

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS
SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

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

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 5 DE OCTUBRE DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

**IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS
DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MADRE
HUMANAS PRESENTES EN TEJIDOS ADULTOS,
HASTA OTROS TIPOS CELULARES**

***THERAPEUTIC IMPLICATIONS
OF THE DIFFERENTIATION OF ADULT STEM
CELLS INTO OTHER CELL TYPES***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Durante los últimos años se ha generado un gran interés sobre las células madre dado su potencial uso terapéutico. Estas son células no especializadas, con capacidad de autorreplicación y de diferenciación en otros tipos celulares, siendo las de origen embrionario totipotentes y de uso restrictivo por razones éticas, mientras que las presentes en algunos tejidos adultos son multipotentes y de aplicación clínica. Entre estas últimas las mejor estudiadas son las de la médula ósea, que pueden ser hematopoyéticas productoras de diferentes tipos de células sanguíneas y células mesenquimales que pueden diferenciarse a hepatocitos, condrocitos, osteocitos, adipocitos, cardiocitos y células nerviosas. Aunque estos hechos son esperanzadores quedan muchos estudios que realizar hasta la obtención de terapias con células madre, y su verificación en modelos animales. Se cree que en este

siglo además de las terapias tradicionales habrá que contar con la terapia celular con células madre, para cuyo desarrollo serán muy importantes los parámetros científicos, clínicos y éticos.

Abstract

During last years stem cells have generated a great interest because its potential therapeutic use. These are unspecialised cells, with ability to self-renewal and to differentiate into other cell types, being embryo cells totipotent and of restrictive use for ethical reasons, while adult stem cells are multipotent and of potential clinical use. Between the latter the best studied are the cells of the bone marrow: hematopoietic producing blood cell lines and mesenchymal that may be transformed into hepatocytes, chondrocytes, osteocytes, adipocytes, cardiocytes and neural cells. Although these facts are promising many studies must be done until to get stem cells therapies, as well as verify these treatments in animal models. It is believed that in this century besides traditional therapies we will have to take into account cell therapies with stem cells, in whose development will be very important the scientific, clinical and ethical parameters.

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento del papel de las células madre o troncales sobre la regeneración de algunos órganos o tejidos viene de muy antiguo, aunque su aislamiento y utilización «*in vivo*» e «*in vitro*» en los últimos años ha generado grandes expectativas terapéuticas que aún no han sido consolidadas (1, 2).

Las células madre son consideradas como no especializadas, situadas en un estadio temprano de desarrollo, que bajo determinadas condiciones se pueden dividir y diferenciar en distintos tipos celulares presentes en otros tejidos y órganos. Además pueden autoreplicarse dando lugar a otras dos células madre. Estas células pueden ser totipotentes como las células embrionarias capaces de diferenciarse en todos los tipos celulares necesarios para el completo funcionamiento de un organismo, o pueden ser pluripotentes como las líneas celulares embrionarias con potencialidad para generar la mayoría de los tipos celulares pero sin capacidad para producir la existencia de un organismo, mientras que las células multipotentes se pueden diferenciar en un número limitado de tipos celulares. Estas últimas células madre están presentes en algunos tejidos adultos pero su potencial de desarrollo es inferior al de las células madre embrionarias.

A su vez, existen diversas fuentes de células madre, procedentes de embriones a una edad temprana, presentes en algunos tejidos fetales o en la sangre del cordón umbilical, situadas en algunos tejidos adultos, e incluso células adultas que han sido reprogramadas hasta conseguir células troncales. Las posibilidades terapéuticas de estas células es extraordinaria. De hecho, órganos dañados por enfermedades o trauma necesitados de nuevas células podrían ser obtenidas tras la diferenciación de células madre, para restaurar las funciones perdidas y activar la reparación de los daños producidos. El tratamiento de quemaduras extensas y fracturas complejas se podrían beneficiar de estas células, así como los diabéticos con células pancreáticas ², los enfermos de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, osteoartritis, distrofias musculares e infarto de miocardio entre otras muchas.

CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Estas son células que conservan la potencialidad de diferenciarse en una amplia variedad de tejidos, habiéndose conseguido su crecimiento en el laboratorio, fundamentalmente a partir de embriones correspondientes a diferentes especies de animales. No obstante, los estudios con estas células se encuentran en sus inicios, desconociéndose su auténtico potencial para generar nuevas células, los riesgos para producir células tumorales o su envejecimiento precoz, y los auténticos inductores para la diferenciación en otros tejidos celulares. Se pueden obtener *in vitro*, de cinco a seis días después de la fertilización a partir de la porción interna del blastocisto (150 a 200 células madre). Después de que se alcanza este estado disminuyen las posibilidades de obtener células madre porque paulatinamente desaparecen al diferenciarse en todos los tipos celulares.

Hasta no hace mucho tiempo los embriones eran creados a partir de un óvulo y un espermatozoide, pero con la técnica del reemplazamiento nuclear utilizada para crear la oveja Dolly, los embriones pueden ser formados sin el concurso del espermatozoide. El reemplazamiento nuclear consiste en la introducción del núcleo de una célula somática en un óvulo enucleado. Este proceso es conocido como clonación, y se ha realizado con éxito en distintos mamíferos.

CÉLULAS MADRE FETALES O REPROGRAMADAS A PARTIR DE CÉLULAS ADULTAS

Células madre muy parecidas a las células madre embrionarias han sido obtenidas de los tejidos reproductores fetales. Estas células son consideradas como pluripotentes, dada su gran capacidad para diferenciarse en un gran número de tipos celulares. Se han obtenido de tejidos fetales después de abortos y cultivadas *in vitro*, aunque esto sólo se ha podido realizar por un tiempo máximo de 21 días.

Un viejo objetivo ha sido siempre reprogramar células adultas hasta convertirlas en células indiferenciadas, capaces de ser transformadas en otros tipos celulares. Sin embargo, nos encontramos alejados del conocimiento técnico necesario para conseguir dicha retrodiferenciación o para mantener los nuevos tipos celulares que fueran diferenciados. De esta forma podrían obtenerse células con unas características inmunológicas iguales a las otras células del organismo, y por tanto, sin posibilidad de ser rechazadas. Asimismo, se dispondría de una fuente casi inagotable de células madre, para las cuales no habría impedimentos legales. A pesar del gran interés que despiertan estas expectativas, en la actualidad no se disponen de los medios técnicos para obtener dichas células.

CÉLULAS MADRE PRESENTES EN TEJIDOS ADULTOS

Durante muchos años se ha aceptado que las células madre localizadas en los tejidos de mamíferos adultos tenían una capacidad diferenciadora limitada, lo cual habría sido aprovechado para uso clínico. En esta dirección las células madre hematopoyéticas han restablecido este sistema después de la ablación de la médula ósea, así como células madre han sido utilizadas para regenerar piel y córnea. No obstante, las observaciones recientes sobre la presencia en algunos tejidos adultos de células con características pluripotentes han levantado grandes expectativas (3), dadas las numerosas aplicaciones clínicas que poseen.

Al igual que las células madre embrionarias, aquellas presentes en tejidos adultos comparten características comunes, como la perpetuación mediante autorreplicación y la diferenciación en células maduras con fenotipos morfológicos y funcionales correspondientes

a tipos celulares bien definidos. Normalmente las células madre generan un tipo o tipos celulares intermedios antes de alcanzar el estado diferenciado final. Una de las principales funciones de las células madre adultas es mantener el número adecuado de células mediante la restitución de las células muertas por lesión o enfermedad, pero también existen células madre con capacidad de diferenciarse en tipos celulares distintos a los del tejido donde están localizadas. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas son generadas de una forma constante en la médula ósea para hacer frente a las necesidades de los diferentes tipos celulares sanguíneos, y también poseen células madre que pueden generar células nerviosas, hepatocitos y miocitos entre otras. En el epitelio intestinal las células madre están situadas en las bases de las criptas, físicamente separadas de las células que ellas producen localizadas en la luz intestinal, indicando que necesitan una localización y medio interno apropiados para el desarrollo de sus actividades.

Las células madre mejor estudiadas son las presentes en la médula ósea, pero otras han sido recientemente definidas, tales como las células madre nerviosas, mesenquimales y epidermales, que cumplen todos los criterios básicos ya citados. Otras células madre, como las corneales, endoteliales y angioblastos también cumplen todos los criterios pero sólo se pueden diferenciar en un tipo celular.

Se ha propuesto que las células madre de tejidos adultos podrían contribuir a la reparación tisular, mediante diferentes mecanismos conocidos como transdiferenciación, transdeterminación, fusión celular, producción de factores tróficos, desdiferenciación o por una verdadera acción multipotente característica de las células madre. Como *transdiferenciación* se entiende la transformación de una célula madura en el fenotipo y función de otra célula totalmente diferenciada. Este mecanismo se manifiesta en el desarrollo del esófago, cuando las fibras musculares lisas se transforman en fibras de músculo esquelético. La *transdeterminación* es el cambio de dirección de células diferenciadas de células madre hacia otros linajes celulares. Esto ocurre durante el desarrollo de la *Drosophila melanogaster*. Gran parte de nuestro conocimiento sobre la fusión celular procede de los estudios con células heterocarióticas fusionadas *in vitro*. De esta manera genes silentes pueden ser activados, como por ejemplo la síntesis de proteínas musculares humanas que ocurre en fibroblastos humanos fundidos con células musculares de ratón. La formación de células heterocariotas indica que el fenoti-

po de las células diferenciadas puede ser modificado sin replicación del ADN ni división celular. Nos referimos a la *desdiferenciación* celular cuando las células maduras pueden retrodiferenciarse hacia un modelo jerárquico de restricción de linaje. De esta forma, algunos anfibios después de una lesión traumática pueden regenerar las extremidades, cola e incluso el cerebro por desdiferenciación de las células presentes en el área lesionada. Las células madre también pueden facilitar factores tróficos que contribuyen a la recuperación funcional aparte de los correspondientes a los del reemplazamiento celular. La producción de estos factores podría promover la supervivencia, resistencia a la enfermedad, migración y diferenciación de precursores humanos. De hecho, las células de la médula ósea producen una amplia variedad de citoquinas y producen efectos paracrinos. Asimismo, las células madre pueden permanecer más allá del período embrionario, y si se les proporcionan las señales apropiadas pueden diferenciarse en células de múltiples linajes. Las células madre presentes en tejidos adultos pueden contribuir a la reparación de tejidos lesionados, cuando desde ellos se liberan sustancias que estimulan su llegada y diferenciación. Investigaciones centradas en el estudio de estos mecanismos serían de gran interés para el tratamiento de muchas enfermedades.

Todos estos mecanismos podrían ser incluidos dentro de un capítulo amplio dedicado a la plasticidad celular (4). Sin embargo, esta denominación se aplica ampliamente para designar a las células madres de tejidos adultos que pueden diferenciarse en tipos celulares correspondientes a otros tejidos. Aunque actualmente en la literatura científica no existe un nombre formalmente aceptado para este proceso, se le suele reconocer como plasticidad celular o *transdiferenciación*.

Al menos, cuatro diferentes explicaciones se han propuesto para una mejor comprensión de la plasticidad celular. En primer lugar células madre para un determinado tejido pueden existir en otro tejido no relacionado, como ha sido probado para células hematopoyéticas en músculo y para células ovals en la médula ósea. De esta forma, el cambio de linaje celular no es causado por una sola célula madre, sino por la presencia de múltiples células madre que pueden dar la impresión de plasticidad celular. Una segunda percepción de plasticidad podría ser causada por las células trasplantadas que se fusionan con células huésped de un linaje diferente, en la siguiente transferencia de información genética.

La polémica suscitada por la sugerencia de que el proceso de fusión celular no está implicado en la diferenciación de las células madre ha sido clarificado elegantemente por Y.-Y. Jang y colaboradores (5). Utilizando sistemas de cocultivos celulares han demostrado que las células madre contribuyen a la regeneración del hígado lesionado por tetracloruro de carbono o hepatectomía parcial, mediante la diferenciación hasta hepatocitos funcionales sin ningún tipo de fusión.

Desde la clonación de la oveja Dolly se han generado muchas evidencias indicativas de que una célula adulta puede ser reprogramada para adquirir pluripotencia cuando el núcleo es introducido en el citoplasma de un óvulo. La desdiferenciación y rediferenciación celulares pueden explicar la regeneración espontánea de las extremidades de anfibios y peces. Por tanto, esta plasticidad celular podría ocurrir a través de la desdiferenciación y rediferenciación o por una reprogramación nuclear. También, células pluripotentes podrían persistir después del desarrollo embrionario. Mediante varios estudios sabemos que las células madres embrionarias se caracterizan a nivel molecular por la presencia del factor de transcripción oct-4, el cual también está presente en las células adultas. También sabemos que la oct-4 es necesaria para mantener el fenotipo indiferenciado de las células madre embrionarias y es responsable de los estadios tempranos de la embriogénesis y diferenciación celular. Otra característica de las células embrionarias es la presencia de la telomerasa, lo que les permite un número ilimitado de divisiones celulares. Todas estas observaciones tienen importancia científica, pero también sugieren las aplicaciones de la plasticidad celular a la Medicina Clínica.

Plasticidad de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea

La mayoría de los estudios con las células madre presentes en tejidos adultos se han realizado con las procedentes de la médula ósea, quienes se diferencian no sólo a células hematopoyéticas, sino también a células con características de células musculares, miocárdicas, endotelio, neuroectodermo, piel, hepatocitos, epitelio gastrointestinal y pulmón. En la mayoría de los estudios, las células de la médula ósea fueron administradas *in vivo*, habiéndose sido iden-

tificadas con posterioridad por la presencia de marcadores genéticos como la proteína verde fluorescente, la β -galactosidasa ó por el reconocimiento del cromosoma Y.

Se considera que las células madre se han diferenciado apropiadamente cuando después de su administración han adquirido las características morfológicas, fenotípicas y funcionales correspondientes al nuevo tipo celular. Por tanto, no es suficiente que aparezca sólo un parámetro como pueden ser la expresión de distrofina o de albúmina. Sin embargo, contamos con experiencias muy positivas como la obtenida con la administración de células madre que diferenciadas a hepatocitos en ratones con el modelo de la tirosinemia hereditaria (letal por deficiencia de la enzima fumaril acetoacetato hidrolasa), fueron recuperados. Otros autores han demostrado que en ratones y en humanos con isquemia miocárdica la administración de células madre de la médula ósea ha dado lugar a la aparición en el área infartada de cardiomioblastos con una significativa mejoría de la función cardiaca. Asimismo, en las lesiones de retina inducidas por radiación en animales de experimentación, la administración de células madres de la médula ósea indujo la aparición de células endoteliales con actividad funcional en capilares neoforados.

Plasticidad de las células mesenquimales de la médula ósea

Aparte de las células madres hematopoyéticas, la médula ósea posee células madres mesenquimales, con capacidad diferenciadora (6) tanto *in vitro* como *in vivo*. Estas células pueden ser cultivadas *ex vivo* y diferenciadas en células de origen mesodérmico, como condroblastos, osteoblastos, mioblastos de músculo esquelético, fibroblastos y adipocitos. Cuando se introducen *in vivo* se diferencian en los mismos tipos celulares. Además, se ha descrito recientemente que también pueden adquirir características de células endoteliales, endodérmicas y neuroectodérmicas. Durante estos procesos, las células muestran plasticidad pero también capacidad de autoreplicarse.

Aunque varios autores han descrito que las células madre mesenquimales pueden diferenciarse en otras células con características morfológicas y fenotípicas de neuronas o glia, hasta el momento no han mostrado que posean actividades electrofisiológicas propias de las neuronas.

Plasticidad de las células del músculo esquelético y otros tejidos

Además de la médula ósea otros tejidos muestran plasticidad celular, como por ejemplo el músculo esquelético. Se ha descrito que desde este tejido se pueden generar células hematopoyéticas con características fenotípicas y funcionales positivas. Sin embargo, otros autores han sugerido que estas células procederían de células madre hematopoyéticas presentes en el músculo esquelético.

Asimismo, a partir de la dermis de ratón y humanos se pueden diferenciar *in vitro* células con el fenotipo de neuronas y células de glia, músculo liso y adipocitos. No obstante, estas células no fueron caracterizadas funcionalmente, ni *in vivo* se realizaron estudios de repoblación celular.

Por otra parte, con el uso de líneas celulares de páncreas humano o tejido pancreático fetal se han obtenido células con características de hepatocitos, mientras que el cultivo por largos períodos de tiempo de células ovales, progenitoras de hepatocitos y epitelio biliar, pueden también inducir la expresión de insulina. Estas células cuando son transplantadas *in vivo*, pueden revertir la intolerancia a la glucosa de ratones diabéticos por estreptozotocina.

Plasticidad de las células nerviosas

El dogma que establecía que el tejido cerebral no puede regenerarse permaneció intacto hasta mediados de los 90 del pasado siglo, cuando algunos científicos observaron que en algunas áreas del cerebro humano adulto, como el hipocampo o el bulbo olfatorio, existían células madre que bajo determinadas circunstancias podían diferenciarse en neuronas o células de glia (7, 8). Asimismo, se encontró que las nuevas células nerviosas procedían de células madre, lo cual abría un nuevo horizonte para la regeneración del sistema nervioso central adulto con enfermedades degenerativas tan graves como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, así como en cuadros producidos por accidentes vasculares del cerebro o por traumas. Ante estos hechos se han desarrollado dos tipos de estrategias para tratar a los futuros pacientes, mediante la diferenciación de las células madre en neuronas en el laboratorio para su posterior implantación, o administrar las células madre di-

rectamente en la región afectada. Otra estrategia podría estar relacionada con la administración de factores como hormona de crecimiento, factores tróficos y otras moléculas de señalización que ayuden a las células a sobrevivir y crecer a la vez que estimulan las células madre presentes en el paciente.

UTILIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE CON FINES TERAPEUTICOS

La potencialidad de las células madre para el tratamiento de diferentes entidades nosológicas ha generado grandes expectativas de aplicación terapéutica inmediata, cuando aún se necesitan desarrollar muchos estudios al respecto. En cierta medida estos hechos recuerdan lo ocurrido a finales de los 1980 con la terapia génica, con el uso de vectores retrovirales primitivos carentes de suficiente verificación en modelos animales o ensayos clínicos. Esto ha hecho que hasta recientemente no se hayan obtenido resultados con eficacia clínica probada, lo cual debe alertar a los especialistas en medicina regenerativa para proceder con rigor y cautela, evitando proyectos que no puedan ser cumplidos. Actualmente, muchas son las preguntas que se pueden plantear acerca del uso de las células madre en la clínica humana, tales como ¿cuáles son las células madre óptimas para usar con fines terapéuticos?, ¿es la plasticidad celular una propiedad de las células adultas que proporcionan oportunidades terapéuticas?, ¿qué tipo de enfermedades son las mejores candidatas para estos tratamientos y cuál es la vía apropiada para realizar una terapia efectiva con células madre?

Tejidos como la médula ósea o el gastrointestinal, con una gran capacidad proliferativa representan un buen modelo para las terapias fundamentadas con células madre. En el nicho donde se localizan, las citoquinas, factores y estímulos de la diferenciación son fundamentales para la transformación de las células madre. De ahí los éxitos que se pueden obtener con los trasplantes de médula ósea. También la manera en la que la enfermedad incapacita las funciones de las células madre puede ser un buen indicador de la efectividad del tratamiento con ellas. En parte, esto explica los buenos resultados obtenidos tras el trasplante de médula ósea en pacientes con fracaso de la médula ósea como el síndrome de Fanconi y la anemia de Diamond-Blackfan y de varias inmunodeficiencias de origen genético. Sin embargo, en los casos donde las células madre

están afectadas por factores como los desencadenados por un ataque autoinmune, el reemplazamiento con células madre se debe acompañar con un tratamiento neutralizador del insulto inicial. Estos son los casos de los trasplantes de médula ósea para el tratamiento de la médula aplásica de etiología autoinmune o de la diabetes tipo 1. Otras lesiones que destruyen el nicho celular hacen imposible reestablecer la regeneración después de un trasplante de células madre, como en la fibrosis de la médula ósea, en la metaplasia mieloidea, varios desórdenes mieloproliferativos y cirrosis hepática entre otros. Tejidos como cerebro, pulmón, corazón y riñón tienen escasa capacidad proliferativa, y ante una injuria poseen escasa actividad reparadora, por lo que son candidatos para la terapia con células madre no presentes en sus tejidos. Sin duda, estos tejidos constituyen un desafío importante para la aplicación de terapias celulares. Podemos afirmar que nuestros conocimientos acerca de los mecanismos implicados en la diferenciación de las células madre están en su infancia, puesto que mucho tenemos aún que aprender sobre los programas de diferenciación específica mediante la manipulación del microentorno celular, contenido y presencia de citoquinas y sobre la activación y expresión de baterías de genes. Por tanto, nos queda un largo camino que recorrer de forma lenta, con precaución para alcanzar con éxito las terapias fundamentadas en las células madre. Otro requisito importante es la verificación de las diferentes terapias celulares en modelos animales antes de su aplicación en humanos. Aunque la utilización de animales para estos propósitos tienen clara limitaciones, ellos siguen siendo la mejor opción.

También las células madre pueden ser de utilidad en la terapia génica, mediante la introducción por ingeniería genética de un gen exógeno cuyo déficit produce determinada enfermedad. Esto ofrece ventajas sobre la terapia génica convencional, cuyo vehículo es un vector con los problemas de estabilidad y perdurabilidad que ello conlleva.

La utilización de células embrionarias en terapia celular está limitada por consideraciones éticas y por problemas potenciales de regulación celular que pudiera dar lugar a tumores o envejecimiento celular temprano. Sin embargo, parte de estas controversias desaparecen cuando las células madre derivan de tejidos adultos, con una capacidad de diferenciación más amplia de lo que se pensaba, aunque con menor potencialidad que las células embrionarias. Así, las

células madre mesenquimales obtenidas a partir de la médula ósea del mismo individuo constituyen una buena herramienta para la reparación de tejidos de origen mesodérmico, ya que son inmunocompatibles, de fácil obtención en el mismo paciente y se pueden conseguir en cantidades significativas mediante expansión en cultivo. Ellas se pueden diferenciar en osteocitos, condrocitos y adipocitos, así como pueden expresar fenotipos de células nerviosas, endoteliales, de músculo liso y esquelético y cardiocitos. Cuando a pacientes con infarto de miocardio se han inyectado estas células intravenosamente o en el lugar de la lesión, se ha visto que anidan en el foco patológico, evitando una remodelación deletérea y facilitando la recuperación (9). Asimismo, no se han observado rechazos inmunológicos y en cambio se ha descrito una persistente acción *in vivo*. Por otra parte, se ha descrito que el trasplante de médula ósea en pacientes con osteogénesis imperfecta mejora su fragilidad ósea, presumiblemente por las células madre mesenquimales administradas.

Recientemente se ha comprobado que células de la médula ósea de humanos y roedores trasplantadas a hígado se pueden diferenciar hasta células ovales consideradas como células madre hepáticas, y hepatocitos (10). De hecho, estas células pudieron reemplazar a las células de ratón originarias con tirosinemia hereditaria. También células nerviosas se han obtenido a partir de células hematopoyéticas y de piel (11, 12). La administración de células madre o de ellas diferenciadas a células nerviosas *in vitro* en animales de experimentación usados como modelos de la enfermedad de Parkinson, ha tenido resultados prometedores con mejoría de las manifestaciones de esta enfermedad. Las células madre presentes en la zona subventricular y el giro dentado han sido estimuladas por el factor TGF α en animales modelo de la enfermedad de Parkinson por administración de 6-hidroxidopamina, con la consiguiente migración de estas células hasta las áreas dañadas y su diferenciación a neuronas dopaminérgicas, así como la mejoría de las manifestaciones de la enfermedad.

Muchas otras afecciones del sistema nervioso central pueden ser objeto del tratamiento con células madre. Entre ellas las lesiones de la médula espinal en las que la completa recuperación está alejada en el tiempo, pero que la recuperación de algunas funciones parciales como mejoría en la utilización de un miembro, restauración del control de la vejiga o mejoría de las sensaciones dolorosa pueden ser objetivos cercanos. En muchas lesiones medulares no hay una

sección del tejido nervioso, pero los axones que sobreviven a esas injurias no pueden transmitir mensajes debido a la ausencia de oligodendrocitos, células de glia que producen la mielina. De hecho la administración de estas células procedentes de células madre a ratas con lesiones medulares mejoraron sensiblemente sus manifestaciones patológicas.

También las células madre mesenquimales de la médula ósea humana, pueden diferenciarse en adipocitos en el laboratorio tras la estimulación con insulina y fosfoglicerato entre otras moléculas. En nuestro grupo de investigación, las Dras. María del Carmen Sanz y Patricia Vázquez, dentro de un programa dirigido a conocer la capacidad de estas células para diferenciarse en otros tipos celulares con actividades biológicas específicas, encontraron que, tras tres días de estimulación aparecieron células adiposas que mostraron positividad para parámetros bioquímicos como la lipoproteína lipasa y el receptor del PPAR³² y características morfológicas específicas de este tipo celular. Sorprendentemente los péptidos GLP-1 y GLP-2 inhibieron el proceso de diferenciación celular, lo cual es de interés para la modulación de este proceso pero también sugiere un papel para ellos dentro del período embrionario.

