropismo. Discurso de Ingreso*. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 1923.
2. Castro F. *Cajal y la escuela histológica española*. Editorial. Universidad Complutense. Madrid. 1981.
3. González Santander R. *La escuela histológica española IV. Expansión y repercusión internacional*. Cajal, Río Hortega y sus discípulos. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 2000.
4. Aguirre Viani C. *Cajal y su Escuela*. Valladolid: Junta de Castilla León, Consejería de Educación. 2001.
5. Palacio Atard V. *La España del siglo XIX*. Madrid: Espasa-Calpe; 1980.
6. Comellas JL. *La Restauración como experiencia histórica*. Sevilla: Universidad de Sevilla, Secretariado de Publicaciones; 1977.
7. Ruiz-Domenec JE. *España una nueva Historia*. Madrid: Editorial Gredos; 2009.
8. Seco Serrano C. *Alfonso XIII y la crisis de la Restauración*. Madrid: Rialp; 1979.
9. Cerezo Galán P. Giner de los Ríos, el “Sócrates español”. De la política a la pedagogía. En: *Institución Libre de Enseñanza y Francisco Giner de los Ríos: nuevas perspectivas. 2. La Institución Libre de Enseñanza y la cultura española*. Madrid: Fundación Francisco Giner de los Ríos; 2013. 2, 28-67.
10. Sánchez Ron JM. *Cinzel, martillo y piedra. Historia de la Ciencia en España (siglos XIX y XX)*. Madrid: Taurus; 1999.
11. García Camarero E. La regeneración científica en la España del cambio de siglo. *Rev Hisp Filos* 2000; 5:17-42.
12. Ramón y Cajal S. *Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad*. Madrid: Gadir; 2016.
13. Zarranz JJ. Nicolás Achúcarro Lund (1880-1918). *Neurosciences History* 2014; 2(2):74-78.
14. Laín Entralgo P. Vida y significación de Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 55-58.
15. Gracia D. *Voluntad de Comprensión. La aventura intelectual de Laín Entralgo*. San Sebastián: Triacastela; 2010.
16. Unamuno M. In memoriam Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 45-48.
17. Campos A. Alberto Jiménez Fraud y la Residencia de Estudiantes. *Ideal Granada*: 2010, 10.
18. Prados y Such M. Impresiones y recuerdos de Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 109-119.
19. Río Hortega P del. *El maestro y yo*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. 1986.
20. Rodríguez Lafora G. Mis recuerdos de Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 95-105.
21. Castro F. La obra científica histopatológica de Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 71-91.
22. Achúcarro N. Nuevo método para el estudio de la neuroglia y del tejido conjuntivo. *Bol Soc Esp Biol* 1912; 1:139- 141.
23. Achúcarro N. Algunos resultados histopatológicos obtenidos por el procedimiento del tanino y de la plata amoniacal. *Trab Lab Invest Biol* 2011; 9:269-88.
24. Río Hortega P del. Estudios sobre la Neuroglia. La microglia y su transformación en células en bastoncito y en cuerpos granuloadiposos. *Trab Lab Invest Biol* 1920; 18:37-82.
25. Tremblay M-È, Lecours C, Samson L, Sánchez-Zafra V and Sierra A. From the Cajal alumni Achúcarro

- and Río-Hortega to the rediscovery of never-resting microglia. *Front Neuroanat* 2015; 9:45-55.
26. López Sánchez JM. Una Escuela, dos laboratorios: Neurociencias en la Junta para la Ampliación de Estudios. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32(116):805-825.
  27. Río-Hortega J del. A propósito de los descubrimientos de la microglía y la oligodendroglía: Pío del Río-Hortega y su relación con Achúcarro y Cajal (1914-1934). *Neurosciences History* 2013; 1(4):176-190.
  28. Achúcarro N. Contribución al estudio gliotectónico de la corteza cerebral. El asta de Ammon y la fascia dentata. *Trab Lab Invest Biol* 1914; 12:229-72.
  29. Achúcarro N. Sobre la glioarquitectura de la corteza cerebral. *Bol Soc Esp Biol* 1915; 4:159-62.
  30. Achúcarro N. De l'évolution de la névroglie et spécialement de ses relations avec l'appareil vasculaire. *Trab Lab Invest Biol* 1915; 13:169-212.
  31. Achúcarro N. Evolución de los pies vasculares neuróglícos en los vertebrados. *Bol Soc Esp Biol* 1916; 5:5-7.
  32. Achúcarro N. Some pathological findings in the neuroglia and in the ganglion cells of the cortex in senile conditions. *Bull Gov Hosp Insane* 1910; 2:81-90.
  33. Achúcarro N. *Contribución al estudio de la anatomía patológica de la rabia*. Madrid: Hijos de Nicolás Moya; 1914.
  34. Ramón y Cajal S. Nicolás Achúcarro. *España. Semanario de la Vida Nacional*: 1918. 5.2
  35. Martín Artajo J. El mensaje de Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 123-126.
  36. Campos A. Nicolás Achúcarro en su centenario. *ABC*: 23 Abril 2018.
  37. Jiménez JR. Nicolás Achúcarro. En: *Nicolás Achúcarro. Vida y Obra*. Madrid: Taurus; 1968. p. 51-52.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

#### Si desea citar nuestro artículo:

Campos A.

Nicolás Achúcarro. Su vida y su legado a los cien años de su muerte  
ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;  
An RANM 2018 · 135(02):125-131

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev02>

---

# EVALUACIÓN Y CONTROL DE LA SALUD BAJO LA DIRECCIÓN DE MARGARET CHAN EN LA OMS

## HEALTH ASSESMENT AND CONTROL UNDER LEADERSHIP OF MARGARET CHAN AT WHO

Guillermo Suárez Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Veterinaria  
Emérito de Farmacia de la UCM. Emérito de Ciencias y Veterinaria de la Universidad de Oviedo

### Palabras clave:

Margaret Chan;  
OMS;  
Influenza aviar.

### Keywords:

Margaret Chan;  
WHO;  
Influenza pandemic risk.

### Resumen

Margaret Chan, nacida en Hong Kong el 21 de agosto de 1947, hija de madre china y padre canadiense. Su formación en el área médica de los años 70 y 80 del pasado siglo se llevó a efecto en las Universidades de Ontario, Harvard y Singapur, en donde tiene su título de médico en 1985. En 1994 el Gobierno de Hong Kong nombra a Margaret Asistente a la Dirección de Enfermedades comunicables (2003-2006).

En el paso siguiente, Chan fue elegida directora general de la OMS, el 8 de noviembre de 2006 por el Comité Ejecutivo de la OMS (WHO) y aceptado al día siguiente, 9 de noviembre, por la Asamblea Mundial de la Salud.

La continuidad sanitaria de Margaret Chan, así como el éxito epidémico y pandémico en 2009, hizo que la OMS (WHO) el día 18 de enero de 2012, Chan fuera nombrada para un segundo mandato. La propuesta de continuidad fue confirmada por la Asamblea Mundial de la Salud el día 23 de mayo de 2012. El nuevo plazo comenzó el 1 de julio de 2012 hasta el 30 de junio de 2017.

### Abstract

Margaret Chan, born in Hong Kong on August 21, 1947, daughter of a Chinese mother and Canadian father. She was trained in the medical area in the 70's 80's of the last century at Ontario, Harvard and Singapore Universities. She obtained her medical degree in 1985.

In 1994 the Government of Hong Kong appoints Margaret Assistant to the Directorate of communicable diseases (2003-2006).

Following this appointment, Chan was elected general director on November 8, 2006 by the Executive Committee of the WHO, an appointment that was confirmed the following day, November 9, by the World Health Assembly.

The continuity in the Health area of Margaret Chan, as well as the success in the control of the epidemic and pandemic in 2009, contributed to the decision of the WHO to appoint Chan for a second term on January 18, 2012. The proposal of continuity was confirmed by the World Health Assembly on May 23, 2012. The new term began on July 1, 2012 to June 30, 2017.

## INTRODUCCIÓN

La OMS o WHO se crea en el año 1946 ante el creciente temor a epidemias y pandemias que afectan al género humano. En este punto no debe olvidarse que 22 años antes, la entonces Sociedad de Naciones crea la Organización Internacional de Epizootias (OIE) con el doble fin de evitar epizootias y panzootias en la fauna animal y prevenir el contagio infeccioso humano de origen animal y con frecuencia creciente.

En exposiciones anteriores en este mismo lugar, hemos tratado de traer a un primer plano de actualidad con especial acercamiento, a las nuevas formas de infección, contagio y salud, así como su atención universal. Esta idea personal expresada a nivel académico nos conduce por sí misma, a Margaret Chan y a su preciosa contribución científica y humana.

El cambio epizootico y epidémico coincidente con el de siglo y milenio afectó a ciertos aspectos sociales, y de forma clara, al capítulo de la Salud, apareciendo nuevos virus patógenos para el género humano, tales como ébola, influenza aviar, Nipah, Nilo occidental, virus respiratorio agudos, viruela humana de los simios, etc. Algunos de estos habían sido diagnosticados en el propio estado de Nueva York en el primer decenio del siglo XXI y, en especial, el propio virus de la influenza humana en el año 2009. Esto provocó la declaración de estado pandémico por la OMS, ocasionando una reacción desmedida de los Estados Unidos, Europa y Australia, defensores del término "una salud". (1)

La Sociedad Americana de Microbiología, con sede en Nueva York, publicó una interesante obra con el título "One Health", siendo los autores Ronald M. Atlas y Stanley Maloy, en la cual se trata de excusar la insistencia de "One Health". En dicha obra se pretendía traer a primer

### Autor para la correspondencia

Guillermo Suárez Fernández  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

plano la doctrina de tiempo inmemorial que se remonta a Hipócrates de Cos (460 a. C.) y otros varios a lo largo de la historia, que han considerado a la salud como la conjunción de tres factores y causas: medio ambiente, mundo animal, género humano. [1]

#### MARGARET CHAN FUNG

Nacida el 21 de agosto de 1947, de origen chino-canadiense, médico de profesión, con gran formación cultural, formada inicialmente en las Universidades de Singapur y Ontario. (2)

El 1994 fue nombrada por el gobierno de Hong Kong Directora General de la Salud (1994-2003). En dicho periodo tiene lugar un brote de gripe aviar. Esta enfermedad había sido diagnosticada en Italia con un siglo de antelación como exclusiva del mundo aviar. Pero en este caso, y por saltó de especie, resultó ser patógena para el ser humano. Margaret Chan declaró el estado epidémico en Hong Kong, así como el estado epizootico en aves, al comprobar que la transmisión del virus no era interurbana, sino patógena de las aves al hombre.

En premio al éxito obtenido en Hong Kong y en el Área de la Salud, pasados nueve años como Directora General de la Salud en Hong Kong, el día 8 de noviembre de 2006 la OMS le nombra Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y el día siguiente, 9 de noviembre, la confirma la Asamblea Mundial de la Salud en la ONU. (2, 3,4)

El éxito de Margaret Chan en el área de la Salud en el Hong Kong británico a finales del siglo XX tenía precedentes en sus estudios médicos, tales como sus aportaciones en los años 80 al estudio de la tuberculosis humana y su relación con el sida. (5)

En 2003 aparece de nuevo un ortomixovirus del mismo tipo H5N1 que el de Hong Kong, pero no de la misma estirpe que el de 1997. El virus aparece en Vietnam, Tailandia y el valle de Mekong y se extiende hacia Europa, afectando a países como Alemania, Francia, Holanda, sin llegar a España con el carácter epidémico. El contagio no es interhumano, pero con 70% de letalidad para el hombre según la OMS en el contagio ave-hombre. La OMS señala la gravedad del mecanismo de contagio aviar.

#### INFLUENZA PANDÉMICA DE TRANSMISIÓN INTERHUMANA

Producida por el ortomixovirus H1N1 en 2009. Dicho virus es analizado en EE.UU. y revela una composición genética mixta de origen humano, porcino y aviar. La epidemia confiesa su carácter invasor y, partiendo de ciudad de México y San Diego, se generaliza en los Estados Unidos y Canadá.

Margaret Chan y la OMS, como brazo ejecutivo de la Asamblea Mundial de la Salud, decreta una pandemia a nivel mundial.

Al mismo tiempo recordamos la insistencia de uso de “una salud; una sola salud” proveniente de Estados Unidos y extendido por el terror al contagio humano.

Sea lo que fuera el significado de “una salud” recordemos el dicho ancestral “Higia pecoris, salus populi”. Esta frase histórica, de antigüedad hipocrática, toma cuerpo en el año 1924 con la creación de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), con 21 años de ventaja a la Organización Mundial de la Salud u OMS (WHO) en el año 1946. En ese año en la Escuela Nacional de Veterinaria y en Segundo Curso de la carrera, la hoy asignatura Microbiología e Inmunología recibía el nombre de “Bacteriología y Preparación de sueros y vacunas”. Estaba muy clara la prevención de la salud humana a partir del mundo animal, como epizootia, que puede o no convertirse en epidemia o contagio interhumano.

Estos hechos de carácter microbiológico de origen ambiental, procedencia animal y transmisión humana eran bien conocidos por Margaret Chan, de amplia formación científica, origen de su éxito en el área de la Salud, reconocidos por la OMS que duplicó su Dirección General por otros cinco años con la aprobación de la Asamblea Mundial de la Salud en la ONU. (5)

#### MARGARET CHAN, DIRECTORA DE LA SALUD EN HONG KONG

Nacida en el Hong Kong británico, de madre china y padre canadiense, hacía 31 años, retorna a su lugar de nacimiento como Directora de la Salud, con un gran historial académico adquirido en diversas universidades chinas, asiáticas, europeas y norteamericanas y esto sucedía en 1978.

Margaret comenzaba a ser conocida por sus colaboraciones científicas en los años 80 del pasado siglo, ya que, al retornar la tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* con la colaboración del virus del sida, la OMS volvía a contemplar a las micobacterias con un nuevo interés.

Durante los 28 años iniciales en Hong Kong su dedicación y eficacia profesional fueron consolidándose favorablemente para su persona. Todo iba a cambiar con dos brotes infecciosos de extrema gravedad animal y humana.

El primer brote infeccioso tuvo lugar en 1997, implicando a la enfermedad asociada con el nombre de gripe aviar, hasta el momento no considerada patógena para el ser humano. Pero, en este brote, aparecía una marcada patogenicidad humana. Se trata de un ortomixovirus subtipo H5N1, con 18 enfermos y seis fallecimientos por lo que la letalidad humana se estimó en 33%.

El subtipo viral H5N1 se consideraba extraordinariamente patógeno para las aves y por primera vez mostró su patogenicidad humana.

Esta circunstancia alteró el comportamiento de Margaret Chan frente a las reacciones humanas. Ante la primera víctima humana, y ante el temor creciente de la de los residentes en Hong Kong, Margaret trataba de frenar el pánico con frases como “I ate chicken last night”. Llegó a ser calificada de “arrogancia” e “ignorancia”. Margaret

reaccionó con valentía a las críticas a las que se expuso, sacrificando 1,5 millones de aves. Todo un éxito para resolver con gran rapidez el temido contagio.

En Hong Kong tiene lugar en noviembre de 2002 un foco de una nueva enfermedad infecciosa, procedente de China, que se extiende rápidamente en la primavera de 2003, llegando a Hong Kong, extendiéndose por Asia y llegando a Canadá. La enfermedad era producida por un coronavirus de origen animal y también patógeno humano, por salto de especie. Se denominó Síndrome Respiratorio Agudo y Grave (SARS, en inglés). La OMS, ante la rápida difusión de la enfermedad, con 299 bajas, declaró una alerta general, logrando controlar la enfermedad humana en cuatro meses, a lo que contribuyó, sin duda, la rápida determinación del reservorio principal o primigenio, identificado como un vivérrido (*Viverra civetta*) capaz de infectar a mamíferos y aves.

La epidemia fue contenida con rapidez y a ello contribuyó desde Hong Kong Margaret Chan que todavía no había alcanzado la Dirección de la OMS a nivel General, lograda en 2006. En resumen, lagunas como la pasividad ante el elevado número de bajas, la deficiente información, y la falta de autoridad, no se debían a Margaret Chan, sino a una estructura deficiente en los sistemas de control y vigilancia de la salud del gobierno de Hong Kong, con mala organización para enfrentarse a los momentos de crisis epidémica. (7, 8)

#### MARGARET CHAN, DIRECTORA GENERAL DE LA OMS (WHO)

En el mes de noviembre de 2006 hasta el 30 de junio de 2012 es directora general de la OMS (2, 4). En su discurso de aceptación del cargo señaló la necesidad de “mejorar la salud de los pueblos de África y la salud femenina”, e infantil para la futura OMS (WHO) y enfocar la atención “de las personas en los grandes problemas y necesidades”.

El 18 de enero de 2012, Chan fue nombrada por la OMS (WHO) Presidente Ejecutivo para un segundo mandato, confirmado por la Asamblea Mundial de la Salud (WHS) el 23 de mayo de 2012. En su intervención aceptando el nombramiento señaló que la Salud es una necesidad universal de primera línea dentro de la igualdad humana. Este segundo mandato comenzó en 1 de julio de 2012 y continuó hasta el 30 de junio de 2017. (2)

En este periodo final, Margaret presta especial atención a la creación de grupos humanitarios dentro de la sociedad civil y con carácter humanitario, visitando zonas de Asia, Tailandia, Corea del norte, Vietnam y valle del Mekong. [3]

#### MARGARET CHAN Y SU CONCEPTO APLICADO A LA EPIZOOTIA, Y EPIDEMIA Y PANDEMIA

La Influenza o Gripe aviar fue descubierta en el año 1878 por Rivolta en Italia e reconocida como enfermedad de las aves de elevada mortalidad y no patógena para el

hombre; considerada de origen microbiano hasta que en el año 1900 se pudo comprobar su origen viral no patógeno para el ser humano, a pesar de la frecuencia de los brotes en el mundo aviar.

En 1997 en Hong Kong aparece un contagio humano de la Influenza Aviar con 18 enfermos y 6 fallecidos y, por tanto, un 30 por cien de letalidad para el hombre. La epidemia de elevada mortalidad para las aves fue controlada con rapidez por Margaret Chan, entonces autoridad sanitaria de Hong Kong, hoy expresidenta de la OMS.

Seis años más tarde, en 2003, aparece un nuevo brote en el sureste de Asia, en Vietnam, Tailandia y el valle del río Mekong, que se extendió hasta Europa y la OMS define la Epizootia, “caso de elevada peligrosidad” para el ser humano en un contagio directo ave enferma-persona. El subtipo de ortomixovirus era el mismo que el de Hong Kong H5N1, pero no de la misma estirpe.

Seis años más tarde aparece una nueva epidemia gripal humana en México y los EE.UU.: un caso de Influenza Humana por el subtipo H1N1 pero con genes de origen humano y animal (cerdo y ave) y la OMS declara pandemia.

En nuestra opinión, el último cuarto del pasado siglo es el periodo más importante de la aparición de enfermedades infecciosas, con enfermedades tales como el binomio *Mycobacterium tuberculosis* - virus del sida, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* O15H7, *Borrelia burgdorferi*, etcétera. No es de extrañar que en esa época Margaret, ya titulada en Medicina, empezara sus estudios en tuberculosis, como consta en su historial médico.

Sin embargo, los virus con su amplia variación genética, superan a otros microorganismos en su papel de agentes patógenos. La influenza aviar y la enfermedad de ébola fueron las dos enfermedades “estrella” en el cambio de siglo y milenio.

Como hemos manifestado con anterioridad, la influenza aviar aparece en Hong Kong en 1997, producida por un ortomixovirus tipo A, subtipo H5N1, por vez primera patógeno para el ser humano. Margaret, entre críticas y comentarios, logra controlar la enfermedad tomando medidas drásticas como decretar el sacrificio de 1,5 millones de aves con signos de enfermedad y seis años después del brote de Hong Kong aparece un nuevo brote en el sureste de Asia, Vietnam y Tailandia, que se extiende hacia el norte de Asia y Europa. El brote infeccioso es producido por el mismo subtipo de virus que en Hong Kong, H5N1, pero de diferente estirpe, y su letalidad alcanza el 75% tras el contagio de ave enferma a hombre sano, en lugar del 33% del de Hong Kong.

La Presidencia de la OMS, consultada Margaret por su actuación en Hong Kong, calificó la infección como de “alto riesgo humano” por transmisión directa del animal enfermo al hombre, sin detectar la transmisión interhumana. (9)

#### DE EPIZOOTIA GRAVE A EPIDEMIA Y PANDEMIA

Este brote de gripe aviar asiático detectado en Vietnam y el valle del Mekong en 2003, progresa con rapidez hacia Europa, manifestándose en 2004, cuan-

do aparecen brotes en Francia, Alemania, Holanda con grandes pérdidas económicas en el mundo aviar y el peligro de contagio humano directo y grave, pero no interhumano. España se vio libre de la enfermedad aviar hasta el año 2016 en una granja catalana, que evitó el contagio eliminando varios miles de aves.

En España permanece el temor al contagio animal y humano hasta el año 2009, cuando aparece en México y Estados Unidos un nuevo foco de "Gripe Aviar", que había perdido su carácter epizootico y alcance limitado, para crear un cuadro epidémico con posible contagio interhumano de carácter epidémico o pandémico.

La epidemia comenzó en Ciudad de México y pasó a San Diego (California), extendiéndose rápidamente en los Estados Unidos y Canadá. (10) El agente epidémico era un nuevo ortomixovirus subtipo H1N1. Rápidamente estudiado en Estados Unidos, se detectan genes de origen humano, porcino de aviar. Margaret Chan, ya Presidenta de la OMS (WHO) desde el año 2006, decreta, ante el peligro de contagio interhumano, un estado epidémico y pandémico, dado el riesgo de contagio a nivel mundial.

Declarada la pandemia en 2009 y especialmente en los países americanos, se apreciaban estados de temor, ansiedad, y miedo. En nuestra España se oía comentar, medio en broma, medio en serio, "La epidemia comienza con suerte porque los Estados Unidos prepararán la vacuna adecuada en corto espacio de tiempo". Y así fue. Sin embargo, el 10 de junio de 2009 me fue solicitada una entrevista científica. El periodista Hermann Tersch estaba interesado en conocer mi opinión sobre una posible gripe en el otoño e invierno próximo por su carácter pandémico. Le contesté que "convenía esperar a ver lo que ocurriría en aquel momento y meses siguientes en países como Argentina, Brasil y Chile", en cuyo hemisferio era invierno, antes de tomar decisiones y valorar la gravedad de la epidemia. (11)

De poco sirvió el consejo a pesar de su publicidad, puesto que la comunidad de Madrid compró gran cantidad de vacuna no precisada en el invierno 2009-2010. El video televisivo se conserva en la enciclopedia libre Wikipedia y en el Historial Académico y científico del Profesor Guillermo Suárez.

Margaret Chan siguió muy de cerca la reacción de los Estados Unidos con el motivo de la epidemia de 2009, pero no intervino en su idea continuada en los años 2009 al 2012 sobre "una sola salud", a pesar de ser exalumna de Harvard en 1991.

En el año 2015, Margaret Chan fue calificada por la revista "Forbes" como la mujer de mayor nivel científico.

La única crítica no justificada es la lenta respuesta de la OMS (WHO) frente al virus ebola en el año 2015 en África.

Margaret Chan ha sido sustituida por el etiope Tedros Adhanom Ghebreyesus, como el primer africano elegido director General de la OMS

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas RM, Maloy S. *One Health: People, Animals, and the Environment*. New York: ASM Press. 2014.
2. *Margaret Chan Professional Experience*. (<http://margaretchan.fmprc.gov.cn/eng/jl/default.htm>)
3. *Margaret Chan "at the right time" (in Chinese)*. Asia Times Online. 2006 Nov 9.
4. Dr Margaret Chan: Biography.
5. Dr Margaret Chan nominated for a second term to be WHO Director-General. ([http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/dg\\_20120118/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/dg_20120118/en/)), WHO web site
6. Suárez Fernández G. Historia natural de la Influenza Aviar. Análisis sanitario. Actual y prospectivo. *An Acad Nac Med*. 2005; 122:215-226.
7. Suárez Fernández G. El reservorio primordial en el ciclo de infección y contagio infeccioso. El modelo de la Influenza Aviar. *An Acad Nac Med*. 2006; 123:631-645.
8. Suárez Fernández G. Actualización epidemiológica de la Influenza Aviar. Análisis del riesgo sanitario. *An Acad Nac Med*. 2009; 126:226-294.
9. Suárez Fernández G. El impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico o pandémico: repercusión en la gestión sanitaria del área de la salud. *An Acad Nac Med*. 2011; 128:245-263
10. Rodríguez Ferri EF. Una salud. La colaboración necesaria. Discurso de Inauguración del Curso Académico. *An R Acad Dr*. 2015; 17(1):206-226
11. Suárez Fernández G. Un Mundo único, una única Salud, una sola Sanidad. *An Acad Nac Med*. 2016; 133:415-426.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Suárez-Fernández G.

Margaret Chan en la OMS

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):132-135.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev03>

# EL SALTO DE LA BARRERA DE ESPECIE EN LA EMERGENCIA CRECIENTE DE ZONOSIS

## THE JUMP OF THE SPECIES BARRIER IN THE GROWING EMERGENCY OF ZONOSSES

Elías Fernando Rodríguez Ferri

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Sanidad Veterinaria  
Catedrático de Sanidad Animal (Microbiología e Inmunología). Universidad de León

### Palabras clave:

Zoonosis;  
Emergencia;  
Salto de especie;  
Patógenos animales.

### Keywords:

Zoonoses;  
Emergence;  
Jump of the species  
barrier;  
Spillover;  
Animal pathogens.

### Resumen

En los últimos años, las zoonosis han centrado la atención como consecuencia de la emergencia de brotes epidémicos globales que producen daño, muerte, quebranto económico y social, y mucho temor. Esta revisión estudia diferencias entre patógenos específicos y generalistas que permiten desde un hospedador animal pasar al hombre, superando barreras externas e internas. Aunque en la práctica tales condiciones y su aleatoriedad se reducen a casos singulares, su importancia cualitativa es extraordinaria, siendo causa de epidemias y pandemias. Se pone de manifiesto, la falta de conocimiento actual y se señala la necesidad de atraer nuevas líneas de investigación para su mejora.

### Abstract

In recent years, zoonoses have focused attention due to the emergency of global epidemic outbreaks that cause harm, death, economic and social breakdown, and much fear. This review studies differences between specific and general pathogens that allow an animal host to pass to man, overcoming external and internal barriers. Although in practice such conditions and its randomness is reduced to singular cases, their qualitative importance is extraordinary, being the cause of epidemics and pandemics. It becomes clear, the lack of current knowledge and points out the need to attract new lines of research for improvement.

## INTRODUCCIÓN

La humanidad está expuesta a numerosas enfermedades infecciosas que causan daños, mortalidad, o pérdida de calidad de vida. Pese a los recursos disponibles, todo apunta a que seguirán siendo importantes en el futuro.

En un estudio (1) que recopiló 1.407 especies de microorganismos patógenos humanos, el 58% fueron agentes de zoonosis y el 13% emergentes y, de éstos, el 73%, fueron zoonóticos, lo que da idea del interés de las zoonosis y de su carácter emergente asociado. Además, su tendencia al incremento asociada a diversos factores, traduce elevadísimos costes, restan alimentos, atentan contra el medio ambiente y menoscaban numerosas utilidades indirectas sobre la salud humana.

La emergencia de zoonosis es un problema fascinante en aspectos como el referido al mecanismo por el que los patógenos responsables cruzan la barrera de especie y emergen en el hombre seguido de adaptación, produciendo epidemias o pandemias.

Es una obviedad señalar que, prácticamente desde la segunda mitad del siglo pasado, el ritmo de infecciones humanas desde hospedadores animales se ha acelerado. Ejemplo en las 3 últimas décadas incluyen el SARS

(Síndrome Respiratorio Agudo), MERS (Coronavirus Respiratorio de Oriente Medio), ébola, encefalitis del Nilo Occidental, influenza aviar por H5N1, etc. o los episodios por *Escherichia coli* O137:H7, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, o las resistencias antimicrobianas.

Aunque el conocimiento de las bases de la emergencia es todavía muy incompleto, en los últimos años la investigación se ha centrado en aspectos como la susceptibilidad-resistencia, el contagio y el "salto" del patógeno desde el animal al hombre, en lo que influyen multitud de circunstancias dependientes de ambos y de la interfaz, en lo que se va progresando.

## PATÓGENOS ESPECÍFICOS Y DE MULTI-HOSPEDADORES

La diversidad de hospedadores asociados a patógenos va desde los que se asocian a uno solo (específicos o especialistas) o a múltiples (generalistas); por ej., *Francisella tularensis* se ha aislado de más de 250 especies animales, similar a *L. monocytogenes*, mientras que *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus parasuis*, solo se aíslan del hombre o el cerdo, respectivamente. En la subespecie I de *Salmonella entérica*, la mayoría de serovares son generalistas y unas pocas

### Autor para la correspondencia

Elías Fernando Rodríguez Ferri  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ef.ferri@unileon.es

evolucionaron a especialistas. Con independencia de que la susceptibilidad esté condicionada por receptores celulares y el complejo mayor de histocompatibilidad (2), deben existir otras razones que expliquen las ventajas de una u otra opción, aunque seguramente la razón central de ambos comportamientos sea mejorar la supervivencia (3, 4); lo difícil es entender que a ello se llegue mediante ventajas distintas (si la evolución favorece la especialización, la generalización es garantía de persistencia). Sriswadi *et al.* (2017) (5) demostraron que los linajes generalistas eran más persistentes, facilitando la introducción de especies nuevas y la diversidad, permitiendo la ampliación de hospedadores, y que muchos especialistas evolucionaban a generalistas, pero también, al contrario. Al final, se abren interrogantes sobre la estabilidad de la interrelación patógeno-hospedador, pudiendo entrar el hombre en este círculo de riesgo.

### EL FENÓMENO DE EMERGENCIA. ENFERMEDADES EMERGENTES

El término emergente se ha utilizado al referirse a las epidemias que asolaron la humanidad, como la peste, viruela o gripe, las más mortales. En los últimos años han emergido otras, principalmente víricas (Ébola, SARS, influenza, etc) o bacterianas, como el cólera (Haiti, 2010), o *E.coli* O104:H4 (Alemania, 2011), etc.

La primera vez que aparece la calificación “emergente” fue en un brote de piroplasmosis equina en 1962 (6). La primera publicación que trató la emergencia con una perspectiva general está fechada en 1971 (7), aunque adolece de falta de definición, por lo que se considera la Academia Nacional de Medicina de los EE.UU. el punto de partida, al publicar en 1992 un informe titulado “Infecciones Emergentes: Riesgos Microbianos para la Salud, en los Estados Unidos” (8), que fue completado después, en 1994, con otro del CDC “Sobre los riesgos de las enfermedades infecciosas emergentes: Una estrategia de prevención para los Estados Unidos” (9). En ambas, se definió la emergencia en base a un incremento de la incidencia y riesgo previsto en el futuro próximo. La OMS (10) la definió como “la que aparece en una población por primera vez o que pudo haber existido previamente pero que se ha incrementado rápidamente en incidencia o distribución geográfica”

El interés de estas enfermedades deriva de su incidencia, cuyo incremento se justifica por la coincidencia de una serie de factores que la favorecen en un modelo de convergencia (incremento de la población global, envejecimiento, viajes, comercio, urbanización o cambio climático, etc.), además de la gravedad, evolución y difusión, representando por todo ello un desafío permanente global. La mayor preocupación actual en las de origen bacteriano reside en las cepas resistentes a los antibióticos, con un panorama aterrador (11) que prevé por esta causa para 2050 más de 10 millones de fallecimientos (390 mil en la UE) y costes superiores a los 100,2 billones de \$. En cualquier caso, siempre comparten impredecibilidad, alta morbilidad, crecimiento explosivo de casos, gravedad e impacto social. De su importancia económica bas-

te señalar que, según el Banco Mundial, el costo de una pandemia moderadamente grave de influenza, supondría costos superiores a los del PIB de Alemania y ello sin contar la pérdida de salud y longevidad. Las pérdidas por Zika en 2016 superaron 3.500 millones de \$ (12) y el brote de Ébola en África alcanzó 32.000 millones.

El proceso que concluye en la emergencia de zoonosis puede resumirse en etapas. La primera refiere el contacto entre una fuente de infección primaria animal con otros animales. La segunda es crítica y representa la infección humana por exposición con un reservorio animal infectado, produciéndose por primera vez la transmisión animal-hombre, el salto de especie. En la tercera se mantiene la exposición humana al patógeno animal y aparecen algunos casos humanos. El estadio siguiente, en el que se sigue manteniendo la exposición, incluye ya grandes brotes de la enfermedad en el hombre, para finalizar en una epidemia o pandemia, en la que desaparece la exposición animal y la enfermedad se convierte (o puede hacerlo) en exclusiva del hombre (13).

### EL SALTO DE LA BARRERA DE ESPECIE EN LA EMERGENCIA CRECIENTE DE ZONOSIS

El “salto de especie” (“de la barrera de especie”), representa “la transmisión atípica de un patógeno desde un hospedador-reservorio a un hospedador nuevo”. Puede producirse entre animales, domésticos o salvajes y también, desde ellos al hombre, en cuyo caso se habla de “salto de barrera zoonótico”, un proceso progresivo en el que un patógeno animal se establece en el hombre pudiendo producir en él enfermedad, incluso su muerte.

La probabilidad de que tenga lugar un “salto zoonótico” depende de interacciones entre factores complejos cada uno de los cuales son dificultades, obstáculos o barreras, que se oponen al flujo del patógeno desde el hospedador-reservorio al nuevo y aún en él, con respuestas no lineales e interacciones con otros factores, externos, que favorecen la dinámica de la enfermedad en el reservorio, el contacto inter-especies y la exposición del hospedador nuevo, además de los que afectan a su susceptibilidad a la infección. La particularidad es que, en muchos patógenos, para que se produzca el salto de especie, éste debe superar todas las barreras a la vez, alineadamente y de manera sucesiva mientras que, en otros, de supervivencia prolongada en el ambiente (*Bacillus anthracis*) o de amplia difusión por aerosoles (*Coxiella burnetii*), el alineamiento se puede escalar. Tal exigencia incorpora un componente de dificultad que explica la escasa frecuencia de estos casos, pese a que el hombre esté permanentemente expuesto a muchos patógenos animales específicos, potencialmente infecciosos, pues la mayoría no son capaces de causar enfermedad humana o si se produce, permanece como un suceso ocasional, sin adaptación que permita después la transmisión interhumana (14). Sin embargo, esto es más un problema de calidad que de cantidad, como corresponde a procesos emergentes en los que el mecanismo íntimo de la transmisión desde el reservorio, todavía está lejos de ser completamente conocido (15).

En el salto de especie se describen 3 niveles:

**1. El primer nivel** refiere la condición y dinámica de la enfermedad en el reservorio, que gobierna la abundancia y difusión de los patógenos. A tal efecto se considera su distribución y compatibilidades con el hospedador nuevo, la cantidad y densidad de infectados y la prevalencia e intensidad de la infección.

**2. El segundo nivel** se refiere a la presión del patógeno, que representa la cantidad y calidad del agente disponible para el hospedador nuevo (el hombre) con el que interactúa. Comprende la dinámica en el reservorio animal, su liberación al medio ambiente y la supervivencia y dispersión fuera del reservorio. Determina directamente la vía de exposición y la dosis (16).

La dinámica en el reservorio refiere la distribución e intensidad de la infección, sobre la que influyen muchos factores como los antecedentes, el movimiento y comportamiento de los hospedadores, que interactúan con otros (relacionado con la abundancia, densidad, rotación demográfica, distribución espacial y estado fisiológico de los hospedadores). En su conjunto, determinan la eficiencia de la difusión y el modo variable o estable en que el patógeno está distribuido entre las poblaciones.

La salida del patógeno del reservorio es un determinante claro del riesgo. En los animales vivos enfermos la vía de salida determinará la ruta principal de transmisión, influyendo en la frecuencia, intensidad o tasa de eliminación o su presencia en tejidos relevantes (sangre, heces, secreciones respiratorias). En cadáveres la salida es pasiva, por ej., en el matadero, la caza, transporte y consumo, vectores, carroñeros, etc. y es importante la concentración de patógenos en órganos y tejidos.