Durante el pasado siglo las terapias utilizadas en la clínica humana se enriquecieron profundamente con las aportaciones de la Farmacología que previsiblemente continuarán, pero en este siglo se deberá contar también con la terapia celular dentro de un contexto más amplio dedicado a la Medicina Regenerativa, centrada en la terapia génica y en las terapias derivadas de la utilización de las células madre. Pero para esto último se necesitará recorrer un largo camino con objeto de establecer los fundamentos y procedimientos encaminados a la realización de estas terapias, mediante el desarrollo de parámetros científicos, clínicos y éticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANNAS, G.J., CAPLAN, A. y ELIAS, S. «Stem cell politics, ethics and medical progress». *Nat. Med.* 5: 1339-1341 (1999).
2. FRANKEL, M.S. «In search of stem cell policy». *Science* 298: 1397 (2000).
3. VERFAILLIE, C.M. «Adult stem cells: assessing the case for pluripotency». *Trend in Cell Biol.* 12: 502-508 (2002).
4. MOORE, B.E. y QUESENBERRY, P.J. «The adult hemopoietic stem cell plasticity debate: idols vs new paradigms». *Leukemia* 17: 1205-1210 (2003).

5. JANG, Y.-Y., COLLECTOR, M.I., BAYLIN, S.B., DIEHL, A.M. y SHARKIS, S.J. «Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion». *Nature Cell Biol.* 6: 532-539 (2004).
6. PROCKOP, D. «Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissues». *Science* 276: 71-74 (1997).
7. MCKAY, R. «Stem cells in the central nervous system». *Science* 276: 66-71 (1997).
8. DOETSCH, F., COILLE, I., LIM, D.A., GARCIA VERDUGO, J.M. y ÁLVAREZ-BUYLLA, A. «Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain». *Cell* 97: 703-716 (1999).
9. PITTENGER, M.F. y MARTIN, B.J. «Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics». *Circ. Res.* 95: 9-20 (2004).
10. MITAKS, T. «Hepatic stem cells: from bone marrow cells to hepatocytes». *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 281: 1-5 (2001).
11. EGLITIS, M.A. y MEZCY, E. «Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 4080-4085 (1997).
12. JOAMIDES, A., GAUGHWIN, PH., SCHWIENING, H.M., STERLING, J., COMPSTON, A. y CHANDRAN, S. «Efficient generation of neural precursor from adult human skin: astrocytes promote neurogenesis from skin-derived stem cells». *Lancet* 364: 172-178 (2004).

INTERVENCIONES

Prof. Segovia de Arana

El doctor Blázquez ha hecho una síntesis muy clara de la apasionante Medicina regenerativa, que sin ninguna duda constituye una nueva perspectiva para nuestros conocimientos médicos. Los problemas técnicos, sociales, éticos y económicos que suscita esta nueva Medicina son numerosos y a su solución tendrán que aplicarse a fondo los diferentes protagonistas de la Sanidad moderna.

El estudio de los procesos de diferenciación y desdiferenciación de las células troncales, embrionarias y adultas, es muy atractivo y el doctor Blázquez nos ha mostrado algunos ejemplos de los ecanismos implicados. Como ocurrió con la introducción de la terapia génica, las aplicaciones terapéuticas de la Medicina regenerativa no son tan rápidos como los avances científicos y tecnológicos e incluso pueden dar lugar a tratamientos peligrosos como la posibilidad de producir tumores con el empleo de células troncales embrionarias. Me gustaría conocer la opinión del doctor Blázquez sobre el estado actual de la producción de insulina en diabéticos tratados con células troncales.

Prof. Félix Pérez

En primer lugar, quiero felicitar al Dr. Blázquez Fernández por su magnífica conferencia «Implicaciones terapéuticas de la diferenciación de células madre humanas presentes en tejidos adultos hasta otros tipos celulares», por su magnífica conferencia de singular interés por su contenido y perspectivas de aplicación en medicina regenerativa.

Es evidente que las investigaciones sobre células madre representan un tema muy delicado desde el punto de vista ético y moral. Existe un enfrentamiento —para mí insoslayable— entre la investigación científica sobre este tema y la ética.

Las células madre no solamente pueden obtenerse —método cómodo y rápido— del blastocisto, lo cual significa la interrupción de un proceso gestacional (aborto). En los tejidos existen células madre al menos unipotentes capaces de sustituir a las células muertas por apoptosis al recibir las señales que pondrán en marcha su multiplicación. El propósito fundamental es utilizar estas células en medicina regenerativa.

Los blastocistos congelados (bancos) no todos tienen viabilidad. Nosotros, antes de hacer un trasplante de embriones —reproducción animal—, detectamos los blastocistos patológicos (inviabiles) para el éxito fecundante que, sin embargo, contienen blastómeros útiles para el referido fin.

De otra parte, la totipotencia de las células embrionarias del blastocisto van perdiendo estas facultades a medida que desaparecen grupos metélicos (desmitilización), tema muy importante a tratar.

En todo caso, el interesante planteamiento ideológico nos ha de descubrir facultades de las células madre que no solamente restituyen a otras degeneradas, etc., sino que ofrecen capacidad estructural.

Si amputamos la cola de la lagartija, ésta se reproduce, y lo mismo ocurre tras la amputación de una extremidad en la salamandra. Tampoco hay que olvidar el interés de las células madre contenidas en sangre del cordón umbilical.

Mi felicitación reiterada al Prof. Blázquez Fernández por su magnífica y oportuna exposición.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE DE HONOR PROF. DURÁN SACRISTÁN

La conferencia que ha dado el Prof. Blázquez Fernández ha sido óptima, ha sido muy oportuna, porque el problema de las células madre en este momento constituye el horizonte de la investigación y de la esperanza en medicina más importante que hay. La realidad es que cuando uno va viendo bibliografía al respecto, cada vez se acumulan más los trabajos relativos a los estudios que se hacen de las células madre con el propósito de buscar la utilidad terapéutica de las mismas.

Me ha parecido muy bien la descripción que has hecho de las células madre, las embrionarias, las titulares, las del adulto, las de todos los orígenes en general. Realmente es sorprendente que las que son más positivas en su posibilidad de hacer una actividad totipotencial de regenerarse a sí mismas integralmente y de hacer células hijas, éstas son las embrionarias, las que comportan dificultades éticas, científicas y de todo orden.

Yo he visto que en la bibliografía se prodigan mucho los cordones umbilicales para obtener nidos, mucho epitelio para encontrar células madre de origen epitelial que son muy sensibles, y particularmente las células procedentes de los tejidos que tradicionalmente son las células madre de competencia. Es sorprendente, como se ha dicho siempre, que el sistema nervioso no es capaz de regenerarse ni de estructurarse, y, sin embargo, en las bibliografías modernas se ven muchas publicaciones, y tú las has mencionado, de estructuras que proceden directamente del sistema nervioso, que son células neuronales, células muy cualificadas y muy especiales dentro del sistema nervioso, que surgen del propio cerebro aun cuando él no tiene un carácter totipotencial, como tienen las demás estructuras que son pródigas en esto. Es sorprendente por eso que el mismo cerebro sea capaz de producir células madre que puedan ser utilizadas en otros destinos. La riqueza de las células madre en el cordón umbilical está enfatizada por todas partes y se habla de ellas con desenfado y sin ninguna preocupación especial.

La verdad es que el capítulo y el horizonte de estos elementos es infinito; hay mucho tanteo ya respecto a la terapéutica, pero hay que cuidarse mucho porque las células madre pueden constituir riesgos muy elevados en la terapéutica, porque el descontrol de la función totipotencial de muchas células madre en un momento deter-

minado es peligroso, tal y como anuncian distintos trabajos de personas que están instruidas en estas materias.

Yo te quiero felicitar porque has hecho una exposición exhaustiva de cómo está planteado esto hoy día, porque estás haciendo ensayos en tus propios laboratorios que están en la línea de investigación actual. Creo que en lugares como esta Real Academia Nacional de Medicina, que son lugares de excepción, o lugares de sabiduría más alta, el tema de las células madre tiene que ser considerado con bastante sosiego, porque hay muchos puntos todavía oscuros y sobre todo muchos riesgos anunciados en la perspectiva y en la panorámica de este tipo totipotencial de células que no hay quien las controle en un momento determinado. Es sabido que las embrionarias conducen fácilmente a tumores, pero es sabido que otras células, incluso del adulto, también han dado sustos a este respecto en distintos laboratorios.

La Real Academia Nacional de Medicina lo que hace con esta conferencia del Prof. Blázquez hoy es inaugurarse en este tema, que es un tema fantástico y que seguramente dará aquí mucho que hablar en el futuro, y a ver si puede ser que sustituya a otros caprichos que hemos tenido casi crónicamente en esta Academia, porque me parece que España ya tiene varios puntos donde estos temas están intranquilizando mucho, y así se empieza para que después se pueda aportar un resultado positivo en general. Para nosotros, los cirujanos, nos seduce la idea de que un sistema de producción de célula madre pueda arreglar pérdidas de sustancias, heridas, erosiones y destrucciones titulares bastante ampliamente. Si uno ayuda, la regeneración tisular para el cirujano es incalculable por ahora, pero evidentemente abierta a un futuro más próximo. Con esto no he dicho nada más que ratificar lo que todos ustedes han pensado.

Se levanta la sesión.

SOLEMNE SESIÓN

DÍA 20 DE OCTUBRE DE 2004

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

Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor
del Prof. Dr. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

**MECANISMOS DE CITOSTASIS
Y METÁSTASIS**

***MECHANISMS OF CYTOSTASIS
AND METASTASIS***

Laudatio por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

LAUDATIO DEL PROF. DR. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. Sres. Académicos,
Excmos. e Ilmos. Sres.,
Señoras y Señores,

Quiero, en primer lugar, agradecer a esta Real Corporación el haberme elegido para presentar a un excelso investigador, español que nunca ha dejado de serlo y hoy nos honra como referente a nivel mundial de los procesos oncológicos de transformación neoplásica y formación de metástasis, de una máxima trascendencia biomédica.

FORMACIÓN PROFESIONAL

Éste es Joan Massagué Solé. Le conocí hace unos 30 años en la Facultad de Farmacia de Barcelona, de la Universidad Central, cuando era alumno de las asignaturas de Microbiología Aplicada y Técnica Microbiológica y Ampliación de Microbiología. Era un excelente alumno, de los que dejan huella en el recuerdo del profesor. Quiso el destino que, como primer Vicedecano de la Facultad, tuviese que sustituir al Profesor Manuel Rosell, gravemente enfermo, en el Decanato y ello me permitió seguir más de cerca la relación directa con el alumnado.

De Massagué recuerdo con nitidez el desarrollo del examen de Premio Extraordinario de Licenciatura, cuyo tribunal me correspon-

dió presidir. Era un examen muy serio en el que se valoraba el Expediente Académico y el contenido del examen, teórico y práctico, a partes iguales. Existían dos premios y uno fue para Masaagué por unanimidad y el segundo fue ampliamente debatido, dada la igualdad de méritos de los otros concursantes.

Su afición, el impulso inicial hacia la Bioquímica, se debió al impacto de un gran maestro, el Dr. Rosell, tal y como él ha confesado en alguna ocasión. El recordado Prof. Rosell fue su ídolo en la docencia y la investigación, y cuando fallece el eximio profesor algo se rompe en los esquemas e ilusiones de Joan Massagué, pero su reacción es rápida y el Dr. Joan Guinovart, hoy gran investigador y admirado amigo, entonces uno de los más jóvenes colaboradores del Prof. Rosell, toma sin pausa el relevo de su maestro y asume la dirección en la Tesis Doctoral de Joan Masaagué, que finaliza en tres años (1975-78).

Como él mismo ha manifestado, los factores que le llevaron hacia el mundo de la investigación y la Bioquímica Oncológica, son: una inclinación innata hacia las Ciencias Naturales y Salud Humana, un entorno familiar propicio y el apoyo y estímulo recibidos en la propia Facultad de Farmacia y, en especial, en el Departamento de Bioquímica de dicha Facultad.

Joan Massagué comienza sus estudios universitarios en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Barcelona en el Curso 1970-71 a la edad de 17 años, y tras una brillante ejecutoria como alumno, finaliza la Licenciatura con Premio Extraordinario en 1975 y el doctorado en 1978, también con Premio Extraordinario.

ACTIVIDAD DE POSTGRADO

Al año siguiente inicia la etapa postdoctoral en la Universidad de Brown, en Rhode Island, USA, en calidad de «Fellow» y donde permanece hasta el año 1981. En 1982, con 29 años, comienza su contribución universitaria, académica e investigadora, con una responsabilidad propia, al ser nombrado Profesor Asistente de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachussets, en cuyo cargo permanece hasta 1985, en que es promovido en la misma Facultad, a la categoría superior de Profesor Asociado, puesto en el que permanece hasta 1989, en que pasa como Profesor de pleno derecho en la Facultad de Postgrado de Ciencias Médicas de la Universidad de

Cornell, y ya en la década de los años 90, y de manera sucesiva, desempeña los cargos de Investigador en el Instituto Médico Howard Hughes, Presidente del Programa de Biología Celular en el Centro Oncológico «Memorial Sloan Kettering», y Presidente de un nuevo Programa de Genética y Biología del Cáncer del mismo centro oncológico, puesto investigador y directivo que desempeña en la actualidad, siendo también titular de la Cátedra «Alfred P. Sloan», agregada al referido Centro de Investigación Biológica.

RECONOCIMIENTO DE HONORES

La lista de honores es extensa y comienza muy tempranamente con un expediente académico ejemplar, con premio extraordinario de licenciatura y doctorado, beca postdoctoral Fullbright, Premio Leandro Cervera de Investigación Endocrinológica, y estamos todavía en el año 1979, el mismo en que obtiene su doctorado en Bioquímica, pero en las décadas de los años 80 y 90 del siglo pasado, y hasta el presente, resumimos la lista en un intento de abreviar la exposición:

- Premio de Investigación de la Fundación para la Diabetes.
- Premio Nacional de Investigación Rey Juan Carlos I.
- Medalla Narciso Monturiol al Mérito Científico y Tecnológico de la Generalidad de Cataluña.
- Premio Ciudad de Barcelona.
- Medalla de Oro de la Universidad de Barcelona.
- Premio al Mérito Científico del Instituto Nacional de la Salud, USA.
- Doctor «Honoris Causa» de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.
- Premio de la Fundación Catalana para la Investigación.
- Miembro de varias Academias por invitación y, entre ellas, la Academia Nacional de Ciencias de USA y la Academia Norteamericana de Microbiología.
- Premio de la Real Academia de Farmacia de Cataluña.
- Premio Howard Taylor Ricketts de la Universidad de Chicago.
- Socio de Honor y Medalla de Oro de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.
- Premio «Conchita Rabago» 2004 y de la Fundación Jiménez Díaz a la Investigación en Ciencias de la Salud. En consecuencia, pronunciará la próxima lección inaugural de la Fundación.

- Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2004.

CONFERENCIANTE INVITADO

El número de Conferencias Honoríficas y por Invitación ha seguido una escala geométrica a partir de la década de los años noventa del siglo xx y hasta el momento actual. Seleccionando las invitaciones de Centros de Excelencia Docente e Investigadora serían 12 en los años noventa y 14 a partir del año 2000 hasta el año 2004, impartidas en centros de USA y España, principalmente. En nuestro país destacan las conferencias en el Centro de Biología Molecular CSIC-UAM en los ciclos dedicados a Severo Ochoa, Eladio Viñuela y Alberto Sols, Académico electo que fue de esta Corporación (Congreso SEBBM), así como sus actividades científicas periódicas en la Fundación March, Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Parque Científico de la Universidad de Barcelona, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Fundación Catalana para la Investigación y Fundación Jiménez Díaz.

La actividad profesional y científica del Profesor Massagué es trepidante, pertenece a los Consejos Editoriales de numerosas Revistas Científicas de gran impacto, entre las que destacan *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*; *Journal of Biological Chemistry*; *Journal of Cell Biology*; *Journal of Cellular Physiology*; *Journal and Clinical Investigation* y *Molecular Cancer Research*.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y PATENTES

Es socio voluntario de numerosas Sociedades Científicas en relación con la Bioquímica, Microbiología, Endocrinología, Oncología y Biomedicina. Es autor de ocho patentes USA.

INVESTIGADORES FORMADOS BAJO LA DIRECCIÓN DEL PROF. MASSAGUÉ

Se acerca a un centenar el número de los investigadores formados en el laboratorio del «Memorial Sloan-Kettering Center», tanto

en la modalidad de Estudiantes de Doctorado como de Becarios Postdoctorales. Una elevada proporción de becarios son de origen español, como nos revelan sus apellidos: Alarcón, Arribas, Bassols, Calonge, Nadal, Pandiella, Seoane, Ulloa, Ventura, Teixidó, y que, hoy en día, desempeñan diversos cometidos docentes e investigadores de alto nivel, tanto en la Universidad como en el Sistema Hospitalario de Salud Español y en el Centro Superior de Investigaciones Científicas.

PUBLICACIONES

El Profesor Joan Massagué acredita más de 250 artículos científicos originales publicados en revistas internacionales de la máxima calidad científica y 65 revisiones por invitación en revistas de gran impacto: *Methods Enzymol*, *Ann. NY Acad. Sci.*, *Cancer Surv.*, *Cell Biol.*, *Cell*, *Nature*, *Nature Rev.*, entre otras.

A nuestro juicio, en la ejecutoria científica del Prof. Massagué destacan con gran claridad dos cualidades: la amplia producción científica, si tenemos en cuenta la edad —51 años—, y el impacto e índice de citación de las publicaciones, aspecto sobre el que merece la pena hacer algunas consideraciones finales, definitorias de un excelso nivel investigador.

PRINCIPALES CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

La investigación del Profesor Massagué corresponde a las áreas de Biología Celular, Bioquímica y Endocrinología, principalmente. En uno de sus trabajos iniciales, al comienzo de los años 80, estando en la Universidad de Brown, descubrió la estructura del receptor de la insulina. Años más tarde, en 1993, acentúa el estudio de los factores hormonales que intervienen en la transformación celular y describe un doble mecanismo inhibitorio de la multiplicación celular desordenada, causa del cáncer, el péptido p27 y el factor de crecimiento tumoral β . Posteriormente, identifica a uno de los más poderosos mecanismos inhibidores de la proliferación celular, los receptores TGF β y mecanismos de señalización presentes en cada una de nuestras células, y que controlan directamente la actividad de unos 1.000 genes. TGF β interviene en el desarrollo embrionario y su

alteración contribuye a la transformación neoplásica y a la formación de metástasis.

Según el Prof. Massagué, el equipo que él comanda en los Estados Unidos está avanzando en varios frentes. Primero, precisar como se integra el mecanismo de TGF β en la fisiología celular; segundo, averiguar cómo se corrompe este mecanismo en el cáncer, y tercero, aclarar cómo tiene lugar la metástasis, que es la complicación más grave del cáncer. También investiga nuevas dianas a las que dirigir nuevos fármacos. Ahora bien, él nos recuerda el caso del campeón ciclista Lance Armstrong, muy oportunamente, y dice «la sociedad tiene que darse cuenta de que fue un enfermo de cáncer con metástasis». El cáncer sigue siendo un proceso grave, pero ya no es hoy sinónimo de muerte.

IMPACTO E ÍNDICES DE CITACIÓN

Es en la década de los años 60 del siglo xx cuando el Instituto para la Información Científica en Filadelfia (ISI) decide abordar un análisis bibliométrico de las revistas científicas a escala mundial, tal y como venía proponiendo Eugene Garfield, y a partir de entonces el análisis de las contribuciones científicas, índices de citación, impacto científico, vida media de las citas, se han ido mejorando con el creciente apoyo informático, pero sin llegar a la perfección con que puede actuar una comisión de especialistas, en cada materia concreta y sin recurrir a guarismos.

Dicho esto, queremos hacer énfasis en la información difundida por el ISI Thompson y Science Watch, en septiembre-octubre de 2003, por la que se relacionan los científicos con más impacto (según citaciones) en todas las áreas de la Ciencia, en los últimos 20 años.

Esta noticia causó un auténtico revuelo en el mundo científico, y ha sido muy comentada en los círculos de investigación españoles. En la lista figura un solo científico español, Joan Massagué Solé, que es uno de los científicos más jóvenes y que ocupa el n^o 39, ordenada la relación por el número total de citas que son 39.280, con 250 artículos publicados, por lo que el índice de citación por artículo, que podría ser otro criterio tan válido para ordenar la lista, lo llevaría al puesto n^o 5.

Creo, en todo caso, que el informe ha sido un gran honor para el Prof. Massagué y para España. También para esta Real Corporación que hoy le recibe con gozo, afecto y esperanza.

MECANISMOS DE CITOSTASIS Y METÁSTASIS

MECHANISMS OF CYTOSTASIS AND METASTASIS

Por el Prof. Dr. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

Académico de Honor

Resumen

El factor hormonal TGF β controla una multitud de respuestas celulares durante el desarrollo y la enfermedad. Estudios recientes han revelado, con considerable detalle, los mecanismos de activación del receptor de TGF β , la subsiguiente activación de factores transcripcionales Smad, su acción sobre la expresión génica, y la inhibición del ciclo celular por estas señales. La pérdida de la respuesta citostática a TGF β así como la adquisición de respuestas metastáticas constituyen alteraciones comunes de esta vía en el cáncer. El análisis de estos procesos está proporcionando nuevas perspectivas sobre la fisiología, la patología y el desarrollo de terapias.

Abstract

TGF β signaling controls a plethora of cellular responses in human development and disease. Recent cellular, biochemical, and structural studies have revealed significant insight into the mechanisms of the activation of TGF β receptors, the receptor-mediated activation of Smad transcription factors, the Smad-mediated regulation of target gene expression, and the negative control of the cell cycle by these signals. Loss of TGF β cytostatic responsiveness and gain of metastatic activity are common alterations of this pathway in cancer. The analysis of these normal and altered states is providing new insights into physiology, pathology and therapy.

Hace miles de millones de años, cuando los organismos unicelulares primigenios empezaron a encontrar ventajoso agruparse para coexistir como vecinos, sus genomas fueron expandiéndose para codificar las nuevas funciones que la vida en sociedad exigía. Surgían nuevas normas de urbanidad y especialización que requerían el sacrificio de ciertos grados de libertad individual en pro de la comunidad. Ya no resultaba ventajoso, ni socialmente aceptable, que una célula se moviera, metabolizara, dividiera o diferenciara simplemente según las condiciones fisicoquímicas ambientales. Iba siendo necesario someter tales decisiones al consenso de las vecinas, las cuales emitían órdenes que influenciaban o, si era necesario, liquidaban a la célula individual. Evolutivamente resultó ventajoso transmitir tales órdenes en forma de productos de secreción que se difundían desde células emisoras a células receptoras. Nacía así la función hormonal.

Nuestro genoma ha hecho una enorme inversión evolutiva en adquirir genes dedicados a codificar funciones hormonales. En muchos casos, estas funciones recaen sobre polipéptidos conocidos como *factores de crecimiento*, *citoquinas*, *quimioquinas* o, simplemente, *hormonas peptídicas*. Todas las funciones básicas de nuestras células —su metabolismo, proliferación, diferenciación, integración en la estructura del tejido, y su eventual muerte— están controladas por esta densa red de factores hormonales (1). Entender el funcionamiento y los desarreglos de esta red ha sido el objeto de mi interés durante tres décadas.

EL FACTOR TGF β

Tras mis años de aprendizaje estudiando el mecanismo de acción de la insulina, centré mi interés en los llamados «factores de crecimiento transformante tipo β » (TGF β). Invitaba a esta elección el misterio que envolvía a este grupo de factores hormonales, cuyas acciones controlan procesos vitales desde los inicios de la embriogénesis hasta el adulto, en organismos que van desde los nematodos e insectos al ser humano (2). Durante la embriogénesis, el TGF β estimula el desarrollo de los tejidos y ordena su morfogénesis. Por otro lado, el TGF β es el factor más eficaz que se conoce para la transmisión de señales citostáticas en los tejidos del adulto. La acción del TGF β ayuda a mantener el balance proliferativo —la

homeostasis— de los tejidos, y su pérdida conlleva el desarrollo de tumores.

En el transcurso de dos décadas de trabajo, mi grupo ha conseguido aislar el factor TGF β (3), identificar sus receptores (4), esclarecer el mecanismo de transmisión de la señal hacia el núcleo (5), y entender cómo la célula traduce dicha señal en cambios en la expresión génica que configuran la respuesta final (6). Conforme hemos ido avanzando en este proceso, hemos también determinado cómo las células tumorales escapan al control anti-proliferativo por TGF β (7) y, en los casos de transgresión más graves, cómo dichas células corrompen totalmente la respuesta al TGF β convirtiéndola de citostática en metastática (8).

TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL TGF β

Al llegar a la superficie de una célula diana, el TGF β inicia su acción mediante la activación de un complejo receptor que incluye las subunidades conocidas como receptor tipo I y receptor tipo II (9) (Figura 1). Ambas subunidades son serina/treonina quinatas. Como ligando, el TGF β fuerza una interacción de estas moléculas en la que el receptor II fosforila y activa al receptor tipo I (10). Éste, a su vez, fosforila los factores de transcripción Smad, liberándolos de su retención en el citoplasma y permitiendo su translocación al núcleo (5, 11). Una vez allí, las proteínas Smad forman complejos capaces de regular la transcripción de genes diana, generando centenares de respuestas inmediatas de activación o represión de genes.

Nuestro análisis por medio de cristalografía de rayos X de los receptores y proteínas Smad ha permitido averiguar como estas proteínas interactúan y son activadas en respuesta a TGF β (12). Por ejemplo, hemos averiguado que la fosforilación del receptor I por el receptor II altera la conformación del sitio de unión al inhibidor FKBP12, convirtiéndolo en sitio de unión al sustrato (13, 14). Asimismo, hemos averiguado que la fosforilación por el receptor I ocurre en el extremo carboxi-terminal de Smad, creando una cola acídica que sirve para el ensamblaje del complejo fosfoSmad-Smad4 regulador de transcripción (15, 16). Estos conocimientos nos permiten además enfrentarnos a la pregunta de como esta vía de señalización se integra dentro de las redes generales de señalización de la célula (17, 18).

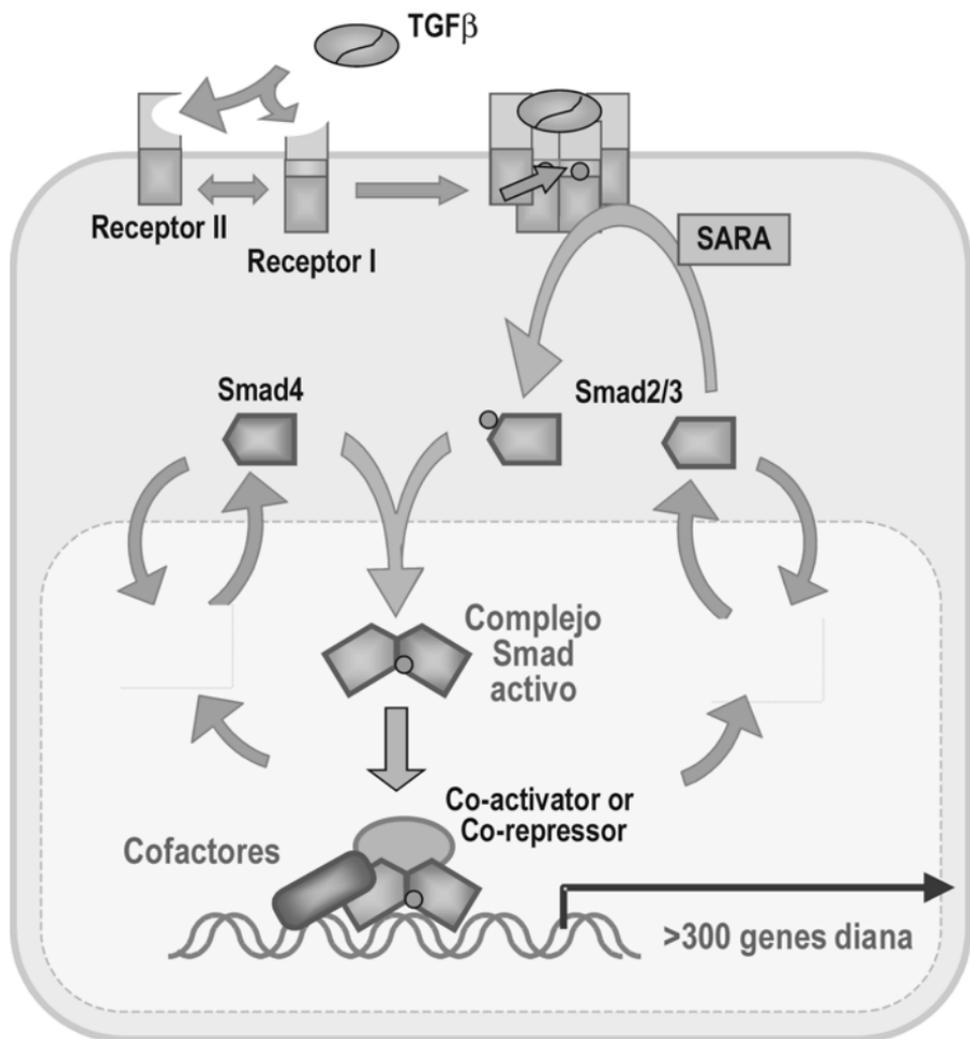


Figura 1. **La vía de transmisión de señales TGFβ.** El TGFβ induce la formación de un complejo receptor en el que una quinasa fosforila a la otra la cual, a su vez, fosforila factores de transcripción Smad. Así activados, los Smad se trasladan al núcleo donde en compañía de otros factores de unión al ADN forman complejos transcripcionales. En cualquier tipo de célula, este proceso lleva a la activación o represión inmediata de centenares de genes.

LÓGICA DE UNA RESPUESTA TRANSCRIPCIONAL

Más allá del acto de transmisión de la señal en sí, ¿cómo consigue un complejo Smad regular genes diferentes en tipos celulares distintos? Y, ¿cómo dicho complejo es capaz de activar o reprimir distintos genes al mismo tiempo y en una misma célula? Referente a estas cuestiones, nuestra hipótesis de trabajo se basa en considerar que las proteínas Smad funcionan asociadas a otros cofactores (Figura 1). Tanto las proteínas Smad como sus cofactores asociados son capaces de unirse a secuencias específicas de ADN. Así, cada combinación Smad-cofactor representa una combinación específica de unión al ADN. Solamente aquellos genes que contengan en su región reguladora la combinación de secuencia exacta van a ser reconocidos y regulados por una determinada combinación Smad-cofactor (19). La composición específica del complejo Smadcofactor también determina si este va a atraer un complejo de activación transcripcional (por ejemplo, las histona-acetil transferasas p300 o CBP) o un represor (por ejemplo, la co-deacetilasa p107) sobre el gen diana (Figura 1).

Esta hipótesis también nos proporciona la clave para entender la enorme variabilidad en la respuesta a TGF β dependiendo del tipo celular. En efecto, el repertorio de cofactores de Smad puede variar en función del tipo celular y de su circunstancia y, en consecuencia, determinar aquellas respuestas al TGF β que tal célula está en disposición de manifestar (20). Por todo ello, identificar los cofactores de Smad es esencial para delinear los programas de acción del TGF β en cada célula y su interrupción en varias patologías.

EL PROGRAMA CITOSTÁTICO

Nuestro grupo ha perseguido con especial interés el mecanismo de la acción citostática del TGF β (21). Esta respuesta celular involucra la activación transcripcional de los genes que codifican las proteínas p15Ink4b, p21Cip1 y p57Kip2 (Figura 2). En colaboración con otra proteína relacionada, p27Kip1, estos factores actúan como inhibidores alostéricos de las CDKs, o quinasas dependientes de ciclina, que promueven el avance del ciclo de división celular. Para hacer posible este trabajo, tuvimos primero que descubrir y clonar p27Kip1 y p57Kip2 (22, 23), así como determinar su mecanismo de

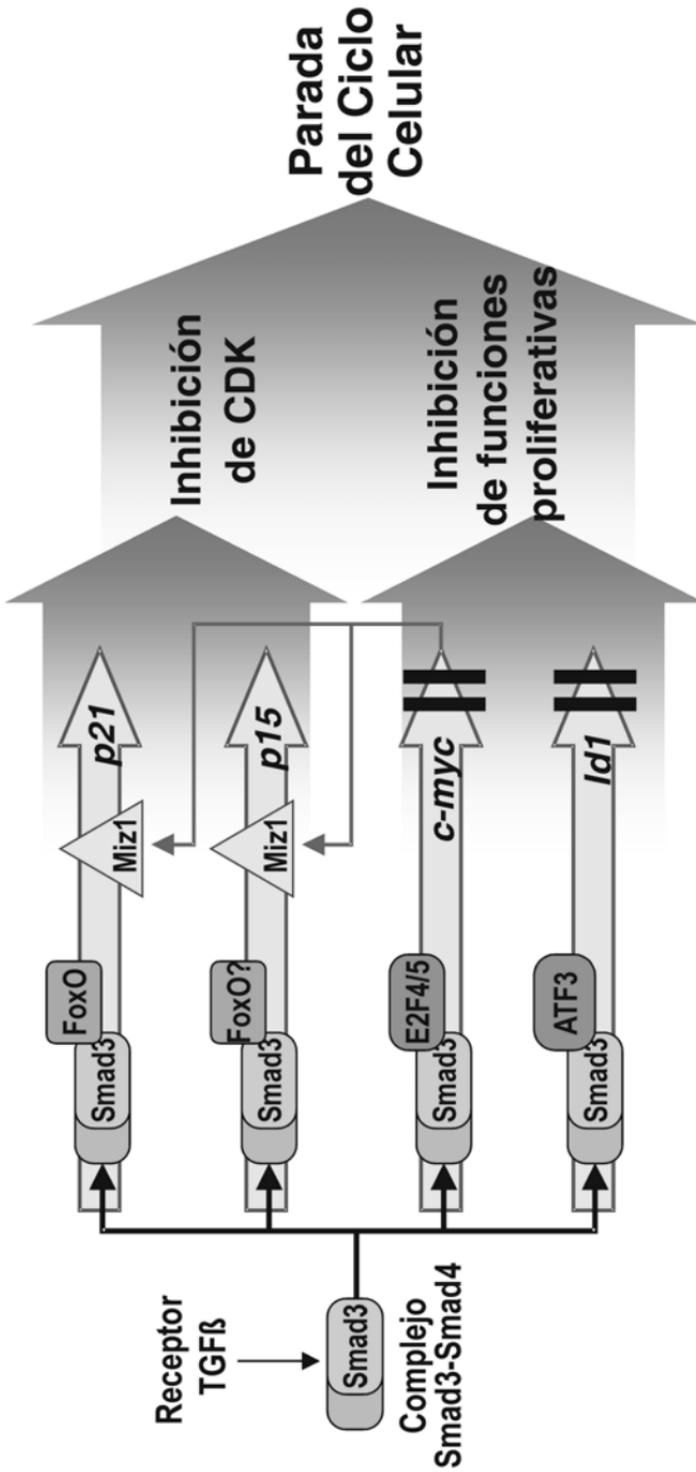


Figura 2. **El programa citostático TGFβ.** Los genes activados por la vía TGFβ en células epiteliales incluyen a inhibidores de CDK como p15Ink4 y p21Cip1. La producción de estas proteínas bloquea la actividad de CDKs y, con ello, el progreso del ciclo de división celular. Al mismo tiempo, la vía TGFβ reprime la expresión de c-Myc e Id1, restándole a la célula su actividad promotora de la proliferación. Cada uno de estos genes está regulado por complejos de Smad con un cofactor distinto. Este programa citostático está internamente coordinado por el efecto negativo de c-Myc sobre la expresión de p15Ink4 y p21Cip1. Fallos en este sistema en las células tumorales permiten escapar la acción citostática del TGFβ.

acción a través de resolver la estructura de rayos X del complejo p27Kip1-CDK2-ciclinaA (24).

En paralelo con la inducción de los inhibidores de CDK, el TGF β complementa su acción antiproliferativa inhibiendo la expresión de los factores de transcripción c-Myc e Id1, ambos estimulantes de la proliferación (25). En otras palabras, la acción de TGF β pone el freno antiproliferativo sobre las CDKs y, al mismo tiempo, retira el acelerador de c-Myc e Id (Figura 2). Estas respuestas son en conjunto responsables de la parada de la división celular.

Recientemente hemos identificado los cofactores que permiten a Smad reconocer estos genes diana y llevar a su activación o represión. Así, un complejo Smad-FoxO es responsable de la activación del gen *p21Cip1* (26), mientras que para la represión de los genes *c-myc* y *Id1* hemos identificado los complejos Smad-E2F4/5 y Smad-ATF3 respectivamente (6, 25). Dentro de este proceso, c-Myc realiza un papel integrador: cuando sus niveles son elevados, tal como sucede en células que reciben un estímulo mitogénico, c-Myc se une a los promotores de *p21Cip1* y *p15Ink4b* a través de la proteína Miz-1, bloqueando la activación de estos genes (27, 28). La disminución de los niveles de c-Myc en respuesta a TGF β cancela tal situación, dando luz verde a la activación de *p21Cip1* y *p15Ink4b* (Figura 2).

IMPLICACIONES MÉDICAS Y ECONÓMICAS

Alteraciones en el sistema TGF β son responsables de numerosos defectos y enfermedades (29). Algunas de estas alteraciones pueden ser provechosas desde el punto de vista económico. Se ha descrito, por ejemplo, que seis de las razas más importantes de ganado vacuno para la producción de carne contienen mutaciones en el receptor de Mio-genina. La acción de este factor de la familia del TGF β es la de limitar el desarrollo de la masa muscular. La ineficiente acción de la mio-genina en vacuno con mutaciones en su receptor da lugar a un aumento de la masa muscular del animal, de gran interés económico.

Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, las alteraciones en el sistema TGF β son nefastas. Defectos en este sistema en humanos son responsables de malformaciones congénitas del esqueleto, hipertensión pulmonar y deformaciones vasculares (telangectasia hemorrágica) heredables, así como cuadros fibróticos y glomerulonefróticos, la formación de ciertos tumores y el desarrollo de metástasis

(29). Un ejemplo recientemente descrito por nuestro grupo es el de las mutaciones congénitas en el corepresor de Smad, TGIF, que ocasionan holoprosencefalia (30). Otro ejemplo es el de FoxG1, una proteína inhibidora de los complejos Smad-FoxO en el cerebro en desarrollo (26). La ausencia provocada de FoxG1 en el ratón tiene como consecuencia un exceso de acción por parte del TGF β^2 , lo que conlleva defectos en el desarrollo del cerebro debido al acumulo de *p21Cip1* que bloquea la división de celular precursoras neuroepiteliales.

TGF β Y CÁNCER

Una de las más importantes patologías del sistema TGF β es su disrupción en los procesos cancerosos (29). La pérdida de la respuesta citostática al TGF β confiere una ventaja selectiva a células cancerosas. Efectivamente, se han descrito mutaciones inactivadoras en el receptor del TGF β en cáncer de colon y mutaciones a nivel de los Smads en cáncer de páncreas. En ambas situaciones estos defectos resultan en la incapacidad de la célula de inducir la parada del ciclo celular en presencia del TGF β . Sin embargo, en casos como los de glioblastoma y de cáncer de mama, la pérdida de la acción citostática del TGF β es selectiva. Con ello, el efecto del TGF β sobre la célula cancerosa es doble. Por un lado, la célula escapa la acción antiproliferativa del TGF β mientras que por el otro la célula responde con la producción de factores como IL11 o CTGF, que favorecen el crecimiento del tumor primario o metastático (8, 26).

En conjunto, el modelo de trabajo resultante de la acción del TGF β se basa en el extenso repertorio de cofactores de unión a ADN que forman complejos con las Smad y le dan la capacidad de reconocer un subgrupo limitado de genes diana. Este modelo, que ha sido ampliado y verificado en otros programas de respuestas génicas, permite explicar la diversidad de respuestas que cada miembro de la familia del TGF β puede inducir en un tipo de célula diferente, así como las alteraciones selectivas de estas vías en varias enfermedades.

MECANISMOS DE LA METÁSTASIS

Metástasis es la diseminación de un tumor a distancia. Las metástasis son la primera causa de mortalidad por cáncer, y su apari-

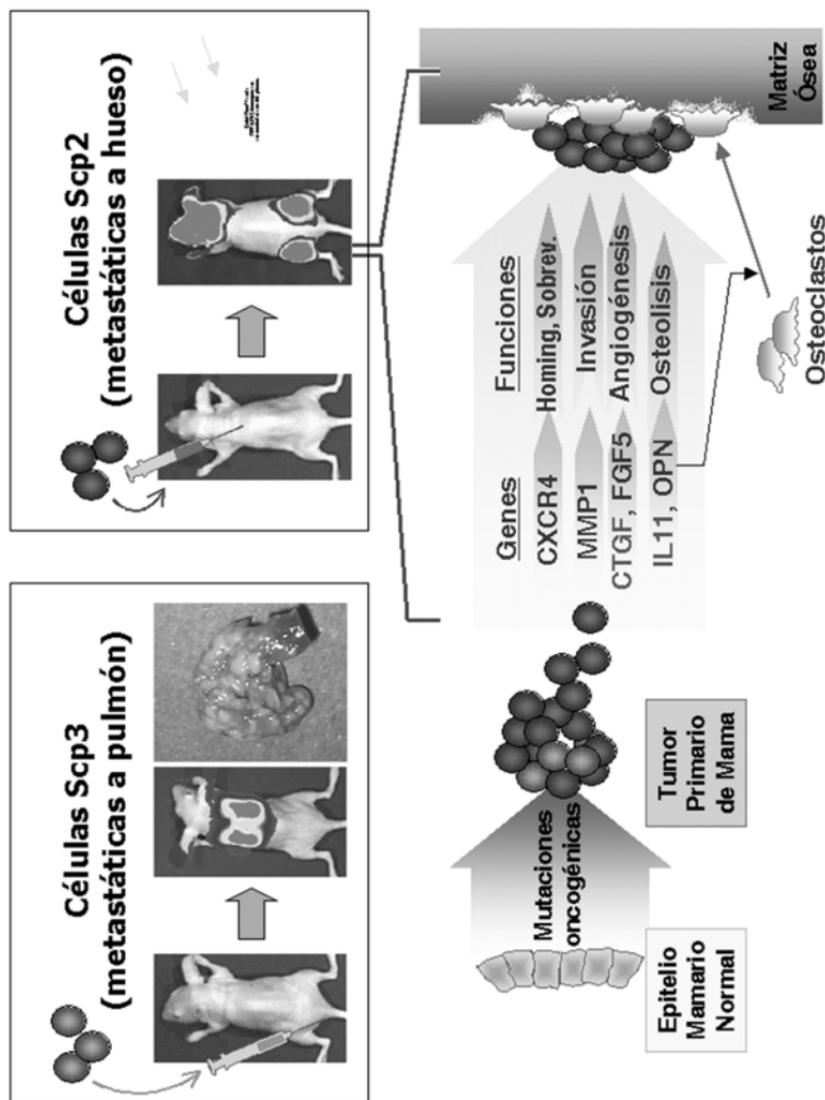


Figura 3. **Genes y mecanismos de metástasis.** Con la ayuda de técnicas de bioluminiscencia, la selección en el ratón de células de cáncer de mama permite el aislamiento de células metastáticas al hueso y células metastáticas al pulmón a partir de una muestra del mismo paciente. El análisis transcriptómico de estas células ha revelado los genes y funciones que median la metástasis órgano-específica. Ensayos funcionales verifican la actividad metastática de dichos genes, y ensayos con muestras clínicas confirman su activación en tumores primarios de pacientes.

ción durante el curso clínico se suele relacionar con la incurabilidad del proceso canceroso. Con respecto a las metástasis, los tumores primarios se definen por dos características: la capacidad metastática y la órgano-especificidad. No todos los tumores tienen la misma capacidad para desarrollar metástasis. El potencial para hacerlo depende de la dotación de alteraciones genéticas presentes en cada tumor. Además, los diferentes tipos tumorales tienen asociados un patrón específico de metástasis. Así, el cáncer de próstata tiende a metastatizar al hueso, el de colon al hígado, el de pulmón a hueso y a cerebro, y el de mama a hueso, pulmón, cerebro e hígado.

Conforme completábamos el mecanismo de la acción citostática del TGF β , hemos ido dirigiendo nuestra atención a las respuestas génicas aberrantes que facilitan la invasión y la metástasis en el cáncer. Nuestro interés se centra en identificar genes y funciones metastáticas a través de descifrar mecanismos que median los procesos de metástasis en tejido específicos. Con este fin, hemos desarrollado una hipótesis que relaciona el potencial metastático órgano-específico con la dotación de alteraciones genéticas y epigenéticas del tumor primario (8, 31). Así, un tumor primario tendrá capacidad para generar metástasis en distintos órganos si contiene células con los distintos patrones de alteraciones genéticas necesarias para formar metástasis en un órgano determinado.

Basándonos en esta hipótesis, hemos desarrollado un modelo experimental que conlleva la inoculación de células metastáticas de cáncer de mama humano en ratones inmunodeficientes, el subsiguiente aislamiento de aquellas células que muestran capacidad metastática en órganos específicos y la cuantificación de este proceso mediante técnicas de bioimagen. A esto le sigue el análisis genómico para identificar genes cuya expresión va ligada a la metástasis, la verificación de la actividad metastática de dichos genes, y, por último, su validación clínica en muestras de tumores humanos (8, 31). Mediante este protocolo hemos conseguido identificar grupos de genes que median la formación de metástasis específicamente en el pulmón o en hueso (Figura 3).

La mayoría de estos genes codifican proteínas de secreción que alteran el entorno de la célula cancerosa favoreciendo la invasión, la angiogénesis y la supervivencia de las lesiones metastáticas (Figura 3). Muchos de estos genes no habían sido previamente implicados en metástasis. Algunos los encontramos ya activados en tu-

mores primarios de mama, precisamente aquellos tumores con alto riesgo de recidiva (8, 31). El requerimiento de estos genes por parte de la célula metastática los hace candidatos para intervenciones terapéuticas contra la metástasis.

CONCLUSIÓN Y AGRADECIMIENTOS

A través de esfuerzos dirigidos a comprender las bases esenciales del comportamiento y comunicación de nuestras células, hemos conseguido descubrir una vía central de transmisión de señales, averiguado la organización de respuestas complejas generadas por dichas señales, y entendido cómo se alteran estas respuestas en cáncer. Estos conocimientos, surgidos del quehacer de la investigación básica, están siendo traducidos en aportaciones concretas a problemas clínicos graves, como es el de la metástasis.

Nuestro progreso ha sido posible gracias a la confluencia, a finales del milenio recientemente concluido, de disciplinas como la biología, la química, la física, las matemáticas, la fisiología, la patología, la farmacología y otras que habían ido evolucionando separadamente durante siglos anteriores y que ahora es posible hacer convergir en el tratamiento de un mismo problema. Conjuntamente con nuevas tecnologías —la genómica, la proteómica, la biología computacional, la bioimagen— estas disciplinas, hasta hace poco mutuamente ignoradas, nos permiten avanzar espectacularmente en la lucha contra la enfermedad. Debido a ello, y a los conocimientos ya acumulados, no hubo jamás una mejor época que la presente para las ciencias biomédicas.

Pero, sobre todo, lo que ha hecho posible los avances aquí descritos ha sido el grupo de discípulos entusiastas y de talento que he tenido el privilegio de atraer a mi laboratorio, así como aquellos que desde mi entorno más íntimo han hecho posible, con su apoyo infalible, mi dedicación al menester científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. MASSAGUÉ, J. 2004. «G1 cell-cycle control and cancer». *Nature* 432:298-306.
2. MASSAGUÉ, J. 1990. «The transforming growth factor-b family». *Annu Rev Cell Biol* 6:597- 641.

3. MASSAGUÉ, J. 1984. «Type beta transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. Isolation and biological properties». *J Biol Chem* 259:9756-9761.
4. CHEIFETZ, S., WEATHERBEE, J.A., TSANG, M.L., ANDERSON, J.K., MOLE, J.E., LUCAS, R., and MASSAGUÉ, J. 1987. «The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors». *Cell* 48:409-415.
5. LIU, F., HATA, A., BAKER, J.C., DOODY, J., CARCAMO, J., HARLAND, R.M., and MASSAGUÉ, J. 1996. «A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator». *Nature* 381:620-623.
6. CHEN, C.R., KANG, Y., SIEGEL, P.M., and MASSAGUÉ, J. 2002. «E2F4/5 and p107 as Smad cofactors linking the TGFbeta receptor to c-myc repression». *Cell* 110:19-32.
7. CHEN, C.R., KANG, Y., and MASSAGUÉ, J. 2001. «Defective repression of c-myc in breast cancer cells: A loss at the core of the transforming growth factor beta growth arrest program». *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:992-999.
8. KANG, Y., SIEGEL, P.M., SHU, W., DROBNJAK, M., KAKONEN, S.M., CORDON-CARDO, C., GUISE, T.A., and MASSAGUÉ, J. 2003. «A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone». *Cancer Cell* 3:537-549.
9. WRANA, J.L., ATTISANO, L., CARCAMO, J., ZENTELLA, A., DOODY, J., LAIHO, M., WANG, X.F., and MASSAGUÉ, J. 1992. «TGF beta signals through a heteromeric protein kinase receptor complex». *Cell* 71:1003-1014.
10. WRANA, J.L., ATTISANO, L., WIESER, R., VENTURA, F., and MASSAGUÉ, J. 1994. «Mechanism of activation of the TGF-beta receptor». *Nature* 370:341-347.
11. KRETZSCHMAR, M., LIU, F., HATA, A., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1997. «The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase». *Genes Dev* 11:984-995.
12. SHI, Y., and MASSAGUÉ, J. 2003. «Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus». *Cell* 113:685-700.
13. HUSE, M., CHEN, Y.G., MASSAGUÉ, J., and KURIYAN, J. 1999. «Crystal structure of the cytoplasmic domain of the type I TGF beta receptor in complex with FKBP12». *Cell* 96:425-436.
14. HUSE, M., MUIR, T.W., XU, L., CHEN, Y.G., KURIYAN, J., and MASSAGUÉ, J. 2001. «The TGF beta receptor activation process: an inhibitor- to substrate-binding switch». *Mol Cell* 8:671-682.
15. WU, G., CHEN, Y.G., OZDAMAR, B., GYURICZA, C.A., CHONG, P.A., WRANA, J.L., MASSAGUÉ, J., and SHI, Y. 2000. «Structural basis of Smad2 recognition by the Smad anchor for receptor activation». *Science* 287:92-97.
16. WU, J.W., HU, M., CHAI, J., SEOANE, J., HUSE, M., LI, C., RIGOTTI, D.J., KYIN, S., MUIR, T.W., FAIRMAN, R., et al. 2001. «Crystal structure of a phosphorylated Smad2. Recognition of phosphoserine by the MH2 domain and insights on Smad function in TGF-beta signaling». *Mol Cell* 8:1277-1289.
17. KRETZSCHMAR, M., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1997. «Opposing BMP and EGF signalling pathways converge on the TGF-beta family mediator Smad1». *Nature* 389:618-622.