En el exterior es importante la supervivencia, capacidad de multiplicación y diseminación por transporte pasivo. Si son bacterias, la supervivencia se relaciona con estructuras de protección o de resistencia (cápsulas, esporos) y si son virus cuenta si son desnudos (los más resistentes) o con envoltura (los más lábiles) y, siempre se relaciona con la tasa de eliminación. Además, algunas especies pueden multiplicarse en el medio ambiente, pero otras (siempre los virus), solamente se asocian a hospedadores. En la diseminación importa también la vía alimentaria, agua, aire, fómites, etc., o, si intervienen vectores. Muchos patógenos respiratorios son muy lábiles y solo sobreviven fuera periodos cortos requiriendo una interacción estrecha entre reservorio y hospedador nuevo, mientras que otros sobreviven periodos largos y pueden dispersarse a lugares más alejados por el viento, desconectándose la exposición del hospedador nuevo del reservorio, como en *C. burnetii*, que ocasiona brotes de fiebre Q lejos de los reservorios animales.

En algunos casos en el curso del proceso se producen “cuellos de botella” que dificultan la transmisión de sus agentes debido a la no linealidad, como consecuencia de la ecología de los reservorios, de caracteres del patógeno o las interacciones entre los determinantes que condicionan el salto. Ocurren en ca-

sos, como la rabia, leptospirosis, infección por *E. coli* O157:H7, etc.

La exposición del hombre al patógeno, une a la presión, la dosis y la vía de entrada, siendo relevante el comportamiento (trabajo, consumo, ambientes particulares,..), que pueden incrementar la exposición y con ello el riesgo. También se producen cambios en la dinámica de las poblaciones y otros, que produce incrementos de los contactos.

La dosis disponible del patógeno siempre depende de su virulencia y de los factores correspondientes. Algunos patógenos producen enfermedad grave, incluso mortal, con dosis bajas, y otros precisan de dosis muy altas, en dependencia de sus factores de virulencia y otros del hospedador. La vía de entrada es, también, condicionante del éxito, en función de posibilidades.

Aunque cuando se habla de exposición solo se piensa en el contacto, las interacciones no lineales pueden complicar la situación, especialmente en enfermedades transmitidas por vectores; sucede por ej., en brotes de peste, que se relacionan con prevalencia y mortalidad elevadas en ratas. Las picaduras de pulgas en el hombre se producen cuando desaparecen o descienden las ratas, que son el hospedador primario de *Yersinia pestis*, por eso históricamente las mortalidades de ratas son anticipo de epidemias de peste .

**3. El tercer nivel**, representa la probabilidad de infección, conclusión de la interrelación entre dosis y barreras internas, que varía ampliamente y depende del patógeno y la susceptibilidad individual del hospedador humano. Incluyen barreras físicas, químicas y celulares, como la piel íntegra, el mucus, el flujo direccional o la ausencia de receptores celulares funcionales para adherencia o invasión o el abastecimiento de Fe (14). Como en el exterior, también aquí se producen “cuellos de botella” en el flujo del patógeno, cuya importancia puede ser grande, como sucede en la infección por *Leptospira interrogans* o *Toxoplasma gondii*.

Caso muy especial y contrario (su presencia se opone al flujo del patógeno) sucede con la intervención de los receptores celulares de reconocimiento de patógenos (TLR y NOD), que identifican moléculas del agente y activan cascadas de señalización, que al final producen citoquinas proinflamatorias (IL-1,6,8,10,12, TNF, RANTES), IFN-I, CD 80/86 y CD40 que activan mecanismos de apoptosis, protección de células vecinas e inician la inmunidad adaptativa. El caso de la influenza aviar resume bien la situación, pues el virus debe atravesar numerosas barreras, desde secreciones mucosas a receptores celulares que restringen la entrada del virus en el tracto respiratorio (enlaces  $\alpha$ -2,3 en las células aviares ó  $\alpha$ -2,6 en las humanas), polimerasas que limitan la replicación y neuraminidasas ineficientes que bloquean la infección (17).

Desde una perspectiva epidemiológica, la probabilidad de infección por un patógeno particular, depende de la interacción funcional entre la dosis y la respuesta. Si la relación es lineal, tanto la exposición a

dosis altas, intermitentes y de corta duración, como a dosis bajas pero continuas, generan la misma probabilidad de salto de especie pues al final lo que cuenta es la dosis global; sin embargo, si la interrelación entre dosis y respuesta es sigmoidea, las probabilidades cambian según el escenario: en un escenario de dosis baja, pero continua, cuando la dosis es mayor que 0 puede haber alguna oportunidad de salto, pero en dosis altas, intermitentes y cortas, la probabilidad es mucho mayor, y si la dosis excede el pico del umbral, el patógeno saltará siempre. En definitiva, la clave para el salto de especie está en que la relación dosis-respuesta no sea lineal, en cuyo caso exposiciones de alta intensidad probablemente (o siempre) causarían saltos de especie. En este caso, además, pequeños cambios en la dosis pueden producir grandes cambios en la probabilidad.

Pero al final, es la genética y el estado inmune-fisiológico del hospedador nuevo (el hombre, por ej.), quienes modulan la interrelación entre dosis y respuesta de forma más clara. En situaciones de inmunosupresión, se incrementa la separación en las barreras internas del hospedador, cambian las curvas de dosis-respuesta y aumenta la probabilidad de infección y del salto. Así sucede en infecciones inmunosupresoras (por virus, bacterias, etc.) o debido a la malnutrición. En cualquier caso, debe hacerse constar que la mayoría de las interacciones dosis-respuesta que se suceden en los cruces de especies se conocen mal.

### La conclusión. Adaptación al nuevo hospedador

Una vez que el patógeno ha superado las barreras internas del hospedador, el resultado puede ir desde la eliminación del microorganismo a la enfermedad y desde un salto de especie finalista hasta la adaptación con transmisión interhumana, que representa el foco de atención y justifica la crisis, pues es la situación que conduce a epidemias y los eventos previos, después, simplemente son historia. En muchos virus que han producido el salto de especie, la adaptación al nuevo hospedador se produce tiempo después o nunca (en cuyo caso los saltos son finalistas).

La adaptación al hospedador humano supone cambios en el patógeno que incluyen mutaciones y recombinaciones en genes relacionados con la infección-colonización o la virulencia. Los virus de la "gripe española" (H1N1) cuando se comparan con cepas aisladas recientemente, revelan cambios en la base genética del complejo polimerasa (PA, PB1 y PB2), algo similar a lo observado con el H5N1, del que se afirma puede estar adquiriendo mutaciones asociables con la adaptación a algunos mamíferos (o al hombre) en el sitio de unión de la hemaglutinina con el receptor celular y otros. Igual sucede con el coronavirus del SARS o los aislados del virus Nipah. Como han señalado Parrish *et al.*, (2008) (14) los sitios de unión al receptor celular, que son críticos para la invasión en los virus, son lugares preferidos donde asientan cambios genéticos que permiten la adaptación y alteran la estructura antigénica del virus, sustrayéndose a la respuesta inmune.

### EVALUACIÓN DEL RIESGO ZONÓTICO EN EL SALTO DE ESPECIE

Como las barreras que frenan el salto de especie, son dinámicas, pueden variar asincrónicamente y su alineamiento (aunque sea escalonado) es difícil y, en el mejor de los casos, fugaz. Por ello el salto de especie, que exige total coincidencia, resulta muy aleatorio y poco frecuente. Los métodos de estudio, que agrupan múltiples barreras o que integran datos espacio-temporales no suelen captar estas dinámicas. La infección por el virus ébola es un ejemplo extremo de infección por salto de la barrera de especie, que solamente se produce durante un alineamiento raro de las barreras y la determinación de riesgos, es muy difícil; sin embargo, en la tripanosomiasis la incidencia es más alta porque el flujo del patógeno está facilitado a través de las barreras (18).

Se ha propuesto unificar un marco conceptual para la emergencia (19) basado en los cambios en la dinámica de las poblaciones (de reservorios animales, vectores y el hombre), debidos a un incremento en la exposición del hombre a los patógenos, con la particularidad que unos implican otros, que se han dividido en 3 categorías; 1) aumento del contacto interespecie; 2) aumento o agregación de las poblaciones, y 3) expansión geográfica. Los factores determinantes que influyen en la dinámica de estos cambios son próximos (directos y que se presentan a nivel local) y finales (se producen en escalas más amplias y gobiernan los anteriores), bien antropogénicos o naturales. Según la propuesta, el marco permite categorizar los factores que afectan a la barrera entre especies (19).

### CONCLUSIONES FINALES

A pesar del extraordinario avance producido, las enfermedades infecciosas siguen produciendo la muerte de millones de seres y a la vez que unas se controlan, otras emergen o reemergen. La propia naturaleza de la emergencia representa un desafío que exige vigilancia constante basada en un diagnóstico eficiente, precoz y rápido, además del desarrollo de vacunas y fármacos y de la necesidad de investigación para comprender la biología básica de los nuevos organismos y nuestra susceptibilidad frente a ellos. De este modo las zoonosis siguen representando un riesgo importante en Salud Pública, cuyos mecanismos de emergencia son en buena medida desconocidos.

Las más de sesenta mil especies conocidas de mamíferos, reptiles, anfibios o peces (20) contienen una multitud de microorganismos patógenos potenciales, pero la gran mayoría no causan enfermedad en sus hospedadores naturales, desconociéndose quiénes, de ellos, serán capaces de infectar o causar patologías en otras especies, incluyendo el hombre. En cualquier caso, el descubrimiento de microorganismos nuevos, no debe suponer necesariamente la posibilidad de riesgo de salto de especie. Deben investigarse las barreras para la infección en el hombre, el cómo se eliminan o superan por los patógenos y el contexto microbiológico y am-

biental que se identifica con el mayor riesgo. Precisamente, las relaciones entre las condiciones ambientales y la dinámica de hospedadores-vectores, la supervivencia y propagación en el ambiente, son alguno de los puntos donde falta más conocimiento. Con el fin de mejorar la situación se ha propuesto cambiar las estrategias de estudio más allá de la perspectiva simple patógeno-hospedador, a la que considera complejos de multihospedadores y multipatógenos (19).

Por su parte, las técnicas genómicas como la secuenciación masiva de alto rendimiento, además de facilitar el estudio y detección de las enfermedades emergentes revelan también una diversidad inimaginable entre los microorganismos que va desde quasiespecies complejas en el caso de virus, a fenotipos nuevos de bacterias que han sufrido transferencia horizontal de genes originando nuevos perfiles de virulencia y resistencia a los antimicrobianos (16).

En cualquier caso, aunque el futuro es siempre incierto, los recursos actuales para la detección y control de las zoonosis emergentes, nunca fueron tantos ni de tanta calidad, lo que permite identificar factores exclusivos y las interrelaciones que permitan evaluar el riesgo. Por ahora las relaciones entre la emergencia de patógenos y sus factores determinantes son generalmente especulativas y solo representan una proporción escasa además de fragmentada e incompleta del proceso de emergencia, con estudios muy limitados y faltos de una evaluación cuantitativa de la exposición a los agentes de zoonosis en la interfaz hombre-animal (19).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(12): 1842-1847
2. Kaufman J. Generalists and Specialists: a new view of how MHC class I molecules fight infectious pathogens. *Trends Immunol* 2018, 39(5): 367-379
3. Van Tienderen PH. Evolution of generalists and specialists in spatially heterogeneous environments. *Evolution* 1991; 45: 1317-1331
4. Futuyma DJ, Moreno G. The evolution of ecological specialization. *Annu Rev Ecol Syst* 1988; 19: 207-233
5. Sriswasdi S, Yang Ch, Iwasaki W. Generalist species drive microbial dispersión and evolution *Nat Commun* 2017; 8:1162. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01265-1>
6. Maurer, F.D. Equine piroplasmiasis-another emerging disease. 1962. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 151:699-702
7. Sencer DJ. Emerging diseases of man and animals. *Annu Rev Microbiol*, 1971; 25: 465-486
8. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, editors. Emerging infections: Microbial threats to health in the United States. Institute of Medicine. Washington DC. National Academy Press. 1992
9. Center for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta: US Dept of Health and Human Services. Public Health Service, 1994

10. World Health Organization. Health topics: emerging diseases. Geneva: WHO. [http://www.who.int/topics/emerging\\_diseases\\_en](http://www.who.int/topics/emerging_diseases_en) (accessed 2018, Mar 26)
11. O'Neill J, chaired. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. HM Government. Wellcom Trust, 2014
12. World Bank. The short-term economic costs of Zika in Latin America and the Caribbean (LCR). Washington DC. World Bank Group. 2016
13. Wolf ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases *Nature* 2007; 447 (7142): 279-283
14. Parrish CR, Holmes EC, Morens DM et al, Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 457-470
15. Lloyd-Smith JO, George D, Pepin KM et al, Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science* 2009, 326: 1362-1367
16. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol.* 2017, 15(8):502-510
17. Lipsitch M, Baraclay W, Raman R et al, Viral factors in influenza pandemic risk assessment. *eLife* 2016; 5, e18491, doi: 10.7554/eLife.18491
18. Simarro PP, Cecchi G, Franco JR et al, Estimating mapping the population at risk of sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6, e1859. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001859>
19. Gortazar Ch, Reperant LA, Kuiken T et al, Crossing the interspecies barrier: opening the door to zoonotic pathogen. *PLoS Pathogens* 2014; 10(6):1-5, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004129>
20. Hoffmann M, Hilton-Taylor C, Angulo A et al, The impact of conservation on the status of the world's vertebrates. *Science* 2010; 330:1503-1509.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Ferri E.

El salto de especie en la emergencia de zoonosis

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):136-140.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev04>

## REVISIÓN

# LA TEORÍA DE LA MENTE

## THE THEORY OF MIND

Francisco José Rubia Vila

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

Catedrático Emérito de Fisiología Humana de las Universidades Complutense de Madrid y Ludwig-Maximilian de Munich

**Palabras clave:**

Teoría de la mente;  
Autismo;  
Religiosidad.

**Keywords:**

Theory of Mind;  
Autism;  
Religiosity.

**Resumen**

La teoría de la mente, o la capacidad de anticipar pensamientos, sentimientos, emociones, creencias e intenciones de los demás, ha tenido, sin duda, un alto valor en la supervivencia. Niños autistas no desarrollan esta habilidad, lo que explica su retraimiento social. La teoría de la mente es, asimismo, importante para el desarrollo de la religiosidad.

**Abstract**

The theory of mind, or the capacity to anticipate thoughts, feelings, emotions, beliefs, and intentions of other people has had important advantages for the survival of our species. Autistic children do not develop this ability, what explains their social retreat. The theory of mind is also important for the development of religiosity.

El término “teoría de la mente” (TdM) fue originalmente propuesto por los primatólogos David Premack, profesor emérito de psicología de la Universidad de Pensilvania, y Guy Woodruff, en un importante artículo para sugerir que los chimpancés eran capaces de inferir estados mentales de los individuos de su misma especie. (1)

En su experimento, los autores mencionados mostraron a un chimpancé vídeos en los que un actor humano, dentro de una jaula para animales, hacía frente a problemas intentando alcanzar objetos inaccesibles, como un manojo de plátanos fuera de la jaula. Al final del vídeo, mostraron al animal dos fotografías, una de las cuales daba una solución al problema, como que el actor pudiese llegar fuera de la jaula con un palo. El chimpancé escogía de manera fiable la imagen de la solución y no la otra.

Los autores concluyeron que los chimpancés tenían una TdM y la definieron así: “Un individuo tiene una teoría de la mente si se atribuye estados mentales a sí mismo y también los atribuye a otros. Es adecuado considerar un sistema de inferencias de esta clase como una teoría porque estos estados no son observados directamente, y el sistema se puede utilizar para hacer predicciones sobre la conducta de otros”.

Más tarde, ese término, TdM, fue adoptado por psicólogos infantiles para describir el desarrollo ontogenético de la mente en niños pequeños. En psicopatología, una deficiente TdM se ha hecho cada vez más importante para explicar los síntomas conductuales de los niños afectados con trastornos autísticos. Hoy sabemos que los niños autistas y los adultos con síndrome de Asperger, una forma leve de autismo que se caracteriza porque no se observa un retraso en el desarrollo del lenguaje, tienen profundas dificultades en apreciar los estados mentales de otros individuos.

Un sistema de inferencias de este tipo puede utilizarse para anticipar y explicar la conducta de otros individuos. A esta capacidad se le ha llamado también lectura de la mente (*Mind Reading*) o *Mentalization*. Parece evidente que esta capacidad ha supuesto una ventaja evolutiva con respecto a la supervivencia.

En relación con los estados mentales que puede inferir un chimpancé habría que considerar los inferidos por nuestra propia especie, como propósito o intención, conocimientos, creencias, pensamientos, dudas, aciertos, pretensiones, gustos, etc.

Estas inferencias las solemos deducir del tono de voz, de la expresión facial y la postura corporal. De manera instintiva reconocemos los estados mentales, como pensamientos, sentimientos, creencias o actitudes que subyacen a casi todas las conductas.

A este respecto, es importante resaltar que el filósofo estadounidense, Daniel Dennett sostiene que los humanos somos sistemas intencionales en su libro *The Intentional Stance* (La postura intencional)(2). La característica fundamental de la postura o actitud intencional es la de tratar a una entidad como un agente, atribuyéndole creencias y deseos, para tratar de predecir sus acciones. Luego veremos la importancia de este hecho porque esta atribución suele hacerse incluso tanto a objetos inanimados como a seres sobrenaturales.

En la Universidad de Salzburgo, el filósofo Heinz Wimmer y el psicólogo Joseph Perner realizaron un experimento para investigar la comprensión de la mente de otros individuos por niños, experimento que publicaron en la revista *Cognition* en 1983 (3).

**Autor para la correspondencia**

Francisco José Rubia Vila

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: frubia2@telefonica.net

Dos años más tarde, en 1985, los psicólogos Simon Baron-Cohen, Alan Leslie y Uta Frith, de la Universidad de Cambridge, publicaron un artículo titulado *Does the autistic child have a theory of mind?* (¿tiene el niño autista una teoría de la mente?) en la misma revista *Cognition* (4). Con este artículo, los autores querían probar la hipótesis de que un componente fundamental en el autismo en niños es la ausencia de la capacidad básica para adscribir creencias a terceros y predecir su conducta.

Se conoce como el experimento de “Sally y Anne”. A niños entre 4 y 9 años se les mostró una imagen en la que Sally tiene una cesta y Anne tiene una caja. Sally tiene una bola que guarda en su cesta. Cuando Sally abandona la habitación, tras haber dejado su cesta con la bola dentro, Anne se la quita y la coloca en su caja. Al regresar Sally quiere recuperar su bola.

La cuestión es: ¿dónde irá a buscar Sally su bola? ¿en la cesta, o en la caja? La mayoría de los niños entre 4 y 5 años respondían incorrectamente que Sally miraría en la caja. Sin embargo, la mayoría de niños entre 6 y 9 años respondían que Sally iría a buscar la bola en la cesta, adivinando así la “falsa creencia” de Sally. Con otras palabras: los niños habían adquirido una TdM en el intervalo entre los 4 y los 9 años. A este test se le ha llamado el test de la falsa creencia.

Los sujetos sometidos a esta versión del experimento fueron 20 niños con autismo, 14 con síndrome de Down y 27 que no presentaban déficit psicológico alguno. Los resultados mostraron que, aun cuando la edad mental de los niños autistas era mayor a la de los niños con síndrome de Down, éstos lograban superar el test de la falsa creencia, mientras que los autistas no podían.

La conclusión de los autores fue que el fracaso de los niños autistas mostraba que sufren un déficit específico que no puede ser atribuido a los efectos generados por el retraso mental, ya que incluso los niños con mayor retraso debido al síndrome de Down podían superar la tarea con éxito.

Un individuo que tenga una TdM debe poder reconocer las consecuencias de que una persona tenga una creencia falsa, debe saber distinguir entre la apariencia y la realidad, entre el deseo y la intención, saber qué es una mentira o tener la capacidad de engañar a los demás. Los que aprueban este test entienden que lo que las personas piensan puede ser diferente de lo que ha sucedido en el entorno.

La base neurobiológica de esta capacidad estaría en la corteza prefrontal medial, el surco temporal superior y el cíngulo anterior, así como las neuronas espejo. Sobre estas neuronas ya informé en este mismo lugar el 3 de mayo de 2011. Quisiera recordar que las neuronas espejo fueron descubiertas a finales de la década de los años 80 del siglo pasado por Giacomo Rizzolatti de la Universidad de Parma y colaboradores. Se encuentran en el lóbulo frontal, lo que demuestra que el reconocimiento de los demás, de sus acciones e intenciones depende del sistema motor. Pero también se han encontrado neuronas espejo en el lóbulo temporal de primates no humanos.

Algunos grupos de neuronas espejo se activaban cuando un animal, un mono, coge un alimento, pero también se activaban cuando el mono observaba inmóvil cómo una persona o un congénere realizaba el mismo movimiento de coger el alimento. Se les llamó neuronas espejo porque reflejan la acción de otros individuos en el ce-

rebro. Otro subgrupo de neuronas se activaban reflejando las emociones de otros individuos. Por eso, el neurólogo indio en Estados Unidos, Vilayanur Ramachandran, las ha llamado “neuronas de la empatía”.

Se ha considerado que las neuronas espejo han sido un componente clave en la capacidad humana de la comunicación, primero con gestos y luego con el lenguaje hablado. Pero también se ha especulado que estas neuronas fueron clave para la capacidad de imitación y emulación, por lo que la fabricación de utensilios o el uso del fuego, y también el lenguaje, pudo extenderse rápidamente entre los humanos. En chimpancés japoneses se ha comprobado este hecho. En una de las islas, algunos chimpancés lavaban patatas en el agua del mar para quitarles la arena. Este hecho fue copiado por otros y este comportamiento se ha extendido por todas las islas del Japón.

La capacidad empática que nos permiten las neuronas espejo hace posible que podamos colocarnos en la piel de otras personas, de sentir lo que otros sienten. En mi comunicación de 2011 citaba yo al director inglés de teatro y de cine, Peter Brook, que decía: “Con el descubrimiento de las neuronas espejo, la neurociencia ha empezado a comprender lo que el teatro había sabido desde siempre”.

Como dijimos antes, las enfermedades del llamado “espectro autista”, así como el síndrome del cromosoma X frágil, presentan carencias de la TdM, lo que hace suponer una carencia de neuronas espejo.

Según el profesor Simon Baron-Cohen, especialista en autismo, los pacientes con síndrome de Asperger muestran una falta de sensibilidad para los sentimientos de otras personas e incapacidad para :

- tener en cuenta lo que otra persona sabe
- hacer amigos “leyendo” y respondiendo a intenciones
- “leer” el nivel de interés del oyente por nuestra conversación
- detectar el sentido figurado de la frase de otra persona
- anticipar lo que otra persona podría pensar de las propias acciones
- comprender malentendidos
- engañar o comprender el engaño
- comprender las razones que subyacen a las acciones de las personas
- comprender reglas no escritas o convenciones

Todas estas capacidades o habilidades son importantes para la supervivencia, pero sobre todo la comprensión del engaño evidencia esa importancia. La TdM surgió con toda probabilidad como capacidad psicológica evolucionada y como respuesta adaptativa a la interacción social cada vez mas compleja en los primates. Así que se la considera un aspecto particular de lo que se ha denominado “cognición social”. Los individuos con mejores capacidades de lectura de la mente ajena sobrevivirían mejor que otros, lo que aumentaría su éxito reproductivo.

Algunos autores han sugerido que la TdM surgió para contrarrestar las trampas, esto es, para la capacidad de detectar los engaños. La llamada inteligencia social se habría desarrollado para la detección de engaños y, quizás más importante para las sociedades humanas ancestrales, para reforzar la cooperación. Cuando se ha observado la conducta de los chimpancés en la selva o en cautividad, una característica importante es la capacidad para formar coaliciones deliberadamente y para el engaño estratégico.

Otra característica que está unida a la TdM es la comprensión de la metáfora y la ironía, es decir, ir más allá del significado literal de una expresión, lo que no entienden los niños antes de la edad de seis o siete años. Aún más compleja es lo que se suele llamar *faux pas* o metedura de pata, que tiene lugar cuando una persona dice algo que no debería haber dicho, sin entender el error. El entendimiento de las meteduras de pata requiere una capacidad evolutivamente avanzada de la TdM, porque es necesaria una capacidad simultánea de entender dos estados mentales: la perspectiva de la persona que mete la pata y la representación de la segunda persona implicada que puede ser herida o irritada. Estas meteduras de pata no se entienden de manera fiable antes de los 9 a 11 años de edad.

Parece lógico comprender la importancia que tiene la capacidad de extraer información relevante del lenguaje de otros individuos, yendo más allá del significado literal de las palabras, lo que depende asimismo de la TdM.

Curiosamente, el desarrollo de la TdM va en paralelo con la adquisición del lenguaje, lo que puede explicarse porque entender la intención de una persona que habla es una precondition para aprender nuevas palabras.

Existen cada vez más datos que apuntan a que un deterioro de la TdM podría estar en el centro de ciertos síntomas psicóticos, en psicosis endógenas y en desviaciones conductuales en trastornos que afectan al funcionamiento del lóbulo frontal, desde la psicopatía a la demencia fronto-temporal.

Es conocido que entre las características del psicópata se encuentra el comportamiento antisocial, la falta de empatía y de remordimientos y el carácter desinhibido. Y en la demencia fronto-temporal, en la que se produce una degeneración del lóbulo frontal, se observa asimismo una desinhibición, problemas en la planificación y secuenciación de actos complejos. La demencia afecta sobre todo al área frontomedial que está relacionada con la cognición social y la TdM.

Existen pruebas de que la TdM está específicamente deteriorada en la esquizofrenia porque muchos de los síntomas psicóticos, como delirios de control ajeno o de persecución, la presencia de la desorganización del pensamiento y del lenguaje y otros síntomas conductuales, se pueden entender mejor si tenemos en cuenta la capacidad deteriorada de los pacientes de relacionar sus propias intenciones con una conducta ejecutiva y con el control de las intenciones de otras personas.

Se ha especulado que los pacientes esquizofrénicos pueden tener dificultades en distinguir entre la subjetividad y la objetividad y sostener falsas creencias en forma de convicciones delirantes. Además, no tener en

cuenta las señales sociales y las intenciones posibles de otras personas puede conducir a un colapso de la comunicación y posiblemente a un trastorno del pensamiento formal.

Mencionamos anteriormente lo que se ha llamado "cognición social" diciendo que la TdM es una parte de esa cognición social, que puede definirse como aquella función cognitiva que sería responsable de cómo percibimos las emociones propias y ajenas, cómo entendemos lo que piensan los demás en ciertas situaciones, cómo evaluamos las interacciones interpersonales y que nos permite realizar acciones sociales adecuadas en un entorno determinado.

Algunos autores han planteado que es necesaria la confluencia de tres factores para la evolución de la cognición social humana: un gran cerebro, un período juvenil alargado en el tiempo, lo que se denomina neotenia, y un entorno socialmente complejo.

Se ha dicho que aunque el aprendizaje social es posible sin una TdM, sin embargo, la cooperación, la competición, el engaño y la negociación con otros se ven muy facilitados cuando se entienden los deseos, las voluntades y los conocimientos de otras personas. De ahí que muchos científicos hayan dicho que la TdM es la base de la cognición social de los niños y que es difícil imaginar cualquier cultura humana en la que falte ese componente. La necesidad de cooperar, competir con y entender a los congéneres fue sin duda una importante fuerza impulsora de la evolución de la inteligencia.

La implicación del lóbulo frontal en la TdM se deduce de la correlación significativa entre las tareas de TdM y la memoria operativa y el control inhibitorio, ambas capacidades que dependen de las funciones ejecutivas del lóbulo frontal.

En otro orden de cosas quiero mencionar que en la página web titulada Autismo Diario apareció en 2011 un artículo en el que se refería que miembros del Departamento de Psicología de la Universidad de Boston habían publicado un interesante trabajo con el título: "Sistemas de creencias religiosas de las personas con autismo de alto funcionamiento". En este artículo se desvelaba que la religión tiene grandes conexiones con los procesos de la teoría de la mente y por qué las personas con autismo de alto funcionamiento y las afectadas con el Síndrome de Asperger son menos religiosas que los sujetos normales.

Efectivamente, los datos de este estudio indican que estos pacientes, pertenecientes a lo que se ha llamado el espectro autista, tienen una gran tendencia al ateísmo o al agnosticismo.

Este y otros estudios sugieren que las creencias se ven aumentadas por la capacidad de leer la mente de otras personas, o sea por la TdM. Se ha argumentado que, dado que las creencias de las personas en seres sobrenaturales están marcadas por los sentimientos de tener una relación personal con la divinidad, la oración y la adoración pueden requerir un sentido de lo que estos seres sobrenaturales puedan pensar.

Con otras palabras: los creyentes tratan intuitivamente a sus dioses como agentes intencionales con estados mentales humanos y que entran en relaciones sociales con los humanos aliviando sus preocupaciones, respondiendo a sus deseos y controlando su conducta social.

Estudios con técnicas de imagen cerebral, publicados en la revista PlosOne, han mostrado que cuando las personas piensan en seres sobrenaturales o les rezan, se activan las mismas áreas cerebrales que son cruciales para la TdM. En otro estudio, se encontró que mientras más grave fue el autismo menos probable era que esa persona creyese en seres sobrenaturales.

Estos datos explicarían también por qué un mayor tanto por ciento de mujeres, comparadas con los hombres, son creyentes, ya que las mujeres superan a los hombres en empatía, reconocimiento emocional, sensibilidad social e inteligencia emocional y, probablemente, asimismo en TdM.

El periódico español ABC recogió estas noticias en su número del 25 de abril de 2013 con el simplista título: “Los niños autistas no creen en Dios”. Y la página web Tendencias 21, en la que yo mismo llevo el blog de Neurociencias, publicó el 6 de junio de 2012 un artículo titulado: “Las personas con rasgos autistas son menos religiosas”, refiriéndose a un estudio realizado por los psicólogos Ara Norenzayan y Will Gervais de la University of British Columbia en Canadá y por Kali Trzeniewsky de la Universidad de California en Davis.

Estos autores confirmaron que los sujetos con más rasgos de autismo eran menos propensos a creer en Dios que aquellos que no presentaban estos rasgos, concluyendo que la fe podría estar relacionada con la capacidad de “comprender” la mente de los demás, a la que precisamente hace referencia la TdM.

Todo esto estaría de acuerdo con la conocida teoría del origen de la religión del conocido antropólogo inglés Edward Burnett Tylor, quien en su famoso libro *Primitive Culture*(5), en dos tomos, planteaba por vez primera el concepto de *animismo*, concepto que consiste en considerar cualquier elemento del mundo natural, como montañas, ríos, cielo, tierra, plantas, animales, árboles, etc., como dotados de alma y consciencia propias. Hoy se diría *agencia*, entendiendo por agencia la capacidad de acción. Para Tylor, el animismo explicaba la creencia en seres espirituales y entidades metafísicas como el alma. En realidad, el animismo no es otra cosa que un antropomorfismo, o sea la atribución de cualidades humanas a lo que no es humano.

Curiosamente, el libro *Primitive Culture* se publicó en 1871, el mismo año que vio la luz el libro de Charles Darwin *The Descent of Man* (6), que se tradujo al español como *El origen del hombre* y en el que Darwin relataba lo siguiente:

“La tendencia que tienen los salvajes a imaginarse que los objetos o agentes naturales están animados por esencias espirituales o vivientes, puede comprenderse por un hecho que he tenido ocasión de observar en un perro mío. Este animal, adulto y muy sensible, estaba tendido sobre el césped, un día muy cálido, a al-

guna distancia de un quitasol, sobre el que no hubiera fijado la atención si alguien hubiese estado cerca de aquel objeto. Pero la ligera brisa que soplaba agitaba el quitasol a menudo, y a cada movimiento el perro prorrumplía en ladridos. A mi modo de ver, debía formarse la idea de una manera rápida y consciente de que aquellos movimientos, sin aparente causa, indicaban la presencia de alguien que los produjese, que no tenía ningún derecho a estar por aquellos sitios”.

Este párrafo del libro de Darwin lo que da a entender es que la teoría de la mente y el animismo son más antiguos que el ser humano. Desde luego está presente en los animales que están evolutivamente más cerca de nosotros, como son los primates no humanos.

En relación con la atribución de agencia a elementos del mundo natural, o sea el animismo del que hablaba Tylor, Justin Barrett, profesor de psicología de la Universidad de Oxford, ha acuñado el término HADD (5), que es el acrónimo de las palabras inglesas “Hyperactive Agent Detecting Device”, o sea “dispositivo hiperactivo de detección de agencia”, que supone es innato en nuestro cerebro y que nos sirve para detectar agentes como predadores o posibles compañeros sexuales.

No hace falta mencionar el valor de supervivencia de este dispositivo que, con toda seguridad, nos ha salvado la vida en un pasado remoto. La idea no es nueva, ya que el filósofo escocés David Hume ya había dicho en su obra *Historia natural de la religión* que, y cito textualmente, “vemos caras en la luna y ejércitos en las nubes”, lo que en psicología se denomina “paraeidolia” y también “apofenia”(7).

Este dispositivo es hiperactivo porque a veces detectamos cosas que no son ciertas, como cuando oímos ruido de hojas en el bosque y pensamos que se acerca un predador y sólo es el viento. A estos fenómenos se les llama falsos positivos y los costes son nimios comparados con los beneficios que aporta. Por el contrario, los falsos negativos, o sea pensar que no es nada y es un predador, nos puede costar la vida. Por eso se ha acuñado la frase: “mejor engañado que muerto”.

El especialista en religiones comparadas, de la Universidad de Helsinki, Ilkka Pyysiäinen, distingue tres mecanismos cognitivos que contribuyen al razonamiento de agencia, o sea al animismo, mecanismos que tendríamos todos de manera innata. El primero ya lo hemos descrito: el dispositivo hiperactivo de detección de agencia, el segundo sería la comprensión hiperactiva de intencionalidad, o sea la tendencia a postular mentalidad y ver sucesos como causados intencionalmente en ausencia de cualquier agente visible. Y el tercero sería el razonamiento hiperactivo teleo-funcional, es decir, la tendencia a ver objetos como que existen con un propósito determinado. Pues bien, yo añadiría un cuarto al que he llamado el mecanismo o dispositivo arque-teleológico, o sea la tendencia a buscar en cualquier suceso una causa y un fin, tendencia que sería asimismo innata en el ser humano.

En el marco de los esfuerzos realizados últimamente por la neurociencia para explicar los comportamientos religiosos se encuentra el papel que algunos autores atribuyen al neurotransmisor dopamina. Hasta

ahora, la dopamina la hemos considerado responsable del placer y la adicción, de la sensación de bienestar, de las relaciones sexuales, pero últimamente también se la responsabiliza de los sentimientos religiosos. En este capítulo hay que mencionar al Director del Laboratorio de Neurocomportamiento Evolutivo de la Universidad de Boston, Patrick McNamara.

McNamara tenía un paciente inteligente y que había combatido en la Segunda Guerra Mundial que comenzó a mostrar los primeros signos de la enfermedad de Parkinson. Ello le obligó a dejar su trabajo, sus obligaciones sociales, pero también sus prácticas religiosas. En sus propias palabras: “le resultaba cada vez más difícil sentir el fervor religioso”. Para McNamara, la pérdida de dopamina hace que disminuya asimismo la religiosidad en los pacientes de Parkinson.

Y drogas alucinógenas, como la dimetiltriptamina (DMT, llamada también la molécula espiritual y que la produce nuestra glándula pineal sin que sepamos por qué) o la LSD, la dietilamida del ácido lisérgico, que bloquean los receptores de la serotonina, que en el sistema límbico inhibe la dopamina, producen por tanto un exceso de dopamina que a su vez genera hiperreligiosidad.

McNamara cita los resultados del neurocientífico de la Universidad de Cambridge, Wolfram Schultz, alemán, con el que yo coincidí en 1975 en la Universidad Estatal de Nueva York, en Buffalo, cuando estaba trabajando con Sir John Eccles. Schultz descubrió que el neurotransmisor dopamina no reacciona simplemente ante algo positivo, sino que sólo lo hace en el caso de que la recompensa obtenida haya excedido con mucho lo que esperábamos obtener. En el caso del paciente de McNamara la sensación de trascendencia era efectivamente la que proporcionaba ese “algo más”, y eso estaba relacionado con la dopamina.