18. ULLOA, L., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1999. «Inhibition of transforming growth factorbeta/ SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway». *Nature* 397:710-713.
19. HATA, A., SEOANE, J., LAGNA, G., MONTALVO, E., HEMMATI-BRIVANLOU, A., and MASSAGUÉ, J. 2000. «OAZ uses distinct DNA- and protein-binding zinc fingers in separate BMP-Smad and Olf signaling pathways». *Cell* 100:229-240.
20. MASSAGUÉ, J. 2000. «How cells read TGF-beta signals». *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:169-178.
21. LAIHO, M., DECAPRIO, J.A., LUDLOW, J.W., LIVINGSTON, D.M., and MASSAGUÉ, J. 1990. «Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation». *Cell* 62:175-185.
22. POLYAK, K., LEE, M.H., ERDJUMENT-BROMAGE, H., KOFF, A., ROBERTS, J.M., TEMPST, P., and MASSAGUÉ, J. 1994. «Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular anti-mitogenic signals». *Cell* 78:59-66.
23. LEE, M.H., REYNISDOTTIR, I., and MASSAGUÉ, J. 1995. «Cloning of p57KIP2, a cyclindependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution». *Genes Dev* 9:639-649.
24. RUSSO, A.A., JEFFREY, P.D., PATTEN, A.K., MASSAGUÉ, J., and PAVLETICH, N.P. 1996. «Crystal structure of the p27Kip1 cyclin-dependent-kinase inhibitor bound to the cyclin A-Cdk2 complex». *Nature* 382:325-331.
25. KANG, Y., CHEN, C.R., and MASSAGUÉ, J. 2003. «A self-enabling TGFbeta response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells». *Mol Cell* 11:915-926.
26. SEOANE, J., LE, H.V., SHEN, L., ANDERSON, S.A., and MASSAGUÉ, J. 2004. «Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation». *Cell* 117:211-223.
27. SEOANE, J., POUPONNOT, C., STALLER, P., SCHADER, M., EILERS, M., and MASSAGUÉ, J. 2001. «TGFbeta influences Myc, Miz-1 and Smad to control the CDK inhibitor p15INK4b». *Nat Cell Biol* 3:400-408.
28. SEOANE, J., LE, H.V., and MASSAGUÉ, J. 2002. «Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage». *Nature* 419:729- 734.
29. MASSAGUÉ, J., BLAIN, S.W., and LO, R.S. 2000. «TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders». *Cell* 103:295-309.
30. GRIPP, K.W., WOTTON, D., EDWARDS, M.C., ROESSLER, E., ADES, L., MEINCKE, P., RICHIERI-COSTA, A., ZACKAI, E.H., MASSAGUÉ, J., MUENKE, M., et al. 2000. «Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination». *Nat Genet* 25:205-208. 14
31. MINN, A.J., KANG, Y., SERGANOVA, I., GUPTA, G.P., GIRI, D.D., DOUBROVIN, M., PONOMAREV, V., GERALD, W.L., BLASBERG, R., and MASSAGUÉ, J. 2005. «Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors». *J Clin Invest* 115:44-55.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 26 DE OCTUBRE DE 2004

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

DON QUIJOTE, UN LOCO LÚCIDO
DON QUIJOTE, A LUCID MAD

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**ARMONÍA EN EL PROCESO ONCÓGENO BASADA
EN LA EVIDENCIA DE LA FUNCIÓN CITORAJE:
MICROZOOS Y RESULTADOS, 1944-2004**

***HARMONY IN ONCOGENESIS BASED
ON THE EVIDENCE OF THE CYTOARJIC FUNCTION:
MICROONCOZOA AND RESULTS 1944-2004***

Por el Excmo. Sr. D. ROMÁN DE VICENTE JORDANA

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

DON QUIJOTE, UN LOCO LÚCIDO

DON QUIJOTE, A LUCID MAD

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

El caso del hidalgo Alonso Quijano, al creerse transformado en el caballero andante Don Quijote, constituye un delirio sistematizado megalómano de autometamorfosis, definido como un delirio de falsa identificación de sí mismo. Al proyectarse al exterior genera algunas falsas identificaciones de otras personas, animales y objetos. El sentido grandioso del ego se refuerza con elementos paranoides personificados en grandes enemigos.

Al mismo tiempo, el hidalgo se volvió hipertímico o maníaco, siguiendo el curso propio de un trastorno bipolar.

Se describe el fenómeno del donquijotismo como la defensa de las causas perdidas y a Sancho Panza como una especie de Sócrates analfabeto.

Abstract

The case of a 50-year-old hidalgo who believed to be transformed into a knight-errant named Don Quijote is a megalomaniac systematized delusion of transformation of the self, a delusion of metamorphosis in reference to the patient's own identity. The outward projection of this syndrome produces some delusional misidentifications of others, things and animals and include elements of a persecutory delusion which increase the grandiosity of the self.

At the same time the hidalgo was maniac with a pathway of bipolar disorder.

The phenomenon of donquijotismo is described as the defence of wasted causes and Sancho Panza as an illiterate Sócrates.

I

La complejidad estructural del Quijote exige una lectura distribuida en varios planos o registros. La advertencia de Vladimir Nabokov (1987) anula la posibilidad de otro camino: «Es inútil buscar una unidad estructural en este libro». Tal vez sea su complejidad el factor responsable de una falta de acuerdo entre los críticos más perspicaces sobre los aspectos fundamentales del Quijote, disenso puesto de relieve por el famoso crítico literario Bloom, en el sexto capítulo de su célebre Canon, dedicado a Cervantes.

Desde la óptica de las ciencias psíquicas, he comenzado a percibir en este maravilloso texto tres niveles arquitectónicos esenciales (esquema 1).

Esquema I

LOS TRES REGISTROS ESTRUCTURALES DEL QUIJOTE

1. LA REALIDAD: LA LOCURA LÚCIDA DEL HIDALGO ALONSO QUIJANO
2. EL ESPÍRITU: LA DEFENSA QUIJOTESCA DE LAS CAUSAS PERDIDAS
3. EL MITO: SANCHO, SÓCRATES ANALFABETO Y CORO POPULAR

En primer lugar, el asunto de la transfiguración personal de un modesto hidalgo manchego llamado Alonso Quijano en su yo ideal, el caballero andante Don Quijote, se deja aprehender como un *delirio de autometamorfosis*, que se desarrolla en forma de una locura lúcida o razonadora. El principal problema a este nivel reside en la *comprensión genética y estructural* del trastorno psíquico vivido por el hidalgo. Un error de principio muy extendido es hablar demasiado de Don Quijote, ente de ficción sin carne ni hueso, y prescindir del verdadero sujeto de la novela, Alonso Quijano (dicho sin nepotismo por mi parte). El afectado por la psicosis es el hidalgo manchego y no Don Quijote, criatura producto de la imaginación de Alonso Quijano. (Si Carlos Pérez se cree Napoleón, el estudio de la transformación se referiría a Carlos Pérez y no a Napoleón). Don Quijote es un usurpador por vía doble: usurpador de la identidad para Alonso Quijano y usurpador de gloria, homenajes y monumentos para Cervantes. El genial escritor se la jugó cuando en un momento de humor se olvidó de Alonso Quijano para quedarse con el título «El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha».

En segundo término, se insinúa la *grandeza moral y heroica* asumida por el hidalgo transmutado en Don Quijote. Los elevados idea-

les del yo reflejados en la valiente y noble conducta del hidalgo convertido en caballero andante no se detienen ni ante la defensa de las causas perdidas. Esta actitud constituye el fenómeno del *don-quijsotismo*, donde reside el carisma emocional que despierta en el lector la máxima simpatía por el nuevo personaje.

Por último, *el trasfondo mítico y simbólico* personificado en Sancho Panza. El simpático escudero no se limita a ser un rudo comparsa de Don Quijote, con quien compone una especie de «locura de dos», como suele presentársele, sino que tiene una andadura propia progresiva, acentuada en la segunda parte de la obra. Sin dejar de representar al pueblo en todo momento, cual *coro polifónico* de la antigua tragedia griega, Sancho se muestra tan henchido de sabiduría ante diversas circunstancias como si fuera un Sócrates analfabeto.

En este ensayo voy a prescindir de los planos del quijsotismo, personificado en Don Quijote, un cervantismo en cierto sentido, y del socratismo, vinculado a las vicisitudes de la antigua tragedia griega, con objeto de ceñirme únicamente a la locura del hidalgo. No tengo inconveniente en seguir empleando la palabra «locura» si tomamos nota de su impropiedad por doble motivo: porque en el sentido científico arrastra una carga semántica peyorativa, ausente en su sinónimo técnico «psicosis», y porque en el sentido popular se maneja este vocablo como designación de una conducta disparatada, lo que no siempre coincide con el trastorno mental.

II

La transmutación subjetiva del hidalgo manchego cincuentón, soltero vegetante y retirado del mundo y de la vida, Alonso Quijano, en un caballero rejuvenecido y lozano, audaz y aventurero, representa una metamorfosis delirante megalómana. La trayectoria biográfica mantenida hasta aquí experimenta una ruptura y es reemplazada por una nueva etapa de vida con una identidad distinta.

La nueva identidad de caballero andante se establece súbitamente sin apercibirse el hidalgo de que encierra un estilo de vida cancelado al menos desde un siglo atrás. En los prolegómenos de esta inauguración biográfica, Alonso Quijano se siente «un caballero famoso», y trata de cambiar las cosas a través del juego de las palabras, el recurso del retruécano utilizado, como recuerda Torrente Balles-

ter (2004), por los niños y los poetas, pero también por los enfermos mentales. Además, el mudarse de nombre era una «antigua usanza de los caballeros andantes» (II, 17). Con vocación de bautizador, inventa el sonoro apelativo de «Rocinante» para su escuálido rocín, a partir de ahora un brioso corcel, y se asigna a sí mismo el ridículo apodo de «Quijote», con lo que consigue aproximar su apellido al admirado caballero de la Tabla Redonda Lanzarote, traducción española de Lancelot, envidiado por sus amores con la reina Ginebra. Sólo le resta buscar una dama de alcurnia para enamorarse y convertirla en su apoyo espiritual. Efectúa para ello el trabajo imaginativo de extraer de sus recuerdos la imagen de una aldeana honesta, virtuosa y recatada y transformarla en la princesa Dulcinea, sin importarle su analfabetismo ni su pobre linaje.

Escrutemos el significado social encerrado en la permuta de la identidad de hidalgo por la de caballero. Hidalgo, literalmente «hijo de algo», era el noble de menos entidad y escasa hacienda, de todos modos nobleza transmitida por linaje, a través de la herencia. Por encima de él se encontraba otro estrato de la nobleza sin título, el de caballero, con derecho a usar el «don».

En la aldea o lugar de Alonso Quijano, según vislumbra el sociólogo Salazar (1986), la distinción entre ambos estratos era muy nítida y se hallaba reforzada por un rígido criterio de exclusión. Alonso Quijano no podía ascender a caballero a causa de su débil economía. La pobreza del hidalgo era un tópico en la literatura de la época. La falsa imagen socioprofesional de sí mismo forjada por la vía del ascenso delirante se mantiene a lo largo de toda la obra, con leves excepciones. Su delirio le condujo a traspasar el umbral jerárquico y por fin hacerse caballero, un anhelo que había albergado tal vez toda su vida.

La metamorfosis en un caballero de energías físicas y mentales inconmensurables que, programado como un caballero andante al estilo de Amadís de Gaula, desde luego al margen de la realidad de la época, se propone defender la justicia para todos, constituye un delirio expansivo de falsa identificación de sí mismo, de tinte megalomaniaco. Estamos ante lo que es, al tiempo, el fenómeno psicopatológico esencial de nuestro personaje y el punto de partida del sabroso texto cervantino ¹.

¹ El doctor Martínez y González (1905) asegura que sin un previo estudio «no es posible describir un loco tan singular y un cuadro de locura tan acabado». Las luces para este estudio pueden haberle llegado a Cervantes desde varios ángulos: la tradi-

Este modo de figurarse haber cambiado de identidad se considera como un delirio porque aparece como una creencia fija en su nueva filiación, que no se deja modificar por el razonamiento discursivo ni por la experiencia de la vida. A la vez, aparece el hidalgo ahora como una persona exaltada, inquieta, habladora, eufórica con ráfagas de irritabilidad, rasgos personales que anteriormente no mostraba, pero sin dejar de hablar de un modo razonable y lúcido, salvo en lo relacionado con el delirio. En suma, hablaba como los ángeles y se comportaba como un sujeto nacido más de cien años antes, o sea, con una palabra elocuente y hasta convincente se asociaba una conducta descabellada e impropia de su época, entregada a cubrir las tareas públicas encomendadas en otro tiempo a los caballeros andantes. Se creía llamado a resucitar la Orden de Caballerías y veía entuertos y amenazas por doquier, a los que respondía con un puro sentido justiciero, casi siempre de un modo desproporcionado. El personaje de la novela presentado como el Caballero del Verde Gabán acierta cuando lo describe como «un cuerdo loco y un loco que tira a cuerdo».

La tensión dinámica existente entre su locura y su cordura, el disparate y la lucidez, es lo que confiere al hidalgo trasmutado una abrumadora *grandeza literaria*. Su *grandeza moral* es inherente a una conducta presta a hacer justicia sin dejarse arredrar por las causas difíciles o de antemano perdidas.

Ha habido múltiples intentos de asociar el libro cervantino con un sistema filosófico. La *grandeza filosófica* le fue asignada, en opinión de Williamson (1991), desde la corriente del perspectivismo y el relativismo. Ésta fue la postura pensante adoptada por Ortega y Gasset (1969) para profundizar en su propia filosofía del perspectivismo. Pero aquí se introduce el equívoco: el Quijote no nos muestra que la percepción de la realidad sea relativa, a tenor de la multiplicidad de perspectivas, sobre todo la tensión entre la realidad objetiva y la subjetiva, sino un mundo «donde las cosas no son lo que parecen», por obra de los encantadores, o sea, un perspectivismo desfigurante y sembrador de distorsiones, de índole no percep-

ción familiar arraigada en su padre, Rodrigo de Cervantes, médico-cirujano; un modelo viviente, sobre el que disponemos de alguna pista; la inspiración de los libros, sobre todo del *Elogio a la locura*, la obra más famosa de Erasmo, y el trato personal con enfermos de esta clase, algunos de ellos incorporados como protagonistas a sus novelas. El doctor francés Cabanés (1932) habla de Cervantes como «psiquiatra amateur», cuando ha acreditado ser un maestro de la psiquiatría de categoría suprema.

tiva sino mágica y delirante. La grandeza filosófica del Quijote reside en otra parte, en especial en la imagen socrática reflejada en el verbo y en la conducta del analfabeto escudero Sancho Panza.

¿Y su *grandeza psiquiátrica*? Antes de nada hay que ver cómo se combina la lucidez con el extravío delirante en este caso. Desde un ámbito extrapsiquiátrico, el escritor argentino Marasso (1954) explica por qué lo considera loco: «Porque cree lo que no es y ve las cosas como las crea y las cree», es decir, por existir una desviación radical de la realidad objetiva.

La lucidez del hidalgo manchego transfigurado está bien servida por sus condiciones intelectuales y su erudición y se refleja en distintos momentos de cordura y sensatez: el notable discurso sobre los tiempos dorados (I, II), los consejos prodigados a unos y otros, las recomendaciones a Sancho para gobernar la Ínsula de Barataria, y sus atinados comentarios sobre la guerra, el patriotismo, la psicología de las mujeres, la educación de los niños, el heroísmo y la historia. Locura lúcida significa, pues, presencia de un razonamiento lúcido excepto para el tema delirante. Pero esta lucidez no debe extrapolarse para ocultar que por cualquier lado que se tome a Don Quijote, esta criatura imaginaria aparece como el producto de la locura del hidalgo Alonso. El notable psiquiatra catalán decimonónico Pi y Molist (1886) aseveraba: «Lo que fue Don Quijote, lo fue por loco; por loco hizo lo que hizo, y su historia, sólo por serlo de un loco, produjo el inmenso bien literario y social que aun todos sabemos [...] Caballero andante lo fue, solamente por loco, de hecho antes fue loco que caballero, ni hizo proeza que no fuese a impulso de su locura».

La cadena biográfica del hidalgo transmutado, con sucesivos eslabones de aventuras disparatadas y discursos lúcidos, encuentra su clave de sentido, según la aportación de este ensayo, hasta hoy inédita, en el repertorio de las *identificaciones erróneas*, presididas por el delirio de la falsa identificación de sí mismo. En esta significación puntual reside su primordial grandeza psiquiátrica (ver esquema 2).

III

Dentro del síndrome de la falsa identificación delirante de sí mismo, enunciado con más propiedad y sencillez, el *delirio de au-*

toidentificación, deben distinguirse, en mi opinión, cinco modalidades, de las que aquí sólo nos ocuparemos de las dos primeras consignadas en el esquema 3, por ser las que ocupan el núcleo del mundo delirante del hidalgo.

Esquema 2

EL QUIJOTE COMO LECTURA DE GRANDEZAS

TIPO DE GRANDEZA	SU REFERENCIA
Grandeza literaria	La tensión del hidalgo entre la locura y la cordura
Grandeza moral	El donquijotismo, o sea, la defensa de las causas perdidas
Grandeza filosófica	El socratismo encarnado en Sancho
Grandeza psiquiátrica	El delirio de falsa identidad propia y, en general, el repertorio de falsas identificaciones

Desde que Alonso Quijano se figura ser un caballero andante, se obsequia a sí mismo con las cualidades físicas, psíquicas y sociales, más jactanciosas y arrogantes: «un caballero famoso» (I-1); «el más valeroso andante que jamás ciñó espada» (I-3); «yo valgo por ciento»; «nadie tiene más brío en acometer»; «yo soy aquél para quien están guardados los peligros y las grandes hazañas»; mantiene la fidelidad a Dulcinea ufanándose de «haber menospreciado a reinas y emperatrices»; promete poner en olvido a los caballeros de todos los tiempos comenzando por los doce de la Tabla Redonda y los nueve de la Fama. Existe materia de sobra para proclamarlo como el *Principal Bocazas del Reino*.

La vida de Alonso Quijano experimentó al tiempo un vuelco total, con una saturación de pensamientos megalómanos e ilusiones de grandeza, carente de espacio mental para las derrotas y las desventuras, y para los derribos del caballo, ya que adjudica todas las incidencias adversas a las influencias del encantamiento inducido por sus envidiosos enemigos. «Si me ha salido al revés, no es culpa mía, sino de los malos que me persiguen». Esta externalización de la culpabilidad es un mecanismo mental antagónico de los juicios emitidos por una conciencia moral depresiva.

Esquema 3

SISTEMÁTICA DE LOS DELIRIOS DE AUTOIDENTIFICACIÓN

- | | |
|---|--|
| 1. DELIRIO DE NUEVA IDENTIDAD PROPIA.. | Súbita creencia de tener una nueva identidad psicológica o haber redescubierto una vieja identidad. |
| 2. DELIRIO DE AUTO-METAMORFOSIS | Transformación de sí mismo, rápida o lenta, que afecta a las cualidades fundamentales psíquicas, físicas o psicofísicas, culminando a veces en la adquisición de una nueva identidad. |
| 3. DELIRIO NIHILISTA PROPIO | Convicción de haber dejado de existir. |
| 4. DELIRIOS DEL DOBLE DE UNO MISMO o DELIRIO DEL SO-SIAS SUBJETIVO | Coexistencia de dos identidades distintas de sí mismo.
Variantes encarnadas en una persona real (creencia de que otro es copia de sí mismo).
<ul style="list-style-type: none"> a) Identificación de uno mismo encarnada en una persona conocida basándose en sus aspectos psíquicos (tipo Capgras). Poco frecuente. b) Identificación de uno mismo encarnada en una persona desconocida basándose en sus aspectos físicos (tipo Frégoli). Relativamente frecuente. c) Identificación de uno mismo encarnada en una persona conocida o desconocida basándose en sus aspectos físicos y psíquicos (tipo intermetamorfosis). Variante no encarnada en otra persona: convicción delirante de que existe alguien invisible igual a uno. |
| 5. DELIRIOS DE DESDOBLAMIENTO O DUPLICACIÓN DE SÍ MISMO (Existe una sola identidad) | <ul style="list-style-type: none"> a) Desdoblamiento por fisión (transversal) de uno en dos personas. b) Desdoblamiento por metamorfosis (longitudinal) de uno en dos personas con un carácter reversible (al estilo de lo que sucede en la obra de Stevenson entre el bondadoso doctor Jekyll y el diabólico Mr. Hyde). |

IV

La aproximación al estudio del delirio nuclear de autometamorfosis completa del hidalgo, desde la actitud metodológica de la fenomenología, en su doble vía como comprensión genética y comprensión estructural, engloba los aspectos siguientes: la fábula o el tema, el sentido, el mecanismo genético, la estructura, la forma, la temporalidad y la espacialidad (esquema 4).

El *asunto* del delirio alonsiano corresponde a la temática de los delirios de falsa identificación de sí mismo, en la variante monotemática de la autometamorfosis completa. La feliz transmutación de las dotes psíquicas y físicas del hidalgo se acompañaba de la adquisición de la nueva identidad de caballero andante.

El *sentido* del delirio del hidalgo, de tinte expansivo y megalómano, se inició como la movilización de un ansia de gloria hiper-narcisista, a impulso de un episodio maníaco/hipertímico. La desorbitada ambición egocéntrica cristalizó en la expectativa de llegar a ser el caballero andante más glorioso y memorable que haya habido jamás. Una búsqueda de la gloria a cualquier precio, con objeto de disfrutar del reconocimiento general y la admiración universal.

La inflación de su yo psíquico y corporal en forma de un innarrable poderío, sustentado por unas fuerzas mentales y físicas inagotables, cubría con dignidad unas expectativas para alcanzar tal meta de gloria egotista. No por ello deja el hidalgo de preocuparse de beneficiar a los demás, sobre todo a los menesterosos y los oprimidos, aunque fuese un tanto a título instrumental, como camino para volverse él mismo famoso y admirado.

La trascendencia altruista de su delirio llevó a Alonso Quijano a luchar por una justicia equitativa para todos, igual para los ricos que para los menesterosos, los débiles y los poderosos, los altos y los bajos, lo que constituye el espíritu del quijotismo: «Enderezar entuertos, enmendar sinrazones y mejorar abusos». El agujero negro de las nobles ansias del hidalgo se abre al salirse del cauce de la realidad de su tiempo para ejercer una profesión desaparecida al menos cien años antes, de la que adopta como modelo mimético la figura de Amadís de Gaula, venerado por el hidalgo como «el primero, el único, el maestro y señor» de todos los que pululan por ese mundo. «Quiero, Sancho, que sepas que el famoso Amadís de Gaula fue uno de los más perfectos caballeros andantes. No he dicho bien 'fue uno': fue el solo, el primero, el único, el señor de todos cuantos hubo en su tiempo en el mundo» (I, 25). «Desta mesma suerte, Amadís fue el norte, el lucero, el sol de los valientes y enamorados caballeros, a quien debemos de imitar todos aquellos que debajo de la bandera de amor y de la caballería militamos» (I, 25).

La *clave* de haberse vuelto delirante viene dada por la instauración de un cuadro maníaco que borra el sentido autocrítico a la vez

que otorga carta de realidad a los deseos albergados en el yo ideal. Volveremos ampliamente sobre este punto.

El *mecanismo genético* del delirio de autometamorfosis del hidalgo tenía su primer eslabón en el humor eufórico expansivo que prendió la mecha de una desbordante actividad imaginativa y la condujo al delirio. (El delirio imaginativo fue descrito en 1911 por el profesor Dupré y su discípulo Logre). La hiperproductividad de la fantasía del sujeto maníaco contaba con la complicidad de la debilitación del sentido crítico de la realidad para convertirse en una construcción delirante. Mas el *delirio de la imaginación* no agrupa sus contenidos al azar, sino que los selecciona con arreglo a las tendencias personales del sujeto y a factores suministrados por el inconsciente. Sobre esta base dual puede calificarse a nuestro hidalgo hipertímico, a la vez, como un delirante desiderativo y como un héroe del inconsciente.

El delirio imaginativo o fantástico suele complementarse con otras producciones delirantes, sobre todo ilusiones sensiperceptivas catatímicas, falsas interpretaciones y engañosos recuerdos. De aquí la alta influencia circunstancial ejercida por el modo de percibir y de interpretar una situación sobre el grado de certidumbre del delirio e incluso sobre la discriminación entre la realidad y la ficción. Al hidalgo convertido en Don Quijote le engañaban con facilidad en diversas ocasiones otras personas presentándole una ficción de su cuerda como la realidad. Este refuerzo ocasional del delirio hace decir al cura vecino suyo lo siguiente (I, 30). «Pero ¿no es cosa extraña ver con cuánta facilidad cree este desventurado hidalgo todas estas invenciones y mentiras, sólo porque llevan el estilo y modo de las necedades de sus libros?».

A la postre, como señala Sauragnat (2003), la estructuración sólida del delirio imaginativo —así como su integración como un sistema, agregaría por mi parte— no es posible sin el concurso de mecanismos interpretativos.

La *estructura* de la convicción delirante mantiene una consistencia consolidada y tenaz en la primera parte de la obra de Cervantes, o sea, exenta de grietas y de sombras de duda. A medida que avanza el segundo tomo se introducen las ambigüedades y las cavilaciones dubitativas, como si la estructura del delirio se fuese resquebrajando paulatinamente y la certidumbre delirante se agrietase convirtiéndose en mera sospecha, y el delirio de autoidentificación se diluyese bajo los efectos de los múltiples encantamientos. Aun-

que las lusiones caballerescas se mantienen, el hidalgo se muestra un tanto receloso hacia un destino personificado en Don Quijote y, como refiere Madariaga (1947), es presa del abatimiento, la confusión e incluso la duda, tal vez un tanto desmoralizado por el encantamiento sufrido por Dulcinea.

El hidalgo hizo alarde en dos ocasiones, al principio de ambas partes, de su habilidad para disimular el delirio en el ambiente familiar al que ha retornado. Pero cuando el diálogo rozaba el tema caballeresco, el hidalgo comenzó a disparatar de nuevo. Lacan (1965) propone conceptualizar como delirios parciales a los contenidos delirantes sometidos a la capacidad de ocultación del enfermo psicótico. A ello cabe objetar que el ocultamiento transitorio del delirio no sólo depende de su grado de solidez sino además de diversas variables vinculadas a la personalidad y la situación.

La *forma* adoptada por el delirio objeto de este estudio consiste en la figura de un sistema coherente consigo mismo. Su tonalidad de grandeza no se volvió contradictoria pese a la irrupción de elementos persecutorios. Al revés, la persecución dirigida contra él por enemigos importantes agregaba una nueva dosis de grandiosidad y gloria a las vivencias del personaje.

El sistema delirante megalomaniaco se erige en la base de su actividad discursiva y psicomotora. La conducta del hidalgo delirante se organiza al dictado de su delirio. El hidalgo se comporta y manifiesta como un auténtico caballero andante. Su delirio de transfiguración sistematizado se muestra, por tanto, como un fenómeno psicopatológico totalizador y absorbente, más totalizador y absorbente de lo que es común entre los de su género. Entre los enfermos mentales transfigurados con una falsa identidad, lo común es que su conducta no se desvíe mayormente del cauce habitual. Así, JP convertido en el Cid Campeador se sigue comportando como JP, sin dejarse guiar axialmente por el pensamiento delirante.

La *temporalidad* del delirio se organizó desde el principio de la historia quijotesca en forma de un proyecto irrealista, plan dirigido, por tanto, hacia el futuro, pero un futuro mítico, al estar construido por un ideal anacrónico, extraído de la realidad medieval. «Le pareció conveniente y necesario para el aumento de su honra como para el servicio de la república, hacerse caballero andante» (I, 1). La elección anacrónica de volverse caballero andante denota, según sugiere Rico (1997) una nostalgia de las glorias guerreras de la Edad Media, o sea, recuperar el papel de relieve que sus antepasados

habían tenido en la sociedad. Sin duda, el delirio nuclear del hidalgo se construyó al modo de una anacrónica trama medieval.

En la otra dimensión existencial, la *espacialidad*, también prevalece la nostalgia, si bien como una nostalgia geográfica que impone una andadura vagante por el mundo, o sea, una dilatación extrema del espacio de acción. Esta expansión espacial hacia la lejanía puede verse como una búsqueda de nuevos objetos amorosos. Por tanto, la forma de vida del hidalgo manchego delirante está tan dominada por la trashumancia como por el anacronismo: se amalgama lo caballeresco como una regresión medieval con lo andantesco como una conquista del espacio desconocido.

Esquema 4

DELIRIO NUCLEAR DEL HIDALGO MANCHEGO ALONSO QUIJANO

1. TEMA: Delirio monotemático de autometamorfosis.
2. SENTIDO: Delirio expansivo megalomaniaco.
3. CLAVE ETIOLÓGICA: Cuadro de euforia maníaca.
4. MECANISMO GENÉTICO: Delirio imaginativo.
5. ESTRUCTURA: Delirio forjado como destino.
6. FORMA: Delirio sistematizado totalizador.
7. TEMPORALIDAD: Proyecto irrealista anacrónico (Nostalgia de los tiempos medievales).
8. ESPACIALIDAD: Conquista de nuevos horizontes (Nostalgia geográfica).
9. CONSTELACIÓN DELIRANTE: Autorreferencias paranoides y falsas identificaciones de otras personas, cosas y animales.

V

En torno al núcleo delirante de la autometamorfosis megalomaniaca circula una *constelación de pensamientos delirantes persecutorios o paranoides y de falsas identificaciones* de otras personas y ciertos objetos inanimados y animales. Las relaciones de significado, de forma y de estructura mantenidas con el sistema delirante nuclear por ambas series de formaciones son algo distintas, si bien con el mismo resultado de ampliarlo y consolidarlo.

Por una parte, el delirio persecutorio paranoide protagonizado por grandes personajes sirve para *explicar* las desventuras y los fracasos, al tiempo que realza el sentido grandioso del ego dilatado del hidalgo al sentirse enfocado por ópticas poderosas, aunque sea con

una intención aviesa. De esta suerte, el tema de la persecución se infiltra como un asunto complementario en el sistema delirante y refuerza la consistencia de su estructura. En el otro costado, la falsa identificación adjudicada a otros seres y objetos encierra el sentido de rescatarlos para el mundo delirante propio utilizando el *mechanismo proyectivo* generado por la falsa identificación de sí mismo. El sistema delirante amplía así su apertura comunicante con la realidad exterior y consigue dotar a su estructura de mayor protección frente a las influencias ajenas.

La serie de las ideas delirantes paranoides, donde operan enemigos visibles e invisibles, todos ellos encantadores que le tienen ojeriza, está presente casi desde el comienzo. Ya antes de la primera salida de su tierra, cuando todavía no era armado caballero, el hidalgo, según el testimonio de la sobrina, pasó varias noches combatiendo a sus imaginarios enemigos. Como puntualiza el psiquiatra galo Couleon (1964), las ideas de persecución del hidalgo son creaciones reaccionales accidentales, una mezcla de imaginaciones y de interpretaciones, que se incorporan al sistema delirante para ocupar un lugar secundario.

El hidalgo se cree envuelto por una red persecutoria dirigida por un colosal enemigo, que se traduce en encantamientos, sobre todo transformación de los seres, los objetos y las situaciones, casi siempre con el ánimo de perjudicarlo. De aquí su reiterado alegato: «Las cosas no son lo que parecen». «Andan entre nosotros siempre una caterva de encantadores que todas nuestras cosas mudan y truecan, y las vuelven según su gusto, y según tienen la gana de favorecernos o destruirnos» (I, 25). «Ahora acabo de creer lo que muchas veces he creído: que estos encantadores que me persiguen no hacen sino ponerme las figuras como ellas son delante de los ojos, y luego me las mudan y truecan en las que ellos quieren» (II, 26). Dentro de su delirio imaginativo, la idea de encantamiento del mundo es la fantasía más absurda de todas. En este punto, el delirio del hidalgo deviene en un delirio megalofantástico, una auténtica fantasiofrenia, donde se admiten los desplazamientos por el aire, con un recorrido de más de mil leguas en una noche y tres mil leguas en un día (I, 31).

Algunas de sus falsas identificaciones las explica Alonso Quijano recurriendo al encantamiento maligno. Es de destacar la justificación de sus procesos y desventuras mediante una manipulación maléfica. En esta línea, atribuye al sabio Frisón haber transforma-

do los gigantes en molinos, «por quitarme la gloria de su vencimiento» (I, 8).

Adjudica la imagen degradante de Aldonza/Dulcinea a «algún maligno encantador de los muchos envidiosos que me persiguen... viendo estos encantadores que con mi persona no pueden usar de sus malas mañas, vénganse en las cosas que más quiero, y quieren quitarme la vida maltratando la de Dulcinea, por quien yo vivo». Ni siquiera abandona el hidalgo su actitud imterpretativa paranoide en su situación límite más comprometida, cuando permanece atado de pies y manos en una especie de jaula instalada en un carro de bueyes: «Yo sé y tengo por mí que voy encantado y esto me basta para la seguridad de mi conciencia; que la armaría muy grande si yo pensase que no estaba encantado y me dejase estar en esta jaula perezoso y cobarde, defraudando el socorro que podría dar a muchos menesterosos y necesitados de mu ayuda y amparo que deben tener a la hora de ahora precisa y extrema necesidad» (I, 49). «Me he visto metido en la jaula, donde todo el mundo no fuere poderoso a encerrarme, si no fuera a fuerza de los encantamientos» (II, 23).

La invención de poderosos enemigos que se ocupan del sujeto megalomaniaco para perjudicarlo y perseguirlo es como el espaldarazo necesario para realzar el significado trascendente de su falsa filiación y sus imaginarios valores. De aquí la activación recíproca desplegada entre el delirio de grandeza y el de persecución y su integración en un sistema de pensamiento coherente consigo mismo.

La presentación asociada de falsas identificaciones delirantes de uno mismo y de otros ocurre en la clínica casi con tanta frecuencia como su presentación aislada. El hidalgo delirante proyecta su falsa identidad propia sobre algunas personas y cosas exteriores adjudicándoles una falsa identidad, equívoco que explica *a posteriori* mediante un proceso de encantamiento.

Los síndromes de falsa identificación delirante de otras personas no deben confundirse con los síndromes de falsa identificación en general, ya que entre estos últimos los fenómenos más descollantes como la autoscopia y la prosopagnosia o agnosia de las caras no pertenecen al capítulo de los delirios. Dentro de la gama de la identificación delirante de otros, concurren en el hidalgo algunas muestras de sus tres modalidades básicas: el tipo Capgras, el tipo Frégoli y el tipo intermetamorfosis (esquema 5).

Esquema 5

SISTEMÁTICA DE LOS DELIRIOS DE FALSA IDENTIFICACIÓN DE OTROS*Modalidad**Breve descripción*

- 1 DELIRIO TIPO CAPGRAS. Desconocimiento persistente de personas conocidas o familiares, al estimar que han sido reemplazadas por otras que se les parecen mucho, o sea, un doble o un sosias. En suma, una hipoidentificación o desconocimiento basado en los aspectos psíquicos del otro o en su modo de ser.
2. DELIRIO TIPO FRÉGOLI..... Reconocimiento de personas desconocidas, al estimar que son personas conocidas disfrazadas o muy cambiadas, casi siempre enemigos suyos. En suma, una hiperidentificación o reconocimiento basado en los aspectos físicos del otro como las facciones o el tipo.
3. DELIRIO TIPO INTERMETA-MORFOSIS Transformación física y psíquica de gente conocida o desconocida en personas de identidad diferente. Una hiperidentificación o hipoidentificación basada en los aspectos físicos y psíquicos, o sea el intercambio de facciones y de modo de ser entre personas distintas, conocidas o desconocidas, que a veces se repite cinco o seis veces en una tarde.

En varios pasajes del Quijote, de los más pintorescos y mejor recordados por comentaristas y lectores, está presente *la trasmutación delirante de objetos inanimados y de animales*: los molinos de viento confundidos con gigantes de brazos largos (I, 8); las posadas y ventas reconocidas como castillos (I, 3, etc.); los cueros de vino tinto, desgarrados por él a cuchilladas, al creer que se trataba del gigante enemigo de la princesa Micomicona y que el líquido derramado era la sangre de un temible adversario (I, 35); las dos manadas de ovejas y carneros identificados como dos ejércitos enemigos en combate, comandados, respectivamente, por el musulmán Alifanfarón y el cristiano Pentapolín (I, 18); la bacía de barbero de latón confundida con el yelmo de oro del rey moro Mambrino, conquistado por Reinaldos en el *Orlando furioso* (I, 21); la conversión imaginativa de las figurillas del retablo de marionetas de Maese Pedro en seres de verdad y la arremetida contra ellas (II, 24).

Tales errores delirantes de identificación objetal o zoológica experimentados por el hidalgo, se presentan en las páginas del Quijote, al igual que en la clínica, en forma de accesos ilusorios o alucinatorios de comienzo brusco y duración breve.

El cambio delirante de significado identificativo de una situación más espectacular de la novela acontece con ocasión de aparecer ante la vista del hidalgo el tropel formado por dos frailes de San Benito, cuatro o cinco jinetes y una carroza con una dama en su interior. El enfrentamiento con la comitiva resultaba inevitable al imaginarse el hidalgo encontrarse ante unos encantadores malignos que llevaban raptada a una princesa (I; 8).

La serie de maravillosas aventuras que acaecieron al hidalgo en la soledad de la profunda cueva de Montesinos integran la construcción delirante de mayor complejidad organizativa presente en su historial clínico. Los elementos del delirio escénico más fantásticos tomaron un franco vuelo etéreo al recibir la incorporación de ensañaciones oniroides y proyectarse al exterior en forma de imágenes delirantes visuales, entre las que sobresale la aparición de una Dulcinea encantada en compañía de otras dos rústicas labradoras, tal como las había visto con anterioridad en compañía de Sancho, cuando éste aseguró, con falso testimonio, que eran la princesa y sus señoras de compañía.

VI

Antes de entrar de lleno en las tareas diagnósticas, espero haber dejado comentada y comprendida la psicopatología. El fenómeno psicopatológico nuclear o esencial del mundo del hidalgo, aprehendido a través de la actitud fenomenológica, es, sin duda, el *delirio megalómano de autometamorfosis con falsa identidad propia*. Esta captación es todavía inédita en la bibliografía. Por ello, representa para mí un honor exponer esta tesis, como una primicia, en esta tribuna académica.

A través del análisis fenomenológico comprensivo y estructural, debo especificar que nos encontramos ante un delirio monotemático, megalomaniaco, imaginativo, consistente y sistematizado. Con una óptica descriptiva más dilatada se percibe en torno a este núcleo delirante la presencia de una constelación de construcciones del delirio paranoide y del delirio de la falsa identificación de otras

personas, animales y objetos. Desde esta visión descriptiva totalizadora, la psicopatología del hidalgo aparece como un sistema multidelirante de falsa identificación propia y ajena, asociado con autorreferencias paranoides de tipo persecutorio y algún apunte fantasiofrénico.

El delirio de autometamorfosis tiene un carácter nosográfico inespecífico, ya que puede presentarse en el marco de diferentes entidades nosológicas. Su *amplia extensión transnosográfica* comprende las categorías de enfermedad siguientes: la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia de tipo indiferenciado, la parafrenia, el trastorno esquizoafectivo, la psicosis cicloide, la depresión monopolar, el trastorno bipolar, la seudopsicosis histérica, el desarrollo paranoico, el proceso demencial y el síndrome psicoorgánico (desconexión interhemisférica, afectación de la vía visuolímbica dorsal del hemisferio derecho, prosopagnosia infraclínica, etc.).

La totalidad de la sintomatología presentada por el hidalgo con cierta continuidad coincide con los rasgos del síndrome maníaco. Incluso se deja ordenar con arreglo a las cuatro dimensiones básicas de este síndrome. Casi todos los rasgos básicos de cada dimensión están presentes en el trastorno psíquico del hidalgo.

Una vez constatado el diagnóstico del síndrome maníaco delirante, o sea, síndrome maníaco en la forma clínica de manía delirante, a través de la sintomatología y la semiología antropológica, se plantea la alternativa diagnóstica nosográfica entre manía unipolar y trastorno bipolar. Aunque la categoría nosológica de la manía unipolar es discutible, al no haber alcanzado una posición independiente respecto al trastorno bipolar, al circular la idea de que los maníacos unipolares son bipolares que no han experimentado todavía un episodio depresivo —lo cual no siempre es así, ya que las manías sintomáticas siempre son unipolares—, de cualquier modo la alternativa diagnóstica entre manía unipolar y trastorno bipolar es interesante porque el reconocimiento de la bipolaridad se sustenta sobre la existencia de episodios de ambos polos o de cuadros mixtos (esquema 6).

La resuelta inclinación diagnóstica por el *trastorno bipolar* en el caso del hidalgo manchego se fundamenta en la presentación de algunos episodios depresivos fugaces (ayuno, sentimiento de culpabilidad) y un cuadro mixto integrado por la coexistencia de síntomas depresivos y maníacos con clara prevalencia de los primeros (I, 25, 26 y 31). La aleación maníacodepresiva hace irrupción con motivo

de la entrega escenificada del hidalgo a una actividad de penitencia *sui generis* en Sierra Morena. En este sorprendente comportamiento de mortificación se mezclaban la tristeza, las lamentaciones, los suspiros, el llanto, las cabezadas contra una peña, el ayuno, el abandono del cuidado de la barba, la entrega reiterada a la oración («un millón de avemarías y algún rosario»), con la invención eufórica de versos, para cantar su dolor de amores, la grabación de algunos de ellos en la corteza de los árboles, y el jolgorio de dar volteretas en el aire medio desnudo (desnudo de cintura para abajo, referido después por Sancho [1, 31], pero al revés), con una exhibición de la región genital que escandalizó al escudero. Entre suspiros, rezos y versos, alimentado sólo con algunas yerbas, permaneció el hidalgo hasta que Sancho regresó al tercer día.

Para orientar de un modo adecuado el *criterio etiológico*, es preciso conocer que la aparición del cuadro maniaco a partir de la edad de 50 años suele producirse de un modo autóctono, es decir, sin necesidad del concurso de un factor desencadenante, dato subrayado por los psiquiatras canadienses Charron, Fortin y Paquette (1981). La intervención previa de factores estresantes ocurre en cambio con alta frecuencia en los episodios maníacos de los jóvenes y los adultos.

El papel causal desempeñado por la entrega desmedida a la lectura de libros de caballerías, sugerido por el propio Cervantes, no parece un dato aceptable. Una vez más falla la traidora fórmula *post hoc, ergo propter hoc*. Resulta casi absurda la pretensión de adscribir la provocación de un episodio maniaco, afección de condicionamiento básico endógeno-genético, al excesivo consumo de libros de caballerías. Tal sugerencia cervantina podría tomarse, conforme indica Williamson (1991), como una broma literaria. Una licencia desde luego legítima, toda vez que no entra en las intenciones del autor la realización de un estudio científico de la locura del hidalgo ni llegar a entender su naturaleza.

En todo caso, puede sustentarse la sospecha acerca de la inversión de la flecha causal: la insaciable afición a la literatura caballeresca debió de haber sido el primer fuero externo de la intención delirante de ingresar en la Orden de la Caballería Andante. En esta línea se encuentran las manifestaciones del ama cuando su patrón llega a casa transportado por el vecino Pedro Alonso y se apresura a asegurar haberle oído decir muchas veces, hablando para sí, ya antes de la primera salida, que quería hacerse caballero andante e ir a buscar aventuras por esos mundos. Corrobora la sobrina estas

manifestaciones en el mismo momento, lamentando no haber informado a tiempo sobre los disparates de su tío: «Muchas veces le aconteció a mi señor tío estarse leyendo en estos desalmados libros de desventuras dos días con sus noches, al cabo de los cuales arrojaba el libro de las manos, y ponía mano a la espada, y andaba a cuchilladas con las paredes; y cuando estaba muy cansado, decía que había muerto a cuatro gigantes como cuatro torres...» (I, 5).

Esquema 6

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SOBRE LA PSICOSIS DEL HIDALGO MANCHEGO ALONSO QUIJANO

Diagnóstico fenomenológico (nuclear):	Delirio megalómano de autometamorfosis, con falsa identidad propia.
Diagnóstico descriptivo (global):	Sistema multidelirante de falsa identificación propia y ajena, asociado con autorreferencias paranoides persecutorias.
Diagnóstico sindrómico:	Síndrome maniaco, en la forma clínica de manía delirante.
Diagnóstico nosográfico:	Trastorno bipolar.
Diagnóstico causal:	Ciclo endógeno autóctono en la edad involutiva.
Diagnóstico patoplástico:	Yo ideal, convertido en el delirio de caballero andante. Ideales del yo, responsables del donquijotismo.
Diagnóstico evolutivo:	Episodio maniaco psicótico o delirante, con presentación fugaz de algunas ráfagas depresivas y un cuadro transitorio mixto maníacodepresivo. Elipsis temporal entre la primera y la segunda parte. Ciclo cerrado con una remisión total.

La locura del hidalgo se desvaneció del mismo modo repentino y enigmático que había venido. Su remisión total pudo haber sido favorecida o determinada por la afección intercurrente febril, tal vez un paludismo. Un cuadro infeccioso de este tipo es capaz de influir sobre el curso del trastorno bipolar modificando su ritmicidad cíclica espontánea. El rápido curso mortífero, en seis días, fue un final verdaderamente galopante, un modo de morir, galopando, igual que el hidalgo manchego había vivido en los últimos tiempos, pero ya no a lomos del muy amado Rocinante, sino sobre el caballo pálido de la muerte, tal vez transmutado en el legendario y misterioso corcel negro de las tinieblas.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Fundamentos de la psiquiatría actual*. Madrid, Paz Montalvo, tomo 1.º, 4.ª edición, 1974 («Los delirios», pp. 471-518) y *El síndrome de Capgras y la heautoscopia* (pp. 519-530).
- *Space and time for the manic person*. En: Koning, A. J. y Jenner, T. A. (eds.): *Phenomenology and Psychiatry*. Londres, Academic Press Inc., 1982, 165-171.
- *El Quijote y su laberinto vital*. Barcelona, Anthropos, 2005.
- BARBIER, D.: *Don Quichottisme et psychiatrie*. París, Privat, 1987.
- COULEON, H.: «L'étrange folie de Don Quichotte. Cervantes et la psychiatrie». *Ann. Med. Psychol.* 1964; 122: 555-566.
- MADARIAGA, S. de: *Guía del lector del «Quijote»*. Madrid, Espasa-Calpe, 1926.
- MARTÍNEZ Y GONZÁLEZ, F.: *Cervantes en Medicina*. Madrid, Hermanos Impresores, 1905.
- NABOKOV, V.: *El Quijote*. Barcelona, Grupo Zeta, 1987.
- PI Y MOLIST, E.: *Primores del Don Quijote*. Barcelona, Imprenta Barcelonesa, 1886.
- RICO, F.: «Miguel de Cervantes en mil palabras». *Nueva Revista*, 1997; 52: 120-124.
- RIQUER, M.: *Aproximación al Quijote*. Madrid, Gredos, 1970.
- SALAZAR, J.: *El mundo social del «Quijote»*. Madrid, Gredos, 1986.
- SILVA, J. A.; LEONG, G. B. y WEINSTOCK, R.: «Delusions of transformation of the self». *Psychopatology* 1993; 26: 181-188.
- SILVA, J. A. y LEONG, G. B.: «Delusions of psychological change of the self». *Psychopatology* 1994; 27: 285-290.
- TORRENTE BALLESTER, G.: *El Quijote como juego y otros trabajos críticos*. Barcelona, Destino, 2004.
- WILLIAMSON, E.: *El Quijote y los libros de caballerías*. Madrid, Taurus, 1991.

INTERVENCIÓN DEL PROF. RUBIA VILA

Muchas gracias, Prof. Alonso, por esta bonita conferencia.

Yo tenía entendido que Cervantes en el *Quijote* criticaba duramente los libros de caballería que exageraban ensalzando las hazañas de sus héroes.

Tengo un especial cariño por la psiquiatría, quizás por ser una disciplina limítrofe con la neurofisiología. Pero siempre he tropezado con dos problemas. El primero es la falta de definición bien delimitada del concepto de normalidad, porque sin él difícilmente podemos llamar patológico a lo que de él se desvía. Y en segundo lugar el hecho de que si analizamos desde el punto de vista psiquiátrico a los personajes ilustres de la Historia podríamos llegar a la conclusión de que el mundo ha sido conducido por psicópatas. Voy a

poner un ejemplo: la frase «las cosas no son lo que aparentan» podría provenir de la mente delirante de un maníaco, pero cierto es que esta frase es un denominador común en la Historia de la Filosofía, y no vamos a decir que ésta sea por ello patológica.

CONTESTACIÓN DEL PROF. ALONSO-FERNÁNDEZ AL PROFESOR FRANCISCO RUBIA

Después de agradecer su importante intervención, pasa a referirse a las cuatro interesantes cuestiones por él planteadas:

1.^a Parece indudable que una de las intenciones primordiales de Cervantes al escribir el *Quijote* era la crítica de los libros de caballería. Pero, como él era aficionado a estas lecturas y compuso el mejor libro de caballerías posible, tenemos que pensar que su crítica se dirigía a los libros de mala calidad y escaso pensamiento.

2.^a Hoy, para deslindar la normalidad de la enfermedad mental, la psiquiatría dispone de un amplio abanico de referencias que pueden distribuirse en valores positivos (familia, trabajo, calidad de vida, etc.) y en anomalías (sufrimiento, inadaptación, síntomas, etc.). Un rasgo común a todos los trastornos mentales es la pérdida parcial o total de la libertad interior.

3.^a Existe indudablemente una correlación positiva entre el individuo egregio o genial y el trastorno mental, extendida incluso a las personas que acumulan poder. Concretamente, la historia de España enmarcada en la generosidad y la tolerancia en el siglo xv, se desvió al cauce del fanatismo a partir de haber sufrido Carlos V/ I un grave episodio depresivo con un sentimiento de culpa, con el que se reprochaba haber sido demasiado indulgente con los protestantes y haber respetado la vida de Lutero. Transmitió esta fanatización a su hijo Felipe II, «el rey empadrado» en mi terminología, y el proceso de fanatización tomó un curso progresivo. Aquí tenemos a la depresión como una gran protagonista de la historia de España. Por lo demás, ya de antiguo se viene hablando de «genio y locura», tema que he tratado con detenimiento en mi libro *El talento creador*.