El especialista en psicología cognitiva de la Universidad de Phoenix, en Arizona, Fred H. Previc, en su libro titulado *The Dopaminergic Mind in Human Evolution and History* (8) (La mente dopaminérgica en la evolución e historia humanas), refiere que drogas antagonistas de la serotonina, que se sabe inhibe la dopamina y drogas agonistas de la dopamina son precisamente aquellas que producen experiencias místicas en el ser humano. Y algunas enfermedades que se acompañan de un exceso de dopamina, como puede ser la esquizofrenia, la manía, o el trastorno obsesivo-compulsivo suelen acompañarse de hiperreligiosidad.

## CONCLUSIONES

La teoría de la mente es una facultad que nos ha permitido anticipar pensamientos, sentimientos, emociones, creencias e intenciones de los demás, lo que sin duda ha tenido un alto valor de supervivencia. Es una capacidad que ha surgido en animales que están cerca de nosotros evolutivamente hablando y que se desarrolla en los niños a partir de los 5 o 6 años de edad. Niños autistas no desarrollan esta habilidad lo que explica su retraimiento social. La teoría de la mente es asimismo importante para el desarrollo de la religiosidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1978; 1: 515-526.
2. Dennett D. *The intentional stance*. Cambridge, MA: MIT Press; 1989.
3. Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983;13: 103-128.
4. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith, U. Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*; 1985; 21: 37-46.
5. Tylor EB. *Primitive culture*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010 (2 v.).
6. Darwin Ch. *The descent of man*. London: Penguin Classics; 2004.
7. Hume D. *Historia natural de la religión*. Madrid: Tecnos; 2007.
8. Previc FH. *The dopaminergic mind in human evolution and history*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Rubia-Vila F. J.

La teoría de la mente

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):141-145.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev05>

# LA ÉTICA DEL TIEMPO EN PROCESOS POTENCIALMENTE IRREVERSIBLES

## ETHICS OF TIME IN POTENTIALLY IRREVERSIBLE PROCESSES

Federico Mayor Zaragoza

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Farmacia  
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la UAM

### Palabras clave:

Desafíos Globales;  
Puntos de no retorno;  
Movilización popular;  
Tiempo de acción;  
Amenaza global,  
respuesta global;  
responsabilidad  
intergeneracional.

### Keywords:

Global challenge;  
Points of no return;  
Popular mobilization;  
Time of action;  
Global threat, global  
response;  
Intergenerational  
responsibility.

### Resumen

La humanidad debe hacer frente a desafíos globales que, si no se abordan *a tiempo*, pueden alcanzar puntos de no retorno. ¡Es tiempo de acción!

La comunidad científica, académica, artística, intelectual, en suma, debe situarse en la vanguardia de una gran movilización popular que pueda contrarrestar los grandes poderes guiados exclusivamente por intereses cortoplacistas, cuya ignorancia de la auténtica situación afecta a la habitabilidad de la Tierra. Es preciso e inaplazable aprender las lecciones del pasado para poder inventar el futuro.

Ha llegado el momento de "Nosotros, los pueblos..." como se expresa en la primera frase de la Carta de las Naciones Unidas.

### Abstract

Humanity must face global challenges that, if not addressed *in time*, can reach points of no return. It is time for action!

Scientists, academics, artists and intellectuals should, in particular, place themselves at the forefront of an overall mobilization against big powers that are exclusively driven by short term interests, and remain blind and ignorant when faced with a situation that puts at risk the habitability of our own planet. It is necessary and urgent to learn the lessons of the past in order to invent the future.

The time has come for "We, the peoples..." as clearly stated in the first sentence of the Charter of the United Nations.

## INTRODUCCIÓN

La humanidad debe hacer frente a desafíos globales que, si no se abordan *a tiempo*, pueden alcanzar puntos de no retorno.

Una de las facultades distintivas de la especie humana es la de poder anticiparse, de saber para prever, de prever para prevenir. La facultad prospectiva es ahora, en los albores del siglo XXI y del tercer milenio, especialmente relevante ya que, por primera vez desde el origen de los tiempos, la humanidad debe hacer frente a desafíos globales que, si no se abordan *a tiempo*, pueden alcanzar puntos de no retorno. La irreversibilidad potencial forma parte, desde ahora, de la responsabilidad del conjunto de los habitantes de la Tierra pero, de forma muy especial, de la comunidad científica, académica, artística, intelectual, en suma, que debe situarse en la vanguardia de una gran movilización popular que pueda contrarrestar los grandes poderes guiados exclusivamente por intereses cortoplacistas, cuya ofuscación e ignorancia de la auténtica situación afecta a la propia habitabilidad de la Tierra, no sólo por sus ambiciones hegemónicas sino que, con una inmensa influencia mediática, convierten en espectadores impasibles e indiferentes a buena parte de la ciudadanía.

Es tiempo de acción. Es preciso estar alerta. Dejar de ser espectadores para ser actores comprometidos, que saben, como tan lúcidamente indicó el Presidente Obama que "esta es la primera generación que debe hacer frente a este reto –refiriéndose al cambio climático- y la última que puede resolverlo".

Conciencia de lo que ha acontecido, lecciones del pasado. Conciencia del presente y, sobre todo, memoria del futuro, memoria para saber actuar hoy para el por-venir que está por-hacer. Esta es nuestra responsabilidad y nuestra esperanza: cada ser humano único capaz de crear.

## PREVENCIÓN

El primer ensayo que escribí se titulaba "*Mañana siempre es tarde*"<sup>1</sup> (1) que reflejaba la preocupación que durante aquellos años sentí de manera muy profunda cuando inicié la detección precoz de alteraciones metabólicas en el neonato, enfermedades "infrecuentes" que cursan con gravísimo deterioro mental y que pueden ser evitadas si se detectan con prontitud después del nacimiento. Si no

### 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: f.mayor@fmayor.e.telefonica.net

se pueden detectar estas deficiencias genéticas que durante la gestación han sido suplidas por la madre y que se manifiestan al adquirir la vida autónoma, si no se tratan a tiempo, se convierten en una grave afección patológica que ya no puede mejorarse ulteriormente. No cabe duda, la prevención es la gran victoria. Pero es muy difícil convencer a la gente y a las mismas autoridades de toda índole de la bondad de la prevención, porque los resultados “no se ven”. Estamos acostumbrados a poder contemplar la imagen del “antes” y el “después”. No puede verse el antes porque el “después” se ha evitado con el tratamiento adecuado y ¡ya tiempo! Por ello es tan importante que la sociedad en su conjunto y muy especialmente los medios de comunicación, sean capaces de subrayar la importancia de la prevención... aunque sea invisible. Ética del tiempo.

### LIBERTAD Y RESPONSABILIDAD

Ser educado es “ser libre y responsable”, como establece con tanta clarividencia el artículo 1º de la Constitución de la UNESCO.

La libertad es el don supremo. Cada ser humano investido de la facultad de discernir, de decidir en cada instante, al justo filo de las luces y de las sombras, de las certezas y de las incertidumbres.

La libertad humana, única condición en los designios de la creación. Todo es predecible en el universo, todo regulado por inmutables leyes físicas y químicas, salvo la discrecionalidad humana. Si algo se le impusiera como inequívoco, la máxima potestad humana quedaría desarbolada, des-orientada, sabiendo que todo estaba establecido y predeterminado. La dignidad humana se basa, precisamente, en el distintivo poder de enfrentarse sin cortapisas a las preguntas esenciales, en ser capaz, incardinado en temporales y putrescibles estructuras biológicas, de alzar el vuelo en el ilimitado espacio del espíritu.

Libertad y capacidad creadora para no caer nunca en el determinismo, en el “no hay remedio”. El pasado ya está escrito. Debe describirse fidedignamente. Deben aprenderse sus lecciones para escribir el futuro, para inventarlo. Para ser capaces de asegurar a todos los seres humanos las condiciones para una vida digna, en la que tenga lugar el pleno ejercicio de las facultades que les caracterizan.

### CIUDADANÍA MUNDIAL

Lo que se nos quiere presentar como una mera crisis financiera es en realidad la parte visible de una verdadera crisis *sistémica* que requiere soluciones valientes, imaginativas e integradoras. Crisis que no se puede abordar simplemente inyectando recursos económicos en algunas áreas del sistema, o impulsando la producción en sectores clásicos de la economía, sino con un cambio de paradigma fundamentado en la sostenibilidad humana y ambiental. Y los primeros pasos consisten en regular el cambio climático y poner fin a la pobreza, garantizando que todas las personas que respiran el aire común de la Tierra puedan hacer realidad su derecho a una existencia digna.

Asegurar nuestro legado a las generaciones venideras es el principal compromiso de “Nosotros, los pueblos...” La sociedad civil tiene que rebelarse contra un sistema que invierte miles de millones de dólares al día en armas y gastos militares al tiempo que mueren de hambre miles de personas, la mayoría niñas y niños de uno a cinco años de edad, y el 80% de la humanidad vive fuera de los espacios habitados por la “sociedad del bienestar”.

Con la crisis propia de los últimos coletazos del neoliberalismo globalizador, se están olvidando las apremiantes responsabilidades intergeneracionales y, en lugar de prestar una atención particular, especialmente teniendo en cuenta que pueden alcanzarse puntos de no retorno, a las transgresiones ecológicas, los “mercados” han convertido a los ciudadanos en espectadores impasibles y anonadados.

Ante la avalancha de decisiones y acontecimientos que no sólo complican todavía más la ya complejísima situación a escala nacional, regional y mundial, contribuyendo además a ocultar o tergiversar lo que es relevante para los intereses a corto y largo plazo de la gran mayoría de la gente, creo oportuno recordar que el “barrio próspero” de la aldea global alberga sólo a un 20% de la humanidad, viviendo el 80% restante en un gradiente progresivo de precariedades, en condiciones adversas para la igual dignidad de todos, esencia de los derechos inherentes a la existencia humana.

Ahora debemos ser “rescatados” los ciudadanos, favoreciendo con rapidez y valentía la transición desde una economía de guerra a una economía de desarrollo global sostenible y humano que elimine la abusiva explotación de los recursos naturales que tiene lugar en la actualidad (petróleo, gas, minerales, coltán...) y se apliquen normas vigiladas por unas Naciones Unidas refundadas –que incluirían al Fondo Monetario Internacional, al Banco Mundial “para la Reconstrucción y el Desarrollo” y a la Organización Mundial del Comercio- que dispongan de los medios personales, técnicos, de defensa y financieros necesarios para ejercer su autoridad a escala global eficazmente.

Existe ya el conocimiento. Debemos ser capaces de aplicarlo. De hacerlo –ética del tiempo- antes de que sea demasiado tarde. Es incuestionable que la gran urgencia actual consiste en hacer posible el disfrute por parte de todos de los frutos del saber. Los desafíos globales requieren soluciones globales que impliquen a su vez cooperación a escala mundial.

Es fundamental defender un multilateralismo democrático, con unas Naciones Unidas dotadas de los recursos personales, técnicos y profesionales adecuados, en una estructura que represente a “Nosotros, los pueblos...” como establece la Carta. No debemos permitir que grupos oligárquicos integrados por los 7, 8... 20 países más ricos y poderosos de la Tierra, pretendan gobernar al mundo, sustituyendo un sistema democrático de 196 Estados por un sistema plutocrático inadmisibles.

En lugar de desacelerar el ritmo trepidante de la producción bélica, se le imprime mayor velocidad por “razones de seguridad”. Lo único que se les ha ocurrido a los “cuatro grandes” en la Unión Europea –Francia, Alemania, Italia y España- reunidos para preparar la conmemoración del 60 aniversario del Tratado de Roma, ha sido duplicar el gasto militar. En lugar de reponer la brújula ética que guió a los fundadores

de Europa... en lugar de fortalecer una unión estrictamente monetaria con una unión social, política, cultural y económica... en lugar de procurar el urgente restablecimiento de un sistema multilateral eficiente, y unas Naciones Unidas capaces de recomponer urgentemente los desperfectos producidos por los grupos plutocráticos con los que el tándem Reagan-Thatcher las sustituyó en la década de los ochenta... en lugar de comunicar al mundo en el 60 aniversario de la UE que exigirían a todos los Estados miembros el cumplimiento de la excelente Carta de Derechos Fundamentales (2000)... y que no se permitiría el mínimo brote de racismo, fanatismo, prevalencia, xenofobia, raíces amargas de los conflictos del pasado... en lugar de procurar un nuevo concepto de seguridad, que incluiría la puesta marcha de una generosa ayuda al desarrollo (Objetivos de Desarrollo Sostenible) y los Acuerdos alcanzados en París en diciembre de 2015 sobre Cambio Climático, con el apremio necesario porque se trata de procesos potencialmente irreversibles... en lugar de situar a Europa en la vanguardia de la solidaridad y la anticipación... sólo se les ha ocurrido -“Si quieres la paz prepara la guerra”- adquirir más armas y construir más muros.

Como se indica en el principio de la Carta de la Tierra (2) “Estamos en un momento crítico de la historia, en el cual la humanidad debe elegir su futuro...”. Y termina de este modo: “Como nunca antes en la historia, el destino común nos insta a buscar un nuevo comienzo”.

Vivimos en la era digital. La libertad de expresión permite la participación progresiva de todos los ciudadanos en la toma de decisiones, de tal modo que se fortalecerán los sistemas democráticos y los cambios de hondo calado se harán factibles porque coinciden tres hechos favorables: 1) el conocimiento de lo que acontece en el mundo, incrementándose los sentimientos de solidaridad (material e intelectual y moral, como se establece en el preámbulo de la Constitución de la UNESCO); 2) mayor número de mujeres en la toma de decisiones, actuando ya en virtud de las facultades que le son inherentes y 3) la posibilidad de participación no presencial, gracias a la moderna tecnología de la comunicación.

La ética del tiempo nos apremia, debe hacerlo a todos los ciudadanos del mundo y, en particular, a los gobernantes, para poner en práctica los Acuerdos de París sobre Cambio Climático, para evitar el deterioro irreversible de la habitabilidad de la Tierra, y de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, para evitar -¿hay algo más irreversible que la muerte?- que sigan muriendo de inanición y desamparo miles de seres humanos todos los días.

#### FRENTE A DESAFÍOS GLOBALES, RESPUESTAS GLOBALES

El día 6 de febrero del año 2017 hice público un “*Llamamiento muy urgente*” (3), que llevaba por título “Frente a graves amenazas globales, ahora sí, ciudadanos del mundo, ¡uníos!”. Es inaplazable, escribía, advertir a escala mundial la irresponsabilidad inadmisibles en la que caeríamos si no reaccionamos con firmeza para reconducir las actuales tendencias.

Como ha sucedido en otros recientes manifiestos y llamamientos (Declaración de los Premios Nobel de la Paz, Barcelona diciembre 2015 (4); Campaña de “Desarme para el Desarrollo”, iniciativa del International Peace

Bureau, Berlín, septiembre-octubre de 2016) el inmenso poder mediático acalló cualquier posible eco y siguió propiciando innumerables espectadores sumisos y ofuscados.

Frente a una amenaza global, una respuesta global a quien pone en riesgo el cumplimiento de nuestro deber supremo: el cuidado a las generaciones venideras. Traicionarlas constituiría un terrible error histórico.

No caben disculpas. Debemos superar el vendaval del presente para, con serenidad y firmeza afrontar el futuro, provocando una reunión extraordinaria y permanente de las Naciones Unidas, porque, vuelvo a repetir, podrían recorrerse caminos sin regreso.

La Resolución aprobada por la Asamblea General del 25 de septiembre de 2015, titulada “*Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible*” (5) insiste en que “la presente Agenda es un plan de acción en favor de las personas, el planeta y la prosperidad... Este Plan será implementado por todos los países y partes interesadas mediante una alianza de colaboración. Estamos resueltos a liberar a la humanidad de la tiranía de la pobreza y las privaciones y a sanar y proteger nuestro planeta... Estamos decididos a tomar las medidas audaces y transformadoras que se necesitan urgentemente para reconducir al mundo por el sendero de la sostenibilidad y la resiliencia”. Y sigue: “Estamos resueltos a poner fin a la pobreza y al hambre en todo el mundo de aquí a 2030, a combatir la desigualdad dentro de los países y entre ellos, a construir sociedades pacíficas, justas e inclusivas, a proteger los derechos humanos y a promover la igualdad entre los géneros y el empoderamiento de las mujeres y las niñas, y a garantizar una protección duradera del planeta y sus recursos naturales”.

#### NUEVO CONCEPTO DE SEGURIDAD. MULTILATERALISMO DEMOCRÁTICO

Los grandes poderes actuales siguen pensando que la fuerza militar es la única expresión y referencia de “seguridad”. Grave error, costosísimo error que se ocupa exclusivamente de los aspectos bélicos y deja totalmente desasistidos otros múltiples aspectos de la seguridad “humana” que es, en cualquier caso, la que realmente interesa.

Observamos los arsenales colmados de cohetes, bombas, submarinos, aviones y barcos de guerra, y volvemos la vista hacia los miles de seres humanos que mueren de hambre cada día o hacia los que viven en condiciones de extrema pobreza sin acceso a los servicios de salud adecuados y contemplamos consternados el deterioro progresivo de las condiciones de habitabilidad de la Tierra, conscientes de que debemos actuar sin dilación.

Cuando nos apercebimos de la dramática diferencia entre los medios dedicados a potenciales enfrentamientos y los disponibles para hacer frente a recurrentes catástrofes naturales (incendios, inundaciones, terremotos, tsunamis...) constatamos, con espanto, que el concepto de “seguridad” que siguen promoviendo los grandes productores de armamento es no sólo anacrónico sino altamente perjudicial para la humanidad

y se precisa, sin demora, la adopción de un nuevo concepto de seguridad, bajo la vigilancia atenta y la implicación directa de las Naciones Unidas.

Ninguna nación está exenta de responsabilidad: es inadmisibles que se “transfieran” al “mercado” deberes morales y responsabilidades que corresponden a los gobernantes democráticos. Disponer de unos códigos de conducta mundiales en el marco jurídico-ético de unas Naciones Unidas debidamente reformadas es, por cuanto antecede, una imperiosa exigencia. En momentos de gran aceleración histórica, son más necesarios que nunca los asideros morales. Estamos –como en 1945- al inicio de una nueva era.

Ahora, al contemplar la Tierra en su conjunto, nos damos cuenta de la grave irresponsabilidad que supuso transferir al mercado los deberes políticos que, guiados por ideales y principios éticos, podrían conducir a la gobernanza democrática.

Por todo cuanto antecede, hace unos años procedimos a la redacción de una *Declaración Universal de la Democracia* (6) en la que se abordan las principales dimensiones, empezando por la ética, del concepto “democracia”. A la democracia social y política se añade la democracia económica, cultural e internacional. En el undécimo artículo se indica que “Todos los aspectos y dimensiones de la democracia económica estarán subordinados a la justicia social”. Que nadie se engañe: éstos son los principios de la democracia que “deben guiar”, según establece el preámbulo de la Constitución de la UNESCO, a la humanidad. La justicia, la libertad, la igualdad y la solidaridad, “intelectual y moral”. Una Declaración de esta naturaleza, con todas las mejoras que pudieran establecerse, es la que podría enderezar los torcidos rumbos actuales de la humanidad.

#### INFLEXIÓN HISTÓRICA DE LA FUERZA A LA PALABRA. LAS COMUNIDADES ACADÉMICA, CIENTÍFICA Y ARTÍSTICA AL FRENTE DE LA MOVILIZACIÓN POPULAR

Desde el origen de los tiempos, la fuerza. Desde el origen de los tiempos, “Si vis pacem, para *bellum*”. Ahora, por primera vez en la historia, convertidos los seres humanos en ciudadanos del mundo, capaces de expresarse, de saber lo que acontece en todas partes, con la mujer incorporada, con sus facultades inherentes, a la toma de decisiones, ya es posible, por primera vez en la historia, transitar desde una cultura de imposición, dominio, violencia y guerra a una cultura de encuentro, conversación, conciliación, alianza y paz. El día 13 de septiembre de 1999, la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptaba una *Declaración y Programa de Acción sobre una Cultura de Paz* (7). Se refiere a una serie de medidas para promover una cultura de paz por medio de la educación; para promover un desarrollo social y sostenible; para promover el respeto a todos los derechos humanos; para garantizar la igualdad entre mujeres y hombres; para promover la participación democrática; para promover la comprensión, la tolerancia y la solidaridad; para apoyar la comunicación participativa y la libre circulación de información y conocimientos; para promover la paz y la seguridad internacionales...

“Nos queda la palabra”, decía Blas de Otero. Sí, ahora es con la palabra, y no con la fuerza, como debemos intentar resolver la mayor parte de los conflictos. El 16 de diciembre de 2016, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobaba una Resolución que, reflejando el progreso alcanzado durante los últimos veinte años considera conveniente, con un apoyo mayoritario, fomentar la transición de una cultura de fuerza a una cultura de paz. Como decía Pablo Neruda: “Hoy es hoy con el peso de todo el tiempo ido”... No permitamos que ese “peso” se convierta en un lastre porque no hemos hecho lo suficiente... Es tiempo de acción.

La educación superior es fundamental para asegurar a los seres humanos la libertad y la responsabilidad en su conducta cotidiana, como catalizador principal, cumpliendo con su responsabilidad social, para que sean, en breve plazo, “los pueblos” los que tomen en sus manos las riendas del destino, para que actúen en virtud de sus propias reflexiones y nunca más al dictado de nadie, para que se favorezca el rigor científico, porque es necesario el conocimiento profundo de la realidad. Si la realidad se conoce sólo epidérmicamente, nunca podrán realizarse transformaciones profundas.

Tenemos que tener especialmente en cuenta a las generaciones venideras: nuestro legado no puede condenarles a una calidad de vida en la que no puedan ejercer plenamente las facultades distintivas de la especie humana. En el mes de noviembre del año 1997, la Conferencia General de la UNESCO adoptó la *Declaración sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras*.

Son los “pueblos” los que deben tomar en sus manos la brújula del destino común. En medio del panorama tan sombrío, hay motivos para ver el futuro con esperanza. Las manifestaciones del pasado 8 de marzo con motivo del Día Internacional de la Mujer constituyen un punto de inflexión. Estamos ante el progresivo empoderamiento de la mujer para que, pieza esencial de los cambios radicales que son inaplazables, contribuya con las facultades que le son inherentes a la convivencia pacífica, a la inflexión histórica de la fuerza a la palabra.

El por-venir está por-hacer. “Tot está per fer i tot es possible”, escribió Miquel Martí i Pol. Pero añadió: “¿Qui sino tots?”, ¿quién si no todos?

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mayor, F. “Mañana siempre es tarde”. Madrid: Espasa Calpe, 1987; Barcelona: Círculo de Lectores, 1988. Blog del 05/03/17 “Mañana puede ser tarde”: <http://federicomayor.blogspot.com.es/search/label/Ma%C3%B1ana%20puede%20ser%20tarde-Blog> 20/07/18 “Mañana siempre es tarde”: <http://federicomayor.blogspot.com/2018/07/manana-siempre-es-tarde.html>
2. “La Carta de la Tierra” (2000) <http://cartadelatierra.org/descubre/la-carta-de-la-tierra/>
3. Fundación Cultura de Paz. Llamamiento muy urgente, 6 de febrero de 2017. <https://llamamientourgenteblog.wordpress.com>

4. Fundación Cultura de Paz. Emergencia social y ecológica. Declaración conjunta de 22 de octubre de 2015. <https://declaracionconjunta.wordpress.com/>
5. Naciones Unidas. Asamblea General. Transformar nuestro mundo. La Agenda 2030 para el desarrollo sostenible: Resolución aprobada por la Asamblea General el 25 de septiembre de 2015. [http://unctad.org/meetings/es/SessionalDocuments/ares70d1\\_es.pdf](http://unctad.org/meetings/es/SessionalDocuments/ares70d1_es.pdf)
6. Mayor, F. La democracia es la solución. 16 de febrero de 2015. <https://declaraciondemocracia.wordpress.com/>
7. Naciones Unidas. Asamblea General. Declaración y Programa de Acción sobre una Cultura de Paz: Resolución 53/243. 6/10/1999. [http://www.fund-culturadepaz.org/spa/DOCUMENTOS/DECLARACIONES,%20RESOLUCIONES/Declaracion\\_CulturadPaz.pdf](http://www.fund-culturadepaz.org/spa/DOCUMENTOS/DECLARACIONES,%20RESOLUCIONES/Declaracion_CulturadPaz.pdf)

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

Si desea citar nuestro artículo:

Mayor-Zaragoza F.

Ética del tiempo.

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):146–150.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev06>

---

## REVISIÓN

# IMAGEN Y RADIÓMICA CON RM ABDOMINAL EN EL SÍNDROME METABÓLICO

## ABDOMINAL MR IMAGING AND RADIOMICS IN THE METABOLIC SYNDROME

*Luis Martí-Bonmatí*

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

Director del Área Clínica de Imagen Médica y Grupo de Investigación Biomédica en Imagen La Fe, Valencia

**Palabras clave:**Síndrome Metabólico;  
Esteatosis;  
Esteatohepatitis;  
Sobrecarga de hierro;  
Fibrosis;  
Biomarcadores de Imagen;  
Biopsia Virtual.**Keywords:**Metabolic syndrome;  
Steatosis;  
Steatohepatitis;  
Iron overload;  
Fibrosis;  
Image Biomarkers;  
Virtual Biopsy.**Resumen**

El aumento de la obesidad y el envejecimiento de la población son unos claros desafíos para los sistemas sanitarios en los países desarrollados. La acumulación de depósitos de grasa macroscópica y la infiltración grasa microscópica en diversos órganos, como el hígado, el páncreas y los músculos, se posicionan como biomarcadores del daño tisular en pacientes con síndrome metabólico y diabetes. La evaluación precisa del volumen, la distribución y la calidad de la grasa en los diversos compartimentos y en órganos tiene una importancia creciente para diagnosticar y tratar estas enfermedades de forma correcta. Para ello, la Ecografía y la Resonancia Magnética (RM) se han constituido como técnicas excelentes en la práctica clínica. Actualmente, se reconoce que la evaluación más precisa y exacta se alcanza con la RM y sus biomarcadores de imagen. Esta técnica permite segmentar los depósitos macroscópicos y evaluar órganos, cuantificando su volumen y grado de infiltración microscópica, además de evaluar otros aspectos tan importantes como la inflamación, el hierro y la fibrosis. La RM tiene el potencial de constituirse como una Biopsia Virtual y generar la información necesaria para un manejo preciso y personalizado de los pacientes con síndrome metabólico y sus complicaciones.

**Abstract**

The increase in obesity and the aging of the population are clear challenges for the health care systems in developed countries. The accumulation of fat deposits and fatty infiltration in various tissues and organs, such as the liver, pancreas and muscles, are being positioned as imaging biomarkers of tissue damage in patients with metabolic syndrome and diabetes. Accurate evaluation of the volume, distribution and quality of fat in the various compartments and organs is of increasing importance in correctly diagnosing and treating these diseases. To do this, Ultrasound and magnetic resonance (MR) images have been established as excellent techniques in clinical practice. Currently, it is recognized that the most accurate evaluation is achieved with MR imaging and its derived image biomarkers. MR technique allows the segmentation of fat deposits and the evaluation of organs, quantifying their volume and degree of infiltration, as well as evaluating other important pathological tissue aspects such as inflammation, iron and fibrosis. MR imaging has the potential to become a Virtual Biopsy and generate the necessary information for a precise and personalized management of patients with metabolic syndrome and its complications.

**INTRODUCCIÓN**

El Síndrome Metabólico representa un conjunto de factores bioquímicos, fisiológicos y clínicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática o una diabetes tipo 2, y de fallecer por sus complicaciones. Entre estos factores de riesgo están la obesidad central con un exceso de grasa intraabdominal, la resistencia a la insulina con un aumento de la glucosa en sangre, la dislipemia aterogénica con aumento de triglicéridos y reducción de HDL, y la hipertensión arterial.

Todos estos cambios se asocian a una infiltración de grasa ectópica que induce estrés celular y genera en el órgano afecto inflamación y, finalmente, fibrosis e incluso carcinogénesis.

La obesidad asociada a este síndrome presenta numerosas complicaciones cuya frecuencia e intensidad se relacionan con el compartimento graso donde predomina el acúmulo. Tanto la Tomografía Computarizada (TC) como la Resonancia Magnética (RM) generan imágenes abdominales que permiten medir la cantidad de grasa en los compartimentos intraabdominal y subcutáneo. Mediante herramientas de segmentación por crecimiento de regiones se obtiene el área o el volumen ocupado por la grasa en cada compartimento para posteriormente establecerse una relación entre la proporción de grasa existente en ambos. De esta forma se establece fácilmente la ratio entre ambos. Con esta relación se ha demostrado que existe una relación significativa entre una mayor proporción de grasa intraabdominal, un perfil lipídico más aterogénico y un riesgo más elevado de padecer enfermedades cardiovasculares (1). Es por ello que

**Autor para la correspondencia**

Luis Martí Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

esta medida, de fácil implementación, debería establecerse en la práctica clínica como una métrica de riesgo en estos pacientes con Síndrome Metabólico.

Los pacientes con Síndrome Metabólico presentan con frecuencia también infiltrados grasos ectópicos en diferentes parénquimas, principalmente el hígado, el páncreas y los músculos. Estos depósitos promueven la inflamación tisular y el desarrollo consiguiente de fibrosis en estos pacientes. En el caso del hígado, que es el parénquima más estudiado a este respecto en esta población, se ha demostrado que existe una clara relación entre la esteatosis (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), la esteatohepatitis (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) y el desarrollo de la fibrosis hepática.

La prevalencia de estos cambios, muy relacionados con el Síndrome Metabólico, está en claro aumento en todo el mundo. Durante muchos años, estas entidades presentan un carácter subclínico, reconociéndose que entre el 10-20% de la población general tiene alguna forma de enfermedad hepática difusa, sin ser la mayoría de estos sujetos conscientes de su situación (2).

Con respecto a la afectación pancreática en estos pacientes, la esteatosis del páncreas (*non-alcoholic fatty pancreatic disease*, NAFPD) también se ha relacionado con la obesidad y con importantes consecuencias clínicas sobre el metabolismo de la glucosa. Con frecuencia, esta afectación pancreática también es subclínica y pasa desapercibida durante muchos años para los pacientes con Síndrome Metabólico. Sin embargo, el páncreas graso aumenta la incidencia de intolerancia a la glucosa, la prediabetes y la diabetes tipo 2. Además, estos depósitos inducen al desarrollo de inflamación local y puede generar cambios relacionados con pancreatitis (*non-alcoholic steatopancreatitis*, NASP).

Dado que tanto el hígado como el páncreas se afectan en este síndrome, no debe extrañar que exista una relación entre ambos órganos con respecto a la presencia de grasa ectópica. Así, los pacientes con esteatosis hepática tienen también una mayor cantidad de grasa ectópica pancreática. Cuando coexiste la esteatosis pancreática con la infiltración grasa hepática, el efecto en el metabolismo de la glucosa es mayor (3,4).

#### DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO Y PATRONES DE REFERENCIA

En los pacientes con Síndrome Metabólico debe evaluarse el grado de afectación del parénquima hepático dada su importancia para prevenir el desarrollo de hepatopatía crónica y cirrosis hepática.

En la valoración diagnóstica de la afectación parenquimatosa hepática se ha empleado tradicionalmente la biopsia hepática como el patrón de referencia, obtenida esta por punción percutánea del lóbulo hepático derecho. Los cambios más importantes que se observan en la anatomía patológica son la infiltración grasa, la inflamación y la fibrosis. En estos pacientes se ha demostrado también un aumento del depósito

de hierro como cofactor de daños tisular y riesgo de progresión del daño parenquimatoso, por lo que también debe evaluarse este factor. En el estudio microscópico de la muestra adquirida, están muy bien establecidos los criterios que deben emplearse para detectar y gradar la presencia y extensión de la afectación por depósito de grasa, de hierro, la inflamación y la fibrosis que puedan desarrollarse.

En general, estos cambios se evalúan e informan como grados ordenados de mayor a menor gravedad. Para la esteatosis se emplea como criterio de gradación el porcentaje de hepatocitos que presentan grasa intracitoplasmática (0, menor del 5%; 1, entre 5-33%; 2, entre el 33-66%; y 3 cuando sea mayor del 66%). Para el hierro se evalúan las preparaciones con la tinción de Perls y se gradan en función de los aumentos con los que se observan los acúmulos (0, cuando no se observen acúmulos; 1, cuando se vean con x400 aumentos; 2, cuando se observen con x100 aumentos; 3, cuando los acúmulos se observen con x25 aumentos; y 4 si los acúmulos son evidentes ya desde x10 aumentos). La inflamación y la fibrosis suele gradarse con la escala METAVIR (5). Este sistema gradar diversos cambios hepatocelulares, inflamatorios, biliares, fibrosis y de arquitectura para gradar la inflamación (0-3) y la fibrosis (0-4).

La biopsia como patrón de referencia ha sido la piedra angular de las correlaciones clínicas, la valoración terapéutica y la orientación pronóstica. Sin embargo, esta prueba no está exenta de limitaciones que pueden inducir a errores de relevancia clínica, muy especialmente en esta población (6). Entre sus restricciones más relevantes debemos mencionar el pequeño tamaño de la muestra obtenida por la punción percutánea, aproximadamente de 1/50.000 partes del hígado; la posibilidad de obtener una muestra no representativa dada la frecuente distribución heterogénea de la afectación hepática, que explica hasta un 40% de la variabilidad en los resultados generados para un mismo paciente; la subjetividad en la lectura patológica, que se reconoce como el factor responsable de hasta un 30% de la variabilidad detectada tanto entre observadores como para un mismo observador en momentos distintos; y existente aunque baja morbilidad, cercana al 1%.

Por otro lado, las mayores limitaciones de la biopsia percutánea en la práctica clínica, y muy especialmente en los pacientes con Síndrome Metabólico, son de índole ética, dado el claro inconveniente de tener que repetir la biopsia en los exámenes de seguimiento, y la limitación de su empleo en estudios de investigación y para los estadios iniciales y precoces de la enfermedad. Además, la biopsia no debe emplearse en la valoración del grado de afectación del páncreas en estas situaciones benignas, dado el riesgo de presentar morbilidades.

Como hemos mencionado previamente, los descriptores patológicos empleados actualmente son categorías y grados ordinales, basados en apreciaciones subjetivas durante la observación microscópica. Es por ello que se reconoce ampliamente la conveniencia de disponer de valoraciones cuantitativas precisas para el análisis de la esteatosis, esteatohepatitis,

sobrecarga férrica y la fibrosis. Estos análisis basados en la evaluación digital computarizada de las muestras obtenidas en la biopsia se conocen como patología digital y expresan con fiabilidad y reproducibilidad la cantidad y proporción de estos cambios en el parénquima evaluado.

Todas estas limitaciones han favorecido y hecho necesario el desarrollo de otras soluciones incruentas que generen una información similar e incluso solventen las limitaciones de la biopsia estándar, tales como la Biopsia Virtual Hepática. Esta aproximación radiológica puede entenderse como un procedimiento de análisis computacional de las imágenes médicas adquiridas. Esta solución permite extraer y analizar *in vivo* diversas características relacionadas con la estructura, composición, heterogeneidad y función del tejido observado, con la finalidad de caracterizar de forma incruenta y precisa una lesión, órgano o sistema en un organismo. En el síndrome metabólico, esta Biopsia Virtual permite conocer la presencia y magnitud de la infiltración grasa, el depósito de hierro, la actividad inflamatoria y la extensión de la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas, controlando las técnicas de adquisición, el procesado de la señal y la consideración de las variables de confusión para asegurar la fiabilidad y precisión de estos biomarcadores de imagen.

Entre las ventajas de la Biopsia Virtual está la capacidad de evaluar otros órganos no accesibles, como es el caso del páncreas. También permite generar una información cuantitativa resuelta en el espacio, mediante la obtención de imágenes paramétricas, y en el tiempo, permitiendo los estudios de seguimiento ya que no se destruye la muestra evaluada. La Biopsia Virtual es además muy tolerada por los pacientes.

## DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Las principales técnicas de imagen para el estudio del hígado y el páncreas son la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). describiremos a continuación la contribución relativa de estas técnicas en la evaluación de los cambios patológicos mencionados.

La ecografía es una técnica de imagen muy extendida en la práctica clínica que suele emplearse como la primera aproximación diagnóstica para muchas enfermedades abdominales. La ecografía permite evaluar inicialmente la esteatosis hepática ya que esta técnica de imagen es sensible al depósito graso en sus grados intermedios y avanzados. El hígado se observa en la infiltración parenquimatosa grasa como un parénquima hiperecogénico que presenta un aumento difuso de la atenuación posterior del ultrasonido (Figura 1a). La distribución de esta hiperecogenicidad puede variar en intensidad de unos segmentos a otros, e incluso puede predominar con una forma geográfica de bordes bien definidos. En estas áreas hiperecogénicas se observan los vasos intrahepáticos que discurren por su interior con normalidad, sin presentar desplazamientos ni compresiones.

Se han desarrollado medidas objetivas, como ratios de ecogenicidad, que permiten establecer el grado de infiltración y mejorar tanto la comunicación con otros facultativos como la evaluación de los seguimientos en estos pacientes. El índice de atenuación se obtiene como el ratio de brillo del parénquima próximo frente al distante al transductor ecográfico. El índice hepatorenal se establece como el ratio entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la de la cortical del parénquima renal, siendo un índice mayor de 1,2 representativo de la existencia de una esteatosis significativa.

Aunque la ecografía es una técnica eficiente en el despistaje y diagnóstico inicial de la esteatosis, se considera sin embargo que carece de la precisión necesaria para los controles evolutivos y las tomas de decisiones terapéuticas.

Otra técnica radiológica también muy extendida para el estudio del abdomen superior es la TC. Las imágenes de TC se reconstruyen teniendo en cuenta la atenuación para cada elemento de volumen (vóxel-a-vóxel) de los tejidos a la radiación ionizante recibida.

En la esteatosis, la baja atenuación del parénquima hepático es muy específica, aunque desafortunadamente poco sensible a los depósitos iniciales y a las pequeñas variaciones en el grado de infiltración grasa. En general, se considera que una hipoatenuación del parénquima hepático con una señal similar o incluso inferior a la de los vasos intrahepáticos o a la del parénquima esplénico es muy característica de la esteatosis (Figura 1b). Para objetivarla y poder gradarla se ha definido que una ratio de atenuación del hígado frente al bazo inferior a 0,9 es un excelente umbral para la detección fiable de la esteatosis hepática relevante.

La RM se considera como una excelente técnica de imagen para el estudio del parénquima hepático dada su alta sensibilidad y especificidad para detectar las alteraciones parenquimatosas en el hígado (Figuras 1-3) (7).

En la esteatosis, aunque la RM sea insensible cuando se emplean las secuencias convencionales potenciadas en T1, T2 y STIR (Figura 1e), las imágenes obtenidas con técnicas Eco de Gradiente (EG) en Fase Opuesta (FO) son muy sensibles y permiten cuantificar este depósito lipídico intracelular mediante el fenómeno conocido como el Desplazamiento Químico de la frecuencia de precesión (Figura 2). En RM, los protones del agua y de la grasa tienen una frecuencia de precesión angular cuando están orientados en la dirección del campo magnético principal (B1) que es diferente según el apantallamiento magnético inducido por la nube electrónica molecular del agua y la grasa. Esta diferencia en el campo percibido hace que, en función de la ley de Larmor, la frecuencia de los protones esté en Fase 0 o en Fase Opuesta en función de los tiempos de eco (TE) empleados en la secuencia para generar las imágenes. Este tiempo de eco permite reconstruir las imágenes cuando las dos poblaciones de protones entran y salen de fase, de forma periódica y gobernada en función de la intensidad del campo magnético principal por los múltiplos del primer tiempo de eco. En las imágenes En Fase la señal del agua y la grasa se suma, siendo el hígado brillante, mientras que en Fase Opuesta se resta, con lo que perderá señal en parénquima en función de la proporción de infiltración grasa que presente (Figura 3).

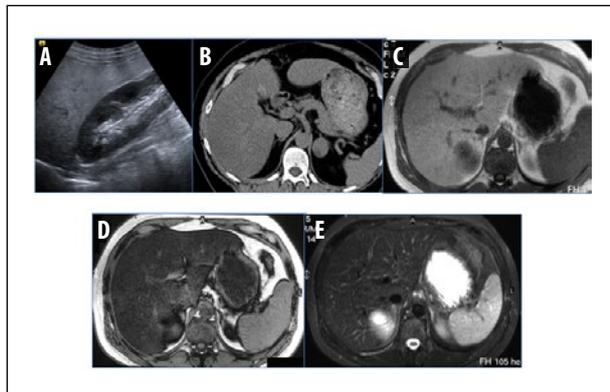


Figura 1. Esteatosis. La ecografía (a) demuestra un hígado homogéneamente hiperecogénico con una cortical renal mucho más hipoeoica. La TC (b) evidencia el parénquima hepático menos atenuado que los vasos intrahepáticos y que el bazo. Imagen de RM potenciada en T1 En Fase (c) que evidencia una señal hepática normal. La imagen potenciada en T1 en Fase Opuesta (d) demuestra una caída de la señal del parénquima hepática por la esteatosis difusa. La imagen STIR (e) no evidencia ninguna alteración en la señal hepática, que es muy similar a la de la grasa del tejido celular subcutáneo.

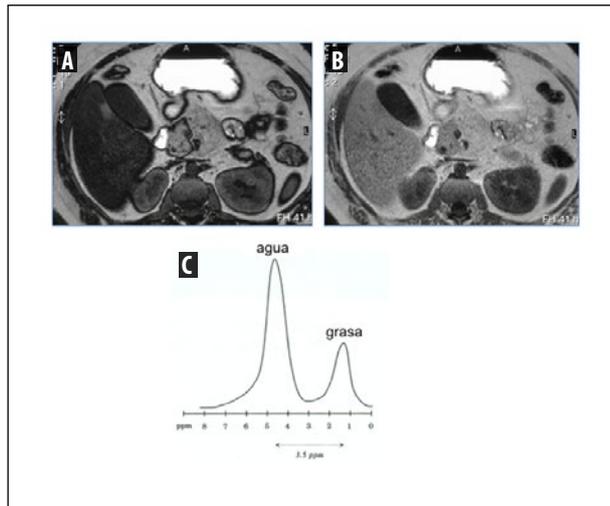


Figura 2. Esteatosis difusa con una pequeña zona respectada próxima al lecho vesicular. La señal del parénquima hepático es mucho menor en la imagen potenciada en T1 en Fase Opuesta (a) que En Fase (b). El desplazamiento de las frecuencias de precesión en ppm (c) evidencia la diferencia entre el agua y la grasa por el Desplazamiento Químico.

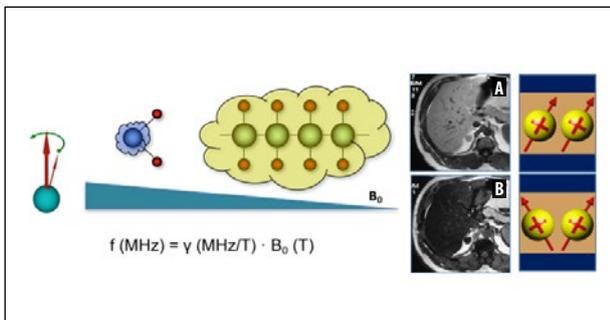


Figura 3. La nube electrónica justifica el apantallamiento magnético y el campo magnético diferente de los protones en el agua y la grasa. Las imágenes En Fase y Fase Opuesta (a y b, respectivamente) evidencian una esteatosis hepática difusa y un pequeño adenoma adrenal derecho.

Con respecto a la sobrecarga de hierro parenquimato- sa que se puede presentar en esta entidad, la ecografía es insensible a este depósito hepático. Sin embargo, en las imágenes de TC se observa el parénquima hepático como un aumento bastante específico de su atenuación (>75 UH), aunque estos cambios no son patognomónicos ni sensibles a los depósitos iniciales ni a sus pequeñas variaciones. Por otro lado, la RM es la técnica más sensible y eficiente para este diagnóstico, ya que el depósito de hierro induce una pérdida proporcional de la señal del hígado en las imágenes potenciadas en T2 (obtenidas con técnicas Turbo-Spin-Eco) y, de forma mucho más significativa, en las imágenes potenciadas en T2\* (obtenidas con secuencias Eco de Gradiente) (Figura 4).

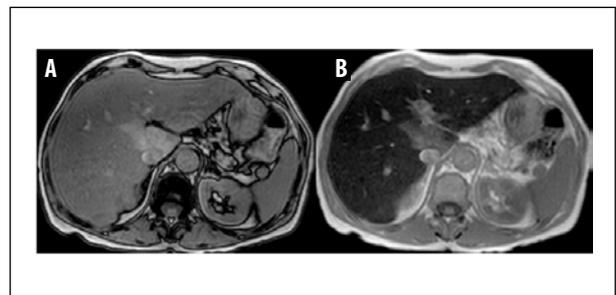


Figura 4. Sobrecarga de hierro en el parénquima hepático. Se observa la pérdida de la señal en las imágenes Eco de Gradiente con el aumento del tiempo de eco. La imagen en Fase Opuesta (a) se adquiere con un tiempo de eco menor que la imagen En Fase (b) donde la señal decae por el acortamiento del T2\*.

Para la inflamación, tanto la ecografía como la TC y la RM con secuencias convencionales potenciadas en T1, T2 y T2\* son generalmente insensibles a los cambios necro-inflamatorios. Sin embargo, estos cambios inducen modificaciones de la señal del parénquima hepático y pancreático en las imágenes obtenidas con la secuencia STIR, con anulación de la señal grasa macroscópica, y en las imágenes potenciadas en Difusión.

En las imágenes STIR, la señal de hígado debe ser similar a la de la grasa subcutánea mediante la selección del tiempo de inversión (TI) adecuado (aproximadamente 150 ms para equipos de 1.5 Teslas y 180 ms para equipos de 3.0 Teslas) (Figura 5a). En esta secuencia, el ratio de señal relativo entre el hígado y la grasa del tejido celular subcutáneo (H/G) se ha relacionado con el contenido de agua y, de forma subrogada, con la existencia y gravedad de los cambios relacionados con la inflamación y la necrosis (8). La actividad necroinflamatoria del hígado aumenta proporcionalmente la señal del parénquima en esta secuencia (Figura 5b y 6a).

En las imágenes potenciadas en Difusión obtenidas con un valor b alto, aproximadamente entre 600 y 1000 s/mm<sup>2</sup>, la difusión molecular del agua está restringida y la señal del hígado aumentada, siendo el parénquima más hipointenso que la grasa del tejido celular subcutáneo en las imágenes con inversión de la señal (Figura 6b). Esta restricción se ha relacionado con la actividad necroinflamatoria.

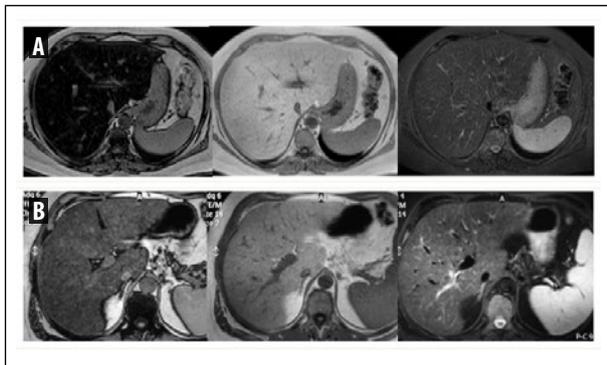


Figura 5. Esteatosis simple y Esteatohepatitis. En la esteatosis (a) la señal del hígado en la imagen en Fase Opuesta es mucho menor que En Fase, pero la señal en STIR es similar a la de la grasa del tejido celular subcutáneo. En la Esteatohepatitis (b) la señal también es inferior en Fase Opuesta, pero en la imagen STIR la hiperintensidad se relaciona con la actividad necroinflamatoria.

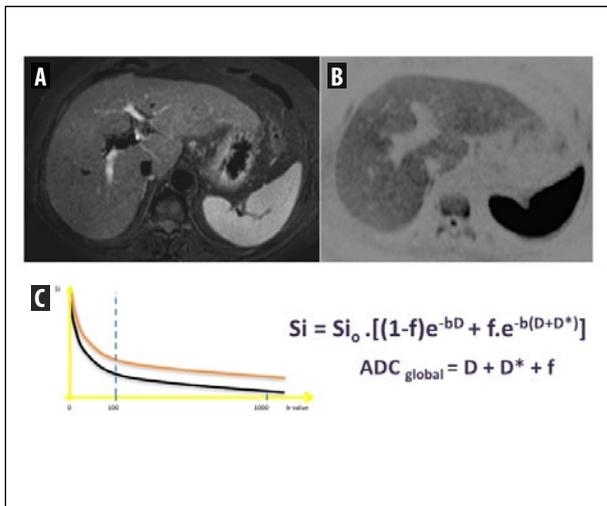


Figura 6. Cambios inflamatorios en el síndrome metabólico. La señal del parénquima en la imagen STIR (a) es superior a la de la grasa del tejido graso subcutáneo y está restringida en la imagen potenciada en Difusión con inversión de la señal (b). Se muestra la gráfica de pérdida de la señal en Difusión al aumentar el valor b (c) con las formulaciones empleadas para calcular los componentes D, D\*, f y ADV.

Desafortunadamente, existen otras alteraciones que modifican la señal en estas imágenes STIR y Difusión, limitando discretamente su fiabilidad diagnóstica. En concreto, el hierro disminuye la señal del parénquima hepático en las imágenes STIR y en las potenciadas en Difusión, por lo que debe considerarse como un factor de confusión para la evaluación fiable de la inflamación hepática.

Para la evaluación de la fibrosis hepática se han utilizado los cambios morfológicos del parénquima, tales como el contorno nodular de la superficie hepática y la atrofia e hipertrofia de segmentos hepáticos específicos, tales como la pérdida de volumen del área interlobar el lóbulo caudado (Figura 7a). Estos cambios se observan tanto con la ecografía, la TC y la RM convencional, pero se consideran tardíos en el desarrollo de la fibrosis y característicos de la cirrosis hepática.

Por otro lado, los septos fibrosos presentes en los grados intermedios y avanzados se observan en las imágenes de RM como líneas confluentes de morfología reticular que son hiperintensas tanto en las imágenes potenciadas en T2 como en las potenciadas en T1 con supresión grasa adquiridas tras la administración de un medio de contraste paramagnético (Figura 7b). Los nódulos de regeneración que se encuentran limitados por estos septos de fibrosis son prácticamente siempre homogéneos e hipointensos en todas las secuencias. Estos cambios estructurales son también tardíos en el curso de la enfermedad, presentándose en estadios F3-F4, y poco específicos para evaluar los cambios temporales durante el seguimiento de estos pacientes.

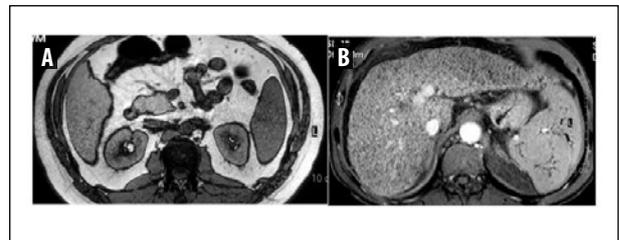


Figura 7. Cambios morfológicos asociados a la fibrosis con nodularidad del contorno hepático (a) y un patrón reticular por el acúmulo de contraste en la imagen potenciada en T1 (b).

#### CUANTIFICACIÓN CON RM DE LA GRASA Y EL HIERRO

Las limitaciones del análisis subjetivo cualitativo de la imagen médica han dinamizado el desarrollo de la radiología cuantitativa y la Biopsia Virtual como aproximación a una radiología de precisión. En los siguientes párrafos desarrollaré los aspectos más importantes de la cuantificación radiómica aplicada al estudio de los cambios parenquimatosos hepáticos y pancreáticos en los pacientes con Síndrome Metabólico.

La Fracción Grasa (FG) parenquimatosa puede estimarse aprovechando el fenómeno del Desplazamiento Químico previamente descrito. Las imágenes Eco de Gradiente obtenidas en Fase Opuesta y En Fase al modificar el tiempo de eco (TE) se relacionan con la esteatosis mediante el ratio de pérdida de señal en Fase Opuesta ( $S_{i_o}$ ) frente a en fase ( $S_{i_{ef}}$ ) normalizada a la señal del bazo (fórmula 1). Dado que en RM la señal es relativa y debe normalizarse, esta normalización permite las comparaciones entre diferentes individuos y los seguimientos por imagen para un mismo sujeto dado.

$$FG = \frac{(S_{i_{en}} - S_{i_{fo}})}{2 \cdot S_{i_{ef}}}$$

$$S_i = \frac{S_{i_{hígado}}}{S_{i_{bazo}}}$$

FÓRMULA 1

Este índice FG permite de forma sencilla estimar la proporción grasa para cada vóxel (elemento de volumen de la imagen generada) y, por lo tanto, su proporción bien en una región de interés (ROI) o bien como distribución en todo el parénquima hepático a través de las imágenes paramétricas.

Esta misma ratio FG puede emplearse para estimar la fracción grasa del páncreas. En un estudio realizado en nuestro centro sobre 253 pacientes empleando la RM potenciada en T1 con Desplazamiento Químico, se estimó el porcentaje de infiltración grasa del páncreas y del hígado, correlacionándose la afectación pancreática con la edad, IMC, glucosa basal, colesterol total y triglicéridos. Nuestro grupo ha observado que los pacientes con NASH tienen una mayor proporción de grasa pancreática y una mayor resistencia a la insulina (estimada como un HOMA-IR superior a 2,5). Los valores de la proporción grasa pancreática fueron significativamente diferentes para los diferentes grados histológicos de esteatosis hepática ( $p < 0,05$ ), con una correlación significativa entre las mediciones de la fracción grasa en el páncreas y en el hígado ( $p = 0,632, 0,507$   $p < 0,01$ ) (9).

Sin embargo, cuando un mismo paciente se presenta con esteatosis y aumento del contenido de hierro, las mediciones están sesgadas y se obtienen unos valores erróneos para la fracción grasa, tanto en el hígado como en el páncreas. Para corregir este sesgo y generar unas estimaciones más precisas debe evaluarse la posible presencia concomitante de hierro en estos parénquimas.

El hierro puede estimarse por su efecto sobre las imágenes de RM potenciadas en T2\* y mediante la valoración del tiempo de relajación R2\* con un ajuste monoexponencial de la caída de la señal. La señal en las imágenes obtenidas con secuencias Eco de Gradiente potenciadas en T2\* está influida por la heterogeneidad local inducidas por el fenómeno del ferromagnetismo en el interior del vóxel. La secuencia Eco de Gradiente Multieco T2\* permite estimar la relajatividad R2\* del agua ( $1/T2^*$ ) y de esta forma calcular la cantidad de hierro presente en la muestra (Figura 8).

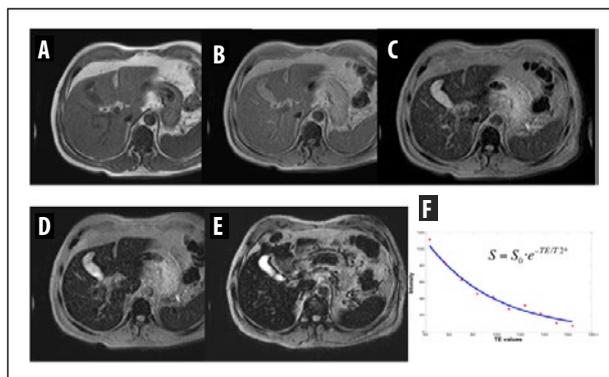


Figura 8. Sobrecarga de hierro. En las imágenes obtenidas con una secuencia Eco de Gradiente con tiempos de eco (TE) progresivamente mayores (a-e) se evidencia la caída de la señal del parénquima. Esta caída es proporcional al tiempo de relajación T2\* (f).

Sin embargo, hay que considerar que esta señal de RM obtenida en estas imágenes está también influida por la presencia de grasa en el interior del vóxel analizado (sesgo por la potenciación T1). Es por ello que cuando la grasa y el hierro coexisten dentro de un mismo vóxel, la caída de la señal en una secuencia de RM está influida por ambos componentes. No puede por ello medirse adecuadamente el tiempo T2\* con un ajuste

monoexponencial de la curva de decaimiento ni controlar el desplazamiento químico sin corregir la desviación de la señal por el efecto del T2\* (sesgo potenciación T2\*).

Así pues, hay que considerar en las mediciones en RM la existencia de estos sesgos en los parámetros T1 y T2\* para de esta forma mejorar la robustez y precisión de los biomarcadores de imagen necesarios en nuestra Biopsia Virtual. Los principales factores de confusión en el procesado de la señal de RM que deben evaluarse y corregirse para estimar con fiabilidad la presencia de grasa y hierro en el hígado y el páncreas son tres:

- Sesgo de T1: la intensidad de señal inicial del agua y la grasa es diferente.
- Sesgo de T2\*: la grasa y el hierro interfieren en la caída de la señal T2\*, incluso desde la imagen obtenida con el primer tiempo de eco.
- Sesgo de la complejidad espectral de la grasa: ya que sus diferentes formas y componentes moleculares tienen diferentes desplazamientos de sus frecuencias espectrales.

Para solucionar este problema en la cuantificación de la grasa y del hierro existe afortunadamente una solución técnica (10-12). La secuencia de RM Eco de Gradiente Multieco con Desplazamiento Químico (*multiecho chemical shift encoded*, MECSE) permite una medida independiente del T1, corregida por T2\* y considerando la complejidad múltiple de la grasa. Esta medida se conoce como la FGDP (fracción grasa por densidad protónica). Esta misma secuencia permite de forma simultánea conocer el valor de R2\* del agua, excluyendo el componente grasa en la medida, para estimar correctamente la concentración de hierro presente en la muestra (Figura 9).

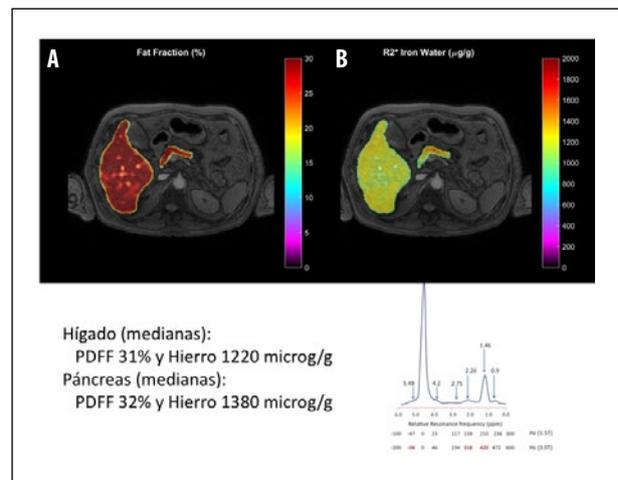


Figura 9. Imágenes paramétricas de la fracción grasa (PDFF, proton density fat fraction) (a) y de la ratio de relajación R2\* (expresión de la concentración de hierro) (b) del hígado y el páncreas. Valores obtenidos como mediana de la distribución de la grasa y el hierro en ambos parénquimas en un paciente con síndrome metabólico. Representación de las frecuencias múltiple de la grasa.

Esta secuencia Eco de Gradiente MECSE se adquiere durante una apnea de unos 12 segundos, que puede man-

tener cualquier sujeto, para evaluar todo el parénquima hepático y pancreático con corrección  $T1/T2^*$ /multiplico. De ella se obtienen imágenes paramétricas que gradan de forma simultánea la esteatosis (FGDP) y el depósito de hierro ( $R2^*$ ) en el hígado y el páncreas con una muy alta fiabilidad (9). Además, sus medidas no están influenciadas por la coexistencia de inflamación ni la fibrosis cuando se analizan series amplias y se utiliza la biopsia como patrón de referencia (9). En comparaciones de múltiples series se ha demostrado que la estimación de la FGDP tiene una correlación lineal excelente con la biopsia como patrón de referencia, sin sesgos y con una alta precisión y reproducibilidad entre diversas intensidades de campo y diferentes vendedores (13). Además, los valores de  $R2^*$  obtenidos con diferentes intensidades de campo tienen una excelente correlación lineal con la concentración hepática de hierro medida por análisis químico (*liver iron concentration*, LIC, a  $1.5T$  y  $3T$ ).

#### CUANTIFICACIÓN CON RM DE LA INFLAMACIÓN Y LA FIBROSIS

En las imágenes de RM potenciadas en Difusión ya hemos comentado que se observa una restricción al movimiento browniano del agua que se ha asociado a la presencia y magnitud del edema intracelular y a la infiltración tisular de macrófagos. Esta variación de la señal por la restricción de la Difusión molecular se observa de manera más marcada al aumentar el valor  $b$ , factor principal de la potenciación en las imágenes de Difusión. La atenuación de la señal permite calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) como la pérdida de señal entre dos puntos. Si se emplean más valores  $b$  para ajustar la curva de caída de la señal, el ajuste biexponencial de este modelo IVIM (*intra-voxel incoherent motion*) permite estimar además el efecto de la perfusión ( $D^*$ ), la fracción vascular ( $f$ ) y la difusión pura ( $D$ ) sobre el comportamiento tisular (Figura 6). De esta forma se ha podido comprobar que la restricción en la difusión global (ADC) se relaciona principalmente con variaciones en la perfusión tisular intravoxel ( $f$ ). Aunque estas diferencias son significativas, el alto grado de solapamiento entre ellas no permite una clara separación entre los grupos de pacientes estratificados por sus índices de inflamación (14).

Para evaluar de forma incruenta la fibrosis hepática se analiza la elasticidad del parénquima con diversos métodos, dado que el desarrollo de fibrosis disminuye esta propiedad de los tejidos y parénquimas. Para ello se emplean en la práctica clínica diversas técnicas de ecografía, tanto monodimensionales (1D, elastografía transitoria, FibroScan®) como guiadas por imagen mediante ecografía (2D US, elastografía de punto de onda y ondas de corte), y la RM elastografía (15, 16). En general, las técnicas elastográficas obtenidas por ecografía tienen una excelente precisión diagnóstica para la detección de fibrosis avanzada, siendo menor su fiabilidad cuando la fibrosis es precoz o leve. La técnica ARFI (2D US) utiliza microimpulsos acústicos de alta intensidad para inducir una onda de corte, con visualización y guiado por la imagen del sitio de la medición, lo que permite evitar incorporar al área de medida las posibles lesiones y vasos intrahepáticos. Además, la presencia de ascitis y la obesidad del

paciente no afecta a las medidas, por lo que se prefiere frente a la elastografía 1D. La técnica ARFI tiene una precisión diagnóstica discretamente superior a la del FibroScan® para separar los grados F0-1 vs. F2-4 y F0-3 vs. F4. Su rentabilidad, evaluada mediante el área bajo la curva (AUROC) en 518 pacientes fue de 0,87 para F0-1 vs. F2-4; de 0,91 para F0-2 vs. F3-4; y de 0,93 para F0-3 vs. F4 (17).

Otra técnica de enorme interés actual para evaluar la fibrosis de forma incruenta mediante RM, disponible en prácticamente todos los equipos instalados, se centra en el efecto que la fibrosis tiene sobre el tiempo de relajación  $T1$  del parénquima hepático (Figura 10). El valor calculado del tiempo  $T1$  es capaz de demostrar la fibrosis hepática en estadios precoces, habiéndose demostrado que estos tiempos  $T1$  son capaces de detectar fibrosis hepática temprana y seguir su evolución (18-21). El aumento del contenido de colágeno en el hígado y el páncreas se correlaciona con esta elevación de los valores  $T1$ , lo que además permiten monitorizar las variaciones en la proporción existente de fibrosis ya que este valor también disminuye cuando la fibrosis regresa. Estos valores de  $T1$  pueden calcularse en RM mediante una secuencia Eco de Gradiente obtenida con diferentes ángulos de inclinación ( $\alpha$ ). Del ajuste de la señal que se obtiene al modificar exclusivamente estos ángulos se obtienen los valores de  $R1$  ( $1/T1$ ), los cuales se relacionan con el contenido de colágeno existente en el interior del voxel. Estos mapas paramétricos  $T1$  son reproducibles y precisos, permitiendo analizar tanto la magnitud del contenido de colágeno como su distribución en el parénquima hepático (Figura 10).

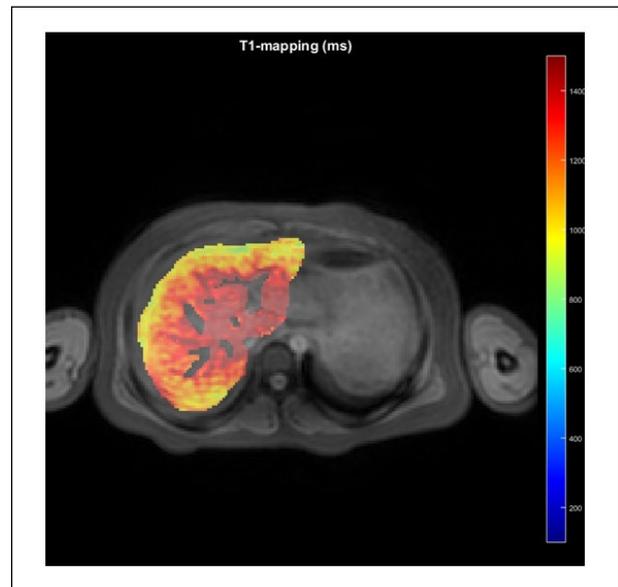


Figura 10. Mapa paramétrico del tiempo de relajación  $T1$  como expresión de la concentración del colágeno en el parénquima hepático.

El desarrollo de la patología digital, con el análisis computarizado de la señal escaneada, facilitará y mejorará el análisis patológico tradicional y su correlación de las alteraciones observadas en el estudio radiómico de las imágenes médicas en las hepatopatías difusas. Así, en este

mismo sentido, se reconoce que la valoración cuantitativa del porcentaje de fibrosis puede ser un biomarcador más preciso y fiable que los índices patológicos de Ishak (0-6) y METAVIR (0-4), con una correlación muy alta ( $r=0.95$ ;  $p<0,001$  (22).

## CONCLUSIONES

La ecografía es una técnica ampliamente disponible que permite en los pacientes con Síndrome Metabólico un despistaje inicial de la esteatosis mediante el análisis de la ecogenicidad del parénquima hepático. La elastografía por ecografía permite además valorar la presencia de fibrosis hepática y pancreática significativas en la misma exploración. Para una mayor precisión y fiabilidad, la RM se constituye como una excelente técnica para la confirmación del daño tisular mediante las imágenes Eco de Gradiente con Desplazamiento Químico (En Fase y Fase Opuesta) y STIR. Para la cuantificación de la grasa, hierro, inflamación y fibrosis deben emplearse técnicas como las secuencias Eco de Gradiente MECSE, que proporcionan la fracción grasa por densidad protónica y la concentración de hierro por el  $R2^*$ , y las Eco de Gradiente Multiángulo, para estimar la fibrosis mediante los valores de T1 del parénquima hepático y pancreático de forma simultánea.

En los pacientes con Síndrome Metabólico la RM esta pues justificada cuando fuera necesario cuantificar las alteraciones parenquimatosas en un diagnóstico precoz, en el seguimiento y como evaluación de respuesta terapéutica ante ensayos clínicos. La RM permite evaluar de forma simultánea el acúmulo de grasa y el depósito en el hígado y el páncreas mediante la generación de imágenes paramétricas (Figura 11). Las imágenes potenciadas en T1 permiten además evaluar la ratio del depósito de grasa abdominal/subcutáneo para así estimar el riesgo aterogénico.

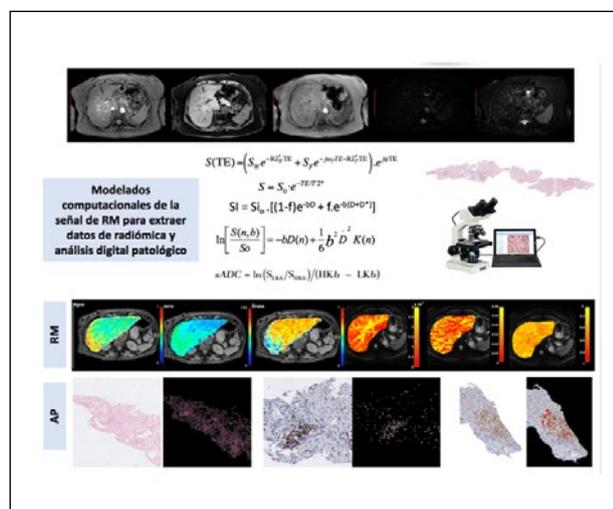


Figura 11. Biopsia Virtual obtenida del análisis de la señal de las imágenes de RM mediante modelos computacionales correlacionados con los parámetros histológicos para su validación clínica.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración establecida con los Dres. Manuela França, Jefa de Servicio de Radiología del Centro Hospitalar do Porto y del Instituto i3S de la Universidad de Porto en Portugal; Ángel Alberich-Bayarri, Ingeniero Biomédico y Director Técnico del Grupo de Investigación Biomédica GIBI2<sup>30</sup> y CEO de QUIBIM SL, *spin-off* del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia; y David Martí-Aguado, del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Concepción L, Martí-Bonmatí L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(10):366-369.
2. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int* 2016; 368(Suppl 1):116-123.
3. Patel NS, Peterson MR, Lin GY, et al. Insulin resistance increases MRI-estimated pancreatic fat in nonalcoholic fatty liver disease and normal controls. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013.Epub 2013 Nov 17. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/498296>
4. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 2015; 26(1):37-41.
5. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47:598-607.
6. Poynard T, Benhamou Y, Thabut D, Ratzin V. Liver biopsy: the best standard...when everything else fails. *J Hepatol* 2009; 50(6):1267-1268.
7. Martí-Bonmatí L, Delgado F. MR imaging in liver cirrhosis: classical and new approaches. *Insights Imaging* 2010; 1(4):233-244.
8. Martí-Bonmatí L, Talens A, Del Olmo J et al. Chronic hepatitis and cirrhosis: evaluation by means of MR imaging with histologic correlation. *Radiology* 1993; 188(1):37-43.
9. França M, Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L et al. Accurate simultaneous quantification of liver steatosis and iron overload in diffuse liver diseases with MRI. *Abdom Radiol* 2017; 42(5):1434-1443.
10. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18(3):359-381.
11. Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, Sánchez-González J. Overload hepatitides: quanti-qualitative analysis. *Abdom Imaging* 2012; 37(2):180-187.
12. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40(5):1003-1021.
13. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA). <https://www.rsna.org/QIBA/> (22 de julio de 2018).

14. França M, Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A et al. Evaluation of fibrosis and inflammation in diffuse liver diseases using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging. *Abdom Radiol* 2017; 42(2):468-477.
15. Berzigotti A, França M, Martí-Aguado D, Martí-Bonmatí L. Biomarcadores de imagen en la fibrosis hepática. *Radiología (Madrid)* 2018; 60(1):74-84.
16. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 1, Principles and techniques. *AJR* 2015; 205(1):22-32.
17. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19(2):212-219.
18. Zhao F, Wang YX, Yuan J et al. MR T1ρ as an imaging biomarker for monitoring liver injury progression and regression: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication. *Eur Radiol* 2012; 22(8):1709-1716.
19. Rauscher I, Eiber M, Ganter et al. Evaluation of T1ρ as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis. *Eur J Radiol* 2014; 83(6):900-904.
20. Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM et al. Multiparametric MR for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014; 60(1): 69-77.
21. Jiang J, Huang B, Bin G, Chen S, Feng F, Zou L. An experimental study on the assessment of rabbit hepatic fibrosis by using MR T1ρ imaging. *Magn Reson Imaging* 2016; 34(3):308-311.
22. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55(4):569-578.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

Si desea citar nuestro artículo:

**Martí-Bonmatí L.**

**RM Abdominal en el síndrome metabólico**

**ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;**

**An RANM 2018 · 135(02):151–159.**

**DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev07>**

---

# RETOS Y OPORTUNIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

## CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

Eduardo Díaz-Rubio

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Oncología  
Emérito del Sistema Madrileño de Salud, Hospital Clínico San Carlos

### Palabras clave:

Cáncer colo-rectal metastásico;  
Marcadores Moleculares;  
Medicina de Precisión; Biopsia Líquida.

### Keywords:

Metastatic colorectal cancer;  
Molecular Markers;  
Precision Medicine;  
Liquid Biopsy.

### Resumen

En el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) se han producido en los últimos años notables progresos. Con la quimioterapia moderna y los biológicos anti-diana se ha aumentado la supervivencia global por encima de los 30 meses gracias a los tratamientos de primera, segunda y tercera línea. Además en los casos en que se puede integrar la cirugía de las metástasis el beneficio es aún mayor con algunos pacientes que obtienen largas supervivencias.