4.^a «Las cosas no son lo que parecen», según Alonso Quijano, es una frase que, vista en su contexto de metamorfosis delirante de personas y cosas, lleva implícito, en mi opinión, un significado psicopatológico. Pero si la tomamos aisladamente podría referirse,

como apunta el Prof. Rubia, a los grandes problemas de la época renacentista en torno a la realidad, cuando Erasmo, Castiglione, León Hebreo y otros abordaban la realidad como problema y hablaban de la realidad engañosa y de la realidad oscilante, y los pirronistas o escépticos asumían estos términos como una tesis sistemática.

ARMONÍA EN EL PROCESO ONCÓGENO BASADA EN LA EVIDENCIA DE LA FUNCIÓN CITORAJE: MICROZOOS Y RESULTADOS, 1944-2004

HARMONY IN ONCOGENESIS BASED ON THE EVIDENCE OF THE CYTOARJIC FUNCTION: MICROONCOZOA AND RESULTS 1944-2004

Por el Excmo. Sr. D. ROMÁN DE VICENTE JORDANA

Académico de Número. Real Academia Nacional de Farmacia

Resumen

La imagen de las cosas da la idea real de ellas y es base del conocimiento humano. Si no hay imagen, la imaginación ofrece otra idea del objeto bien sea cierta (leyes de genética y concepto de gene, por ejemplo) o crea cientos de ideas-forma que se acercan o alejan de la realidad, según sea el intelecto del autor, y hasta llevan al absurdo, a la especulación y a la creación de monstruos. Es el caso del cáncer. La carencia de imagen (o imágenes) ha creado un infinito de ideas-forma (oncogenes, mutaciones, transformaciones, cambios epigenéticos y otras alteraciones celulares), que conducen a la creencia en una división celular hundida en el caos o en una proliferación celular maligna regida por la anarquía. Así ocurre desde niños apenas nacidos a mujeres y hombres entre los 30 y los 50 años, mientras que la paleontología nos dice que el bioevo o biotipo característico de las especies (digamos esponjas, tiburón, tortuga) puede evolucionar; pero no ha variado en millones de años.

A la vez, la Anatomía Patológica identifica cada tumor por sus caracteres. Esto indica que los tumores tienen líneas genéticas propias, como cualquier especie animal o vegetal, que cumpla con las leyes naturales de reproducción biológica. El autor acompaña pruebas experimentales que muestran semejanzas de imagen entre nematodos estrongilinos (especie tipo *Anclystoma duodenale*) procedentes de cultivos asociados a tumores de plantas (*Abrobacterium tumefaciens*, *Rhizobium lupini* y *Pseudomonas savastoni*) y de hemocultivos de linfoma de Hodgkin. El *oikos* (Gr.: casa) citoárjico (asiento de los nematodos y base del estudio de la función citoarjé) es una va-

riante de nicho ecológico y está definido por cuatro factores o parámetros físicos: agua, T, pH, rH.

Abstract

The importance of the external forms (images) to get the real ideas of any thing, as being the basis of human knowledge is discussed. If no image, the imagination gets up and hundred of creative ideas (good and wrong) arose. Such happens in cancer research: too many theories and much darkness. Then, I ask: why sponges, sharks and tortoises, e.g., have not change, nor mutate and neither transform in millions of years; meanwhile, cells of human breasts, lungs and prostate, e.g., can brake the rule between thirty to fifty years?

The characters of each tumour are well described, as a constant, once it is identified by analytical citological techniques. So, this means that tumours have proper genetic lines, as every natural spices has, according to biological laws for development and growth of living organisms, both plants and animals. Besides, the author gives experimental evidence on the closed similarities he found between certain nematodes isolated from bacterial cultures associated to plant tumours and those developed in cultures of blood and other materials from Hodgkin lymphoma. The nematodes appeared to be related to *Ancylostoma duodenale* (spices type attached to Suborder: *Strongilina*; family: *Strongiloidea*). The cytoarjic oikos is a concept of ecological niche involved with and the basis of the citoarjic function.

Palabras clave (key words): Cytoarjesis, Oncogenesis. Bioevo, Niche.

Excelentísimo Señor Presidente, Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores.

Mis primeras palabras serán expresión de mi gratitud por vuestra invitación para que os dirija la palabra en la presente sesión de esta tan ilustre Corporación, lo que ciertamente me honra y satisface. Por otra parte, me es especialmente grato agradecer la venerable presencia de uno de vuestros más ilustres académicos, el Dr. Don Ángel Santos Ruiz, cuya elevada edad y delicada salud no me han privado de rendirle público homenaje por su permanente magisterio y darle las gracias por algo que ha ignorado hasta hoy: su participación desde hace sesenta años en el desarrollo del trabajo que traigo a vuestra consideración. Pues, éste tuvo sus comienzos en el verano de 1944, al término de mi Licenciatura en Farmacia, con la lectura de dos publicaciones recientes: una suya (1941) (1) y, la otra, del Dr. Obdulio Fernández (1942) (2), también profesor mío y Académico de esta Casa.

Seguidamente, diré que los antecedentes experimentales del estudio, que ya **constituyen un cuerpo de doctrina sobre la continuidad e inmutabilidad del bioevo de las especies biológicas** — de las que **las especies tumorales no son excepción**— se remontan al año 1948, cuando llevábamos tres años trabajando en el aislamiento de bacteriófagos de varias especies de los géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* y *Pseudomonas*, para la elaboración de nuestra Tesis doctoral (3), con un volumen de más de cuatrocientas muestras de aguas residuales de Madrid analizadas. Unas seis mil pruebas.

De aquellas experiencias salieron los primeros resultados (en fecha 9 de diciembre de 1949) y partió el razonamiento de la serie encadenada de ensayos que dieron un giro original al estudio de las relaciones hospedador-parásito, bajo el signo que señalaba el análisis de los fenómenos de Citoarjésis (Gr.: *kytos*, célula; *arche*, dirigir, mandar) que había a la vista. Por donde, la tarea de desentrañar estos fenómenos ha ocupado, prácticamente, por años, toda mi actividad y mente.

Por aquél entonces, la biología molecular, apenas en embrión, estaba muy lejos de mostrar su realidad presente. Y como, al igual que para otros autores, algunos de sus conceptos no casan por entero con mi manera de ver, creo útil exponer la línea del pensamiento que me ha guiado para hallar con métodos propios nuevos morfotipos de animales microscópicos y los modelos de sus micronichos u «oikos» citoárjicos (comedones, acnés, bazos y cultivos «in vitro») que vigorizan toda la vigencia doctrinal, descriptiva y experimental prevista en la Hipótesis de los Citoarjés (4).

VISIÓN PRESENTE DEL PROCESO ONCÓGENO

PLURALIDAD EN LA FALSEDAD, ALTERACIÓN, TRANSFORMACIÓN, MUTACIÓN, CONFUSIÓN, ABERRACIÓN, ANARQUÍA, DESORDEN Y CAOS. Éstos son parte de los sones que martillean la realidad que día a día altera la conciencia de la Sociedad en la esperanza de que se pueda dominar la amenaza oncógena. Y son tantas y tan sorprendentes las variaciones y contradicciones*, que

* «**Biología Molecular..., ciencia de moda.... en la que se consiguen las mayores reputaciones.... puesto que todo el mundo espera de sus resultados espectaculares dividendos para el futuro....**» Aunque, «**En mi opinión**, de todo lo que

en este como en otros temas nos traen las publicaciones científicas y los medios de comunicación, que nos recuerdan el lamento de Macfarlane Burnet, Premio Nobel de Medicina, en *Genes, sueños y realidades*, del que un artículo de Rof Carballo (1971) en el diario *ABC*, no exento de humor, destacaba algunos juicios de su autor: que siguen vigentes.

Significativo, también, el criptograma que recogemos a pie de página *. Si en su diferenciar entre genoma y ambiente hay un punto favorable al desarrollo de nuestras tesis, no todo vale. De entre la muy común marañada confusión de ideas que suele acompañar a la información sobre estos temas, quiero destacar en este caso mis discrepancias 1º) en la lógica de su planteamiento, 2º) en su erróneo concepto de las enfermedades, 3º) en sus ni concluyentes ni bien definidas interacciones entre «**productos génicos**» y «**señales ambientales**», y 4º) en el supuesto «**caos**» de la «**red informativa**».

Tal como analizo y veremos pronto, ni las multiplicaciones celulares en cadena sin fin, ni las innumerables mutaciones anárquicas, ni las transformaciones siempre en candelero, ni las aberraciones que llevan al caos tienen lugar ni razón en el concepto del **bioevo**. Pues, es de reconocer que también se alzan voces, recordando que el genoma es contable y estructural y que la **arquitectura básica** de la secuenciación de genes de distintas especies **tiene semejanzas y aproximaciones genéticas, aún en especies filogenéticamente alejadas entre sí**. Son voces que nos hablan también de que hace falta considerar el **aspecto funcional de los genes y el desarrollo vital de los organismos** contando —como venimos hace años sosteniendo— con sus **situaciones etológicas y ecológicas**.

hasta ahora se ha aprendido con **la Biología Molecular no ha surgido ningún beneficio para el hombre**». Si bien, «Ninguno de mis sucesores parece contristado, como yo lo estoy, de ver que la contribución del laboratorio a la Medicina ha llegado, virtualmente a su final». (ROF CARBALLO, Juan. «Genes y Sueños», Diario *ABC*, Madrid, Domingo 26 de septiembre de 1971, 3ª página).

* Hace cuatro años leíamos: «Las enfermedades no sólo están codificadas en el ADN (sic), dependen de la interacción con el ambiente (sic)». **La divagación informativa añadía:** «... la lógica que rige la aparición de las **enfermedades poligenéticas**, al contrario que las **monogenéticas (causadas por un solo gen)**, no reside solamente en el genoma sino que está codificada en una **red epigenética informativa compuesta por genes**, las interacciones entre los productos génicos y las señales ambientales, tanto internas al propio desarrollo que emerge cuando se está constituyendo el sistema, como de las externas al mismo. **Esta red** tiene una **enorme complejidad, es caótica** y está formada por elementos con **información redundante que genera resultados inesperados...**» (ALONSO BELATE. Diario *El Mundo*, Madrid, 27 de abril del 2000).

Quiero decir, que **la biología es**, por sí misma, **expresión de orden en el bioevo o continuidad en el tiempo, generación tras generación, de la identidad de las especies.**

BIOEVO

Para mejor comprensión, me tomaré la libertad **–distinguiendo**, quede claro, entre lo que puede ser un **proceso lento de evolución natural** de otro de **transformación o mutación—** de **haceros la siguiente pregunta:**

Dice la paleontología que: el biotipo (bioevo, para mí) de las esponjas no se ha transformado ni mutado en **300 millones de años**; el del **tiburón** en **150 millones**, el de la **tortuga** en **60 millones**. **¿Pueden romper la norma un útero o una mama, mutando a los 30 años; un pulmón, a los 30 o 40; una próstata, a los 50?** Si alguien tiene la **respuesta correcta**, breve y convincente, **yo me retiro**. En otro caso, me explicaré:

En la investigación del cáncer encuentro cuatro premisas universales: 1) **Falta de imagen o morfé** del agente mórbido. 2) **Credulidad en la proliferación celular desordenada**. 3) **Idea perpetua sobre la transformación patógena** de la célula. 4) **Métodos** de trabajo **axiomáticos**, ya tradicionales o de presunta **alta tecnología**. Todos insuficientes para su fin e inalcanzables los últimos y, por ende, frustrantes para la mayoría.

MORFÉ O FORMA

Su visión fue, es y será siempre el motor creador de todas las ideas que, desde la prehistoria, han estructurado el conocimiento humano. Puntualizaré que la morfé o forma manifestada por la **imagen real** de la persona o cosa da el reflejo fiel de la **idea cierta**. Si falta la imagen, la **imaginación** crea un infinito de **ideas forma**, que pueden o no acercarse a la realidad y hasta crear monstruos. Esto se dice desde la antigüedad clásica y por ello he centrado mi pensamiento y puesto empeño en **buscar la forma, hallar la imagen** (6).

Así, pues, a mi parecer, en las investigaciones sobre la naturaleza el cáncer, **la falta de imágenes es su primer fallo** y el **exceso de imaginación con sus incontables fantasías, el segundo: un error**

básico, garrafal. Y, si el estudio de la *morfé* (estudio de las formas) es importante para hacerse una idea de las cosas, pienso que el estudio de la *morfé del oncos* (estudio de las formas que se hallen o puedan hallarse en el análisis del material oncógeno) confirmará en su casi totalidad la hipótesis que venimos desarrollando, según digo, desde 1948, sobre los procesos de **onto-** y **oncogénesis** de la materia viva bajo el concepto unificador de la función citoarje (4).

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

IMAGEN. El diagnóstico por la imagen tiene el mayor significado y logro en Medicina y es base del progreso de las Ciencias Naturales, con la Botánica, Zoología y Microbiología a la cabeza. Las formas, aspectos, detalles y demás características de minerales, plantas y animales que «grosso modo» alcanzamos a ver nos dan la idea real. Lo que no vemos a ojo desnudo: micelas, esporas, células, la microvida del humus de los suelos y de las infecciones marcaron un día la pauta de las ideas forma. **Los miasmas** —los «animales que el ojo no puede ver» del polígrafo romano Marco Terencio Varrón, uno de los generales derrotados por César en la batalla de Ilerda (Lérida), más tarde «contagium primum vivere»— **dejaron de ser miasmas** con todos sus apelativos sucesorios —descriptores de ideas forma—, **para ser microbios**, el día en que las lentes artesanas de Antonio Van Leeuwenhoek (1632-1723) le mostraron hace tres siglos los protozoos y bacterias que habitaban en intestinos de rana y envió las imágenes de estos seres, en dibujos originales, a la Royal Society de Londres.

Un siglo después, empiezan a desarrollarse las ciencias microscópicas: microbiología, histología, y **Virchow (1862) crea las bases para el desarrollo de una de las ciencias mas geniales que la medicina ha dado para el diagnóstico por la imagen: la Anatomía Patológica.** Sus técnicas, **técnicas de anatomía patológica tipifican de modo universal, con métodos igualmente universales** que abarcan todo el orbe: de Tokio a Nueva York, de Ciudad del Cabo a Lisboa, de Nueva Delhi a Buenos Aires, **muy variados tipos de tumor. Ergo, cada tipo de tumor tiene una línea reproductiva propia. Es decir, una línea genética no mutacional. Por consiguiente, la Anatomía Patológica (AP) demuestra que las mutaciones aleatorias del cáncer no existen. Por lo que pien-**

so, que no sería sorpresa, que nos podamos encontrar con que los tumores son especies biológicas naturales.

Para tomar conciencia de ello, fijémonos —con independencia de que entre las nebulosas del cáncer está la dificultad de establecer con precisión su momento evolutivo o ciclo de vida—, que, en general, **las técnicas analíticas de AP —salvo raras excepciones, por ejemplo, algunas improntas— dan imágenes histológicas procesadas químicamente y disgregadas o cortadas.** Es al modo, en términos vulgares, que la morfología ya interna o externa de un huevo sea tan variada, así en la cocina como en la incubadora y en su estudio histológico; y que una loncha no da la imagen del jamón; ni una rodaja, la morfé ni la longitud del chorizo entero. Por lo cual, vemos que **las técnicas de AP son excelentes y buenas para el diagnóstico del tumor, pero insuficientes para el conocimiento de la morfé del oncos.**

IMAGINACIÓN. Cuando no hay imagen, la imaginación entra en funciones. Unas veces acierta; otras, se desborda. La **imaginación acierta** cuando, al hacer abstracción de la imagen, para **crear el concepto en una idea forma**, suple a la idea real por el uso de la experiencia y de la razón. Por caminos de amplio razonamiento y experimentación, Kekule (1858-1865), Mendel (1868) y Morgan (1915) imaginan tres brillantes ideas: el anillo del benceno, amplia y eficaz base de la química orgánica; las leyes de la genética; y su imprescindible hermandad con el concepto de gene, cuya importancia está a la vista, tanto para la esperanza como la especulación.

Pero, la **imaginación no acierta y hasta se desborda, cuando nuevas técnicas** que —en la forma en que se manifiestan: genes, priones, enzimas, colesterolos, **buenos y malos**, etc. etc.— dan excelentes agentes y métodos para la predicción del mal, también **toman cuerpo en la imaginación, para dar cientos de ideas forma** que colman un **sin número de causas mórbidas** que se vienen traduciendo en **mutaciones, suicidios celulares, apoptosis...**, que sólo traen confusión y ambigüedad a la etiología de la enfermedad idiopática, de la coronaria, del tumor. Es la **Imaginación de la morfé que fija el absurdo y deforma la idea a favor del desorden y del ¡CAOS!**

Viéndolo bien, la **imaginación de la morfé, efectivamente, lleva al «desorden» y al «caos».** Pero no frente al orden y a la armonía del proceso oncógeno, sino al CAOS que anida en el pensamiento humano, que no tiene aquí, precisamente, el ORDEN y la ARMONÍA que imperan en la naturaleza.

¿Causas de tal desorden y del caos? Un gran mito: **La sugestión colectiva que nace de la teoría de la «patología celular» de Virchow (7)** que en asociación con supuestas aberraciones genéticas y agudas fabulaciones, **trata de dar no una sino miles de soluciones a todo problema etiológico desconocido. Virchow (1858)** postula que **las enfermedades**, sobre todo las que cursan con el cuadrilátero de Celso: dolor, rubor, calor y tumor (bultos), y principalmente, abscesos, tuberculosis y tumores, **tienen su causa en que las células se malignizan**. Al final, el bulbo olfatorio, primario en sensaciones, cada día huele un gene, que va a destruir o a descubrir o a curarlo todo; y, hoy, cientos de bulbos olvidan los aromas de ayer que ya no huelen, ya no descubren ni curan nada Pero, eso sí, el olor maligno es permanente. Porque, **el caos está en la degradación de la idea forma.**

RECUPERACIÓN DE LA MORFÉ

La tesis de Virchow es contradicha por Koch (1878) y Ogston (1881), cuando encuentran micrococos en el pus y estafilococos en abscesos. La casualidad lleva de nuevo a Koch (1882) a ver como causa de la tuberculosis a su famoso bacilo (*Mycobacterium tuberculosis*). Y pienso que quedaban y quedan por hallar los gérmenes del tercer grupo de Virchow. Quedaban y quedan por **hallar, para los tumores, los gérmenes equivalentes a los descritos por Koch y Ogston para los abscesos, el pus y la tuberculosis**. Y aquí viene el **conflicto: por siglo y medio**, se sucede teoría tras teoría, con la mente puesta en la **transformación celular maligna**.

Volvemos a preguntarnos: ¿son realmente los tumores y tanto producto biológico anormal (genes, proteínas, colesteroles, enzimas y hormonas extra, etc.) **anomalías patológicas derivadas de alteraciones genéticas?** ¿podrían tener su origen todos ellos en la presencia de algún **parásito oculto y no hallado** por las técnicas en uso al día de hoy? **¿ha de prestarse mayor atención a la busca de nuevas formas microbianas, como la iniciada por Leeuwenhoek hace tres siglos?**

Al final veremos que **nuestras conclusiones van por ese camino**. Sin embargo, todavía queda mucho trecho por andar y hechos que ver y analizar con **ignorados animales invertebrados** como protagonistas. Protagonismo que centramos en el **grupo taxonómico Microoncozoos**.

Comenzamos el estudio con el hallazgo en 1952 de unas llamadas «**formas quiméricas**» en tumores de olivo y que, por prudencia, no publicamos hasta 1982 (8). El mismo año y sucesivos, dimos a conocer la existencia de un organismo desconocido, polimórfico, en hemocultivos procedentes de un enfermo de Hodgkin (9, 10, 11). Por último, el desarrollo de métodos adecuados ha dado unos resultados que permiten consolidar las ideas que venimos exponiendo sobre la *morfé* del oncos (1986 y 2004) (5, 6).

GRUPO TAXONÓMICO MICROONCOZOOS (5, 6)

Los modelos estudiados como nichos ecológicos de estos animales han sido comedos o comedones, tumores de plantas, cultivos bacterianos de atribuida oncogenia vegetak, bazos y cultivos en medios artificiales selectivos para las experiencias en curso.

Basándonos en la **búsqueda de la imagen**, pudimos ver, por ejemplo, que los comedos no son esas bolas de sebo inerte contaminadas, en ocasiones por microorganismos patógenos y por *Demodex folliculorum* (Simon, 1842) o *D. brevis* (Desch y Nutting, 1972), como son descritos en los tratados al uso, sino un magma activo de riqueza biológica sorprendente en los que hemos encontrado dos ejemplares de **morfotipo Platelminto** (duela) y de otros dos de **morfotipo Anélido**, nunca descritos, salvo error u omisión, en la bibliografía consultada.

También sin antecedentes bibliográficos, hemos acusado la presencia de **dieciséis (16) ejemplares de gusanos vermiformes y nematomorfos microscópicos «incertae sedis»** en cultivos de **carcinomas de laringe y lengua, células VERO** (células renales del mono verde, *Cercopithecus aethiops*), *Corynebacterium michiganense* (canker del tomate) y *Rhizobium lupini* (nódulos de raíces); y de **siete (7) morfotipos Nematodo (Strongylina) «incertae sedis»** (especie tipo *Ancylostoma duodenalis*) hallados en cultivos de *Rhizobium lupini*, *Agrobacterium tumefaciens* (tumores de plantas), *Pseudomonas savastanoi* (tumor del olivo), sangre y detritos de la enfermedad de Hodgkin.

Las sorprendentes semejanzas morfológicas (**Figura 2**) y de cultivo que hay entre los materiales oncógenos de plantas y de vertebrados hacen dudar, como decíamos arriba, de que las causas y el origen del proceso oncógeno estén en transformaciones y mutagé-

sis incontroladas y en el caos, Pero para su entendimiento, además del conocimiento de la *morfé*, habremos de considerar el «oikos» (Gr. *Oikos*, casa) en **que habitan estos animales invertebrados y su dinamismo de acción dentro de la función citoarjé.**

ZETÉTICA DE LA FUNCIÓN CITOARJÉ Y LA MORFÉ DEL *OIKOS* CITOÁRJICO

En las concreciones sobre las posibles relaciones entre el Oncos y la Función Citoarjé (5, 6), he venido diciendo que «el posibilismo que ofrece la filosofía zetética (Gr. *zêtêtikos*, de *zêtein*, investigador) permite interpretar el trabajo que vengo presentando con la confianza de que en él **no hay axiomas**». Por tanto, **es posible cambiar el rumbo a golpe de timón o virar en redondo si la razón teórico-experimental de la investigación en marcha obliga a ello.** Así interpreto a Tannery en su concepción del análisis zetético.

La oportunidad de esta cita (5) —a la que me remito para mayores detalles— tiene su razón en que **hemos llegado a contemplar la dinámica de la propia ontogenia del oncos, todavía en fase experimental y, zetéticamente, susceptible de cambios.** A efectos formales de orden didáctico, distinguimos tres conceptos a precisar que son fruto del estado actual de los resultados: 1) Diferencia entre «*nicho*» y «*oikos*». 2) Energía de Excitación de la Función Citoarjé (E_{FC}).. 3) *Morfé* genérica **RNA-P** en la matriz del oikos citoárjico.

1) Diferencia conceptual entre la *Morfé* de «*Nicho*» y la de «*Oikos*» (6)

La diferencia entre el modelo del *nicho ecológico* y la *morfé* del *oikos citoárjico elemental* y sus variantes: *oikos excitado* y *oikos experimental*, está en la naturaleza de la función citoarjé y las condiciones de observación: a) En el *nicho ecológico*, síntesis del «modelo clásico», los cuatro elementos de la vieja filosofía: Aire, Tierra, Fuego, Agua, son factores externos que influyen en la generación de vida, sin que ser la vida misma. b) *Oikos citoárjico* es vida. Es el *oikos animado*. Un nido vitalmente activo (cuerpo, tractos, conductos, parénquimas, tejidos o células y fluidos del **hospedador o paciente**). En él se asienta la vitalidad de otro ente vivo (**parásito**)

bajo los mismos parámetros de actividad y la influencia del ambiente. Sus parámetros, que veremos seguidamente (**T**, **rH**, **pH**) son equivalentes a los del nicho ecológico. c) **Oikos citoárjico artificial o experimental**: patrón versátil en medios artificiales de cultivo programado para cada experimento.

2) Abstracción y Energía de Excitación de la Función Citoarjé (E_{FC})⁵

Decíamos que los cuatro elementos o parámetros de referencia «**son cuatro abstracciones intemporales que dan vida a la materia viva**»: una constante universal (**agua**) de naturaleza dipolar,

Figura 1

IDEOGRAMA DIFERENCIAL DE LOS TIPOS DE OIKOS EN ESTADO NATURAL



IZQUIERDA: *Oikos citoárjico elemental en estado latente o de reposo*. Menos la temperatura (**T**), están presentes las otras dos variables independientes (**pH** y **rH**) de la función citoarjé y los demás constituyentes básicos de la estructura viva (ADN, ARN y P), junto a los elementos de disociación del agua: hidroxilos e hidrogeniones. En azul, agua. Ejemplos: semillas sin germinar y huevos (aves, reptiles, invertebrados, etc.) fecundados y en reposo.

CENTRO: *Oikos citoárjico elemental en estado excitado* (\blacktriangle), por la activación de la nucleoproteína **RNA-P** (representación zetética del citoarjé en su calidad de **RNA-P**) al incorporarse al sistema la temperatura y conjugarse, para la acción, las tres variables independientes: **T**, **pH** y **rH** *. En azul, agua y sus iones disociados. Ejemplos: semillas germinando y huevos fecundados en incubación.

Aunque se considera anticuado, el símbolo **rH** se toma en licencia para representar en la fórmula y en el ideograma los valores de oxido-reducción (respiración aerobia y anaerobia).

y tres variables independientes y específicas para cada organismo: temperatura (**T**), respiración o sistema de oxido-reducción (**rH**) y sustrato (**pH**). En el ideario de la función citoarjé, el **sentido de unidad prima sobre toda otra consideración**. Lo que hace centrar el pensamiento en dirección de crear una **fórmula unitaria que coordine los valores de los tres factores o variables independientes (T, rH, y pH)** hacia un único valor específico de cada individualidad viva a semejanza de los números atómicos en la tabla periódica de los elementos químicos.

En atención a que la expresión tiene un sentido práctico para la preparación del trabajo experimental, la **energía de excitación del sistema citoarjé o función citoarjé (E_{FC})** (5) podría representarse en relación con las **ecuaciones de Nerst** para los sistemas redox y de **Sörensén** para el pH, con la siguiente fórmula:

$$E_{FC} = - \frac{1}{2} \text{pH} \left[\frac{RT}{nF} \right]^{\alpha}$$

Donde α es un parámetro exponencial, cuyos valores oscilan entre dos límites **a** y **b**. Siendo **a** mayor que **b**, el valor **a** se asigna a los organismos **aerobios rigurosos** y el **b** a los **anaerobios estrictos**. A los demás organismos **aerobios, microaerófilos, anaerobios facultativos y anaerobios**, corresponderán, según grado, los valores intermedios. Los demás valores son bien conocidos.

En valores experimentales, las suspensiones de extractos de brotes citoarjicamente activos de *Solanum tuberosum* y *Oryza sativa* dan valores medios. Los de cultivos bacterianos y de materiales oncógenos son muy electronegativos y los de seres homeotermos con respiración aerobia tienen una tendencia media hacia una electronegatividad discreta. Pero no son valores absolutos ni definitivos. Por tanto, si parásito y hospedador tienen los mismos factores de desarrollo, es claro que aquellos valores más favorables al uno o al otro potenciarán indistintamente bien al proceso inmunitario o al infeccioso u oncógeno. Y, puesto que es dudoso que el último pueda deberse a mutaciones, pensamos que **los cancerígenos**, por ejemplo, **podrían ser ambientadores antes que agentes mutantes**. ¿Razón? Los hidrocarburos cancerígenos no son solubles en agua. Lo que les incapacitaría para entrar en el oikos citoarjico para ejercer una función biológica interna, pero no para proyectar una acción externa (5).

3) Morfé Genérica ARN-P en la Matriz Zetética del Oikos Citoárjico (6)

En el **triángulo** que señala la confluencia de los factores que activan el oikos citoárjico (**Figura 1**) **hemos representado al RNA-P, como símbolo del agente específico de la función citoarjé.** Pensamos que en una estructura de composición equivalente puede residir el **motor de arranque y mantenimiento de la función viva o viviente.** La razón está entre otras, primero, en el repetido argumento que ya utilizamos desde el momento en que formulamos la función citoarjé. Esto es, cuando comienza la división celular, el nucleólo (**ARN-P**) difunde su contenido en el citoplasma, lugar de encuentro con los cromosomas (**ADN**). Aquí estaría el principio de la armonía de la vida. El principio de la armonía entre estructura y función (funcionando) del hecho biológico universal. Hemos añadido funcionando. Pues, la estructura viva que no funciona (semillas, huevos fecundados), vive; pero, no es viviente (o al revés). Tiene una vida potencial, latente; que, en nuestro criterio, empieza a vivir cuando el sistema citoarjé (**RNA-P**) se activa, es decir, pasa al estado excitado por efecto de la temperatura (**T**). La locomotora tiene la función –potencialmente latente— de mover el tren; pero no lo mueve — no funciona— hasta que «echa» vapor de agua y este presiona la biela por efecto del calor (**T**).

La segunda razón está en la **constancia de ARN y proteínas que hallamos en los análisis de extractos citoárjicamente activos.** De aquí, deducimos que alrededor de tales compuestos estaría el agente de citoarjesis. Lo que unido a la razón anterior (estructura/función nucleolar) hace pensar que podría definirse, grosso modo, una **morfé genérica ARN-P** para los conceptos nacidos de estos logros experimentales. Su prototipo, ligado a otros conceptos de actualidad en el campo de la biología y la medicina, ha sido considerado en otro lugar (6) y será objeto de una próxima publicación.

Así creemos que la coordinación de los tres factores (**T, pH y rH**) que hemos venido discutiendo, da razones suficientes para pensar que si **ADN** es la parte estructural del proceso vivo, **ARN** es el elemento funcional, Son dos elementos iguales o análogos y complementarios en su actividad genética, por lo que no puede funcionar el uno sin el otro (5).

Todos estos juicios se apoyan en el automatismo cabal que usan las plantas en mostrar bien su defensa o proceso de infección se-

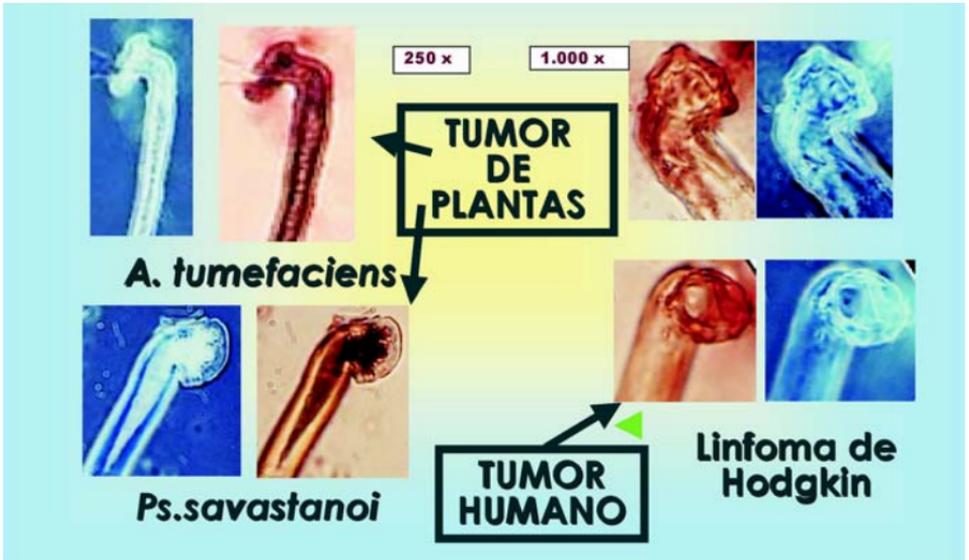
gún cambia el ambiente (12). Notorio es el caso de la tumoración del olivo que progresa a partir del otoño y detiene su infección al retoñar el árbol en primavera. Plenamente demostrativa, la bacteriostasia (13) —acción/reacción— del tubérculo de *Solanum tuberosum*, que se presenta bajo el influjo de los factores físicos que regulan la brotación y se pierde tan pronto uno de esos factores es desfavorable al desarrollo de los brotes.

ORDEN Y ARMONÍA EN LA MORFÉ DE LA FUNCIÓN CITOARJÉ

Frente a las doctrinas del caos, mutaciones sin límite, misteriosas virosis y diaria caza de genes y oncogenes sin orden ni concierto, mi visión de las *morfés* del hecho biológico en los procesos de infección, parasitario y oncógeno en la armonía de la función citoarjé me ofrece grandes perspectivas de continuidad teórica y de aplicación práctica.

Figura 2

ARMONÍA Y ORDEN EN EL MUNDO ONCÓFILO



SEMEJANZAS DE IMAGEN Ejemplares de nematodos de morfotipo estongilino, especie tipo *Ancylostoma duodenalis* (causante de la anquilostomiasis) originarios: de un cultivo de *Agrobacterium tumefaciens*, estirpe BR 1041 (tumores de plantas), de *Pseudomonas savastanoi* (tumor del olivo) y de Linfoma de Hodgkin.

En la función viva, en el evo biológico que se pierde en la lejanía de los tiempos, no hay «caos». Justo sólo hay «armonía» y «orden». Armonía que se refleja en el número inconmensurable de imágenes que dan forma a las innumerables especies vivas e inertes (fósiles) que pueblan la Naturaleza. Millones de años separan, **sin cambiar**, de sus homólogos contemporáneos a **numerosos morfotipos inmutables**. Las mismas semejanzas de imágenes que vemos en la Figura 2 confirman que también **en el mundo oncófilo no hay caos**. La coherencia de atributos aproximan su *morfé* a la conocida uncinaria, especie tipo, *Ancylostoma duodenale*. Consecuencias: cosas en apariencia tan dispares como tumores de plantas, anquilostomiasis y linfoma de Hodgkin podrían emparentar, armónicamente, **a través de la superfamilia *Rhabdiasidea*, orden *Strongylida*** (14).

COLOFÓN

Para terminar, no me queda más que reconciliarme con Virchow. En mis primeros tiempos pensé en la posibilidad de que un **RNA-P en función de arjevirus** pudiese ser el **factor transformante** del proceso oncógeno. Pero, las experiencias con extractos de células bacterianas de atribuida oncogenia vegetal en plántulas de maíz y de otras especies tratadas con auxinas me demostraron el **error de mis cálculos**. Los testigos tratados en manera igual, pero sin aplicar o inocular las plántulas con los extractos bacterianos daban las mismas tumefacciones (que no tumoraciones), por otra parte reversibles, que los inoculados. Afortunadamente, el seguimiento de las estructuras («formas quiméricas») (8) aisladas en cultivos de una cepa de *Pseudomonas savastanoi*, en Octubre de 1952, en Gurrea de Gállego (Huesca), me hizo cambiar de rumbo y llegar a las conclusiones que os he traído. Y, concluyo, ofreciendo a vuestra consideración la cita con que Virchow terminaba la cuarta edición de su «Patología Celular» de 1878, con la que coincido plenamente:

«Henos ahí, pues —dice Virchow (1878) (15), concretando anteriores reflexiones (Virchow, 1868, pág. 424)—, conducidos otra vez, al terminar este libro, a la misma comparación que establecimos al principio del mismo, entre el organismo vegetal por una parte y el organismo animal por otra.. También el patólogo merced a los conocimientos de los procesos botánicos adquiere los datos más preciosos

para la comprensión de las enfermedades. Existe la más íntima concordancia entre toda la serie de los fenómenos biológicos, siendo precisamente los organismos inferiores los que sirven para ilustrar y aclarar lo que pasa en los seres más elevados y más complejos. En las cosas más sencillas y más pequeñas es donde mejor se revela la Ley». Es la Ley —añado yo— y el orden de la Naturaleza. **La Naturaleza no hace saltos, no crea caos. El bioevo, inmutable, no se transforma: evoluciona, pero evoluciona con parsimonia.**

Me permitiréis finalizar, diciendo que de las 3.235 páginas —más las 164 que ocupan el índice— del gran tratado sobre el cáncer de DeVita y colaboradores, 2001 (16), no se deducen argumentos que me obliguen a cambiar de opinión sobre las reflexiones que os acabo de exponer.

Por último, sea mi gratitud por vuestra presencia y atención y la expresión de mi agradecimiento a los miembros del Departamento de Anatomía y Embriología Humana II, Facultad de Medicina, UCM, y en especial a su antiguo Director, Prof. Dr. Don Juan Jiménez Collado, sin cuya colaboración y amable acogida estos trabajos nunca se habría terminado.

BIBLIOGRAFÍA

1. SANTOS RUIZ, A. 1941. «Bioquímica de los Factores Cancerígenos». Discurso de Ingreso. *Anal. Real Acad. Farmacia*. Real Acad. Farmacia. Año VII.2ª época. Tomo I, 2, 161-290. Madrid.
2. FERNÁNDEZ, O. 1942. *Bioquímica del Cáncer*. 111 pág. 1ª edición. Ediciones Morata. Madrid.
3. DE VICENTE JORDANA, R. 1949. *Bacteriófagos Intestinales en las Aguas Residuales de Madrid*. 155 páginas. 20 figuras. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. Ediciones «Jura». Madrid.
— 1951. *Localización de Portadores de Fiebres Tíficas por medio del Bacteriófago*. 205 páginas. 27 fig. Edit. C.S.I.C. Madrid..
4. — 1955. «Nota preliminar sobre Citoarjesis e hipótesis de los Citoarjés». *Anal. Edaf. Fisiol. veg.*, 14, 9-10, 519.
— 1957 «Acerca de la existencia de un sistema de defensa celular durante la fase de crecimiento: Citoarjesis e hipótesis de los Citoarjés». *Anal. Edaf. Fisiol. veg.*, 16, 387-456.
5. — 1986. «Reflexiones sobre la biogénesis Ontos (del Ser) y del Oncos (Tumor) en la unidad de la función Citoarjé». Discurso de Ingreso. 95 páginas, 12 figuras. Real Academia de Farmacia. Instituto de España. Madrid.
6. — 2004. «Al Encuentro del Método Morfológico para el Estudio del Oikos Citoárjico Elemental» (2003). Tesis Doctoral. 223 páginas, 2 gráfi-

- cos, 4 cuadros, 213 microfotografías en 46 láminas, 15 figuras. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina.
7. VIRCHOW, R. 1868. *Patología Celular fundada en el Estudio fisiológico y patológico de los Tejidos*. Traducida de la segunda edición alemana al francés por Pablo Picard, vertida al español por J. Giné y B. Robert. 430 pág. 144 grabados. Imprenta Española. Torija, 14. Madrid.
— 1869. Misma obra. Imprenta de Ramón Berenguilla. Huertas 70. Madrid.
 8. DE VICENTE JORDANA, R. 1982: «Formaciones quiméricas anómalas en cultivos bacterianos de atribuida oncogénesis vegetal». *An. Edaf. Fisiol. veg.*, 41, 2033-2044.
 9. — 1982: «An Organism associated with Hodgkin's lymphoma». XIII International Congress of Microbiology. Boston. Program and Abstract, p. 109.
 10. — 1983a: «Unusual structural polymorphism in an organism associated with Hodgkin's disease». Proceedings, First International Conference on Elements in Health and Disease. Ed. R. B. Arora, S.B. Vohora and M. S. Y. Khan, Institute of History of Medicine and Medical Research. New Delhi. pp. 208-210.
 11. — 1983b: «General outlines and observations in the research on the association of an organism to Hodgkin's disease». In *Elements in Health and Disease*. Ed. M. Said. Hamdard Foundation Pakistan. Karachi. pp. 181-196.
 12. — 1960: «The Kinetics of cytoarjesis as determined on a macroscopic scale: Host-parasite equilibrium». *Anal. Edaf. Agrobiol.*, 19, 2, 69-111.
 13. — 1953: «Un efecto bacteriostático en los tubérculos germinados de patata». Accésit Premio de la Real Academia de Farmacia. Instituto de España (archivado en la Academia).
— 1954: «Paralización de la podredumbre del tubérculo de patata durante su período de germinación». *Anal. Edaf. Fisiol. veg.*, 13, 9-10, 705-723.
— 1957: *Soft-rot of potato tubers with special reference to a bacteriostatic effect*. 141 páginas, 20 láminas, 22 tablas, 9 gráficos. Thesis. Master of Science. Cambridge University. (archivado en la Universidad de Cambridge, Gran Bretaña).
 14. WILFORD OLSEN, O. 1974. *Animal Parasites*. University Park Press. Baltimore, Maryland. Versión española: *Parasitología Animal: II. Platelminotos, Acanocéfalos y Nematelmintos*, por A. Concellón. Editorial Aedos. Barcelona.
 15. VIRCHOW, R. 1878. *Patología Celular basada en el Estudio fisiológico y patológico de los Tejidos*. Traducida al Castellano de la cuarta edición francesa por Alfredo Nadal Mariezcurrena. Versión dotada de un prólogo y notas de los Doctores D. J. Giné y D. B. Robert. Medicina Literis, M.P. Moya y Plaza Editores. Librería: Carretas, 8. Imprenta: Garcilaso, 6 Madrid. París: J.B. Balilliere e hijos. Haitu y Compañía.
 16. DEVITA, V. T.; S. HELLMAN y S. A. ROSENBERG (editores), 2001. «Cancer, principles y practice of Oncology», 6th edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, U.S.A.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 2 DE NOVIEMBRE DE 2004

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

CIENCIA Y DESARROLLO ECONÓMICO
SCIENCE AND ECONOMIC DEVELOPMENT

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

APOPTOSIS MITOCONDRIAL
MITOCHONDRIAL APOPTOSIS

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

CIENCIA Y DESARROLLO ECONÓMICO

SCIENCE AND ECONOMIC DEVELOPMENT

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número

Resumen

En momentos de grandes turbulencias a escala planetaria, producidas por asimetrías económicas y sociales, por la degradación del medio ambiente, la uniformización cultural y la debilidad progresiva de las instituciones ético-jurídicas internacionales, el fortalecimiento de la investigación científica aparece como una de las claves maestras para lograr corregir las tendencias actuales. El incremento del conocimiento y su correcta aplicación no sólo constituyen los pilares fundamentales de la imprescindible mejora *general* de la calidad de vida, sino que la propia competitividad y solvencia económicas han de basarse en el conocimiento. En esta comunicación se presentan y comentan datos recientes de la ERA (área de investigación europea), así como la propuesta de un Fondo Europeo (de 2.000 millones de euros, inicialmente) que, administrado con plena autonomía por un Consejo Europeo de Investigación, permitiría en pocos años mejorar las perspectivas productivas y comerciales de la UE y, sobre todo, facilitar la permanencia o retorno de los científicos que hoy —«éxodo de talentos»— fijan su residencia en los Estados Unidos, faltos de oportunidades en Europa.

Abstract

In times of great turbulences at a planetary scale, as a result of economic and social disparities, of environmental erosion, cultural uniformization and progressive weakness of international ethical and legal international institutions, the reinforcement of scientific research appears as one of the crucial keys to correct the present trends. Increase of knowledge and its adequate application are not only the fundamental pillars of the urgent general enhancement of the quality of life, but also economic competitiveness is based on knowledge. In this communication recent data on the ERA (European Research Area) are presented and commented as well as the

proposal of a European Fund (of 2000 million of euros initially) which, administered by a European Research Council, would improve the EU trade and productive perspectives and, above all, will avoid or reduce the present brain-drain of those who, lacking opportunities in Europe, emigrate to other countries, particularly the United States.

EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA EN LA UNIÓN EUROPEA

El día 15 de diciembre de 2003 presenté, como Presidente del ERCEG (European Research Council Expert Group) el informe titulado «*The European Research Council-A cornerstone in the European Research Area*» («El Consejo Europeo de Investigación Científica - Piedra angular del área de investigación científica europea») al Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación de Dinamarca, Sr. Helge Sander, quien, en su calidad de Presidente del Consejo de Ministros (sobre competitividad) de la Unión Europea, me lo había encomendado un año antes. En efecto, como consecuencia de la reunión de dicho Consejo de 26 de noviembre de 2002, el Ministro Sander me invitó a presidir un grupo de expertos con el fin de explorar las posibilidades de creación de un *Consejo Europeo de Investigación para el fomento de la ciencia básica, en todas sus dimensiones, en el área europea*.

El grupo consultó a las instituciones relacionadas ya existentes, incluyendo el EURAB (European Union Advisory Board), la ESF (European Science Foundation), el ELSF (European Life Science Forum), Euroscience, la EUA (Asociación Europea de Universidades, la Academia Europea, la ALLEA (All European Academies), la EUROHORC (European Union Research Organizations Head of Research Councils), el EUROFORUM (European Governmental Scientific Research Organization), así como otras relevantes asociaciones científicas en las diversas disciplinas —EMBO, FEBS, CERN, ESO, etc.—, con el fin de beneficiarnos de su experiencia y dejar bien sentado, desde el principio, que no se trataba de crear una *gran «estructura»*, sino una estructura *poderosa*, con modestos recursos humanos y de espacio, pero con importantes medios financieros, que atribuiría gracias, precisamente, al concurso de las organizaciones existentes bien acreditadas.

Solicité observaciones, comentarios y sugerencias a quienes, algunos próximos colaboradores, podían hacer las aportaciones que les

dictaba su propia trayectoria científica, académica, humana. Quiero destacar la contribución de la profesora Rita Colwell, que durante los últimos años —hasta hace muy pocos meses— ha dirigido admirablemente la NSF (National Science Foundation) de los Estados Unidos, principal referente mundial para el objetivo que perseguíamos.

He de subrayar el apoyo unánime que, progresivamente, manifestó *la comunidad científica europea*. Acostumbrada a pedir, ha tenido que hacer un considerable ejercicio de adaptación para abandonar su habitual actitud mendicante y ofrecer a las altas instancias de gobierno europeo que reclamaban sus orientaciones las propuestas cuali y cuantitativas que podrían convertir a Europa, el año 2010, en «*el líder mundial de la economía basada en el conocimiento*». Ésta fue la decisión de la Cumbre de Lisboa del año 2000, que desencadenó los acontecimientos que estoy describiendo. Alarmados por el declive de la competitividad productiva y comercial europea, por el descenso del número de patentes, por la «deslocalización» de empresas hacia el este y de sus laboratorios hacia el oeste pero, sobre todo, por el éxodo de jóvenes talentos hacia los Estados Unidos, los jefes de Estado y de Gobierno consideraron que era urgente dar un gran impulso a la I+D en toda el área europea. Un año más tarde, en Barcelona, establecieron la necesidad de acercar el porcentaje del PIB dedicado a I+D al 3% de los Estados Unidos y Japón.

Algunas cifras hablan por sí solas:

— Si bien los Estados miembros de la Unión Europea, en cifras promedias, tienen un número comparable de publicaciones científicas por habitante, la UE (sobre la base de los quince miembros que tenía antes de la última ampliación) se halla muy rezagada en relación a los Estados Unidos de América por la calidad de sus publicaciones: 926 publicaciones por millón de habitantes en los Estados Unidos y 818 en la Europa de los Quince, pero las publicaciones más frecuentemente citadas son muy superiores en Norteamérica. Así, el porcentaje de trabajos altamente citados representa en US el 1,64% del total, en Japón el 0,59% y en la Unión Europea sólo el 0,25%.

— De 101 premios Nobel otorgados en Química, Medicina y Física en los últimos 15 años, 68 fueron a parar a los Estados Unidos y sólo 23 a Europa.

— Una razón importante, aunque seguramente no la única, de estas diferencias es el volumen de recursos financieros dedicados a I+D: las inversiones públicas en investigación y desarrollo en los

Estados Unidos representan el 2,69% del GDP frente al 1,93% en la Unión Europea (datos de 2002) y el crecimiento relativo es también mayor en el caso de Norteamérica.

— En la actualidad, el número de investigadores en relación a la «población laboral total» es muy superior en Japón y los Estados Unidos (9,3 y 8,1 por mil, respectivamente), comparados con el 5,4 en la Europa de los Quince.

— En la labor formativa de nuevos investigadores, la UE-Quince supera a los Estados Unidos y Japón (0,56 nuevos doctores en Ciencia y Tecnología por mil habitantes en la Unión Europea frente al 0,48 y 0,24 de los Estados Unidos y Japón, respectivamente). Pero, Europa tiene *grandes dificultades para retener* a los mejores de ellos, ofrecerles oportunidades y atraer a los mejores de otras partes del mundo. Éste es, en mi opinión, uno de los principales defectos del sistema investigador en España y Europa, responsable en buena medida de la precaria situación actual. En efecto, las familias, el Estado y la sociedad, a través de fundaciones e instituciones diversas, realizan un considerable esfuerzo para mejorar la calidad y el número de las ayudas pre y post doctorales. Pero, tradicionalmente, hemos sido incapaces de atraer a los mejores y ofrecerles oportunidades una vez ya formados, y hemos visto cómo eran los Estados Unidos los que «cosechaban» los mejores frutos. Tendremos que imitar a los Estados Unidos de Norteamérica no sólo en las inversiones que realizan en I+D y en su capacidad para la utilización práctica del conocimiento, a través de las patentes y fórmulas de innovación oportunas, sino en *el reclutamiento del profesorado universitario y de los investigadores científicos* en general, para llegar a ser realmente «competitivos».

Éstas son las principales situaciones y tendencias que deben enmendarse. Para ello —si de verdad se quieren alcanzar los objetivos fijados para el año 2010— será imprescindible ser muy riguroso en las cifras de cada uno de los países europeos y, particularmente, no caer en la tentación de juegos malabares con los «porcentajes promedios» que resultan de agrupar países como Suecia y Finlandia —con inversiones cercanas al 4% del PIB— y España, que no alcanza el 1%. El rigor y la transparencia deben aplicarse, desde luego, a separar de los porcentajes de I+D lo que pertenece a otros capítulos presupuestarios. Así, el 1% español, un tercio aproximadamente está destinado a adquisición y desarrollo tecnológico de material militar. Sin comentar las necesidades que hoy pueda tener

España al respecto, lo que está claro es que no deben situarse en el porcentaje de I+D. Lo mismo sucede con la participación del sector privado: con frecuencia las inversiones que figuran en el concepto «innovación» son en realidad instalaciones y equipos de análisis, verificación de calidad, etc.