Hoy se dispone de numerosos factores pronóstico, y algunos factores predictivos. Entre los primeros están: la carga tumoral, el estado del paciente, la localización del tumor primario o el momento de aparición de las metástasis (tumor sincrónico o metacrónico).

Los factores predictivos están relacionados con alteraciones genómicas que pueden orientar a un tratamiento individualizado. Efectivamente la medicina de precisión ha dado lugar a tratamientos dirigidos en función de alteraciones moleculares en RAS, RAF, Her2, etc. El análisis de éstas alteraciones en el tejido, aunque imprescindible, es limitado ya que no informa de la heterogeneidad y la plasticidad de las células tumorales. Por tal motivo la biopsia líquida (analizando las CTC o el ctDNA) es una extraordinaria posibilidad para tener un fotograma a lo largo de la enfermedad que permite detectar nuevas mutaciones, y monitorizar la respuesta al tratamiento. Adicionalmente la inmunoterapia juega un extraordinario papel cuando existe inestabilidad de microsatélites (MSI) por alteraciones en la expresión de los genes reparadores del DNA.

Por último la integración de los datos procedentes de la genómica, y del resto de ómicas, junto a la información clínica representa una oportunidad única para el progreso en el tratamiento del CCRm.

Sin embargo y a pesar de todos estos avances muchos son los retos que tenemos por delante, por lo que se precisan nuevos estudios que utilizando todas las herramientas disponibles puedan mejorar los resultados actuales.

### Abstract

In metastatic colorectal cancer (mCRC) there have been notably advances in recent years that have been changed their natural history. With modern chemotherapy and biological anti-target agents the overall survival has increased over 30 months thanks to the first, second and third line treatments, according to the concept of the continuum. In addition, in cases where the surgery of metastasis can be integrated, the benefit is even greater with some patients obtaining a long survival. To decide the best strategy, there are numerous prognostic factors and some predictive factors. Among the first ones are the data referring to the tumor load, the patient's condition, the location of the primary tumor and the moment in which the metastasis is diagnosed (synchronous or metachronous tumor).

As predictive factors, the most interesting are related to genomic alterations that can guide an individualized treatment. Indeed, precision medicine has given rise to more specific and effective targeted treatments, oriented according to molecular alterations in RAS, RAF, Her2, etc. However, the analysis of these alterations in the tissue, although essential, is limited since it does not report the heterogeneity and plasticity of the tumor cells. For this reason, liquid biopsy (analyzing CTCs or ctDNA) is presented as an extraordinary possibility of having a photogram throughout the disease to detect new mutations, and monitor the response to treatment. Additionally, immunotherapy plays an extraordinary role in cases where there is microsatellite instability (MSI) due to alterations in the expression of DNA repair genes.

The integration of data from genomics, and the rest of omics, together with clinical information represent a unique opportunity for progress in the treatment of CCRm.

In summary, despite the progress made in the treatment of mCRC, there are numerous pending challenges, been necessary new studies using all the available tools in order to improve current results.

### Autor para la correspondencia

Eduardo Díaz-Rubio

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ediazrubio.hcsc@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

Desde la mitad del siglo pasado el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha tenido una enorme evolución, gracias, a la incorporación de nuevos fármacos, un mejor diagnóstico de la enfermedad, una exquisita evaluación de la eficacia, mejores conocimientos de la biología tumoral, un enfoque multidisciplinario, desarrollo de plataformas moleculares y en definitiva un gran esfuerzo de investigación clínica.

Sin embargo a pesar del progreso que se ha realizado en el CCRm, con la introducción del moderno arsenal del tratamiento médico, la cirugía, las técnicas de terapia locoregional, el diagnóstico por la imagen, y la medicina de precisión, son numerosos los retos que aún quedan por delante. Es evidente que algunos pacientes pueden conseguir largas supervivencias e incluso la curación de la enfermedad, pero la mayoría sigue teniendo supervivencias que por media no sobrepasan los 30 meses.

### *Algunos aspectos históricos de relevancia*

En 1957 Charles Heidelber en la Universidad de Wisconsin descubrió el 5-Fluoruracilo, un fármaco que transformaría el escenario del tratamiento del CCRm. Su acción antimetabólica de incorporación al DNA y en parte al RNA hará que pronto empiece a utilizarse. De esa manera los trabajos de Charles Moertel en los años 60 del siglo pasado consiguen aumentar la supervivencia global (SG) del CCRm de una media de 5 meses a 9 meses. No obstante en aquel momento uno de los mayores problemas era cómo llevar a cabo una evaluación correcta de la eficacia de los fármacos; ya que de lo único que se disponía era de la exploración física manual o de una radiografía simple de abdomen. Sin embargo poco a poco la imagen cobra protagonismo con la aparición de las nuevas técnicas: la ecografía abdominal, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y más recientemente el PET-TAC. En 1979 aparecen los criterios de evaluación de respuesta de la OMS, y más adelante en el año 2000 los RECIST, en el 2009 el RECIST 1.1, y el PERCIST y finalmente los irRECIST.

En 1960 este viejo roquero, el 5-Fluorouracilo, se utilizaba en monoquimioterapia, si bien rápidamente diferentes estudios de laboratorio pusieron de manifiesto que su acción citotóxica era mayor cuando había ambientes ricos de folatos lo que aumentaba la inhibición de la timidilato sintetasa, surgiendo así la modulación bioquímica con leucovorín. Un hecho del máximo interés es que la administración del 5-FU en forma de infusión continua le convertía en un fármaco con actividad y toxicidad diferente respecto a la forma "bolus". Fue así como diversos grupos Europeos (entre ellos el español TTD) se lanzaron al desarrollo de esquemas de infusión continua que hoy en día han reemplazado a la forma "bolus". Con estos cambios se llegaba en el CCRm a una tasa de respuesta (RR) del 20%, tiempo a la progresión (TTP) de 6 meses y SG de 12 meses. Aún así el CCRm era considerado como un tumor quimio-resistente.

En el año 2000 aparecen tres fármacos citotóxicos: el irinotecán, el oxaliplatino y una fluoropirimidina oral, la capecitabina. Los dos primeros presentaban sinergismos con el flurouracilo o con las fluoropirimidinas

orales y así nacieron los regímenes tipo FOLFOX, FOLFIRI, IFL, XELOX y XELIRI (2,3). A partir de aquí el CCRm se consideró como quimiosensible, con RR del 50%, TTP de 8 meses, y SG de 20 m. Comenzaron además las segundas y terceras líneas.

Finalmente en el año 2004 entramos en la era biológica con la llegada de los agentes antidiarias. Aparecen fármacos dirigidos frente el EGFR, como el Cetuximab y el Panitumumab, y antiangiogénicos como el Bevacizumab. La RR llega al 70%, el TTP a 12 meses y la SG a los 25 meses. Es la era de los biológicos y el CCRm se convierte así en un tumor bio-sensible.

Desde entonces hasta la actualidad han aparecido nuevos antiangiogénicos como el Aflibercept y el Regorafenib y recientemente un antimetabolito como el TAS-102. De esta manera se ha llegado a la conclusión que los pacientes que más se benefician son los que reciben más líneas de tratamiento, desarrollándose la idea del continuo del tratamiento donde se intercalan tratamientos de mantenimiento e incluso periodos de descansos. Actualmente la SG media global del CCRm en el año 2018 se sitúa en los 30 meses, lo que ha sido demostrado en grandes estudios como el CALGB, PRIME, FIRE-3, PEAK, y los de mantenimiento como el MACRO, AIO 0207, y el CAIRO 3 (2,3).

### *Los dogmas y los paradigmas están para romperlos*

Clásicamente se ha considerado que el tratamiento de la enfermedad metastásica es la quimioterapia y que la cirugía tiene para estos casos un papel poco relevante. Sin embargo a partir del año 2000 comienzan a aparecer excelentes trabajos demostrando que en aquellos pacientes que solo existen metástasis hepáticas, y cuando éstas son técnicamente resecables, los pacientes pueden conseguir una cirugía R0 y con ello largas supervivencias (1). Más aún, enfermos cuyos tumores de entrada no eran reseca-dos podían llegar a serlo gracias a una quimioterapia previa de conversión o de reducción. Este concepto revolucionario ha cambiado drásticamente el panorama de los pacientes con CCRm, lo que ha sido contemplado en las sucesivas guías de ESMO (2) y en las de la NCCN (3).

Otro dogma en revisión se refiere a los tumores sincrónicos que tienen "d'amble" metástasis y presencia de tumor primario. Aunque la práctica habitual es que estos pacientes sean tratados con quimioterapia para control de las metástasis y que el tumor primario solo sea extirpado en caso de generar problemas locales, diferentes estudios retrospectivos indican que la cirugía del primario de entrada podría ser beneficiosa en términos de aumento de la supervivencia global (4). Los motivos podrían estar relacionados con la prevención de las complicaciones, el poder practicar una cirugía reglada, y en disminuir la influencia del tumor primario sobre el crecimiento de las células tumorales en las metástasis, inhibiendo además la vascularización. Aunque se necesitan estudios prospectivos no cabe duda de que la tendencia parece estar cambiando.

Un tercer paradigma en revisión es la localización del tumor primario en la enfermedad metastásica, ya que los estudios del CALGB 8045, FIRE-3, PRIME, PEAK, CRYSTAL, etc, han puesto de manifiesto que los tumores de colon izquierdo tienen mejor pronóstico y que res-

ponden más optimamente a los anti-EGFR que los del colon derecho (5), (6), (7), (8) (3). Más aún hoy sabemos que embriológicamente el colon derecho y el izquierdo pueden considerarse como dos órganos diferentes, que carcinogénicamente los tumores son distintos y que su fisiopatología no es la misma. Todo ello da lugar a alteraciones moleculares diferentes que conforman tumores con características distintas. Pero es que además en los casos en que la alteración molecular es la misma, el pronóstico y supervivencia global es mejor para el lado izquierdo con respuestas a los biológicos diferentes. De hecho para los tumores RAS WT del lado izquierdo el tratamiento de elección serían los anti-EGFR, mientras que en lado derecho se aconsejarían los antiangiogénicos (reservando los anti-EGFR solo cuando se buscan respuestas). En cuanto al cáncer de recto, se comporta exactamente como el lado izquierdo, si bien puede tener características moleculares diferentes (9).

Con este escenario es preciso acometer nuevas acciones que cambien la historia de la enfermedad de un tumor que sigue teniendo una enorme letalidad. A nuestro juicio estas acciones serían las siguientes:

### MEJOR UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS Y ESTRATEGIAS

Integrar las distintas estrategias en el tratamiento del CCRm no es fácil. De acuerdo a las guías de ESMO 2016 (2) lo más importante es definir la intención del tratamiento, de modo que se puedan separar aquellos pacientes en los que el objetivo es llevar a cabo una cirugía de las metástasis de los que en ningún caso eso es posible y por tanto lo más importante es el control de la enfermedad. No es el objetivo entrar aquí en la descripción de los distintos pacientes que pueden presentarse, y cuales son las mejores oportunidades terapéuticas, pero sí al menos vale la pena señalar que más allá de las guías clínicas existen una serie de requisitos que nos parecen básicos para garantizar a los pacientes el mejor tratamiento posible (Tabla 1)

Hospitales y unidades altamente cualificados
Existencia de una medicina multidisciplinar real y participativa
Disponibilidad de fármacos para el tratamiento estándar, para ensayos clínicos y para uso compasivo
Posibilidad de derivación de pacientes a otro hospital para tratamientos complejos
Acceso a plataformas moleculares
Disponibilidad de técnicas de terapia loco-regional
Actitud óptima del oncólogo y de todo el equipo multidisciplinar
Experiencia del equipo

Tabla 1. Requisitos para el tratamiento de un paciente con CCRm

El tratamiento del CCRm incluye los fármacos quimioterápicos (5-fluoruracilo, capecitabina, TAS 102, oxaliplatino e irinotecán) utilizados de manera apropiada de acuerdo al continuo del tratamiento y administrados sucesivamente en primera, segunda, tercera e incluso cuarta línea. Las combinaciones quimioterápicas más importantes son el FOLFOX, FOLFIRI, y XELOX y la utilización de uno u otro depende de la intención del tratamiento, de las características del paciente, y de la respuesta obtenida en el continuo del tratamiento. Una interesante posibilidad es utilizar tratamientos de mantenimiento con la menor quimioterapia posible, cuando entendemos que se ha obtenido la máxima respuesta posible. El tipo del biológico a utilizar en cada momento (anti-EGFR: cetuximab y panitumumab; o antiangiogénico: bevacizumab, aflibercept, regorafenib) dependerá de la existencia de mutaciones o no del RAS y del RAF, así como de la línea de tratamiento. Cuando hay alteración de microsatélites (MSI) los fármacos más apropiados son los inmunoterápicos (pembrolizumab y nivolumab) y la presencia de otras alteraciones como HER2 sugiere que el mejor tratamiento es con fármacos anti-HER2 (figura 1).

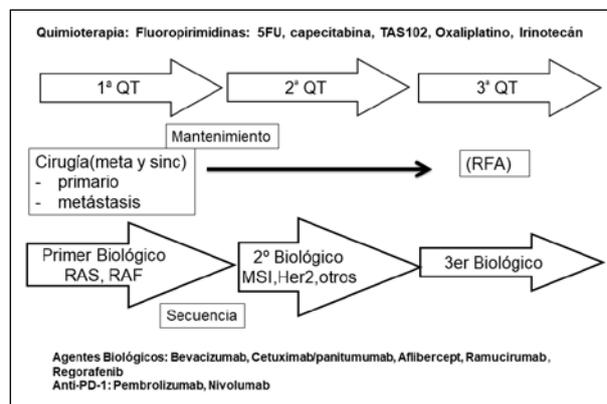


Figura 1. Estrategia de tratamiento en el CCRm

Más allá de estos requisitos básicos, si queremos cambiar la historia natural del CCR metastásico, debemos reorientar nuestros conceptos. Efectivamente desde 2004 hasta la actualidad se ha conseguido aumentar la SG de los pacientes, pero sin embargo no hemos logrado modificar la supervivencia libre de progresión (SLP). Lo anterior quiere decir que el efecto terapéutico conseguido lo ha sido en gran medida debido a la utilización de sucesivas líneas terapéuticas: 1ª, 2ª, 3ª, líneas etc; pero no tanto por un aumento de la SLP tras la primera línea. Si se quiere cambiar este último concepto, la SLP, es preciso que le demos valor a criterios como la respuesta temprana (ETS) o la profundidad de la respuesta (DpR) diseñando estudios dirigidos a contestar estas preguntas. Los criterios RECIST de valoración de la respuesta habitualmente utilizados, miden la respuesta antitumoral en dos visitas consecutivas, pero no tiene en cuenta la rapidez en que pueda producirse, la profundidad o la duración. Los criterios de ETS y DpR han sido analizados en detalle (10) (11) (12) (13) y muestran que los pacientes que más se benefician de los tratamientos son los que tienen una respuesta temprana y además una mayor profundidad de respuesta. Estos criterios deberían ser introducidos en los ensayos clínicos, con el objeto de aumentar la SLP y en defini-

tiva tener una SG más consistente. Lo anterior tiene especial relevancia para conocer los pacientes que pueden tener un mayor beneficio de la integración de la cirugía de metástasis.

Por otro lado el tema de la secuenciación sigue sin responderse. No sabemos cual es la mejor primera línea, ni tampoco la segunda o la tercera línea. A pesar de los grandes esfuerzos realizados a través de los estudios PEAK (14) (15), FIRE3 (16) o CALGB 8045 (17), la estrategia terapéutica en pacientes RAS WT sigue siendo un desafío. Saber si es mejor comenzar con un anti-EGFR o un antiangiogénico precisa de estudios bien diseñados como el "Sequence" del TTD (pacientes RASWT de lado izquierdo), en el que esté bien establecida la secuencia a seguir marcando con precisión la primera línea (FOLFOX panitumumab vs FOLFOX bevacizumab) y la segunda línea (FOLFIRI bevacizumab y FOLFIRI panitumumab).

En todo caso precisamos incorporar nuevos fármacos, especialmente en aquellos pacientes con un peor pronóstico, como por ejemplo los que presentan mutaciones en BRAF. Para estos casos la historia nos demuestra que la estrategia de un gen, un fármaco no es real en CCRm, ya que se producen escapes en las vías de señalización que generan resistencia. Por lo tanto dos o mejor tres fármacos parece más realista. En este aspecto habrá que esperar a los ensayos fase III en marcha para contestar a estas preguntas.

#### IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Los estudios moleculares llevados a cabo por el grupo de Volgestein (18), del "Cancer Genome Atlas Network" (19), y del Grupo de Consenso de la Clasificación Molecular (20), han puesto de manifiesto la importancia de las alteraciones genómicas en el CCR, tanto en relación a la carcinogénesis, como a su papel pronóstico y predictivo para determinadas terapias. La medicina de precisión es un concepto que deriva de la medicina molecular y que se refiere a que una vez hecha la caracterización del genoma tumoral y por tanto identificadas las alteraciones moleculares, los pacientes deberían ser tratados en función de ellas (21); ya en ensayos clínicos o bien en el contexto de la medicina clínica si existen fármacos dirigidos accionables.

En el año 2008 se estableció de manera fehaciente que los pacientes con CCRm que tenían una mutación del gen KRAS en el exón 2 (codón 12 y 13) no deberían recibir un tratamiento con un anti-EGFR, y más recientemente en 2013 tras los estudios PRIMÉ y CRYSTAL esta situación se ha extendido a los exones 2, 3 y 4 del KRAS, así como a estos mismos exones en el NRAS (22). Todo ello suma alrededor de un 60% de pacientes con mutaciones resistentes al anti-EGFR. Adicionalmente un 8-10% presentan mutaciones en BRAF (V600E) lo que les confiere un peor pronóstico y resistencia a los tratamientos anti-EGFR, aunque su papel predictivo no ha podido ser demostrado taxativamente. Más allá de RAS y BRAF otras mutaciones han sido descritas; como las amplificaciones (20%) de MET y HER2, mutaciones en EGFR y mutaciones /alteraciones en PI3KCA, HER3 y PTEN. Estas alteraciones mo-

leculares pueden presentarse de novo o adquirirse tras un tratamiento con un anti-EGFR, salvo la mutación en EGFR que es claramente adquirida (23) (24) (25) (26) (figura 2).

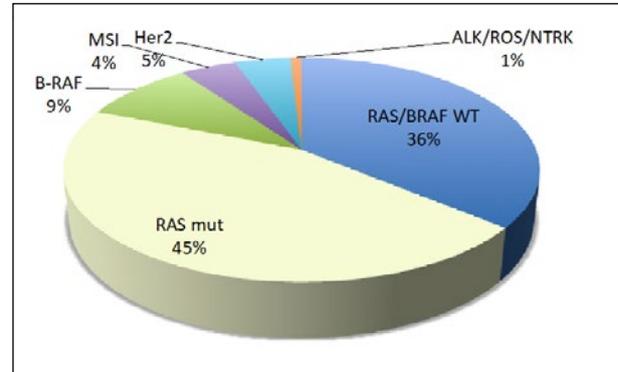


Figura 2. Alteraciones moleculares más frecuentes en el CCRm que son predictivas para el tratamiento

Todo lo anterior ha dado lugar a una serie de ensayos clínicos (fase I-II) diseñados en función de las alteraciones moleculares existentes y cuyos resultados se esperan para dentro de poco. En la tabla 2 se exponen algunos de los ensayos en marcha.

Tipo de alteración molecular	Ensayo Clínico
KRAS WT 1ª línea	Nuevos anti-EGFR/Her3 Anti-EGFR+TKIs ERBB+inhibidor PI3K
Progresión tras anti-EGFR KRAS WT	Nuevos anti-EGFR (SYM004) Combinaciones anti-EGFR+inhibidores MEK
Progresión tras anti-EGFR HER2 alterado	Terapias duales anti-HER2
KRAS y MET alterado	Anti-EGFR+inhibidores MET
Cuádruple negativo (KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA) WT	Anti-EGFR+TKIs ERBB
KRAS mutado	Anti-EGFR+inhibidores MEK Nuevos anti-EGFR/HER3+inhibidores MEK
BRAF mutado	Anti-IGFR+inhibidores MEK
NRAS mutado	Inhibidores MEK+inhibidores PI3K
PIK3CA mutado	Inhibidores PI3K

Tabla 2. Alteraciones moleculares y ensayos clínicos en marcha

Hay varios ejemplos de estudios con éxito en el campo de la medicina de precisión. El estudio Heracles (27) se llevó a cabo en pacientes que tenían en sus tumores mutaciones o sobreexpresiones del HER2, utilizando dos fármacos anti-HER2 (Trastuzumab y Lapatinib), aumentando la tasa de respuestas y la SG en pacientes con mal pronóstico que habían progresado a quimioterapia, Bevacizumab o anti-EGFR.

También existen datos de enorme interés en pacientes con BRAF mutado. El estudio TRIBE que combinó un triplete quimioterápico (FOLFOXIRI) con Bevacizumab (28), al igual que el ensayo SWOG S1406 utilizando la combinación de Vemurafenib (inhibidor de BRAF) con Cetuximab e Irinotecán (29), produjeron una llamativa tasa de respuestas. Interesantemente (30) los pacientes con BRAF mutado que son tratados con 3 fármacos tienen una mayor SLP y tasa de respuestas que si reciben monoterapia con fármacos anti-BRAF o dobles (anti-BRAF + anti-EGFR). En este sentido es muy importante el estudio en marcha denominado BEACÓN (31) que está evaluando en pacientes BRAF mutados (que han recibido 1-2 líneas previas de tratamiento) la combinación de un triplete con un anti-BRAF (Encorafenib), un anti-MEK (Binimetinib) y un anti-EGFR (Cetuximab), frente a una rama con un doblete (anti-BRAF + Cetuximab) y frente a una rama control con quimioterapia más un anti-EGFR.

Por último no olvidemos que aunque raros, hay tumores que tienen una alteración en el gen de fusión NTRK, y que para estos casos ya han sido aprobados por la FDA fármacos específicos como el entrectinib o larotrectinib.

Con todo ello cabe preguntarse si no deberíamos utilizar, en el momento del diagnóstico del CCRm, un panel de genes que incluyera al menos todos aquellos genes para los que puede haber un tratamiento dirigido. No debemos olvidar que hoy existen plataformas NGS muy potentes (como Foundation One) que son capaces de analizar mutaciones en más de 300 genes, reordenamientos genéticos, estudio de MSI e incluso conocer la carga tumoral mutacional. Son sin duda tecnologías que en la medida en que vayamos teniendo más dianas accionables con fármacos, se van a hacer más necesarias y que se convertirán en unos años de obligada utilización en la clínica del día a día.

### La nueva Clasificación Molecular:

A partir del año 2012 diversos grupos han tratado de llevar a cabo una clasificación molecular del CCR atendiendo a diversos criterios según la vía molecular alterada (inestabilidad de microsatélites, RAS, RAF, vía Wnt) y de acuerdo al comportamiento del estroma (mesenquimal, inmune, etc). Esta necesidad está determinada en tanto que el CCR es una enfermedad muy heterogénea y dinámica lo que se traduce en una incertidumbre pronóstica y en una gran diversidad de casos en relación a la respuesta a los tratamientos. Estas clasificaciones moleculares están basadas en la expresión génica estudiada a través de "microarrays", pero en modo alguno han sido uniformes, lo que ha sido motivo de la creación de un consorcio internacional para intentar unificarlas y que finalmente a través de la utilización de datos en gran escala y mediante un modelo matemático "markoviano" ha dado sus fru-

tos (20). De esta manera se ha podido clasificar al CCR en 4 grupos que en esencia se exponen en la **tabla 3**.

Subtipo molecular	Frecuencia	Características
CMS1 MSI Inmune	14%	Hipermutados Mutaciones BRAF Infiltración Inmune
CMS2 Canónico	37%	Inestabilidad cromosómica Tipo epitelial Activación de Wnt y MYC
CMS3 Metabólico	13%	Epitelial Disregulación metabólica KRAS mutado
CMS4 Mesenquimal	23%	Invasión estromal Activación TGFβ Angiogénesis

Tabla 3. Clasificación molecular del CCR

Esta clasificación molecular tiene una gran importancia no solo para el mejor conocimiento del CCR, sino además por que informan sobre el pronóstico y por cuanto identifica alteraciones moleculares o patogénicas que son enormemente útiles para plantear tratamientos dirigidos en ensayos clínicos.

### Una nueva arma: la Inmunoterapia:

No es de extrañar que ASCO a través de la revista "Journal Clinical Oncology" haya nominado a la inmunoterapia como el mayor avance del año 2015, 2016 y 2017 (32) (33) (34) gracias al desarrollo de los inhibidores de los "checkpoints" (anti-CTLA4 y los anti-PD1 y anti-PDL1). Estos fármacos han cambiado la historia natural de distintos tumores como el melanoma, cáncer de pulmón, tumores uroteliales, cáncer de cabeza y cuello, tumores hematológicos, etc.

Entre sus logros cabe destacar el trabajo seminal llevado a cabo en tumores hipermutados (con MSI), fundamentalmente en CCRm (35). Aunque es un fase II con un número muy limitado de pacientes que recibieron Pembrolizumab (anti-PD1) tras más de dos líneas de tratamiento, los resultados han sido muy llamativos respecto a la tasa de respuesta, la SLP y la SG. Es preciso añadir que los tumores con MSI representan solo el 4-8% de todos los CCRm y que frecuentemente tienen mutaciones en BRAF siendo su pronóstico muy malo. Estos resultados con un anti-PD1 son muy brillantes y han sido confirmados con el estudio CheckMate-142 utilizando Nivolumab solo o combinado con Ipilimumab (36).

Todo ello pone de manifiesto que los tumores con MMRD estimulan el sistema inmune al tener una mayor carga de neoantígenos y que los anti-PD1 levantan el freno inmune consiguiendo una importante respuesta antitumoral.

Especialmente interesante es la asociación de determinados subtipos de la clasificación molecular de consenso con la respuesta a agentes inmunoterápicos. Así los tumores CMS1 son considerados como altamente inmunogénicos, mientras que el resto son inmunotolerantes (CMS 2, 3 y 4). Para el primer caso, levantar el freno inmunológico utilizando inhibidores de “checkpoints” cuando hay MSI, es sin duda la mejor opción. Para los segundos es preciso conocer en más profundidad el motivo de la tolerancia. Efectivamente no es lo mismo que ésta sea debida a una mayor actividad del TGFb a que lo sea por un motivo estromal o mesenquimal. Recientes estudios utilizando inhibidores del TGB para los CMS 2 y 3 son altamente alentadores (37). También son esperanzadores para estos subgrupos los recientes ensayos con la aspirina capaz de potenciar la acción de los anti-PD1 (38).

#### LA BIOPSIA LÍQUIDA. EL TNMB

La biopsia líquida no solo permite el estudio de las alteraciones moleculares sino que además atiende a cuestiones muy importantes como son la heterogeneidad tumoral y el dinamismo de los tumores que obedecen a un modelo darwiniano evolutivo.

Mediante las tecnologías modernas la biopsia líquida permite estudiar las células tumorales circulantes (CTC) y el DNA tumoral circulante (ctDNA). El análisis de las CTC ha mostrado su interés para el pronóstico del CCRm, pero no su papel como factor predictivo. Esto unido al hecho de que el 50% de los pacientes con CCRm no expresan CTC ha provocado que en la práctica clínica no se utilice su determinación. El estudio “VISNÚ” del grupo TTD que estratifica los pacientes en función del número de CTC puede aportar luz en este sentido. Por otro lado las nuevas tecnologías permiten una mejor numeración de CTC y además un análisis genómico del DNA, del RNA y de las proteínas, así como el cultivo de las CTC. Sin duda es una tecnología que tendrá mucho que aportar en el futuro (39) (40).

En cuanto a la determinación del ctDNA en plasma, ésta se ha mostrado fiable en el 100% de los casos con CCRm (41). Lo anterior permite estudiar las mutaciones de RAS y de otros genes (tanto las alteraciones de “novo” como las adquiridas), y además hacerlo con seguridad y fiabilidad cuantas veces sea necesario (42). Por lo tanto puede servir para monitorizar la respuesta y para conocer el desarrollo de resistencias como la S492R del EGFR. Por otro lado el concepto de la selección tumoral bajo presión terapéutica, y la desaparición de la mutación de resistencia tras un periodo de cambio de tratamiento, abre la puerta a la reintroducción de fármacos (“*rechallenge*”). Numerosos estudios en marcha harán de esta tecnología uno de los campos más prometedores de la personalización terapéutica. Concretamente los datos en enfermedad localizada son impresionantes en cuanto al valor pronóstico del ctDNA (43).

No cabe duda de que las técnicas actuales para analizar alteraciones moleculares tienen una enorme precisión, siendo algunas de ellas capaces de detectar fracciones alélicas mutadas (MAF) de hasta el 0.01%, lo que plantea la problemática de conocer cual es el porcentaje mínimo necesario para llevar a cabo la indicación de una determinada terapéutica. En cualquier caso es preciso subrayar que la correspondencia entre la determinación de las mutaciones de RAS en tejido y plasma es de alrededor del 90%, por lo que su implementación en la clínica no debería constituir un problema (44) (45) (46) (47).

Evidentemente la biopsia de tejido sigue siendo esencial ya que nos informa de las características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares del tumor; si bien tiene la limitación de hacerlo de un solo lugar y en un momento determinado. Una foto fija. La biopsia líquida nos da un fotograma completo, que permite construir la película evolutiva del tumor, ofreciendo información real de la carga tumoral, análisis de las alteraciones moleculares en distintos momentos de la enfermedad, datos de los diferentes clones, y existencia de nuevas mutaciones y de genes de resistencia. Su importancia es tal que ya se ha propuesto la transformación del clásico TNM en el TNMB, donde la biopsia líquida sería imprescindible (48). En definitiva la biopsia líquida es un complemento extraordinario a la biopsia de tejido.

#### INTEGRACIÓN DE TODA LA INFORMACIÓN

Integrar los datos de la genómica, epigenómica, transcriptómica, estromales, y clínicos, es sin duda un gran reto para el CCRm (49). La relación que existe entre estos aspectos es muy fuerte, y también lo suficiente diferente como para que la suma de la información nos permita un tratamiento más individualizado. Por otro lado los estudios FIRE-3 y CALGB 8045 ponen de manifiesto que la clasificación molecular de consenso también se puede aplicar al CCRm y no solo a los tumores localizados. Por todo ello en el futuro será preciso que los ensayos clínicos aborden este problema.

A continuación se expone un intento por nuestra parte de un algoritmo basado en el momento de la aparición de las metástasis en relación al tumor primario, la localización y los aspectos moleculares (**figura 3**).

En conclusión, que a pesar de los progresos realizados en el cáncer colorrectal metastásico aún siguen siendo enormes los retos que tenemos por delante. Las respuestas a esta necesidad tiene que venir de la mano del análisis de las alteraciones moleculares, el desarrollo de fármacos accionables, y el estudio de la heterogeneidad y de la plasticidad de las células tumorales a través de la biopsia líquida.

#### CONCLUSIONES

Se precisan nuevos estudios que utilizando las oportunidades que nos ofrecen las herramientas actuales puedan mejorar los resultados de la supervivencia.

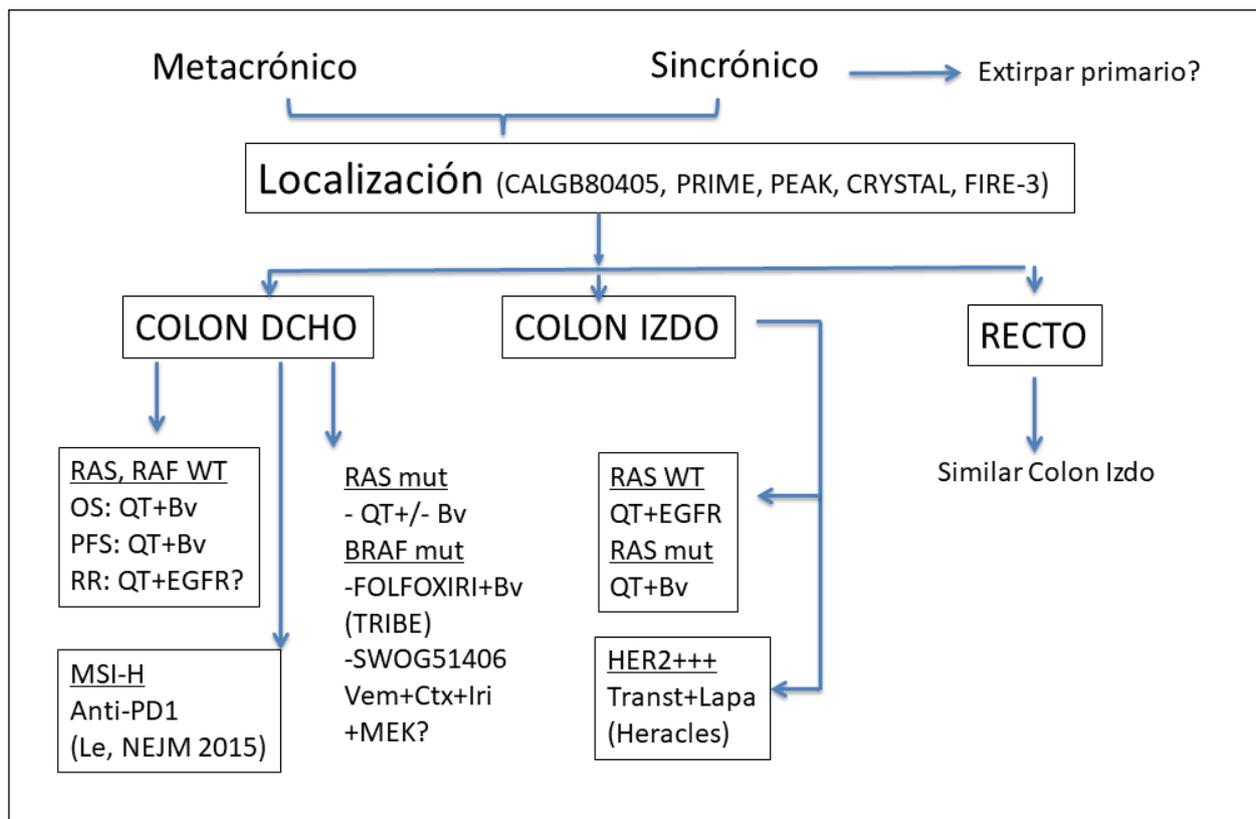


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en el CCRm

## BIBLIOGRAFÍA

- Adam R, De Gramont, Figueras J et al.- The oncosurgery approach to managing liver metastasis from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225-1239.
- Van Cutsem E; Cervantes A; Adam R et al.- ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1386-1422.
- Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 1. 2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Van Rooijen KL, Shi Q, Goey KKH et al.- Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database. *Eur J Cancer* 2018, 91: 99-106.
- Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K et al.- Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Jama Oncol* 2017, 3: 211-219.
- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP and Heineman V.- The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2016; 70: 87-98.
- Moretto R, Cremolini C, Rossini D et al.- Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2016; 21: 988-994.
- Tejpar S, Stintzing S, Ciardello F et al.- Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *Jama Oncol* 2017; 3(2):194-201.
- Salem M, Yin Y, Renfro LA et al.- Rectal versus left-sided colon cancers: clinicopathological differences observed in a pooled analysis of 4.182 patients enrolled to 8 clinical trials from the ARCAD database. *J Clin Oncol* 2017, 35, no 4, suppl, 675.
- Taieb J, Rivera F, Siena S et al.- Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018, 144: 321-335.
- Douillard JY, Siena S, Peeters M et al.- Impact of early tumour shrinkage and resection outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1231-1242.
- Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH et al.- A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors vs bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016, 67: 11-20.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al.- Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015; 26: 1188-1194.

14. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al.- PEAK: a randomized multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable wild-type KRAS exón 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240-2247.
15. Rivera F, Karthaus M, Helcht JR et al.- Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Di* 2017; 32: 1179-1190.
16. Heineman V, Von Weikersthal LF, Decker T et al.- FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075.
17. Venouk AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al.- CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan, 5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin, 5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr LBA3).
18. Fearon ER, Vogelstein B.- A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
19. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. The Cancer Genome Atlas Network. *Nature* 2012; 487: 330-337.
20. Guinney J, Dienstmann R, Wang B et al.- The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Med* 2015; 21: 1350-1356.
21. Garraway LA.- Genomic-driven oncology: Framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 2013; 31, 1806-1814.
22. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al.- Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 13-21.
23. Sinicrope F; Okamoto K, Kasi P and Kawakami H.- Molecular biomarkers in the personalized treatment of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 651-658.
24. Choi C, Al Bakir I, Hart A and Graham T.- Clonal evolution of colorectal cancer in IBD.- *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 218-229.
25. Punt CA; Koopman M and Vermeulen L.- From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 235-246.
26. Atreya C, Yaeger R, and Chu E.- Systemic therapy of metastatic colorectal cancer: From current standards to future molecular targeted approaches. *ASCO Educational Book* 2017; 246-256.
27. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al.- Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codón 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 738-746.
28. Cremolini C, Loupakis E, Antoniotti C et al.- FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1306-1315.
29. Kopetz S, Mac Donough SL, Morris VK et al.- Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 2017;35, suppl 4S, abstr 520.
30. Sanz-García E, Argiles G, Elez E, Tabernero J.- BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment and new perspectives. 2017;*Ann Oncol* 28: 2648-2657.
31. Van Cutsem E, Cuyle PJ, Huijberts S et al.- BEACON CRC study safety lead-in (SLI) in patients with BRAFV600E metastatic colorectal cancer: Efficacy and tumor markers. *J Clin Oncol* 2018; 36, suppl 4S, abstr 627.
32. Dizon DS, Krilov L, Cohen E et al.- Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2016; 34: 987-1011.
33. Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB.- Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35: 1341-1367.
34. Heymach J; Krilov L; Alberg A et al.- Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Cancer Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1020-1044.
35. Le DT, Uram JN, Wang UH et al.- PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
36. Overman M, Lonardi S, Wong KY et al.- Durable clinical benefit with Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36: 773-779.
37. Tauriello D, Palomo-Ponce S, Stork D et al.- TGFB drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. 2018; *Nature* 554, 538-543.
38. Hamada T, Cao Y, Quian Z et al.- Aspirin use and colorectal cancer survival according to tumor CD274 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) expression status. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1836-1844.
39. Díaz LA and Bardelli A.- Liquid Biopsies: Genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32: 579-586.
40. Siravegna G, Marsoni S, Siena S and Bardelli A.- Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14: 531-548.
41. Bettegowda C; Sausen M; Leary et al.- Detection of circulating tumor DNA in early and late stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6 (224): 224ra24.
42. Garcia-Foncillas J, Alba E, Aranda E, et al.- Incorporating BEAMing technology as a liquid biopsy into clinical practice for the management of colorectal cancer patients: an expert taskforce review. *Ann Oncol* 2017;28 (12): 2943-2949.
43. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al.- Circulating DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Transl Med* 2016; 346, 1-10.
44. Schmiegel W, Scott RJ, Dooley S et al.- Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol* 2017; 11 (2): 209-219.
45. Normanno N, Esposito R, Lambiase M et al.- RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of

- metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol* 2017;29: 112-118.
46. Grasselli J, Elez E, Caratú G et al.- Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2017;28 (6): 1294-130.
  47. Vivancos A, Aranda E, Benavides et al.- Evaluation of the sensitivity of RAS mutation detection of the Idylla platform in comparison to the OncoBEAM™ RAS CRC assay. Abs 592. ASCO GI 2018.
  48. Yang M, Forbes ME, Bitting RL et al.- Incorporating blood-based liquid biopsy information into cancer staging: time for a TNMB system? *Ann Oncol* 2018; 29: 311-323.
  49. Dienstmann R, Vermoulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J.- Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer J* 2017; 17: 79-92.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor declara ser consultor o participante en **Advisory Boards** de las siguientes compañías farmacéuticas y/o empresas de tecnología biomédica: **Merck-Serono, Amgen, Bayer, Genómica, Servier.**

El autor declara su actividad como conferenciante en simposios o reuniones organizados por las siguientes compañías farmacéuticas y/o empresas de tecnología biomédica: **Servier, MSD, Amgen.**

El autor declara el uso de fondos de investigación procedentes de las siguientes compañías farmacéuticas y/o empresas de tecnología biomédica donde se realiza la investigación: **Roche, Merck-Serono, Amgen, Astra-Zéneca.**

---

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio E.

Metastatic colorectal cancer

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):160–168.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev08>

---

## REVISIÓN

# LA BIOTECNOLOGÍA EN EL SIGLO XXI: RETOS Y OPORTUNIDADES

## BIOTECHNOLOGY IN THE 21ST CENTURY: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

Adrián Velázquez-Campoy

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Biotecnología

Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. U. de Zaragoza.

**Palabras clave:**

Biotecnología;  
Cuantificación;  
Reproducibilidad;  
Información;  
Divulgación,  
Financiación.

**Keywords:**

Biotechnology;  
Quantification;  
Reproducibility;  
Information;  
Dissemination;  
Funding.

**Resumen**

La Biotecnología es la aplicación de la ciencia y la tecnología a sistemas biológicos y organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, con el fin de producir o alterar materiales, vivos o inertes, y procesos, y proveer conocimientos, bienes y servicios. Actualmente estamos inmersos en un tiempo convulso donde diversos factores amenazan a la sociedad en su conjunto. En este trabajo comento los diferentes retos y problemas en el ámbito de la Biotecnología, así como su conversión en oportunidades para un futuro mejor.

**Abstract**

Biotechnology is the application of science and technology to biological systems and living organisms, as well as derivatives, products and models thereof, in order to make or modify living or inert products and processes, and to provide knowledge, goods and services. We are currently immersed in turbulent times where various factors threaten society as a whole. In this paper I will discuss different challenges and problems in the field of Biotechnology, as well as their translation into opportunities for a better future.

**INTRODUCCIÓN**

“Era el mejor de los tiempos, era el peor de los tiempos, la edad de la sabiduría, y también de la locura; la época de las creencias y de la incredulidad; la era de la luz y de las tinieblas; la primavera de la esperanza y el invierno de la desesperación. Todo lo poseíamos, pero no teníamos nada; caminábamos en derechura al cielo y nos extraviábamos por el camino opuesto” (1). Dickens describió magistralmente con estas líneas el ambiente caótico del París prerrevolucionario. Pero es imposible no reparar en que sintetizan un retrato fiel, y en cierto modo aterrador, de la situación económica y social actual. Estamos inmersos en un tiempo convulso y turbulento donde diversos factores amenazan a la sociedad en su conjunto. Como cualquier faceta de la actividad humana, la Ciencia también vive actualmente un momento de crisis especialmente grave en España. Voy a exponer diferentes retos y problemas en el ámbito de la Ciencia, y en particular, en el de la Biotecnología. Se suele decir que toda crisis es susceptible de ser reconvertida en una oportunidad de trabajar para conseguir un mundo mejor, al menos sobre el papel y si olvidamos la gran y extraordinaria capacidad del ser humano para desperdiciar ocasiones y tropezar múltiples veces sobre una misma piedra. Seguro que incido sobre algunos asuntos que podrían ser considerados secundarios, y olvido otros más importantes. Algunos retos son propios de la Biotecnología, pero otros son transversales. En todo caso, expondré algunas de mis ideas personales.

**RETOS Y OPORTUNIDADES**

La Biotecnología es la aplicación de la Ciencia y la Tecnología a sistemas biológicos y organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, con el fin de producir o alterar materiales, vivos o inertes, y procesos, y para proveer conocimientos, bienes y servicios. De esta amplia definición se desprende que la Biotecnología es una de las disciplinas más antiguas. El control del fuego para alimentación y, posteriormente, la agricultura y la ganadería, iniciadas en el Creciente Fértil hace más de 10.000 años con la domesticación de especies vegetales y animales, requirieron la aplicación de conocimiento y el desarrollo de tecnología. Dejando aparte polémicas acerca de si el sedentarismo surge en el Neolítico ante la escasez de alimentos de recolección y caza por cambios climáticos o ante la necesidad de elaborar cerveza (2), o si estos acontecimientos condujeron o no a un progreso real a corto plazo en la supervivencia y calidad de vida de los individuos (3), o si la estructura económica actual, basada en la división del trabajo y en una aparentemente inevitable desigualdad social, resulta de una ineludible evolución a lo largo de la historia de la humanidad, es indiscutible que la Biotecnología ha jugado un papel importante en la mejora de las condiciones y calidad de vida a largo plazo: interviene en multitud de procesos artesanos e industriales, desde aquellos supuestamente sencillos para la elaboración de alimentos básicos como el pan y el queso, has-

**Autor para la correspondencia**

Adrián Velázquez-Campoy

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: adrianvc@unizar.es

ta aquellos sumamente sofisticados como la fabricación de vacunas y antibióticos y la obtención de especies vegetales y animales modificadas genéticamente. El peso del sector biotecnológico a nivel mundial ha ido creciendo paulatinamente en las últimas décadas. Si en el año 2008 representaba en España el 2,9% del Producto Interior Bruto (PIB), actualmente representa nada menos que el 8,6%, con más de 3.000 empresas que dan empleo a más de 930.000 personas, según el informe anual ASEBIO 2016.

La Biotecnología puede ofrecer soluciones en diferentes ámbitos: agricultura, ganadería, alimentación, cosméticos, textiles, química y materiales, medioambiente, medicina, farmacia, y veterinaria. De hecho, se espera que permita afrontar grandes retos actuales: agua y alimentos suficientes para una población en continuo crecimiento, combustibles renovables para una industria con demandas energéticas en progresión desmedida, y medicamentos y herramientas de diagnóstico y profilaxis para un mundo cada vez más globalizado.

Los métodos computacionales están invadiendo la vida cotidiana desde el ámbito científico. El uso de algoritmos para predecir comportamientos y tendencias a partir de una cantidad ingente de datos (la llamada Ciencia de Datos) disfruta de una gran popularidad y ha transformado la economía y la política. La Biotecnología actual, y futura, no se puede comprender sin la utilización de métodos computacionales y sin el manejo masivo de información requerida por la exigencia cada vez mayor de evidencias científicas. Este hecho refleja una evolución natural en Biotecnología hacia la cuantificación, elemento clave para predecir y comprobar, y directamente relacionado con su objetivo inherente de controlar y modular sistemas biológicos y organismos vivos. Recordemos que el gran éxito de la electrodinámica cuántica radicó en su asombrosa capacidad para realizar cálculos y hacer predicciones de ciertas magnitudes físicas con elevada precisión. Necesitamos herramientas computacionales más avanzadas, refinadas a través de su confrontación con resultados experimentales, para obtener, mediante modelos teóricos y funcionales, información no accesible experimentalmente, para maximizar el desempeño y el resultado de actividades de investigación costosas en recursos materiales y humanos, y para manejar y analizar eficientemente la creciente cantidad de información que se genera en Biología y Medicina.

## BIOTECNOLOGÍA EN MEDICINA

En el campo de la Medicina, la Biotecnología puede aportar soluciones para el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas (identificando nuevos biomarcadores y empleando técnicas de inteligencia artificial), nuevos fármacos (mediante procedimientos de cribado más robustos, sencillos, eficaces, sensibles e informativos, así como procedimientos de optimización y desarrollo más eficientes) y productos biológicos específicos (anticuerpos, enzimas, células, tejidos, etc.) necesarios para el abordaje de retos biomédicos actua-

les tales como: las enfermedades de baja prevalencia (mal llamadas “enfermedades raras”) y las enfermedades infecciosas que aquejan al mundo en desarrollo y a las que la industria farmacéutica presta poca atención; las enfermedades conformacionales en las que mutaciones en la proteína diana provocan problemas de plegamiento y actividad, agregación, tráfico intracelular, y degradación; el elusivo papel de regiones estructuralmente desordenadas en la función proteica y en procesos patológicos; las poco entendidas enfermedades priónicas; las enfermedades multifactorial y donde la medicina personalizada es crucial; las moléculas diana multifuncionales que muestran un delicado balance entre funciones beneficiosas y perniciosas; la compleja modulación de interacciones proteína-proteína asociadas con una extensa interfaz de interacción; el papel de los distintos actores epigenéticos en la enfermedad; los fenómenos de resistencia cada vez más generalizados en infecciones por microorganismos patógenos; la detección temprana de enfermedades conformacionales, enfermedades infecciosas y cáncer; los sistemas de administración y liberación controlada de fármacos para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas; los problemas de estabilidad, termodinámica y cinética, asociados a la formulación de productos biológicos, en particular, en fármacos basados en proteínas; el reposicionamiento de fármacos con el consiguiente ahorro en tiempo y en recursos materiales y humanos; el rediseño de la actividad de enzimas, células y organismos para obtener productos derivados de valor añadido; y la evaluación de los efectos nocivos de productos farmacológicos y nanotecnológicos.

## MÉTODO CIENTÍFICO

La refutabilidad y la reproducibilidad son dos pilares básicos del método científico. Cualquier hipótesis debe poder ser comprobada y cualquier experimento debe poder ser reproducido o replicado por la comunidad científica. Sin embargo, estamos siendo testigos de una crisis de reproducibilidad general en la Ciencia, y más acentuada aún en las Ciencias de la Vida. En 2013 se inició el proyecto “The Reproducibility Project: Cancer Biology” como una ambiciosa iniciativa para examinar hallazgos clave reportados en artículos publicados en revistas de alto impacto. El objetivo es determinar qué fracción de hitos importantes en investigación en cáncer poseen una base experimental sólida. El origen de este proyecto es un informe de 2012 de investigadores de Amgen: de un total de 53 resultados clave en cáncer publicados por otros investigadores, no pudieron reproducir 47 (un 90%) (4). Más tarde, en 2016, un encuesta de la revista *Nature* concluyó que más del 70% de científicos consultados no habían sido capaces de reproducir algunos resultados experimentales de otros investigadores, y el 50% no había sido capaz de reproducir algunos resultados propios. Además, cada día recibimos noticias sobre artículos retractados en revistas científicas. Son cifras alarmantes que ponen en duda la situación actual de la Ciencia, el modo de evaluar y revisar los resultados científicos, así como la honestidad y buen

hacer de los investigadores, y tiene consecuencias graves respecto a la percepción social de la actividad investigadora, pero, sobre todo, consecuencias muy graves por el desperdicio de tiempo y recursos materiales y humanos en proyectos de I+D basados en resultados fallidos e incorrectos. Es innegable que la urgencia por publicar y la competencia para obtener fondos para investigar son dos ingredientes que pueden conspirar, positiva o negativamente, con la idiosincrasia de cada investigador. Se podría alegar que estos hechos son una muestra de que el método científico funciona y contiene un mecanismo de supervisión adecuado, aunque lento, o que habría que revisar la definición de "reproducibilidad científica", o que el porcentaje mayor de artículos retractados pertenece a revistas líderes donde la rapidez y las modas están a la orden del día. Pero también es cierto que: habría que implementar medidas correctivas para exigir que en las publicaciones científicas se indique con suficiente detalle la caracterización de los materiales empleados, así como la descripción de las condiciones experimentales y los protocolos; evitar la omisión de resultados incompatibles con una interpretación dada; exigir un análisis de datos riguroso empleando de manera escrupulosa las herramientas estadísticas disponibles, distinguiendo entre significación estadística y significación práctica; mejorar el sistema de revisión por pares, reconociendo debidamente el trabajo de los revisores; y demandar mayor responsabilidad a las revistas científicas. Otras cuestiones relacionadas con este problema son: la aplicación de procedimientos ilícitos tales como plagio, modificación y alteración de resultados; el papel que deben ejercer las revistas de elevado impacto como líderes en la resolución de este problema de confianza en el método científico; el conjunto de valores que representa (o debería representar) la Ciencia en la sociedad; la incorporación de métricas apropiadas para evaluar la actividad investigadora individual; y el descenso en relevancia de revistas científicas veteranas junto con el creciente número de revistas científicas de dudosa calidad.

Nunca habíamos tenido tanta información al alcance de nuestra mano, y nunca ha habido tanta desinformación. Estamos en la Era de la Desinformación, donde las pseudociencias han proliferado de forma desconcertante y desesperanzadora. A nadie le resultan ajenos los conceptos de posverdad, hecho y verdad alternativos, y negacionismo. La Ciencia y la Tecnología están presentes en la vida cotidiana; todos utilizamos o disfrutamos de un modo u otro de los avances tecnológicos y del elevado grado de bienestar que conllevan, pero ante ciertas cuestiones existe una brecha entre Ciencia y Sociedad, donde son frecuentes tanto problemas legales y prejuicios genéricos, como presiones de grupos sociales para ejercer e incrementar su influencia, conformando un ambiente enrarecido donde se pueden afirmar o negar ideas y hechos sin aportar prueba alguna y amparándose en ciertas debilidades o limitaciones actuales, no de la Ciencia, sino de los científicos. A menudo surgen alegatos acerca de medicinas alternativas, de nuevas pseudoteorías en nutrición, de efectos perjudiciales de las vacunas y de peligros de los alimentos transgénicos, por citar algunos ejemplos. Existe una gran preocupación por este fenómeno, pero es imposible combatir ideas y tesis que emergen sin evidencias contrastadas o sin po-

sibilidad de refutación. La divulgación de la investigación en la sociedad, una faceta usualmente denostada y desatendida, puede ayudar a desarrollar un pensamiento crítico basado en la evidencia, a inculcar una forma de pensar, de actuar, de afrontar problemas. Debemos exigir un mayor compromiso por la divulgación de la Ciencia, evitando crear falsas esperanzas o trivializar preocupaciones de la sociedad actual. Una sociedad más y mejor informada es una sociedad menos manipulable. El método científico no es otra cosa que la aplicación del sentido común en la resolución de problemas y, por lo tanto, no debería ser considerado como un instrumento extraño y ajeno a ámbitos aparentemente no científicos. Ciencia es conocimiento, y ninguna faceta humana es, o se puede permitir el lujo de ser, ajena al conocimiento. Al mismo tiempo debemos exigir adaptaciones normativas y legales rápidas para acompañar al avance científico en asuntos relevantes tales como los organismos modificados genéticamente y el uso de terapia celular y genética en la enfermedad.

La Ciencia no es sólo conocimiento; es un motor de cambio y bienestar. A finales del Renacimiento comenzó un fenómeno de enormes consecuencias: la Revolución Científica. Y este fenómeno no surgió de forma incontrolada dentro de un ambiente caótico donde un poder, público o privado, indolente, apático e indiferente esperase cambios espontáneos y aleatorios, sino mediante una planificación progresiva apadrinada por los estamentos de poder. Éstos se convencieron de que el ciclo iterativo entre poder, recursos y ciencia/tecnología constituye la base del progreso y desarrollo económico, aprovechando la curiosidad innata en el ser humano. La semilla generadora de este prodigio fue asumir ignorancia sobre ciertas cuestiones y comprender que no estaba todo escrito, que no hay nada incuestionable, que la refutabilidad o falsabilidad es un principio inherente y fundamental para entender la Naturaleza. Quiero realizar un elogio de la ignorancia inteligente, de una ignorancia bien entendida, ni ciega ni irreflexiva ni complaciente ni arrogante, sino humilde, inquieta y promotora de transformaciones.

#### FINANCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD CIENTÍFICA

El ciclo iterativo entre poder, recursos y ciencia/tecnología tiene un punto débil. El poder debe adjudicar recursos para que la actividad científica y tecnológica genere riqueza y herramientas que acrecienten aún más dicho poder. Por tanto, existe una dependencia respecto del apoyo de entidades públicas y privadas. Este apoyo institucional, que exige un nivel adecuado de inversión pública que atraiga inversión privada y que garantice una menor vulnerabilidad frente a crisis económicas futuras, es un eslabón que fácilmente se rompe en momentos de incertidumbre y miedo. En España la respuesta inmediata frente a la crisis económica ha sido la reducción en inversión en I+D, evidenciando la escasa percepción sobre las posibilidades de la innovación como herramienta de futuro. La inversión en I+D no acompaña al crecimiento económico de los últimos años y se ha producido un alejamiento respecto a países de nuestro

entorno que no aplicaron recortes, sino refuerzos (5). El porcentaje de PIB dedicado a inversión en I+D en 2016 fue de 1,19%, lejos del 1,40% en 2010, y muy lejos de 2% utópicamente esperado para 2020. Para no aburrir con cifras, la situación actual se resume con dos datos trágicos y desalentadores: la inversión pública en I+D ha caído entre 2009 y 2016 un 60% (de 8.500 a 3.200 millones de euros), y el número de personas trabajando en I+D pública respecto a 2008 ha disminuido en un 6,2% (5). El progreso en la Ciencia es acelerado. Cualquier recorte es cada vez más perjudicial, comprometiéndose la participación de grupos de investigación españoles en proyectos, consorcios, programas y redes internacionales. No olvidemos que hoy día la investigación en Biotecnología es multidisciplinar y requiere la colaboración entre grupos especializados. Aunque está claro que la ciencia no es una prioridad, ni para los políticos ni para la sociedad, el sistema de ciencia en España es bastante resiliente: estamos situados en una buena posición en cuanto a publicaciones científicas, aunque no tan buena en cuanto a patentes.

Estas decisiones no son coyunturales y circunstanciales, irremediables e inexorables, sino resoluciones y medidas premeditadas, cortoplacistas y oportunistas, como respuesta natural de nuestros estamentos de poder ante momentos adversos. El descenso en la ejecución de presupuestos y la desatención a la actividad en I+D se ven acompañados de la aplicación progresiva e incomprensible de normativas que suponen una asfixia creciente en el sistema de I+D español. En muchos casos esas normativas se han interpretado de modo incoherente y totalmente ajeno al trabajo científico, donde la incertidumbre, la posibilidad de error o fracaso, la imposibilidad de prever a largo plazo, así como el hecho de que, como dijo Robert Graves, “pensar en función del tiempo es una manera de pensar complicada y artificial” (5), son inherentes. Ahora mismo nos enfrentamos a problemas burocráticos formidables que amordazan a las universidades y los centros de investigación y que afectan al funcionamiento básico de éstos: las recientes leyes sobre contratos públicos para personal y material constituyen un nuevo obstáculo en nuestro camino. Todas estas evidencias hacen necesario insistir en la obligación de revisar las políticas de I+D, sus instrumentos, los fondos que se destinan a ellas y los medios humanos y tecnológicos que se dedican a su gestión (6). Si la innovación es todo cambio basado en conocimiento que genera valor, debemos exigir también innovación a los estamentos de poder para gestionar una nueva política científica basada en la planificación y el conocimiento. Cuando se han hecho muchas cosas mal, queda la fe y la esperanza –virtudes poco científicas– en la caridad de los que nos gobiernan y en que sólo se puede mejorar. Bajo el leitmotiv de la ignorancia inteligente, sería bueno que todos nosotros asumiéramos de vez en cuando que no lo sabemos todo, que hay que buscar otras preguntas y otras respuestas, que debemos escuchar a los demás, sobre todo a los que tienen algo útil y productivo que decir.

Finalmente quiero recordar la inutilidad de la distinción entre ciencia básica y ciencia aplicada, que es diferente de la tecnología, y la actual insistencia en la necesidad de innovación en perjuicio de la ciencia básica. Supongo que esto está motivado por la posición mediocre de España en la escena internacional en cuanto a número de patentes, y a la idea errónea de que toda innovación se traducirá en poco tiempo en un rédito económico. La

innovación requiere de la costosa generación de conocimiento previo, existiendo a veces un retraso temporal de décadas hasta la aplicación final, en caso de que sea factible. Trasladar conocimiento del laboratorio a la industria es difícil, ya que exige un modo de pensar diferente. De hecho, las empresas generan menos ciencia que las universidades (7). No es evidente de forma inmediata la relación directa entre el conocimiento generado y la aplicación de dicho conocimiento, como es el caso del láser y la proteína fluorescente verde. Por citar dos ejemplos paradigmáticos: 1) Edison no consideró la reproducción de música como un uso evidente para el fonógrafo; y 2) el imperio inca conoció la rueda, pero no la empleó tecnológicamente. No es verdad que la necesidad sea el motor creador de innovación. Sin embargo, la curiosidad es elemento generador de conocimiento, que es a su vez elemento generador de innovación. Respecto a la conexión a veces remota e inesperada entre el conocimiento y su aplicación, es ejemplar el caso del descubrimiento del sistema CRISPR por parte del investigador español Francisco Mojica (8,9), que no pudo continuar su trabajo de forma conveniente debido a una escasa financiación. El sistema CRISPR se ha revelado como una poderosa herramienta biotecnológica para la edición genética, con enormes posibilidades de revolucionar el futuro terapéutico en enfermedades que hoy día no disponen de tratamiento. Actualmente están teniendo lugar batallas legales sobre patentes millonarias entre centros e investigadores, ninguno español.

## CONCLUSIONES

La Tecnología avanzada emplea Ciencia avanzada. La Biotecnología actual es posible gracias a extraordinarios avances en Biología Molecular, Biología Celular, Genética, Metabolismo y Fisiología, Microbiología, Inmunología, Biofísica y Computación, entre otras disciplinas, durante el siglo pasado. No se debe aplicar una política utilitarista que dé prioridad al desarrollo sobre la investigación básica. Hay que fortalecer la investigación básica aumentando la inversión pública, que a su vez debería atraer a la inversión privada. No sigamos alimentando un exceso de confianza fanática en la Tecnología, lo que Mario Bunge califica como “tecnupidez”. Por supuesto, no hay ningún interés en denostar ni menospreciar la importancia y trascendencia de la Tecnología, de la que forma parte la Biotecnología; al contrario, se trata de enviar una llamada de atención sobre la obligación de cuidar sus principales insumos, la Ciencia y los científicos.

Las cosas podían haber sucedido de cualquier otra manera y, sin embargo, sucedieron así (10). No miremos hacia atrás con ira, ni hacia adelante con miedo, sino alrededor en conciencia (11). Nadie dijo que sería fácil. Nadie dijo que sería tan difícil (12).

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo recibido de la Fundación ARAID del Gobierno de Aragón y del Instituto BIFI de la Universidad de Zaragoza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dickens C. Historia de dos ciudades. Barcelona: Alba; 2012.
2. Katz SH, Voigt MM. Bread and beer: The early use of cereals in the human diet. *Expedition* 1986; 28(2):23-34.
3. Harari YN. Sapiens: De animales a dioses. Barcelona: Debate; 2014.
4. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483(7391):531-533.
5. Graves R. La Diosa Blanca. Madrid: Alianza Editorial; 2014.
6. Informe Fundación COTEC, 2018.
7. Raynaud D. ¿Qué es la tecnología? Pamplona: Laetoli; 2018.
8. Mojica FJM, Juez G, Rodríguez-Valera F. Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified *PstI* sites. *Mol Microbiol* 1993; 9(3):613-621.
9. Mojica FJ, Diez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria EJ. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Mol Evol* 2005; 60(2):174-182.
10. Delibes M. El camino. Madrid: Alfaguara; 2006.
11. James Thurber, escritor y humorista (USA, 1894-1961).
12. Martin C, Buckland J, Berryman G, Champion W (Coldplay). The scientist. A rush of blood to the head. London: Parlophone; 2002.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

### Si desea citar nuestro artículo:

Velázquez-Campoy A.

Retos y oportunidades en biotecnología

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM 2018 · 135(02):169–173.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev09>

---

# Y LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL SIGUEN EN AUMENTO....

## AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS CONTINUE GROWING...

Gonzalo Piédrola Angulo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Epidemiología Hospitalaria  
Profesor Emérito de la Universidad de Granada

### Palabras clave:

Transmisión sexual;  
Gonococia;  
Sífilis;  
Zika.

### Keywords:

Sexually transmitted infections;  
STI;  
Gonorrhoea;  
Syphilis;  
Zika.

### Resumen

Después de cinco años de una comunicación sobre este tema, el autor aporta nuevos datos sobre estas infecciones, demostrando su aumento tanto en el mundo, como en España, donde la sífilis y la gonococia han sufrido un fuerte incremento. Se analizan las posibles causas del mismo y la necesidad de la prevención individual y social de las mismas, con la siempre necesaria información y educación sobre estas infecciones.

### Abstract

After five years from a previous communication about this topic, the author brings more updated details about these infections, proving the increase both globally as in Spain, where syphilis and gonorrhoea have grown considerably. The analysis includes the causes about this expansion as well as the need for individual and social prevention, and the crucial information and education about these infections. World Health Organisation has issued a strategy for this control.

## INTRODUCCIÓN

Las Infecciones de Transmisión Sexual poseen hoy un diagnóstico más precoz y correcto, y un tratamiento mucho más eficaz con antibióticos, antivíricos o antiparasitarios. Pese a ello, se sigue comprobando un continuo aumento de las mismas. Tras una comunicación que realizamos hace cinco años, podemos comprobar que ha sucedido con su incidencia, y las causas de su incremento.

## INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El día 14 de junio de 2013, tuve el honor de presentar en esta Real Corporación, una comunicación denominada "Presente de las Infecciones de Transmisión Sexual", que posteriormente fue publicada en los Anales de la Real Academia (1). Cinco años y un día después, consideramos interesante comprobar la evolución de este grupo de infecciones y enfermedades, en las que preveíamos un aumento de su incidencia.

Según últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017 hubo un total de estas infecciones de 126 millones de casos en la Región de las Américas, 47 millones en la Región Europea, 128 millones en la Región del oeste del Pacífico, 79 millones en la de Asia, 26 millones en la del Mediterráneo del Este y 93 millones en África. Lo que suma la enorme cantidad de 499 millones de casos.

Pero si tomamos sólo cuatro de estas infecciones, gonococia, sífilis, tricomoniasis y *Clamydia* la cifra no es menos importante: 340 millones, destacando 161 en el Sur de Asia y Asia Oriental, y 69 millones en África subsahariana.

Los cálculos de la OMS no pueden ser más desfavorables en 2016:

Cada día más de un millón de personas contrajeron una Infección de Transmisión Sexual (ITS).

Unos 357 millones de personas contraen anualmente una de estas cuatro infecciones; sífilis, gonococia, clamidiasis o tricomoniasis.

Más de 500 millones de personas son portadoras del virus del herpes 2.

Más de 390 millones de mujeres están infectadas del virus el papiloma humano.

Muchas ITS, y en particular la gonococia, la hepatitis B primaria, las chlamydias, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la sífilis y el virus Zika, pueden transmitirse de madre a hijo durante el embarazo o el parto.

Más de 900.000 mujeres embarazadas contrajeron sífilis en 2012, lo que causó complicaciones en unos 350.000 casos, incluidas las causas de muerte prenatal. Además de éstas, pueden aparecer casos de muerte neonatal, insuficiencia ponderal al nacer, prematuridad, septicemia, neumonía, conjuntivitis neonatal y deformidades congénitas.

### Autor para la correspondencia

Gonzalo Piédrola Angulo  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: gpa@ugr.es

En la mayoría de los casos, las ITS son asintomáticas, o sólo van acompañadas de síntomas leves, poco específicos.

Algunas ITS como el herpes genital y la sífilis, pueden incrementar el riesgo de contraer la infección por el VIH.

Además del efecto inmediato de la infección, las ITS pueden tener consecuencias graves, como la enfermedad pélvica inflamatoria, abortos e infertilidad.

La farmacorresistencia, en especial del gonococo, es un obstáculo para el tratamiento, cada vez más importante en el mundo.

Los 26 agentes productores de las ITS fueron ya recogidos en nuestra comunicación anterior (1), pero hemos de destacar dos nuevos aspectos, la cada vez mayor importancia de la hepatitis A como infección sexual, y la aparición de un nuevo agente causal, que entonces no conocíamos, el virus Zika.

La hepatitis A es una enfermedad de transmisión feco-hídrica, con una alta prevalencia mundial, superior al 8% de la población. Como infección de transmisión sexual aparece como consecuencia de contactos bucoanales (rimming) o digito-anales (fisting o fingering). Se ha demostrado la generalización de estas prácticas, tanto en países desarrollados como subdesarrollados, siendo típica de poblaciones europeas que visitan zonas de subdesarrollo, en Asia o África. Tiene una gran ventaja sobre la mayoría de otras ITS, que es la existencia en su prevención de una vacuna muy eficaz.

El virus Zika se identificó por primera vez en 1947, en Uganda, en los bosques de una zona al suroeste de Kampala, llamada Ziika. Se descubrió en un mono *Rhesus*, cuando se realizaba un estudio acerca de la transmisión de la fiebre amarilla en la selva. Análisis serológicos confirmaron la infección en seres humanos de Uganda y Tanzania en 1952, pero no fue hasta 1958 cuando se logró aislar el virus, en muestras provenientes de personas de Nigeria.

El virus Zika es un flavivirus de 40-60 nm, con envoltura y cápside icosaédrica y un ARN monocatenario de polaridad positiva no segmentado de unas 15 kilobases. (2). Se replica en el citoplasma y tiene tres proteínas estructurales: C de la cápside, prM de la premembrana y la membrana, y la E de envoltura. Y siete proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5 (3)

El análisis filogenético basado en NS5 ha demostrado la existencia de dos linajes: el africano y el asiático (4).

El primer caso documentado de enfermedad por virus Zika fue en 1964. Es un virus muy extendido por África, aunque posteriormente se notificaron varias epidemias (2001 y 2014) en el Océano Pacífico, Malasia y Micronesia. Su difusión por América a partir de 2014 ha sido muy rápida, tratándose de la cepa de origen asiático, que ha dado gran número de casos de malformaciones en niños de madres infectadas durante el embarazo, por medio de la vía placentaria.

La gravedad de la epidemia hizo que Margaret Chan, Directora General de la OMS, la declarara el lunes 1 de febrero de 2016, al comprobar que el virus Zika estaba ya presente en 24 países de América, como una emergencia de Salud Pública de importancia internacional.

Aunque la transmisión fundamental del virus es por mosquitos del género *Aedes* (*Aedes aegypti* principalmente), el virus se aísla en sangre, linfa, orina, saliva, semen, líquido amniótico y leche materna de personas infectadas. Por ello, no es de extrañar que se considerara la posibilidad de una transmisión sexual. Esta se describió por primera vez en 2009; Brian Foy, un biólogo de la Universidad de Colorado que trabajaba en Senegal, contagió a su esposa (que no había salido de los Estados Unidos), al volver de su estancia africana, para el estudio de poblaciones de mosquitos. También en Estados Unidos, y en 2016, se describió en Dallas (Texas), el primer contagio hombre-hombre, a partir de un viajero enfermo que volvía de Venezuela.

La transmisión que todas las ITS tiene en común es el contacto sexual, sea por sexo vaginal, anal u oral, pero sin olvidar que muchas de ellas comparten otras vías posibles como la de las transfusiones de sangre o sus derivados, o la transmisión materno filial, durante el embarazo o el parto, típica de la sífilis, gonococia, VIH, *Chlamydia*, hepatitis B y Zika.

La cadena de infección es por tanto muy sencilla, fuente de infección es la persona enferma o infectada sin síntomas, que por el contacto sexual contamina a otro sujeto, sano susceptible. Pero en esa cadena intervienen una gran cantidad de factores sociales que la condicionan, la prostitución, la promiscuidad, ciertos comportamientos sexuales, el turismo, los contactos por internet, y la utilización de técnicas anticonceptivas, que evitan el embarazo, pero favorecen los contactos y la posibilidad de infectarse. La promiscuidad es el factor más importante, ya que favorece esta posibilidad de forma exponencial. Otro factor cuya importancia va en aumento es el del turismo, que ofrece oportunidades sexuales fuera del entorno habitual, y donde el riesgo de contraer las infecciones viene determinado por el número de contactos y el tipo de los mismos, donde se han considerado tres posibilidades: los compañeros de viaje, las personas nativas y las profesionales del sexo. Un caso aún más patente es el de los viajes de turismo cuyo fin, implícito o explícito es el sexo, sea con adultos o con niños.

Según el estudio sobre "Vigilancia epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual" del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, publicado en mayo de 2017 (5), en España ese año 145.000 personas estaban infectadas por el VIH, estimándose que la tasa es de 8,60 por 100.000 habitantes, superior a la Unión Europea. En ese año 2017 la mayoría de los nuevos casos se dieron en hombres (83,9 %) y la media de edad se mantiene en los 36 años. En estos datos de la infección por VIH (no de casos de SIDA), la transmisión de hombres que mantienen relaciones con hombres fue la más frecuente (53,1 %), seguida de la heterosexual (26,5 %, en aumento continuo) y de la que se produce en personas que se inyectan drogas (3,6 %), tan alta en los comienzos de la infección.

Con respecto a la enfermedad del SIDA, desde el inicio de la misma, hace décadas, se han registrado un total de 86.663 casos, habiéndose diagnosticado en 2017, 607 nuevos enfermos, 80,8 % de ellos hombres, con una edad media de 44 años. La tasa de SIDA en España es de 3,8 casos por 100.000 habitantes. El porcentaje de personas infectadas por relaciones heterosexuales es del 36,2 %, y el 32 % es de hombres que tienen relaciones con hombres. El 12,6 % contrajo la enfermedad por compartir jeringuillas (porcentajes bien distintos a los citados antes de nuevas infecciones).

Pero dónde ha sido marcado el aumento reciente de casos en España es en las infecciones de la sífilis y la gonococia. En la tabla 1 se recogen los casos y tasas por 100.000 habitantes de la infección gonocócica (5). Y en la figura 1 la incidencia de infecciones de transmisión sexual por gonococia y sífilis, desde 1995 a 2015 (5). Se puede observar el aumento de los casos de ambas infecciones desde 2002, aun más patente en los dos últimos años.

Año	Casos	Tasa por 100.000
1995	4.599	11,69
1996	3.951	10,02
1997	2.352	5,98
1998	2.169	5,51
1999	1.469	3,73
2000	1.045	2,65
2001	805	2,04
2002	833	2,11
2003	1.069	2,70
2004	980	2,47
2005	1.155	2,91
2006	1.423	3,23
2007	1.698	3,78
2008	1.897	4,16
2009	1.954	4,25
2010	2.306	5,01
2011	2.640	5,72
2012	3.044	6,59
2013	3.315	7,12
2014	4.562	9,84
2015	5.170	11,14

Tabla 1. Infección gonocócica. Número de casos y tasas por 100.000 habitantes. España 1995-2015

Nos podemos preguntar a qué se debe este aumento en España de las ITS. El tema es muy complejo, porque como antes hemos citado se trata de enfermedades de la conducta social y particular de las personas. Sí es patente en nuestro país, el aumento de la prostitución consentida de grupos de mujeres extranjeras, muchas de ellas explotadas económicamente por proxenetas

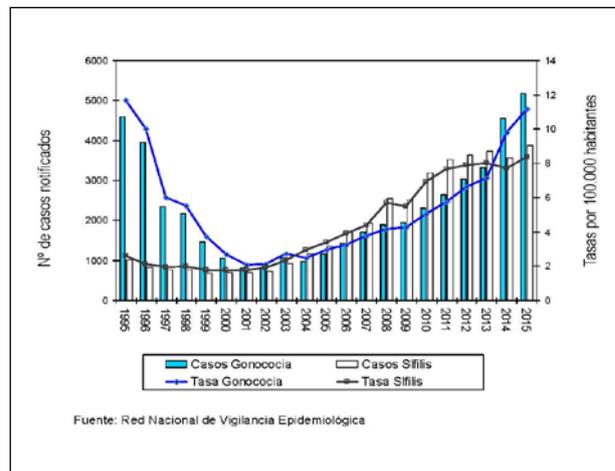


Figura 1. Incidencia de infecciones de transmisión sexual. Número de casos y tasas por 100.000 habitantes. España 1995-2015

sin escrúpulos, pero a las que no faltan clientes, el turismo de millones de personas que vienen a España, y, de una forma apreciable una crisis de valores en la Sociedad actual, que se hace más aparente en conductas como violaciones en grupo, libertinaje sexual, etc.

La 69ª Asamblea Mundial de la Salud, que tuvo lugar en Ginebra en 2016, adoptó tres estrategias mundiales del sector de la salud para el período 2016-2021:

- Estrategia mundial contra las I.T.S.
- Estrategia mundial contra el V.I.H.
- Estrategia mundial sobre las hepatitis víricas.

Además la OMS se rige por la “Estrategia Mundial del Secretario General de las Naciones Unidas para la Salud de la Mujer, del Niño y el Adolescente”. Para ello surge la necesidad de adoptar un conjunto integral de intervenciones esenciales, incluida la información y los servicios de prevención. Todo ello se encuentra en el texto de **Estrategia del sector de la Salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual, 2016-2021** (6).

Aparecen así una serie de apartados:

Razones por las que el refuerzo de la respuesta a las ITS debería ser una prioridad mundial.

Hay muchas oportunidades de avanzar.

Una estrategia adecuada para la era de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Estructura de la estrategia:

1. Servicios e intervenciones esenciales de calidad.
2. Obtención de impacto y equidad: poblaciones y lugares.
3. Innovar para acelerar.
4. Financiación para la sostenibilidad.

Visión, objetivos, metas y principios rectores.

En este esquema, el dato que más nos interesa es el del apartado 1 de Servicios e intervenciones esenciales de calidad, que comprende:

- Prevención de la transmisión y adquisición de ITS.
- Diagnóstico temprano de las ITS.
- Atención clínica a los pacientes sintomáticos.
- Contactar con las parejas sexuales y ofrecerles tratamiento.
- Eliminar la transmisión infantil de la sífilis y el VIH.
- Utilizar las vacunas contra los papilomavirus y las hepatitis A y B.
- Controlar la propagación de la gonococia resistente a los antibióticos.
- Velar por la calidad de las intervenciones y servicios.

## CONCLUSIONES

La educación e información de toda la población, y en especial de los más jóvenes sigue siendo una de las más patentes formas de acabar con estas infecciones, en las que los Centros de Enfermedades de Transmisión Sexual, repartidos por la geografía de todos los países son el epicentro de la lucha, coordinada por las autoridades sanitarias de esa área.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Piédrola G. Presente de las Infecciones de Transmisión Sexual. *An Real Acad Nac Med* 2013; 130:499-509.
2. Buckley A.: Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *J Gen Virol* 1988; 69:1913-1920.
3. Kuno G, Chang G. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* 2007; 152(4):687-696.
4. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016; 387:227-228.
5. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Vigilancia epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual: 1995-2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre el SIDA. Madrid. Mayo, 2017.

6. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la Salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual, 2016-2021. Ginebra. Junio, 2016.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Piédrola-Angulo G.

Infecciones de transmisión sexual

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):174-177.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev10>

# LAS MUJERES EN LA CIENCIA Y EN LAS ACADEMIAS

## WOMEN IN SCIENCE AND THE ACADEMIES

María del Carmen Maroto Vela

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología  
Profesora Emérita de la Universidad de Granada

### Palabras clave:

Mujeres;  
Ciencia;  
Academias.

### Keywords:

Women;  
Science;  
Academies.

### Resumen

En la exposición se han escogido algunas de las muchas mujeres que han colaborado y trabajado en la Ciencia a lo largo de los siglos, así como se ha realizado un estudio del número de las que existen, en un momento definido de 2017, en las Reales Academias Nacionales y en las Reales Academias de Medicina de España. Los porcentajes encontrados son extraordinariamente bajos. Por ello, se hace así mismo un estudio de las posibles causas, así como se plantean soluciones, tanto desde el punto de vista social como académico.

### Abstract

In this presentation, a few of the many women who have collaborated and worked in Science throughout the centuries have been highlighted, as well as a deeper study of the existing number of women, in a certain moment in time this year 2017, in National Royal Academies, and Royal Academy of Medicine in Spain. Percentages found are extraordinarily low, and therefore possible causes are analysed and solutions are proposed, both from a social and academic point of view.

## INTRODUCCIÓN

El mes de marzo pasado hizo diecinueve años desde mi ingreso en esta Real Academia. Siempre he presentado, como poco, una comunicación referente a la Microbiología, que es la denominación del sillón que ocupo. Y he hablado de bacterias, virus, enfermedades transmisibles, emergentes, etc.

Esta vez, el tema es algo distinto. La idea me la dió (sin saber que la iba a utilizar en reflexionar profundamente sobre el mismo), el profesor Manuel Díaz Rubio. Le oí decir que una de las preguntas que más le habían realizado durante su mandato como Presidente, era el por qué había tan pocas mujeres en la Academia. Hecho que también me ocurrió a mí cuando tuve el honor de presidir la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental. Eso, y la extrema sensibilidad que existe en nuestra sociedad (sensibilidad muchas veces exacerbada, reivindicativa y otras justificada), por lo que se denomina genéricamente “tema de la mujer”, me ha llevado, como decía, a una profunda reflexión.

Todos los que, de alguna manera, hemos realizado investigación, sabemos que, para llevarla a cabo, se necesitan varias cosas: saber qué queremos, conocer lo que ya existió en la historia, conocer los datos actuales, reflexionar, y proponer ideas.

Y eso he hecho. Primero, tratar de saber cómo había sido la relación de la Ciencia y de las mujeres, y segundo, cómo se encontraba dicha relación entre el sexo femenino y las Academias.

## LAS MUJERES Y LA CIENCIA

Existe una amplia bibliografía sobre este tema (1,2 y 3), y, por lo tanto, una imposibilidad real de hablar de todas las mujeres. Por ello, voy simplemente a hacer una elección parcial de alguna de ellas, posiblemente algo injusta, con la finalidad de poder conocerlas, saber de su estilo, clase, etc., y poder situarlas mejor en el contexto histórico, geográfico y social. Así mismo resaltaré alguna pincelada del aspecto puramente femenino.

De la antigüedad quiero recordar a **María la Judía**, cuyo descubrimiento fue importante, sobre todo para los que hemos trabajado en un laboratorio, de lo que se ha llamado el Baño María, y el Negro María (sulfuro de plomo y cobre).

Y a **Hipatia** (4), bella mujer que vivió en el siglo V d.C., magnífica geómetra (estudio sobre la dimensión de la esfera), matemática, astrónoma, cuyas hipótesis sobre el movimiento de los planetas fueron muchos años después demostradas por Kepler (canon astronómico), y por supuesto, gran intelectual. Fue asesinada por motivos político-religiosos. Su nombre aún permanece, sobre todo después del reconocimiento del gran Rafael, pintando algo similar a lo que son nuestras Academias, la Escuela de Atenas, cuadro en el que quiso reflejar la imagen de todos los intelectuales de la antigüedad, centrado, por supuesto, por Aristóteles y Platón, pero que reunía todos los grandes hombres de las ciencias, las artes y la filosofía. En él, también aparece la que pudiera ser (y así se con-

### Autor para la correspondencia

María del Carmen Maroto Vela  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: gpa@ugr.es

sidera), la única mujer, Hipatia, como una figura exquisitamente femenina, con túnica blanca y largo pelo rubio. Creemos que es un gran reconocimiento, quizá el primero, a una mujer entre un grupo numeroso de intelectuales varones.

Y llegamos a la oscura y lóbrega Edad Media. En ella destacó una niña (1098-1179), **Hildegard von Bingen** que, con muy pocos años, fue donada a la Iglesia por unos padres con once hijos, y encerrada en un convento, donde permaneció toda la vida. Fue abadesa de un Monasterio creado por ella, pintora, compositora, poeta y filósofa. Inventó un idioma, “la lengua ignota”, con un alfabeto propio, varios siglos antes de que el oftalmólogo polaco Luis Lázaro Zamenhof creara el esperanto. Sus incursiones en el campo médico se vieron plasmadas en dos libros: “Sobre la Medicina simple” y la “Medicina compuesta”. En este momento es considerada como la primera sexóloga de la Historia, ya que afirmaba que el placer era cosa de dos, y que la mujer también era capaz de sentirlo. Sus descripciones del orgasmo femenino son magníficas, pero resultan, como poco, curiosas en una mujer de su época, y además, monja. Quizá por ello, es un mito del actual grupo de los LGTBI (lesbianas, gays, transexuales y bisexuales), posiblemente por su supuesta homosexualidad. Fue considerada Santa, y en 2012, Benedicto XVI, la nombró Doctora de la Iglesia.

En el siglo de las luces predominaron la razón y la ciencia, y hubo un resurgimiento y mayor desarrollo de todos los aspectos intelectuales. En ellos destacó **Emily Breuteil** (1706-1749), típica mujer de la época. Hermosa, resplandeciente, luminosa, hablaba varios idiomas ya desde muy pequeña (primer hecho necesario si se quería leer a los clásicos) y perteneció a la nobleza, ya que fue marquesa de Châtelet. Ello le permitió abrir sus salones a las mentes más preclaras de la época (Voltaire, Montesquieu, Rousseau) y colaborar ella misma mediante libros como la Gramática razonada, o el pronunciamiento de diversos discursos, como el dedicado a la Felicidad. Fue una gran traductora de Leibnitz e introdujo en Francia las ideas de Newton sobre los principios matemáticos de la filosofía natural. Como pincelada femenina, diremos que fue amante de Voltaire, lo que demuestra que, además de su belleza física, debía de tener poca glía y varias neuronas perfectamente conectadas.

**Laura Bassi** (1711-1778) se casó con un médico (en ese momento la mayoría de las mujeres que destacaron intelectualmente lo hicieron al lado de un hombre, padre, marido, hermano, maestro, etc, que la ayudó y estimuló en su formación). Es quizá la más similar a alguna de las mujeres de nuestra época. Primera Catedrática de Física, perteneció a la Academia de Ciencias, y escribió un libro sobre la “Compresión del aire”. A pesar de todo esto, y su claro reconocimiento social, cada vez que quería llevar a cabo algún tipo de conferencia pública, fuera del ámbito puramente académico, debía de pedir permiso a un organismo que pudiéramos considerar similar a nuestro Senado. Tuvo doce hijos, hecho más o menos normal en la época, pero es evidente que llevó a la práctica el concepto que parece que acabamos de descubrir de conciliación familiar y laboral.

**Ada Byron** (1815-1852). Mujer típica también de su entorno social y cronológico, fue la única hija legítima del gran poeta inglés. Colaboró con Babbage en la creación de dos máquinas, la diferencial y la analítica, que podemos considerar como los ancestros de nuestros ordenadores. Así mismo, idearon varios lenguajes de programación, no sólo de tipo teórico, sino con claras aplicaciones militares, industriales y civiles. Pero que no pudo publicar con su nombre, necesitando hacerlo a través de un pseudónimo: AAL. En este momento, se considera a ambos pioneros de la moderna informática.

**Marie Curie**, cuyas fotografías demuestran su personalidad seria, severa, austera, vestida de oscuro, de mirada triste, posiblemente debido a su enfermedad, pero, eso sí, casi siempre en su laboratorio. Tengo muchos datos sobre Marie, pero debido a la magnífica idea de esta Academia de realizar una sesión única y exclusivamente dedicada a ella, voy a omitir la mayoría. Simplemente reseñaré el aspecto científico, plasmado en dos Premios Nobel: uno de Física en 1903 con su marido Pierre, y otro, sola, cuando éste ya había fallecido, de Química. Sus relaciones con la Academia de Francia no fueron las que ella se merecía, ya que fue rechazada, posiblemente de forma injusta, por unas relaciones afectivas con Pierre Langevin. Posteriormente fue aceptada, como debería de haberse hecho desde el principio, debido a sus grandes descubrimientos científicos y su repercusión internacional. Desde el punto de vista femenino, me gustaría destacar un hecho que siempre me inspiró una inmensa ternura, quizá porque me trae grandes recuerdos: Cuando estaba escribiendo su Tesis, con su pié derecho movía la cuna donde dormía su hija Irene. Tampoco debemos olvidar que, pasados varios años, esa niña también recibió el Nobel de Química, junto con su marido, Joliot.

**Lisa Meitner** (1878-1968). Fue, junto con Rosalind Franklin, una de las mujeres que he llamado “relegadas” u “olvidadas”, a pesar de su ingente labor científica. De origen judío, tuvo serios problemas, teniendo que exiliarse. Fue una gran intelectual (siempre pienso que no basta con ser buenas profesionales, sino que, además, debemos ser buenos intelectuales), participando, por ejemplo, en las veladas sociales organizadas por Max Planck, en las que Joachim y Einstein tocaban el violín. Pero además, fue una magnífica científica. Trabajó con Otto Hann en la fisión del átomo y descubrió el protoactinio. Pero el Premio Nobel sólo se le concedió a Otto, coincidiendo con uno de sus exilios. Sin embargo, Einstein habló de ella como “nuestra Marie Curie”, y reconoció que había sido la segunda mujer más importante en Física. De hecho en 1994, la UIQA dio su nombre, “meitnerio”, a un nuevo elemento, el 109.

**Rosalind Franklin** (1920-1958), Magnífica cristalógrafa, fotografió por primera vez el ADN, con su cruz central, arcos, etc., abriendo una gran puerta a los posteriores descubrimientos de Watson y Crick, que recibieron el Premio Nobel en 1962. Por supuesto, ella ya había fallecido, pero siempre echo de menos una referencia, una nota, algo, que recordara el trabajo de Rosalind. Fotografió igualmente, la estructura del virus del mosaico del tabaco.

**Françoise Barré Sinoussi.** Esta típica francesa, alegre, vivaracha, de pelo corto y aretes en las orejas, se fotografió, orgullosa, delante de su lugar de trabajo, el Instituto Pasteur. Fue la verdadera descubridora, junto con Luc Montaigner, del VIH, cuando estaba estudiando las adenopatías de un enfermo de SIDA. Como estaban seguros que era un virus perteneciente a los HTLV, las muestras fueron enviadas a un especialista en dichos retrovirus, el estadounidense Robert Gallo. Este se autoproclamó el único descubridor del virus, comenzando de esa manera una controversia científica, por supuesto, con un trasfondo económico. El tema acabó, cuando, con fecha 2008 Barré Sinoussi y Montaigner recibieron el Nobel por su descubrimiento del agente responsable del SIDA.

**Elizabeth Blackburn** (1948- ), Magnífica científica, totalmente actual, sus trabajos tuvieron por objeto la telomerasa, recibiendo el Nobel el año 2009. Pero, mujer al fin y al cabo, cuando fue entrevistada por un periodista poco avezado sobre “¿Qué había sido más importante en su vida, el nacimiento de su hijo o el haber recibido el Nobel?”, ella respondió llena de sensatez “Mire, la vida es como las mareas. Tiene sus pleamares y bajamares”, dando a entender que son hechos totalmente diferentes, pero no sólo admirables, sino perfectamente compatibles, Magnífica respuesta a una pregunta estúpida.

Y terminamos con **Rita Levi**, (1909-2012) de origen sefardí, que tuvo que dejar su trabajo en la Universidad de Turín como consecuencia del decreto de Mussolini sobre la pureza de la raza, pero que continuó en diferentes laboratorios de otros países. Se convirtió en una gran dama de la ciencia, que también recibió el Nobel por sus trabajos sobre los factores de crecimiento nervioso en 1986, y cuyas ideas siguen totalmente actuales. Afirmaba que la jubilación estaba destruyendo cerebros. Decía: “El cuerpo se me arruga, pero no el cerebro, porque lo mantengo activo, ilusionado y en funcionamiento”. Sobre la diferencia entre la mujer y el hombre en el cerebro, afirmaba: “En la mujer la diferencia de funciones está relacionada con las emociones vinculadas al sistema endocrino, pero no existen diferencias en el sistema cognitivo”. Y a la pregunta realizada, nuevamente por un periodista poco avezado, sobre qué haría si tuviera veinte años menos, ella, todo candor, contestó; “Pero si ya lo estoy haciendo”. Nuevamente magnífica respuesta a una pregunta estúpida.

Es decir, que sí ha habido mujeres que hayan trabajado en Ciencia, o colaborado con la Ciencia, A pesar de los condicionamientos cronológicos y sociales. Para completar nuestro estudio, sobre todo de las épocas más recientes, he recogido el número de mujeres que han recibido el Premio Nobel desde su comienzo en 1901 hasta la actualidad. Si tenemos en cuenta todas las materias por las que se puede recibir el preciado galardón, el porcentaje es extraordinariamente bajo, 5,8 (844 hombres y 49 mujeres). Algo más elevada es la participación en el área de las Ciencias, con 12 mujeres en Medicina/Fisiología, 4 en Química y 2 en Física.

## LAS MUJERES EN LAS ACADEMIAS

El segundo apartado de nuestra exposición consiste en saber cómo se encuentra representada la mujer en las Academias. Para ello hemos utilizado el Anuario 2017 del Instituto de España (5), y el Anuario, del mismo año, de la Real Academia Nacional de Medicina (6). No hemos podido disponer de los Anuarios de 2018 por lo que posiblemente haya algún pequeño cambio en los porcentajes encontrados, aunque no creo que se alteren mucho los resultados. Hemos escogido como ejemplo puntual todas las Academia Nacionales y las Academias de Medicina Asociadas de nuestro país.

En la tabla número 1 se observa una gran diferencia entre el número de Académicos, hombres y mujeres, en todas las Corporaciones y, por supuesto, en el porcentaje de éstas últimas. Algunos resultados eran esperados, como Farmacia (siempre hubo más mujeres en las Facultades de Farmacia), pero llama la atención, por el contrario, el bajo porcentaje en Jurisprudencia. Sobre todo, si se tiene en cuenta que actualmente, el número de jueces, fiscales, notarios y registradores cuenta con un elevado número de mujeres. En total, un 10,2 % lo consideramos bajo. En relación a la posibilidad de ocupación de cargos directivos, también es bajo, existiendo, en ese momento sólo una mujer Directora.

	M	T	%	D
R. A. Española	8	43	13,6	2
R. A. Historia	5	34	14,7	2
R. A. Bellas Artes	4	55	7,3	0
R. A. Ciencias E., F. y N.	5	50	10	0
R. A. Ciencias Morales y P.	2	40	5	0
R. A. Medicina E.	3	46	6,5	0
R. A. Jurisprudencia y L.	1	35	2,9	1
R. A. N. de Farmacia	9	45	20	1
R. A. de Ingeniería	3	55	5,5	1
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>403</b>	<b>10,2</b>	<b>7</b>

Tabla 1. Porcentaje de mujeres en Academias Nacionales. 2017.  
M mujeres, T total de numerarios, D mujeres con cargos directivos

En la tabla número 2 aparecen los resultados del porcentaje de mujeres en las Academias de Medicina Asociadas, y de forma global, también presentan cifras muy bajas, incluso más que en las nacionales (7,6%). En dos de ellas, Sevilla y País Vasco, sin la presencia de ninguna mujer, aunque existen dos Académicas electas, que posiblemente hayan ingresado ya. Igualmente son escasísimos los cargos directivos.

	M	T	%	D
Andalucía Oriental	5	39	12,8	2
Cádiz	3	29	10,3	1
Canarias	2	36	5,6	0
Cantabria	5	25	20	1
Cataluña	4	63	6,3	2
Galicia	1	36	2,8	0
Islas Baleares	3	23	13	0
Murcia	5	36	13,9	1
País Vasco	0	21	0*	0
Asturias	1	40	2,5	0
Salamanca	2	33	6,1	0
Sevilla	0	38	0*	0
Valencia	5	45	11,1	1
Valladolid	4	39	10,3	0
Zaragoza	1	33	3	1
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>536</b>	<b>7,6</b>	<b>9</b>

Tabla 2. Porcentaje de mujeres en Academias de Medicina españolas. 2017.  
M mujeres, T Total de Numerarios, D mujeres con cargos directivos.  
\* Una Académica electa.

## REFLEXIONES

Ante todos estos datos, es evidente que la mujer ha tenido serios condicionamientos para desarrollarse intelectualmente.

Ya Darwin, es su libro sobre El origen de las especies, afirmaba que “sólo los hombres, que eran los que empleaban útiles para cazar, habían evolucionado, mientras que las mujeres se habían especializado en buscar hombres fuertes e inteligentes”. Y reafirmaba: “teoría científica que explica perfecta y de forma sistemática el orden existente”.

Esta ha sido la idea generalizada a lo largo de los tiempos, y prácticamente la de casi todos los varones intelectuales (con mayor motivo, aquellos que pudiéramos llamar del

pueblo llano). Así como, por ejemplo, el padre de nuestra civilización clásica, Aristóteles, afirmaba que “la mujer sólo es un hombre deforme”, Y Kant, el célebre filósofo, amante de la razón y la verdad, decía: “A una mujer que haga Física, sólo le falta la barba”. Por lo menos, admitía que podía hacer Física.

Para contrarrestar estos conceptos, citaré los de dos mujeres. Una, Marie Curie, que se indignaba ante “el abuso de postergar a la mitad del género humano”. Yo diría el desperdicio. Y el más moderno, de la gran pintora mejicana, Frida Kahlo, en la que ya se entreen los conceptos de libertad y autonomía: “Soy una mujer que, si quiero la luna, la bajo yo solita”.

Y comienzan a aparecer las preguntas ¿Esto fue siempre así y no hubo ningún tipo de respuesta? Por supuesto que sí. De hecho, la Francia de vanguardia planteó lo que llamaron “la querelle de femmes”, en la que se cuestionaba si era conveniente que estudiaran las mujeres. Pero ante esa pregunta, nuevamente algunos varones intelectuales respondieron ridiculizando ese deseo de saber. Por ejemplo, Molière escribió, de hecho, dos obras sobre este tema: “Las mujeres sabias” y “Las preciosas ridículas”. Y en nuestro siglo de oro, el gran Quevedo, ante el aumento de personas que deseaban aprender latín, refiriéndose principalmente a las mujeres, escribió “La culta latiniparda”.

Es decir, siempre fue difícil formarse intelectual y laboralmente, y, por lo tanto desempeñar cargos de responsabilidad. Pero, además, también fue necesario avanzar más rápido que el tiempo.

En el caso de las Academias el problema ha sido aún más complejo, ya que se necesitan tres tipos de formación: en docencia (donde se juzgan publicaciones y años de dedicación), en asistencia clínica (donde se juzgan conocimientos y experiencia), y en investigación (donde se juzgan grupos, métodos, ideas, etc.). Pero además, se necesita elegancia espiritual, educación, cortesía, mente y espíritu abiertos, etc. En resumen, clase humana y científica.

## POSIBLES SOLUCIONES

Quiero hacer hincapié en que siempre hablamos desde el punto de vista intelectual puro, científico puro, sin entrar en otros aspectos reivindicativos globales, que no se encuentran en el ámbito de esta exposición.

### Soluciones aportadas por la sociedad

Entre otras, y de forma preferente, han sido de dos tipos, una de carácter político (concepto de cuotas) y otra de carácter social (concepto de empoderamiento).

Las cuotas se han tratado de imponer, incluso en las Academias, y su forma ha variado mediante la utilización de nuevos vocablos lingüísticos, cambios gramaticales, etc. Pienso que en aspectos intelectuales se deben de tener en cuenta sólo los parámetros científicos, y no se deben forzar igualaciones simplemente numéricas. Creo que no se debe confundir el concepto de excelencia con el de género. Es cierto que sería muy con-

veniente que caminaran de la mano, de forma conjunta, Pero nunca considerarlas intercambiables.

El concepto de empoderamiento comenzó en el año 1960, con Paulo Freire como *empowerman*, sin ningún carácter especial de género. Su filosofía se encontraba en el enfoque de educación popular, y se consideraba como un proceso en el que se aumentaba la fortaleza espiritual de los individuos en las comunidades, en temas tales como la política diaria, así como la confianza en la propia capacidad del individuo. En realidad, abarcaba desde la sociología y filosofía, hasta la industria editorial y comercial, o las ciencias de la motivación. En 1985 Down amplió las ideas y consideró el concepto como empoderamiento femenino, Pero fue en 1995, en la Conferencia Mundial de la Mujer, celebrada en Pekín, donde se fijaron las bases de dicho concepto, en el que predominaba el de autonomía. Se afirmó la necesidad de saber hacer (conocimientos, habilidades, destrezas, etc.); querer hacer (motivación y autoestima); y, por supuesto la necesidad de disponer de recursos económicos. Es decir, se sentaban unos principios totalmente lógicos y asumibles. El único problema que se puede plantear se encuentra, pienso, en el propio concepto de “poder”. Sobre todo si se confunde la palabra con la posibilidad de dominio sobre algo o alguien, y si se puede radicalizar. En cualquiera de los casos, no nos engañemos. El hecho está ahí, y conozco muchos grupos de mujeres sensatas e intelectuales que aceptan sus bases, si éstas se encuentran dentro de la moderación que proporciona la inteligencia.

### Soluciones aportadas de forma individual

Creo que todas las mujeres pueden llevar a cabo de forma independiente, con la palabra e incluso con el ejemplo, acciones capaces de mejorar la situación de otras mujeres, Traigo ideas de Virginia Woolf, escritora inglesa perteneciente al famoso grupo de Bloomsbury (en el que se encontraban, entre otros, Gerald Brenan y el filósofo Bertrand Russell). Esta mujer, bipolar, depresiva, se suicidó “dejándose ahogar”, (como lo hizo Alfonsina Storni), metiéndose piedras en los bolsillos mientras se introducía lentamente en el río Ouse. Escribió un pequeño libro llamado “Una habitación propia” (7), en el que cuenta cómo sus alumnas le preguntaban qué debía hacer una mujer para escribir novelas. Y ella contestaba de forma simple: Tener independencia económica (que es fácil entender) y personal (ella lo describía como una habitación íntima, recóndita, en la cual la mujer se pudiera retirar, a sentirse ella misma, pensar y, por supuesto, estudiar). Algo similar me preguntaron varias veces mis jóvenes alumnas de Medicina: ¿Qué debe de hacer una mujer médico para poder subir los peldaños que, según ellas, yo iba subiendo? Y les contestaba igual que Virginia Woolf, pero además, tener la inteligencia capaz de escoger una pareja sentimental en la cual, además del aspecto amoroso, afectivo, totalmente necesario para conservar la estructura de la misma, mantenga un respeto mutuo y una afinidad de ideas, a ser posible profesionales, pero, desde luego, intelectuales.

### Posible actuación de las Academias

Ante este dilema, se nos plantean dos tipos de preguntas: ¿Qué se debe hacer? ¿Qué se puede hacer?.

Lo primero que quiero decir, es que no me considero la persona más adecuada, o al menos, la única capaz de opinar de forma taxativa. Y desde luego, no creo que todo dependa de actuaciones fáciles y sencillas. De hecho, sólo me considero capaz de transmitir algunas reflexiones que no son reivindicativas (sobre todo si son radicales) y que, por supuesto, no son tampoco una crítica negativa. Son fruto de una extensa experiencia de participación académica, que, como dije al principio, además de pertenecer a esta Real Academia, también me ha permitido ejercer en la de Andalucía Oriental y en otras tres más, en dos como Académica de Honor. Pero, por encima de todo, son consecuencia de dos hechos: amor por las Academias, y el ser fiel a dos referentes, uno de ellos el profesor Marañón, que afirmaba: “Yo tengo un amor bien demostrado a la vida académica, y el amor, en lo humano, se funda siempre en la crítica del objeto amado, que desearíamos no tuviera defectos”. Pero también el del profesor Salustiano del Campo, que fue muchos años Presidente del Instituto de España, y que aseguraba: “Lo que busca la Academia no es el simple incremento de la presencia femenina, sino el reforzamiento del carácter intelectual de la misma”.

Cuando yo era pequeña, en mi colegio me enseñaron que leer no era juntar letras o sílabas. Que era algo mucho más profundo. Exactamente lo mismo que mirar no es lo mismo que ver. La mirada puede ser amplia, extensa si se quiere, ilimitada, pero también puede ser superficial. Creo que ambas ideas conducen a ser capaces de captar, entender, conocer y, en definitiva, buscar.

Buscar es una palabra mágica. “Aunque posiblemente nunca encuentre, mientras pueda, seguiré buscando”, afirmaba Saramago, Y eso es lo que creo que deben de hacer las Academias. Buscar sin descanso para procurar mejorar sus Corporaciones y, por lo tanto, llegar a adquirir la excelencia científica y humana.

Pero esto sólo se puede llevar a cabo si nos mantenemos lejos de toda una serie de condicionamientos: geográficos, que nos permitan no sólo mirar alrededor, en nuestro entorno más próximo, sino aquello que se puede encontrar más lejos, que nos ayude a mantener la mente abierta y el espíritu abierto; profesionales, que nos permitan buscar no sólo en nuestra Universidad, nuestro Hospital, o incluso, a pensar sólo en nuestras especialidades, porque puede ser que haya algunas otras necesarias, aunque parezcan entrar en competición; afectivas, para que no sólo conozcamos o reconozcamos como buenos a nuestros amigos, sin darnos cuenta que las Academias, en este caso las de Medicina, no son un club de amigos (aunque de hecho lo seamos), sino un conjunto de científicos que buscan lo mejor para sus pacientes; y por último, condicionamientos de género. Realmente en estos años no he conocido ningún caso de diferenciación por sexo. Por otra parte, si conseguimos prescindir de todos los mencionados condicionamientos, evitaremos caer en algo que ha ocurrido en alguna de nuestras Universidades, que es la endogamia. Y, verdaderamente en eso sí soy más taxativa, porque la diferencia por género sólo puede llevar a la misma endogamia.

El principio de mi exposición lo hice volviendo los ojos a la historia. Para terminar, quiero volverlos al

presente, pero, sobre todo, a los libros. No a los de texto, ni a los de nuestras especialidades, sino a los libros clásicos, de siempre. A esos pequeños seres inanimados que están situados al borde del camino, de la senda de nuestra vida, y que son como espejos capaces de reflejar no sólo la nuestra, sino toda la vida que transcurre delante de ellos. Y ¿por qué? Porque pretendo encontrar alguno que sea capaz de pincelar, y, a ser posible, de sintetizar estas reflexiones. Y lo encontré en un pequeño libro denominado “Hojas de hierba” (8) del escritor estadounidense Walt Whitman, persona de una extrema sensibilidad hacia las mujeres. Dice Whitman: “Soy el poeta que canta a la mujer igual que al hombre. Y digo que es tan grande ser mujer como ser hombre. Y digo que no hay nada más grande que la madre de los hombres”.

Creo que son unas bellas ideas, unas hermosas ideas. Con ellas quiero ver reflejado el deseo de todos nosotros sobre nuestros cromosomas, Tanto valen los XX como los XY, porque ambos modelan nuestras neuronas, pero también nuestras hormonas.

Y, desde luego, han sido capaces, como decía, de sintetizar todas las reflexiones que acabo de traer esta tarde para esta Academia.

## CONCLUSIONES

A lo largo de la Historia, la mujer ha tenido muchos problemas para formarse intelectualmente y, por lo tanto, para ocupar cargos de responsabilidad en la sociedad. Pero siempre ha colaborado con la Ciencia, desde Hipatia en la antigüedad, hasta Marie Curie. Incluso en los momentos actuales, con mujeres que investigan y que han recibido Premios Nobel. Algo similar ha sido su incorporación a las Academias, todavía con un número muy bajo, pero con la clara concienciación de la necesidad de su incremento. Se hace patente el reconocimiento del papel de la mujer en ambos campos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Casado Ruiz de Loizaga MJ. Las damas del laboratorio. Barcelona: Random House Mondadori; 2006.
2. L’Oreal-UNESCO for Woman in Science. La mujer en el mundo Académico. Gaez; 1995.
3. Santesmases MJ. La otra mitad de la Ciencia. Madrid: Instituto de la Mujer; 2001.
4. Kingsley CH. Hipatia de Alejandría. Barcelona: Edhasa; 2001.
5. Instituto de España. Madrid. Anuario 2017.
6. Real Academia Nacional de Medicina (España). Madrid. Anuario 2017.
7. Woolf V. Una habitación propia. Barcelona: Planeta; 2018.
8. Whitman W. Hojas de hierba. Barcelona: Comunicación; 1984.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Maroto-Vela M.

Las mujeres en la ciencia y en las academias.

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 · 135(02):178–183.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev11>

# SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

## EXCMO. SR. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN : IN MEMORIAM

*Manuel Díaz-Rubio García*

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Interna  
Catedrático Emérito. Universidad Complutense*

La Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina de España me ha encargado el triste honor de realizar el discurso de precepto por el fallecimiento, el pasado 20 de enero, del profesor Hipólito Durán Sacristán, que fue Académico, Vicepresidente, Presidente y Presidente de Honor de esta Institución. Fue para mí una fortuna haberle conocido a poco de acabar la carrera, y más aún impregnarme de sus aportaciones, admirar su paso por la Universidad y la Real Academia, y sin duda distinguirme con su amistad tras compartir durante muchos años numerosas inquietudes, tanto científicas como personales. Nunca podremos olvidar que hemos perdido a un hombre excepcional, un universitario profundo, un cirujano excelente y un académico ejemplar. El pesar de la Academia y el sentimiento de su ausencia nos llena de tristeza y nos deja un enorme vacío.

Expresamos también nuestras condolencias a su mujer Mercedes, a sus hijos, nietos y a toda esa gran familia que fue la esencia fundamental de su vida. Sin ellos hubiera sido imposible que hubiera encontrado la paz para entregarse a sus cinco amores. La familia, como queda dicho, la medicina, los enfermos, la Universidad y la Academia.

Glosar su figura en estos momentos de emoción parece un imposible para alguien que trabajó junto él durante muchos años en la Academia. Su impecable trayectoria, su obra, su prestigio, su personalidad, su bondad y el impacto de cuanto representaba dejaron honda huella en todos los académicos y muy especialmente en mi persona. Para entender y destacar la significación de alguien en la historia de la medicina deben contemplarse algunos aspectos como, la relevancia de los puestos de responsabilidad que ocupó en el ámbito de la medicina y la universidad, su aportación científica, la obra escrita, la formación de escuela, haber destacado sobremanera en su especialidad, así como el reconocimiento de la comunidad científica y de la sociedad en general. Todo eso fue un todo continuo con mayúsculas en la vida del profesor Durán.

El profesor Hipólito Durán Sacristán es parte indisoluble de la historia de la medicina española, la cual ha tenido a lo largo del siglo XX momentos muy diferentes. En otro lugar he hecho una reflexión sobre la importancia y significación del esfuerzo de los médicos de ese siglo en la medicina española, y que hoy revive en honor al profesor Durán, protagonista importante de los dos últimos tercios de siglo. En el primer tercio de siglo

surgieron multitud de figuras impregnadas de una ilusión científica impresionante, muchos formados fuera de España, en Alemania y Francia principalmente, gracias a las ayudas de la Junta de Ampliación de Estudios y otras Instituciones como la Real Academia Nacional de Medicina. Fue en cierta forma una generación mutilada, aunque muchos de ellos permanecieron en España y aportaron mucha sabiduría a nuestra ciencia.

El segundo tercio quedó marcado por la postguerra. Fue una generación formada con los maestros del primer tercio, con nuevas experiencias en otros países, y con una medicina que cambiaba su rumbo. Se pasó de una medicina enciclopédica a una medicina sintética, donde lo que imperaba era la practicidad absoluta desde el conocimiento, no de todo sino, de una parte. Era el inicio del paso a la especialización que cambiaría totalmente nuestra medicina. Junto a ello a finales de este segundo tercio aparecieron los grandes Hospitales facilitando una mejor medicina tanto docente, asistencial como investigadora. El papel de la Seguridad Social, el sistema formativo tipo MIR, el FIS y otras Instituciones públicas y privadas facilitaron una formación añadida fuera de España, en ocasiones extraordinaria. Las publicaciones médicas son notorias en revistas de nuestro país y los médicos españoles comienzan a publicar, aunque tímidamente, fuera de España.

El tercer tercio es sin duda el de la ruptura. Una ruptura finalmente positiva que dio lugar a la instalación definitiva de una nueva medicina basada en los grandes hospitales, la especialización y la superespecialización. Aunque hubo un claro desencuentro entre la generación del segundo tercio con los del tercer tercio, así como del mundo universitario y el puramente asistencial, el resultado final fue como decimos más que positivo. Sufrieron las Facultades de Medicina y su profesorado, pero gracias a ellos fue posible el gran cambio. La aceptación de todos de encontrarnos ante unos nuevos retos fue de gran consistencia. La aparición de las nuevas tecnologías, imposibles de manejar salvo por aquellos formados específicamente para ello, que facilitaba los diagnósticos de forma considerable, o los nuevos tratamientos, en algunos casos revolucionarios, hizo que la entrega generacional del testigo de la ciencia fuera finalmente tranquila. Esta transición la vivió y sufrió el profesor Durán en primera persona, y debido a su gran inteligencia y generosidad supo abrir las puertas de la nueva generación, aunque siempre sin perder su sentido crítico y defensa de la Universidad.

### **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

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

*Manuel Díaz-Rubio García*

An RANM · Año 2018 · número 135 (02) · páginas 184 a 190

Don Hipólito sufrió las carencias de la medicina del segundo tercio, pero tuvo un gran maestro, el profesor Rafael Vara López, que le formó como si hubiera estado en los mejores centros del mundo. Vivió el segundo tercio con la grandeza de ser un gran maestro, y desde sus diferencias con ciertos acontecimientos, se entregó a la transformación en España a la nueva medicina que se practicaba en el mundo desarrollado. Pero hay más, apoyó desde la crítica constructiva los nuevos retos del tercer tercio, a pesar de haber sufrido una temprana e injusta jubilación en los momentos estelares de su vida.

El Profesor Hipólito Durán ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina el día 22 de abril de 1975, ocupando el sillón número 39, con el discurso *Complicaciones pulmonares y cardiacas en pacientes quirúrgicos en estado crítico*, que fue contestado por su maestro el profesor Rafael Vara López. El discurso, de una profundidad extraordinaria, se convirtió en una obra básica de su aportación científica y referencia en la cirugía, y que basó nada menos que en el estudio de cerca de 1.900 historias clínicas de enfermos que desarrollaron complicaciones tras la cirugía.

Con frecuencia me recordaba que ese fue uno de los días más felices de su vida, felicidad que le inundó cuando accedió a la Presidencia de esta Real Academia en 1994. Escucharle expresar esos sentimientos desbordantes me contagiaban de optimismo y pasión, a la vez que me asombraba la sencillez y nobleza con que lo hacía.

Hipólito Durán Sacristán nació en Valladolid el 20 de julio de 1924. Tras estudiar el bachillerato en el Instituto de Enseñanza Media José Zorrilla de su ciudad natal e influido por su tío médico, Germán Durán, médico de Cuevas del Valle en Ávila, estudió la carrera de medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid acabándola en 1948, con 24 matrículas de honor, el Premio Extraordinario de Licenciatura y el Premio Nacional de fin de Carrera. En esos años fue alumno interno por oposición de Histología y Anatomía Patológica en 1943, de Patología Quirúrgica en 1944 y Presidente de la Academia de Alumnos de la Facultad de Medicina. Decidido por la cirugía entró como Médico Interno por oposición en la Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas del profesor Vara López, que sería a la postre su auténtico maestro y modelo a imitar. El reconocimiento continuo a su figura fue un modelo del agradecimiento y respeto que sentía por el maestro, pero también por sus discípulos, como por ejemplo Manuel Sastre Gallego, Ignacio M<sup>a</sup> Arcelus Imaz, o Rafael y Carlos Vara Thorbeck. En 1949 fue nombrado Profesor Ayudante de Clases Prácticas, que renovó en los años siguientes, a la vez que obtuvo por oposición plaza de Médico Titular de APD. En 1952 obtuvo el título de doctor con la tesis *Valores totales del volumen sanguíneo, hemoglobina, proteínas y líquido extracelular en cirugía*, que leyó en Facultad de Medicina de Madrid.

En 1953 se trasladó a Madrid siguiendo a Vara López a la Cátedra de Madrid. Aquí sería Profesor Ayudante de Clases Prácticas primero y en 1955 Profesor Adjunto por oposición. Tras ello se volcó en el Hospital y la vida universitaria. Los días parecen que tienen para él más horas que para los demás. Trabaja como el que más, está siempre dispuesto a la hora que sea para meterse en

el quirófano, se queda con los enfermos recién operados, hace guardias le toque o no, estudia más que nadie, se vuelca en la enseñanza y destaca sobremedida entre los discípulos de Vara López, no solo por sus conocimientos y capacidad, sino por sus habilidades quirúrgicas y entrega. Todos le admiran no solo por su capacidad de trabajo y formación, sino además porque es un gran compañero.

El nivel y madurez que alcanza llama pronto la atención. Sin embargo, quiere saber más, ver otras formas de trabajar, nuevas técnicas y en su caso nuevas habilidades. Para ello acude a diferentes hospitales en Inglaterra, Holanda y Estados Unidos, llegando pronto a la conclusión de que el nivel de la Cátedra de su maestro era más que impresionante. A su vez Vara López ve que Hipólito Durán tiene una capacidad y madurez tan importante que tiene que desarrollarse fuera de la bata del maestro. Tiene que ser Catedrático.

En 1959 obtuvo por oposición la Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de Valladolid. Si antes ya destacaba sobremedida a partir de ese momento lo hace de forma multiplicada. Se entrega al hospital, a la docencia, a la investigación, a los estudiantes, a sus colaboradores, emergiendo una escuela que comenzaría a llenar la Universidad y los hospitales españoles. Su forma de entender la cirugía aprendida con su maestro cobra carta de naturaleza con su fuerte personalidad. No entiende la cirugía como algo solamente relativo a la habilidad y la técnica, sino al conocimiento profundo de la fisiopatología. Esto marca una nueva cirugía que ya había comenzado su maestro y en la que él profundizó. No hay enfermo que pueda ser operado sin antes haber sido estudiado con toda profundidad en las funciones de sus órganos, y cuida especialmente el postoperatorio, hasta esos momentos muy descuidados por otros cirujanos.

En 1989 le llegó la jubilación. Fue un momento atroz en su vida. En plenas facultades, lleno de ilusión, con una experiencia tremenda y ganas de trabajar como nadie, una nunca bien entendida Ley obliga al profesorado universitario a jubilarse a los 65 años. No distingue a nadie. Da igual la capacitación o la entrega de cada profesor. A los mediocres y a los malos les da igual, incluso se alegran, sin embargo, a los mejores, a los más en forma, a los mejor preparados y que tienen más ilusión los fulmina de forma inmisericorde. De golpe se acaba con la excelencia dejando un vacío enorme en la Universidad. Esos momentos que vivimos fueron tremendos para la Universidad. Fue una especie de triunfo de los mediocres, de aquellos que ni siquiera habían realizado la tesis doctoral, ni la realizarían nunca, de los que querían sustituir a los que no era sustituibles. El profesor Durán vivió todo eso con enorme amargura y tuvo una consecuencia demoledora como apartarle de la vida universitaria, que había sido su vida. El nombramiento de Profesor Emérito, a pesar de ser en esos momentos muy selectivo, no le alivió su gran tristeza. Sabía muy bien que ser Profesor Emérito en España no le permitía seguir asistiendo a su Hospital con plena satisfacción, no le dejarían operar, llevar un servicio y seguir de la mano de sus discípulos. Por supuesto siguió operado privadamente pero nunca pudo entender como se había llegado a eso en su querida España.

## La Universidad

Su compromiso con la Universidad fue parte de la esencia de su vida. Uno de los cinco grandes amores de su vida. Impregnado de ella desde sus estudios de medicina, sucumbió a sus retos al lado de su maestro. Cuanto vivió junto a él le dejó tal impronta que pronto decidió hacer la carrera universitaria. Pasó por todos los puestos y niveles dentro de la Universidad, desde médico interno por oposición a Rector de su Universidad.

La llegada a la Cátedra profundiza su fascinación por ella, entregándose a sus menesteres con toda su intensidad. Sus alumnos y sus discípulos son su vida. A ellos y los pacientes se entrega. A sus discípulos les hace ver que dentro de la Universidad es preciso hacer investigación, les inicia en ella y les hace comprender que sin la tesis doctoral nunca serán buenos médicos. La tesis doctoral les enseña algo diferente de la práctica clínica rutinaria. Les enseña a pensar, a elaborar una hipótesis, diseñar un determinado método de estudio, seleccionar el material y hacer un profundo análisis de los resultados para sacar conclusiones. Para él un médico debe ser un científico.

Su capacidad de liderazgo, su entrega a su Cátedra y su sentimiento profundo hacia la Universidad llama pronto la atención del Claustro de la Facultad de Medicina y de la Universidad de Valladolid. Y así en 1960 fue nombrado Rector de dicha Universidad, donde realizó una gran labor, para lo cual se basó en los principios universitarios más profundos. Como ejemplo de su talante abierto, baste recordar que durante su mandato en el Rectorado logró la puesta en marcha del Campus de Sarriko, ubicando la Facultad de Ciencias Políticas, Económicas y Comerciales de Bilbao, ya que por entonces los universitarios vascos estaban adscritos al distrito de su responsabilidad. Paradójicamente dejó de ser Rector por defender a la Universidad cuando le plantearon que apoyara la creación de una nueva Universidad que a su juicio no daba el nivel en ese momento.

De la Universidad lo sabía todo. Su bagaje desde su época de estudiante había sido considerable. Alumno interno, médico interno, Profesor Ayudante, Profesor Adjunto, Catedrático en Valladolid y Madrid, Rector, Jefe del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Madrid desde 1978, más tarde denominado Director del Departamento (1984-1989). Todo ello fue una experiencia tan intensa como productiva. Su conocimiento del papel de la Universidad en la enseñanza y sus diferentes modelos era impresionante. En los Anales de esta Academia se encuentra la conferencia que dio en esta Academia titulada *Organización y Plan de enseñanza de la Medicina. Pruebas de madurez*, en la que demuestra la gran visión que tenía de la Universidad.

Pero su querida Universidad le tenía reservado el momento más doloroso de su vida universitaria como hemos dicho. Su jubilación anticipada a los 65 años. Poco antes de que llegara ese momento escribió *“La Universidad es para mí, mi equilibrio, mi vocación y mi razón de ser. En ella he pasado toda mi vida y nada me atormenta tanto como la idea de que la voy a tener que abandonar, antes del tiempo que esperaba servirla”*.

La Universidad le dio vida y, a pesar de su jubilación temprana no le olvidó, como lo recuerda la existencia de una calle denominada Rector Hipólito Durán en Valladolid y el Aula Profesor Hipólito Durán Sacristán en la Facultad de Medicina de Madrid.

## Su Obra

La obra de Hipólito Durán en la Cátedra fue de calado, destacando tanto como cirujano como por su obra escrita. Como cirujano destacó sobremediano. Volcado en el paciente reclamó el *“diálogo permanente e irrenunciable entre la conciencia del médico y la esperanza del paciente”*, tal como dice en su discurso de ingreso en esta Academia.

Fue un cirujano completo practicando la cirugía general en toda su extensión. Su técnica era brillante y su planteamiento quirúrgico resolutivo, buscando incluso una solución para aquellos casos que parecían intratables. No dejaba nada al azar preparándose minuciosamente las intervenciones. Cuidaba los pre- y postoperatorios, transmitiendo a sus discípulos una gran confianza. Todo ello lo hacía además sabiendo que los que estaban a su lado querían aprender y eso lo tenía muy en cuenta. Sabía enseñar y enseñaba. Su maestro Vara López decía de él que era un *“Auténtico cirujano universitario”*. Su cátedra fue parte indisoluble de su vida. En ella consiguió un potente grupo de trabajo y fue pionera en la puesta en marcha y desarrollo de multitud de técnicas quirúrgicas. Quien quería aprender quería ir allí, aunque se les exigía, si bien el resultado era extraordinario. Su dedicación quirúrgica fue a toda la cirugía, aunque había áreas por las que mostraba preferencias, como el aparato locomotor, el aparato digestivo, la cirugía torácica o la neurocirugía. Puso en marcha la Escuela Profesional de Neurocirugía de la cual fue su Director, creó el Servicio de Traumatología dependiente de su cátedra, y en 1979 acometió el reto del trasplante heterotópico de riñón, del cual fue uno de los pioneros en España, formando un equipo de cirujanos absolutamente preparados para ello.

Su obra escrita fue abundante y de calidad. Además de sus libros, destacan sus más de 200 trabajos publicados en revistas. De su estudio se coligen tres partes muy bien diferenciadas. Una primera dedicada a poner en orden la cirugía del momento para ofrecérsela a los estudiantes y médicos cirujanos. En este sentido su obra es monumental, sobresaliendo su *Tratado de patología y clínica quirúrgicas* (Madrid, 1996) en tres volúmenes, con los catedráticos y profesores de su escuela, y el *Compendio de Cirugía* (Madrid, 2003). Estos libros serían merecedores por sí mismo de un análisis profundo que el tiempo no me lo permite. En ellos queda plasmado su concepto de la cirugía general reclamando esta formación tan necesaria para todo aquel que quiera dedicarse a una especialidad quirúrgica determinada. Otro libro en el que pone su experiencia y magisterio es *Tratamiento del cáncer del estómago (con especial referencia a las interposiciones del colon)* (Madrid, 1964).

Un segundo grupo de sus aportaciones son las referidas al estudio de los problemas quirúrgicos en función de las necesidades de cada momento y aquellos otros de aplicación clínica. En este sentido son de destacar, entre otros muchas, sus inquietudes y publicaciones sobre el postoperatorio y los disturbios fisiopatológicos que pudieran

producirse. Mostró especial interés por las alteraciones cardiovasculares, respiratorias y metabólicas peroperatorias en cualquier tipo de cirugía por muy simple que pudiera ser. Igualmente, son de destacar sus publicaciones sobre la anemia y hipoproteinemia en los pacientes con cáncer, hipertensión portal, cirugía ortopédica o sus aportaciones sobre la serotonina en los traumatismos craneoencefálicos. En este grupo incluiría también sus artículos de opinión y pensamiento, auténticas obras de arte de un gran maestro de la medicina. Su reflexión sobre la mano del hombre y la cirugía, en el que fue con toda su seguridad su último escrito, es magistral: dice *“Para mí, la mano habría sido factor de excitación, de estímulo, de espuela y acicate al desarrollo intelectual. Probablemente, en mis hijos también. Siempre les recordaba que no el fuego, sino el control del mismo con nuestras manos, que no la piedra, sino la capacidad de empuñarla y crear en ella un proceso sometido a reglas para fabricar utensilios, fue determinante para convertir al ser humano en un ser cultural dotado de inteligencia”*.

Un tercer grupo de trabajos publicados son estudios de fondo, de investigación, de problemas en los cuales estaba interesado y que se trataba de la nueva medicina que venía. Estas preocupaciones por la investigación quedan de alguna forma reflejadas en las 77 tesis doctorales que dirigió, 11 en Valladolid y 66 en Madrid. Todas ellas son expresión de su visión de la cirugía y de la investigación aplicada a ella. Entre ellas destacan sus estudios sobre los trasplantes hepáticos experimentales en cerdos, encefalopatía portosistémica experimental, los autotrasplantes segmentarios de páncreas en el perro, los estudios experimentales sobre el tratamiento del shock séptico con prostaciclina e inhibición de la tromboxano-sintetasa, los estudios sobre neurotensina y trofismo intestinal, los estudios experimentales en perros sobre la isquemia caliente y el efecto de la prostaglandina E1, o los también experimentales sobre los injertos óseos.

## Su Escuela

Hipólito Durán creó una gran escuela. Con su ejemplo diario y entrega a la Universidad no podía ser de otra forma. Fue un magnífico discípulo, una base necesaria para poder ser un maestro. En más de una ocasión he dicho que hay que saber ser discípulo para ser maestro. Durán fue un maestro porque fue capaz de transmitir algo más que simplemente conocimientos. Fue capaz de transmitir un hacer y pensar impregnando de un estilo peculiar a un conjunto de personas, creando el binomio indisoluble maestro-discípulo y dando paso al de discípulo-maestro. He repetido en más de una ocasión que esa capacidad de ser maestro y discípulo sólo la tiene un maestro, y que la de ser discípulo y maestro solo la tiene un discípulo. La acertada frase de don Pedro Laín, *Mal maestro, el que llegada una situación en su vida no sabe ser discípulo de su discípulo. Mal discípulo, el que llegada una situación en su vida no sabe ser maestro de su maestro* debería ser tenida presente por todos que profesamos nuestra admiración por los maestros y aceptamos ser sus discípulos como compromiso vital.

De su maestro Rafael Vara López decía Hipólito Durán en su discurso de ingreso: *“Vara es uno de esos hombres con carisma de Jefe: sabe hacer estudiar, estudiando; da órdenes, trabajando; prepara la jornada, madrugando,*

*pero se mete en la cama, leyendo; regaña a sus ayudantes, sufriendo; dirige sus quirófanos, operando; cura a sus enfermos, sonriendo; replica a sus enemigos, callando; chilla y protesta mucho, corrigiendo, y recibe los triunfos de sus discípulos, llorando”*.

Hipólito Durán fue su discípulo modélico y un maestro ejemplar. Un maestro de excelencia, por sus dotes, conocimientos, habilidades y dedicación, pero también porque fue un gran discípulo. Lo tenía todo para crear una gran escuela y lo consiguió. Hoy la Universidad y multitud de servicios hospitalarios están llenos de sus discípulos. Aunque siempre es difícil destacar nombres por los olvidos, no puedo dejar de nombrar entre otros a José Luis Perrote Gómez, Luis García Sancho, Jaime Arias Pérez, Amador García Blanco, Jaime Méndez Martínez, Fidel Gómez de Enterría, Luis Antonio Echavarrri Íñigo, Jesús Álvarez y Fernández Represa, Antonio Sánchez-Barba Fernández, Luis Fernández Portal, Enrique Fernández Miranda y Fernando Gómez Castresana.

En esta larga e incompleta lista, no pueden faltar sus hijos médicos, Lourdes, María del Carmen, Pablo e Hipólito, discípulos vitales que hoy impregnados de su ciencia y estilo, honran a su padre y maestro. Ajenos a su escuela, pero entrañables para él fue su hermano Manuel, Maito, médico y universitario, contagiado del mismo espíritu, de la misma forma que sus hijos políticos José Luis Calleja, Jesús Hurtado y Susana Martínez, así como a sus sobrinos médicos Sonia Pilar y Manuel Durán Poveda. Tuvo además la satisfacción de ver ingresar como Académicos Correspondientes a su hijo Hipólito Durán Giménez-Rico y a su yerno, un hijo más, José Luis Calleja Panero.

## La Academia

La Real Academia fue para él la culminación de su entrega a la medicina. En ella fue feliz. Sentía el movimiento académico en lo más profundo de sus entrañas. Su relación con el mundo de las Academias comenzó al ingresar en 1964 como Académico de Número en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid con el discurso *Tratamiento del cáncer del estómago*, teniendo continuidad con su ingreso en 1975 en esta Real Academia Nacional de Medicina.

Desde su ingreso su actividad fue impresionante. No hubo año en que no pronunciara una conferencia y participaba en las discusiones de todas aquellas donde él tenía algo que aportar. No hablaba por hablar sino tan solo de aquello que sabía y podía interesar a los académicos.

Algunas de las conferencias que pronunció fueron: *Hipertensión portal y su tratamiento quirúrgico* (1976), *Valoración en cirugía general y aparato locomotor* (1976), *Tratamiento quirúrgico de las jaquecas* (1980), *Tratamiento de la pancreatitis aguda* (1980), *Tratamiento del cáncer de tiroides* (1981), *Postura y Dolor: Reumatismos postulares* (1982), *Tratamiento quirúrgico de las Metástasis pulmonares* (1982), *Osteolisis masiva* (1984), *La espondiliosis cervical en los dolores de cuello* (1988), *Litofragmentación neurológica extracorporal. Desarrollo y aplicaciones* (1989), *Evolución del tratamiento de las va-*

*rices esofágicas sangrantes* (1990), *Controversias en la Cirugía del Aparato Digestivo* (1992) o *Criterios a seguir en pancreatitis aguda* (1994).

Un especial recuerdo mantenemos todos los académicos de sus últimas conferencias en esta Academia sobre *Estenosis del canal. Tratamiento quirúrgico o conservador* (2007) y *Lumbago y ciática* (2008), así como de la presentación de sus obras: *Patología y clínica quirúrgicas* (1998) y *Compendio de cirugía* (2004).

Su actividad en la Academia fue ejemplar. “*Un ejemplo impagable de voluntad y perseverancia*” como señaló nuestro Presidente en el Homenaje que la rindió el Instituto de España en el año 2013. Pocos Académicos pueden mostrar tantas asistencias a sesiones oficiales, además del trabajo oscuro del que nadie se entera pues no llama la atención. En 1988 fue nombrado Vicepresidente, en 1994 elegido Presidente y en 2002 Presidente de Honor.

Como Presidente dirigía las sesiones con una elegancia y un respeto protocolario impresionante, dando una imagen de autoridad académica que llamaba la atención. En sus resúmenes finales destacaba la felicitación a los conferenciantes y una magistral síntesis de la sesión y de las intervenciones realizadas, donde incluía pensamientos médicos y académicos propios.

Con su gran formación como médico, la clarividencia de sus ideas, la atención que prestaba a cuanto se decía y una capacidad de síntesis no al alcance de cualquiera, demostraba continuamente el respeto a los ponentes. Pero no solamente realizaba una síntesis soberbia, sino que también aportaba sus ideas, que las tenía, y muy bien armadas, de cualquier materia que se hablara. Si a ello se sumaba a su fácil oratoria es fácil comprender como ese momento era esperado siempre con gran atención y expectación por todos los académicos y asistentes.

Es difícil resaltar cuanto hizo por la Academia por la enorme cantidad de ideas y proyectos que puso en marcha. Sin embargo, uno destacó sobremedida, que fue concretamente el *Diccionario de Términos Médicos*. La realización de este diccionario era una misión de la Academia que nunca se había llevado a cabo tras más de doscientos años de vida de nuestra institución. Aprovechando el interés del académico Antonio García Pérez, Hipólito Durán, que ya era Presidente, se puso manos a la obra. Creó una Comisión específica para ello, que presidiría inicialmente Antonio García Pérez, y tras su fallecimiento en 2002, la nueva Junta Directiva con Amador Schüller al frente le nombró Presidente de la Comisión. Todo ello lo viví en primera persona ya que tuve el honor de que me incluyera en la comisión. Contrató a personal experto en el mundo del lenguaje lexicográfico y comenzó a trabajarse cada término, tras definir el tipo de diccionario que quería la Academia. El trabajo era muy arduo pero el profesor Hipólito Durán nunca decayó. Al llegar a la Presidencia de la Academia en 2008 le propuse que siguiera y lo hizo sin hacerse rogar y con una voluntad de trabajo y dedicación absolutamente ejemplar.

Sin duda el Diccionario de Términos Médicos fue su gran obra. Como miembro de la comisión que dirigía

doy fe del gran trabajo que desarrolló, dedicándole días enteros a la Academia debatiendo con el equipo lexicográfico, los coordinadores, los miembros del Comité Técnico de Diccionario y con todos los Académicos. Todas las mañanas las pasaba en el Diccionario, resolviendo dudas, llamando a otros académicos, corrigiendo términos, etc.

Tuvo la fortuna de ver el Diccionario de Términos Médicos en la calle en el año 2011, diccionario que lleva una amplia introducción suya, con independencia de la mía que por protocolo institucional me correspondía realizar como Presidente. La Real Academia Nacional de Medicina de España tenía por fin, aunque con un retraso de más de 250 años el Diccionario de Términos Médicos. Y ello gracias a su empeño, dedicación y amor a esta Institución.

De su paso por la Presidencia quedan también las obras estructurales de la segunda planta, realizando importantes cambios para adaptarlas a una Academia que veía tenía que ser más exigente en su trabajo, necesitando nuevos espacios dignos para sus actividades. Pero si esto fue importante, más lo fue la incorporación de empresas que patrocinaran actividades de la Academia. Entendió, como luego expresó el Rey Juan Carlos en 2008 en esta Academia en la inauguración del curso de las Reales Academias, que éstas no podrían sustentarse en un futuro sin contemplar el mecenazgo. Queda en su haber además la dinamización de nuestras relaciones con la Asociación Latino Americana de Academias de Medicina y con la Federación Europea de Academias de Medicina. Su gratitud a todos los miembros de la Academia fue manifiesta y sobre todo a los que tenía más cerca y le ayudaron en su día a conseguir sus objetivos. Entre ellos el Secretario General profesor Jiménez Collado.

Su dedicación a la Academia fue absoluta y gracias a ella muchos académicos le seguimos en el difícil camino de recuperar el prestigio perdido durante décadas por nuestra Academia. La Academia, silente durante muchos años, bajo su mandato salió a la sociedad. Por iniciativa suya se creó una pequeña estructura de comunicación que dio lugar a que las actividades y proyectos de la Academia fueran conocidos por la sociedad científica y la sociedad en general. Este proyecto de comunicación, apagado al dejar el profesor Durán la Presidencia, lo retomamos con más fuerza con resultados muy positivos para nuestra Institución.

Nuestro Presidente, el Prof. Joaquín Poch nos recordaba en el Homenaje que le realizó el Instituto de España en 2013 cómo “*su presencia asidua fue un ejemplo impagable de voluntad y perseverancia*”. En la Academia fue feliz. Yo diría que muy feliz. Pronto comenzó a transmitir la importancia de los discursos de pensamiento, el debate y las conclusiones. Para él, el análisis y la reflexión eran fundamentales para el desarrollo y potenciación de las Academias.

A su lado aprendí todo sobre la Academia, su sentido y la necesidad de hacer cambios. Me decía insistentemente, en las largas conversaciones que teníamos a la salida de la Academia camino de su casa, que tales cambios tenían que hacerlo los más jóvenes y no los más mayores, a los que les resultaría imposible. Nunca pensé que me estaba señalando. Me introdujo en la Junta Directiva

va, donde permanecí primero como Contador, más tarde como Vicepresidente y finalmente como Presidente. Puedo decir que este recorrido fue posible por su continuo apoyo y creer en mí. Mi gratitud a él, por lo que significó en esta etapa de mi vida, es impercedera. De él aprendí todo lo bueno que pude hacer en la Academia, siendo lo malo únicamente debido a mí.

Diferenciaba muy bien la Academia de la Escuela y la Universidad siguiendo el pensamiento de Pedro Laín. En la Escuela se enseña, pero no se investiga, en la Universidad se enseña y se investiga, y en la Academia se exponen los resultados de las investigaciones y se discuten ideas y reflexiones con otros colegas al máximo nivel. Para él, los discursos de pensamiento, basados en la experiencia y el criterio razonado, tan frecuentes en las Academias, son la expresión del máximo nivel de ellas.

### Reconocimiento de la comunidad científica y de la sociedad civil

Los reconocimientos a su labor fueron numerosos. Entre otros muchos fue Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, de la de Ciencias Médicas de Bilbao, de la Academia de Ciencias Médicas de Cantabria, Académico correspondiente de las Academias de México, Río de Janeiro, Colombia y Bélgica, y Medalla de Plata de la Real Academia Nacional de Medicina de Francia.

Doctor Honoris Causa por la Universidad del País Vasco, fue Premio Nacional de Cirugía Pedro Virgili, y Miembro de Honor de: Sociedad Argentina de Cirujanos; Sociedad de Ciencias Ortopédicas y Traumatología; Galicia y Santa Cruz de Tenerife; de la Sociedad de Cirujanos de Chile, de la Academia Ecuatoriana de Medicina y de la Interamerican Medical and Health Association. Socio de número de la Société Internationale de Chirurgie de Bruselas (Bélgica) Socio de Honor de la Asociación Española de Cirujanos. Premio Virgili 1994 de la Sociedad Catalana de Cirugía.

Distinciones importantes fueron las Grandes Cruces de la Orden del Mérito Civil y de la Orden Civil de Sanidad, la Medalla de Oro de Mérito en el Trabajo, la Medalla de Oro 2008 de Fisalud, Médico del Año en 1997 y miembro del Colegio Libre de Eméritos el año 1991.

### El Hombre

No es posible acabar sin hablar sobre cómo era don Hipólito como persona. Aparentemente serio y distante, era sin embargo cercano, de gran simpatía y un exquisito sentido del humor. En una entrevista en el año 2009 reconocía que de joven era muy serio, severo e incluso reprendía a sus discípulos, y como decía, seguramente por no tener la autoridad para ello. Reconocía que lo hacía por emular al maestro y por creer que la superioridad la encontraba en ello. En cierta forma eso le marcó como un hombre serio y distante, lo cual no se correspondía con la realidad. Su relación con sus discípulos, compañeros, etc. fue magnífica, de gran confianza y en muchos casos amistad, por lo que tal confesión en su momento tan sólo queda en el recuerdo y como expresión de su humanidad y humildad.

Su figura producía una enorme atracción. Profundamente inteligente y educado, fue un hombre austero, inagotable, perfeccionista y apasionado. Destacaba en él su sentido de la responsabilidad, así como su seguridad y capacidad resolutive ante los problemas de toda índole a los que se enfrentaba. Igualmente, reseñable es la enorme firmeza que mostraba en la administración de sus valores.

De enorme seriedad en todos los órdenes de ésta, destacaba en él una enorme capacidad pedagógica que se iniciaba tan sólo con escucharle. Su oratoria fácil, en un perfecto castellano, cautivaba al oyente inmediatamente. Sebastián Herrador, catedrático de Patología y Clínica Médicas de Valladolid le calificó en este sentido, aun siendo muy joven, como una “Boca de oro”. Era pues, un gran orador, llegando con suma facilidad a los que le escuchaban. No explotaba esta facultad para deformar la realidad, sino para consolidarla, para interesar al oyente, para despertar pasiones médicas o humanas, si era el caso.

Además de su oratoria, hablaba un perfecto castellano, utilizando construcciones no frecuentes. Por ejemplo, cuando admiraba a alguien por sus comportamientos decía que era un “hombre cabal”, queriendo referirse a “alguien perfecto de virtudes y en guardar especialmente justicia”, como dice Bernardo Aldrete en su libro sobre el origen y principio de la lengua castellana publicado en 1674. Su relación con aquellas personas que se encontró a lo largo de su vida fue magnífica, siendo frecuente oír calificativos tan definitivos de su carácter, como que era una persona encantadora. Su discípulo Luis García-Sancho Martín en su discurso de ingreso en esta Real Academia lo calificó como “Un auténtico señor de la medicina y la vida”.

Era además un hombre eminentemente resolutivo. No dudaba si tenía que tomar decisiones y las asumía como un hombre entero en el sentido de Wilhelm Dilthey: una unidad indisoluble de sus dimensiones cognitivas, afectivas y volitivas. No perdía el tiempo. Decidía rápidamente porque tenía muy meditada las cosas por su gran experiencia y capacidad de hacer. Alguien de su categoría no podía entretenerse y posponer las decisiones.

Otra de sus virtudes manifiestas era su lealtad. No traicionaba a nadie. Si no estaba de acuerdo con algo o alguien lo decía, pero a nadie engañaba. Me decía más de una vez que engañar a alguien era engañarse a sí mismo, y que eso era deleznable. Era un hombre de una integridad absoluta, valor muy bien señalado por Vicente Calatayud en el “in memoriam” que publicó en el Heraldo de Aragón tras su fallecimiento. Sabía valorar y reconocer el mérito de los demás, algo desgraciadamente no muy frecuente. Manuel Escudero me recordaba no hace mucho una frase que con frecuencia repetía cuando se refería a alguien a quien reconocía en su valor: “... es de esos hombres que no se andan por la superficie, sino que ahondan en lo más profundo”. Este valor de reconocimiento a los demás era parte de su grandeza como ser humano.

Era un enamorado de la vida y de España. Le gustaba conversar, el cine, la música y los deportes en general y el Real Madrid en particular. Nada le hacía más feliz en los últimos años que ver un partido de fútbol junto a sus hijos y nietos.

## La Familia

El gran amor y la gran pasión de Hipólito Durán era su familia. A Mercedes, Merche, su mujer, la conoció muy joven en el Paseo del Espolón, Burgos, como le gustaba recordar y tras 8 años de noviazgo se casaron. Con ella, a la que quería apasionadamente y admiraba por su valor y coraje, creó todo aquello que le daba fuerzas: los cinco amores de su vida como dije al principio de este discurso necrológico: la familia, la medicina, los enfermos, la Universidad y la Academia. Por ello en este momento recordamos y transmitimos nuestro más profundo pesar a todos los que conformaron el gran amor y pasión de su vida. A su mujer Mercedes, a sus hijos Lourdes y Jesús, Isabel y José Ramón, Rafael y Leticia, Manuel, Mercedes, Pablo y Mariet, Maca y José Luis, Hipólito y Elena, Nacho y Susana, a sus 23 nietos y dos biznietos, y muy especialmente a su hija Paloma, ese “eterno ángel caído del cielo” como solía decir.

Excmos. Sres. Académicos, querida familia, señoras y señores, como en otras ocasiones, finalizo esta intervención haciendo una súplica a cuantos hoy estamos en esta sesión en su memoria. La cortesía académica y la buena educación les llevaría a todos ustedes a aplaudir las palabras por mi pronunciadas, pero a todos quisiera pedirles en vez del aplauso, el silencio, silencio que cada uno de nosotros llenaremos con los recuerdos y sentimientos que en todos nosotros dejó y despertó la figura del Excmo. Sr. Hipólito Durán Sacristán.

He dicho.

---

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio M.

Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Hipólito Durán  
ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;  
An RANM 2018 · 135(02):184–190.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.dle01>

---

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---

# 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](http://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/polices-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 intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impre-

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

so 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](http://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](http://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 en-

viarse 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, con una introducción y unas conclusiones. 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 Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto en-

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

viado 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 autoría 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 correspondiente está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Go-

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

bierno 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 coinciden 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**  
**DE LA**  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**  
**DE ESPAÑA**