Cuando se tomó la decisión en la Cumbre de Lisboa, faltaban diez años para que Europa se convirtiera en líder de la economía basada en el conocimiento. Ya han transcurrido cuatro, y el tiempo apremia. Si la Unión Europea no quiere perder el papel que le corresponde en el escenario mundial —que no es únicamente económico pero es también económico— tendrá que adoptar decisiones políticas de gran envergadura sin mayor tardanza. Hubiera sido mejor que se hubieran adoptado por estudios prospectivos realizados a su debido tiempo, por la escucha de tantas voces que, desde hace muchos años, claman por la necesidad de fomentar la investigación básica..., que se hubieran adoptado muy en especial, por objetivos sociales y principios ideológicos y morales. Pero han sido provocadas por lo que tiene mayor capacidad de convencimiento en un mundo de intereses a corto plazo y gobernantes poco acostumbrados a mirar lejos: por imperativos económicos. Pues bien: hay que aprovechar la ocasión para, de paso que gana en competitividad, *pueda Europa imprimir caracteres propios* que, en unos años, contribuyan a que el conjunto del planeta se beneficie, con una nueva visión del desarrollo, de la fortalecida cartera europea.

Las propuestas del ERCEG pueden resumirse así:

1) Establecimiento por la Unión Europea de *un fondo europeo para el fomento de la investigación básica de alta calidad*, y de un Consejo para administrarlo. Deben apoyarse los mejores grupos en las universidades e instituciones científicas de Europa, para incrementar la base de conocimientos que condiciona el desarrollo económico, industrial, cultural y social, favoreciendo en consecuencia la competitividad y capacidad de innovación de la Unión Europea en todas las dimensiones.

El fondo debe aplicarse para el *fomento de la investigación básica en todos los campos de la ciencia*, incluyendo desde luego las Humanidades y Ciencias Sociales. Sus decisiones se basarán en criterios científicos y el uso de un proceso de selección riguroso y transparente de «revisión por pares». Debe promocionar los proyectos interdisciplinarios, especialmente en las áreas de investigación emergentes.

Para conseguir el impacto necesario, el fondo requeriría contar durante los 3-5 primeros años con una cantidad de al menos dos mil millones de euros. Estos fondos, procedentes de la Unión Europea, deben figurar en las «perspectivas financieras» del próximo programa marco sexenal (el séptimo, de 2007 a 2012).

2) *Autonomía*: el Consejo debe operar con plena autonomía en todos los temas científicos y académicos, incluyendo la política de financiación. Esta autonomía es imprescindible para asegurar la credibilidad del Consejo ante la comunidad científica y los Estados miembros.

3) El Consejo presentará los resultados científicos, contables y administrativos de su misión ante los correspondientes órganos de la Unión Europea.

4) El Consejo *utilizará para el cumplimiento de su función las instituciones europeas ya existentes*. Puesto que las universidades constituyen el destinatario natural de una parte muy importante de los fondos para investigación básica, deberán procurar estar a la altura de este nuevo desafío, que tantos beneficios puede conllevar al área europea de investigación.

Simultáneamente, es indispensable *reforzar los vínculos entre las instituciones académicas y científicas y las empresas*, de tal manera que se alcancen los objetivos concretados en la Declaración de Barcelona (2001). Europa ha demostrado en el pasado una gran capacidad de cooperación internacional, hasta el punto de alcanzar en algunos casos —como el del CERN, en Física Nuclear— la más alta graduación mundial. Hace tan sólo dos semanas se celebraba, en Ginebra, el 50 aniversario de la creación del CERN, consecuencia de la propuesta del Premio Nobel norteamericano Isidor Rabi a la Conferencia General de la UNESCO de Florencia (1950). Mediante un acuerdo franco-suizo; el CERN ocupó un espacio transfrontera, con sede en Ginebra, y constituye hoy, con el más potente acelerador de partículas, el LHC (Large Hadron Collider), el centro de investigación básica en Física de partículas más importante del mundo. Unos 700 ingenieros y científicos norteamericanos, en número mayor que el de los europeos, utilizan hoy sus extraordinarias instalaciones. Algo parecido, en cuanto a prestigio internacional, podría decirse del EMBL (European Molecular Biology Laboratory), del ESO (European Southern Observatory), ESA (European Space Agency), etc.

En los anexos que acompañan al informe —cuya extensión se limita a tres páginas— se comentan con mayor detalle las implica-

ciones del funcionamiento del Fondo relativas al reclutamiento, formación y situación laboral de los profesores e investigadores, así como de las infraestructuras y recursos compartidos que son imprescindibles para un empeño de esta naturaleza.

ECONOMÍA BASADA EN EL CONOCIMIENTO

Señor Presidente, Señores y Señoras:

Según la Real Academia Española, «conocimiento» significa «acción y efecto de conocer; entendimiento, inteligencia, razón natural; noción, ciencia, sabiduría». Indico todas estas acepciones porque, como catalán, sé que «coneixement» indica con mayor frecuencia sabiduría que saber. Es la recomendación de un comportamiento sensato, lúcido, sereno. Creo que es absolutamente imprescindible para el esplendor de Europa que cuando hablamos de «economía basada en el conocimiento» tengamos muy en cuenta este significado.

Y que promovamos, por tanto, un proceso educativo, que culmine en las Universidades, para formar ciudadanos del mundo, capaces de participar, de elaborar sus propias respuestas y argüir en su favor, de dirigir, en suma, su propia vida. Un proceso que siga las cuatro grandes «pistas» de Jacques Delors: aprender a conocer, a hacer, a ser y a vivir juntos. Y, en el grado universitario, es fundamental *aprender a emprender*. Por eso es particularmente relevante la conjunción empresa-universidad. Porque son los empresarios los que saben medir adecuadamente el momento de «emprender». Me gusta repetir que el riesgo sin conocimiento es peligroso, pero el conocimiento sin capacidad de riesgo, inútil. Por ello, la política científica debe situarse al más alto nivel de la gobernación de un país —y de la Unión Europea— porque su estructura polimórfica (académica, científica, empresarial, sanitaria, agrícola, mediambiental, marina, etc.) no admite parcelaciones.

Desde la década de los 60, las Naciones Unidas han establecido que el auténtico desarrollo debe ser integral (económico, social, cultural), sostenible... y humano. En 1995, en la Cumbre de Desarrollo Social de Copenhague, todos los países suscribieron unos «compromisos» que evitarían las brechas que separan a los países más avanzados de los menesterosos y contribuirían de este modo a la estabilidad y seguridad globales.

El conocimiento, aplicado en sus dos principales acepciones, debe, sobre todo, favorecer un desarrollo endógeno generalizado, atendiendo las necesidades de salud, vivienda, educación, justicia, etc. que apremian a más de la mitad de los habitantes de la Tierra. Durante siglos nos hemos preparado para la confrontación. En las escuelas nos han repetido el proverbio perverso de «si quieres la paz, prepara la guerra». Es lógico que, después, se haga aquello para lo que nos han preparado. Ahora debemos prepararnos para construir la paz, para, todos juntos, hacer frente a los grandes retos que plantea el futuro de la humanidad en estos albores de siglo y milenio. Algunos analistas dicen que China alcanzará a Europa en su desarrollo económico en el año 2018 y a mediados de siglo alcanzaría a Estados Unidos. China y la India, no cabe duda, son dos grandes potencias que se incorporarán a pasos agigantados a esta «competición» actual entre los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, por lo que es imprescindible que, desde este momento, se construya, con firmeza y perseverancia, la colaboración y no la confrontación. En investigación científica, Asia está realizando un gran esfuerzo; en sus universidades y «parques» científicos. Deberá ahora, como en el caso de Europa, ver cómo pueden transformar la investigación en innovación, en iniciativa empresarial propia porque, de otro modo, teniendo en cuenta las «implantaciones» de grandes empresas extranjeras, especialmente norteamericanas —automóviles, productos químicos y farmacéuticos—, los frutos de su esfuerzo irán a parar a manos muy avezadas en la comercialización.

Sí: conocimiento y «coneixement» para darse cuenta en profundidad de la realidad global, por compleja que sea, con un enfoque transdisciplinar que hoy es imprescindible porque —me gusta reiterarlo— no se puede transformar la realidad si no se la conoce. La economía *basada en el conocimiento* —«no hay ciencia aplicada si no hay ciencia que aplicar»— y *en el buen sentido*. Pero, también, en la consideración de *todo* el panorama mundial, de la realidad del conjunto del planeta, para poder actuar en consecuencia.

Se requiere una economía basada en puntos de referencia éticos, con los acentos propios de cada ideología, en la que la confusión actual se desvanezca y se logren —a través de una educación permanente de gran calidad— ciudadanos preparados, exigentes, capaces de reconducir las actuales tendencias, propias de una deriva desenfrenada y desconsiderada con las generaciones venideras.

Una economía que facilite la creatividad y, por tanto, promueva

la «tensión humana» necesaria para la fiel expresión de la diversidad cultural, que es la riqueza de los pueblos, y de los principios que la unen, su fuerza.

Una economía que tenga su punto de mira, muy especialmente, en el futuro, es decir, en los jóvenes, en las generaciones que llegan a un paso de nosotros. De nada servirá el fantástico desarrollo tecnológico alcanzado... si el desencanto y la indiferencia cunden entre los que deben protagonizar los escenarios dentro de unas décadas, el curso de la historia. La embriaguez, el sentimiento de desamparo, las adicciones, las adherencias en lugar de alas grandes y libres de cualquier tipo de lastre. Invertir todo lo que haga falta para que los padres, los profesores, la sociedad en su conjunto pueda ocuparse, uno a uno, con amor «particular», de los niños, adolescentes y jóvenes. No hay mejor inversión. Ellos y no otra deben ser la gran prioridad de la economía del conocimiento a partir de ahora.

Que el timón esté en manos de políticos, guiados por ideales, valores, ideologías y no de técnicos. En manos de gobernantes y no de entramados financieros que lo dominan todo. En manos de los parlamentos, que representan a todos los ciudadanos, y no en manos de unas cuantas corporaciones que, a escala nacional e internacional, campan a sus anchas, sin más brújula que el mercado.

Economía del conocimiento para invertir en la reducción del impacto de las catástrofes naturales y provocadas mediante alianzas internacionales —esencialmente con los países vecinos— para concertar en un momento dado los mejores recursos humanos y técnicos. Los incendios forestales, las inundaciones —hace poco, la revista *The Economist* ponía de manifiesto lo que representa, en muchas dimensiones, incluida la económica, la «tiranía de los monzones»— son calamidades, con frecuencia recurrentes, que cuestan mucho (sobre todo, en vidas y sufrimiento humano) y podrían evitarse en buena medida. Pestes, como las del ganado, las agrícolas, o la «langosta», que podrían, asimismo, prevenirse o reducirse. La FAO ha pedido recientemente ayuda sobre la plaga de la langosta: se necesitan alrededor de 80 millones de dólares y sólo se han recaudado unos 30. La plaga de 1987-89 costó aproximadamente 300 millones de dólares. La ONU alertó a mediados de octubre sobre el crecimiento progresivo de los efectos negativos de las catástrofes: en 2003, más de 76.000 personas murieron en desastres naturales y 254 millones de personas se vieron afectadas por estos fenómenos. Se calcula que las pérdidas económicas ascendieron a 44.000 millones

de euros. El 75% de la población mundial vive en áreas en donde tienen lugar con mayor frecuencia este tipo de catástrofes.

Una economía que invierta en Sanidad, sobre todo en medidas preventivas. La salud de todos los ciudadanos del mundo es una de las condiciones para este desarrollo equitativo —nombre de la paz— en todo el mundo.

He dicho en varias ocasiones que, en 1989, se hundió un sistema que, basado en la igualdad, había olvidado la libertad. Ahora zozobra el régimen que, basado en la libertad, ha olvidado la igualdad. Y la solidaridad. La economía basada en el conocimiento y el «coneixement» deberá abandonar de una vez los caminos trillados de unas normas que han concentrado más riqueza en unos cuantos en lugar de distribuirla a lo largo y ancho de la Tierra. Y, poco a poco, convertir «las lanzas en arados», como proclama la profecía de Isaías grabada en la sede de las Naciones Unidas de la isla de Manhattan. Para transitar desde una cultura de fuerza a una cultura de la palabra y el diálogo, del entendimiento y de la fraternidad, tal como proclama el artículo primero —tan poco leído y observado— de la Declaración Universal de los Derechos Humanos. Menos espadas y más medios para un gran plan global de desarrollo, del que surgiría la economía de este otro mundo posible que anhelamos. El siglo XXI sería así, por fin, el siglo de la gente. De la democracia genuina. De los jóvenes rescatados de la indiferencia y de los horizontes sombríos que hoy les ofrecemos. Para el gran salto desde la razón de la fuerza a la fuerza de la razón, invertir más en educación, justicia y salud. Y menos en armas. Invertir es lo que constituye nuestra esperanza en los tiempos turbulentos: el talento, la capacidad creadora de cada ser humano único. En personas educadas, que «dirijan con sentido la propia vida». Que sepan aplaudir y disentir según sus propias reflexiones. Y actuar de acuerdo con ellas y no inducidos por el omnipresente y omnímodo poder mediático que les convierte en actores tristes de papeles pensados por otros. Una economía solidaria, para que la mano alzada se transforme para siempre en mano tendida. Y dé respuesta a aquellos versos juveniles de mi hijo Federico sobre soldados adolescentes: «¿quién ha puesto en su mano un fusil y no una pluma, un fusil y no otra mano?...».

APOPTOSIS MITOCONDRIAL

MITOCHONDRIAL APOPTOSIS

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número *

Resumen

Los métodos de impregnación argéntica, cuando son selectivos, dan origen en microscopía óptica a imágenes de alta resolución y de alto contraste. La aplicación al tejido hepático de un método clásico de impregnación argéntica para mitocondrias pone de relieve una marcada heterogeneidad en dichas organelas. Esta heterogeneidad es muy evidente cuando se estudian los cortes, sometidos a dicha técnica, con microscopía electrónica de transmisión. Las diferencias en la intensidad de impregnación mitocondrial pueden relacionarse con etapas diferentes en el ciclo de vida mitocondrial. Las menos impregnadas y las no teñidas, observadas con microscopía electrónica, representan las etapas iniciales del ciclo mientras que las más impregnadas, oscuras y fragmentadas reflejan las etapas finales de autodisolución de dichas organelas. Este proceso de «apoptosis mitocondrial» podría interpretarse como una vía preventiva de eliminación de mitocondrias dañadas antes de que estas liberen el Citocromo C y otros factores proapoptóticos presentes en su seno. El método constituye un buen marcador de la edad mitocondrial.

Abstract

Silver staining methods, when selective, yield a high-contrast and high-resolution image in optical microscopy. A classical method for silver impregnation of mitochondria has been applied to liver tissue and reveals a marked heterogeneity among mitochondria in single cells. This heterogeneity can be detected in the optical microscope but is even more evident at the ultrastructural level. The differences in staining intensity may reflect different

* Con la colaboración del Prof. José María López Cepero, Prof. Titular de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cádiz.

stages in the mitochondrial life cycle. The most lightly stained mitochondria and the unstained mitochondria also observed with Electron microscopy may represent the earliest phase of the mitochondrial life cycle. On the other hand, the progressively darker staining and final appearance of shrunken mitochondria may reflect the autodissolution process of these organelles. Such a process of mitochondrial apoptosis might make sense as a preventive pathway for elimination of damaged mitochondria before cytC or other proapoptotic factors could be liberated. This method reveals a marker of mitochondrial age.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son orgánulos celulares convertidores de energía que se caracterizan por poseer una membrana especializada útil para la producción de ATP. Las mitocondrias, presentes en las células de prácticamente todos los organismos eucariotas, fueron inicialmente descritas por Altmann en 1890, con el nombre de «bioblastos». Con posterioridad Benda y Meves entre 1898 y 1904 identificaron su presencia en numerosas células proponiendo el primero la denominación de mitocondria para estos orgánulos por su carácter granular y filamentoso. El conjunto de las mitocondrias existentes en una célula recibió el nombre de condrioma. En la descripción del condrioma de las células destacan también las aportaciones realizadas por algunos de los miembros de la escuela española de histología, concretamente merecen destacarse los trabajos realizados en el laboratorio de la Residencia de estudiantes por el prof. Ortiz Picón, antecesor mío en la cátedra de Granada (4) (11).

La organización general de las mitocondrias tal y como la conocemos en la actualidad fue descrita con microscopía electrónica por George Palade en 1952 y Sjöstrand en 1953. De acuerdo con esta descripción las mitocondrias poseen una membrana externa y una membrana interna con invaginaciones, denominadas crestas, que delimitan una cámara interior que contiene la matriz mitocondrial. Las membranas externa e interna están separadas por una cámara externa o espacio intermembranoso. En tiempos recientes las reconstrucciones tomográficas al microscopio electrónico han permitido descripciones tridimensionales que establecen una conexión muy estrecha y tubular entre las crestas y la membrana interna lo que convierte al interior de las crestas en un compartimento con potencial de membrana y alta impedancia cuya descarga a través del rotor de ATPasa va acoplada a la generación de ATP (4) (5).

Desde una perspectiva funcional los estudios iniciales de Michaelis, Lewis y Cowdry y con posterioridad los de Lenhinger, Leloir, Mitchell, etc. otorgaron a las mitocondrias un importante papel en la fisiología celular. Estos últimos llevaron a establecer el papel respiratorio de las mitocondrias y a ubicar en ellas la producción de la mayor parte de la energía que resulta necesaria para el desarrollo normal de las distintas funciones celulares. Hoy sabemos que el ciclo de Krebs y otras rutas producen equivalentes reductores y liberan CO_2 y son los electrones entregados a la cadena respiratoria los que permiten el bombeo de protones, el potencial de membrana mitocondrial y la fosforilación oxidativa con consumo de O_2 y formación de agua. A nivel mitocondrial se desarrollan el ciclo de Krebs, la transferencia electrónica y la fosforilación oxidativa, pero además tienen lugar otras importantes reacciones bioquímicas como la α -oxidación de los ácidos grasos. La mitocondria interviene también junto con el retículo endoplasmático liso en la síntesis de esteroides y fosfolípidos. En 1959 Chevremont descubrió la presencia de moléculas de ADN en la matriz mitocondrial con una estructura diferente e independiente del ADN nuclear lo que denuncia el origen bacteriano de la mitocondria en la historia evolutiva de la célula. El proteoma mitocondrial se ha estimado hace unos meses en unas mil proteínas distintas de las que 600 se han identificado pero sólo 13 proteínas, 2 ARN ribosómicos y 22 de transferencia son codificados en el ADN mitocondrial humano. Más del 90% de las proteínas destinadas a las mitocondrias son codificadas por el ADN nuclear, sintetizadas en el citoplasma y luego importadas por las mitocondrias (4) (5) (10).

En tiempos recientes a la mitocondria se le ha asignado un nuevo e importante papel en la biología celular. Se trata de su fundamental participación como iniciador o amplificador en el proceso que conduce a la apoptosis o muerte programada de la célula. En concreto se ha identificado en la cámara externa o espacio intermembranoso la presencia de los componentes clave implicados en dicho proceso como son la caspasa 2, la caspasa 3, el AIF y el citocromo c que se localiza sobre la cara externa de la membrana interna e interviene en el funcionamiento de la misma. Todas estas moléculas son liberadas al citosol y participan en los mecanismos ejecutores de la apoptosis (6) (7).

VARIABILIDAD Y PLASTICIDAD MITOCONDRIAL

El tamaño de la mitocondria oscila, en general, entre 0,5 y 1 micra de diámetro aunque puede alcanzar en algunas circunstancias un diámetro de hasta 2 micras. La morfología estructural de las mitocondrias es, asimismo, muy variable en relación con los distintos tipos celulares. Así, por ejemplo, podemos distinguir las mitocondrias que son alargadas y con crestas paralelas de los órganos metabólicamente activos, las mitocondrias con alta densidad de crestas y gran capacidad respiratoria de los músculos esqueléticos, las mitocondrias con crestas tubulares existentes en las células con metabolismo esteroideo o las mitocondrias con crestas en zig-zag del músculo cardiaco, con placas fenestradas en las células de Sertoli, con crestas prismáticas en los astrocitos o con crestas de disposición vesicular o longitudinal presentes en otras muchas células. El correlato funcional de las variantes mitocondriales de los distintos tejidos es muy poco conocido. Aunque con frecuencia las mitocondrias se distribuyen de manera uniforme en el citoplasma celular existe también variabilidad en la distribución de las mismas en distintos tipos celulares. Esta distribución depende de su interacción con el citoesqueleto. En el músculo se sitúan alrededor de las bandas A de las miofibrillas, en los bastones de la retina ocupan el segmento interno o en los túbulos renales se disponen en la región basal. La variabilidad no está sistematizada y no existe un modelo que explique como se regula esta diversificación durante la histogénesis. Tampoco conocemos el proteoma diferencial que subyace a estas variaciones estructurales.

Distintos estudios revelan que el condrioma ocupa una fracción constante del volumen citoplasmico en cada estirpe celular pero puede sufrir variaciones adaptativas. Ello implica unir al concepto de variabilidad antes comentado el concepto de plasticidad mitocondrial, a semejanza de los conceptos de plasticidad conectiva o sináptica que se utilizan en el Sistema nervioso. Se trata de un concepto que expresa la capacidad de reorganización estructural o funcional, de carácter adaptativo, en función del uso. La plasticidad del condrioma afecta al volumen total, a la tasa de renovación y al grado de fragmentación. Este último se regula por los mecanismos de fisión y fusión mitocondrial. Hoy se conocen algunos de los componentes —Mgm1, Ugo1, Fzo1, etc.— que participan en los procesos de fisión y fusión y algunos de los mecanismos moleculares que

los explican (15) (16). En relación con la cinética mitocondrial se acepta que las mitocondrias se originan siempre a partir del crecimiento y la división de mitocondrias preexistentes y que se eliminan (las mitocondrias dañadas) por un proceso de autofagocitosis. Este mecanismo de eliminación mitocondrial nunca ha sido cuestionado pero resulta muy difícil ponerlo en evidencia en células no manipuladas a diferencia de lo que ocurre cuando las células se someten a estímulos que aumentan los cambios regresivos.

Por tanto, la variabilidad y plasticidad de las mitocondrias dependen, en primer lugar, del programa de diferenciación celular y a continuación de las reacciones fenotípicas celulares de significación adaptativa. El grado de fragmentación y distribución citoplásmica se relacionan con las oscilaciones de las condiciones focales del citoplasma que, a su vez, dependen de la disponibilidad local de nutrientes y de las variaciones de la carga energética, relacionadas con el consumo de ATP. Las mitocondrias se localizan donde son necesarias (1) (2).

OBJETIVO Y METODOLOGÍA

La presente comunicación tiene por objetivo aportar las bases estructurales que sustentan la existencia de un ciclo vital en las mitocondrias que conduce a la autodisolución progresiva de dichos elementos de un modo semejante a lo que ocurre en el proceso de apoptosis celular. El objetivo es asimismo demostrar la vigencia que aun tienen los métodos clásicos de la histología a la hora de interpretar dinámicamente algunos procesos celulares y titulares.

El trabajo inicial consistió en aplicar a cortes de hígado la técnica del Carbonato de plata de Rio-Hortega (1918) (13) (14), en la variante publicada por su discípulo Moisés Polak (1946) (12). El objetivo era identificar todas las mitocondrias existentes en un hepatocito con microscopía óptica, ante los límites que presentan otras técnicas estereológicas y enzimáticas, para establecer sin error el número y la densidad de volumen de dichos organelos. En el desarrollo del trabajo surgió la evidencia de que la impregnación era heterogénea y se consideró conveniente estudiar el patrón de distribución de los precipitados de oro metálico utilizados en la técnica. Por tal motivo algunos cortes de tejido (tras su impregnación) se procesaron para microscopía electrónica sin contraste alguno y otros

con contraste de rutina con acetato de uranilo y citrato de plomo. En ningún caso se utilizó tetroxido de Osmio. Los resultados que se describen a continuación permiten postular una secuencia morfológica que pone de relieve el ciclo vital de la mitocondria y sugieren la existencia de un programa de eliminación mitocondrial de naturaleza apoptótica. Estas aportaciones han sido realizadas por el Prof. Lopez- Cepero y sus resultados publicados a principio de este año 2004 en la revista *Journal Histochemistry and Cytochemistry* (8)

HETEROGENEIDAD MITOCONDRIAL

La aplicación de la técnica del carbonato de plata de Rio-Hortega con la variante de Polak, identifica selectivamente las mitocondrias sobre un fondo limpio y permite realizar estudios sobre el número y la densidad mitocondrial en cortes de grosor estandarizado. El estudio de distintos tejidos y de poblaciones celulares con distinto grado de proliferación y diferenciación revela diferencias significativas en el número de mitocondrias. El examen de los cortes no contrastados al microscopio electrónico pone de relieve la existencia de un material granular de 5 a 20nm que se deposita en agrupaciones o formaciones, que están aparentemente rodeadas por una membrana invisible y cuyo rango de diámetro es el que corresponde a las estructuras mitocondriales. Mitocondrias del mismo tamaño y en la misma zona se impregnan con distinta densidad. La densidad de los gránulos no tiene relación con el tamaño mitocondrial. El material rellena la mitocondria y se deposita en la matriz colapsando progresivamente las crestas (fig. 1). El examen de los cortes contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo puso de relieve que además de las mitocondrias con depositos metalicos había algunas mitocondrias existian mitocondrias que no se impregnaban. Su porcentaje en los hepatocitos era del 10 al 25% en cada campo de observación. La utilización de la técnica del carbonato de plata asociada a la microscopía electrónica pone, por tanto de relieve, la existencia de una marcada heterogeneidad mitocondrial dentro de la célula y de una transición morfológica gradual que puede interpretarse como las diferentes etapas de un ciclo vital de las mitocondrias. En dichas etapas la mitocondria evoluciona desde una imagen ortotípica carente de depósitos granulares hasta la compactación máxima de dicho material granular y su posterior

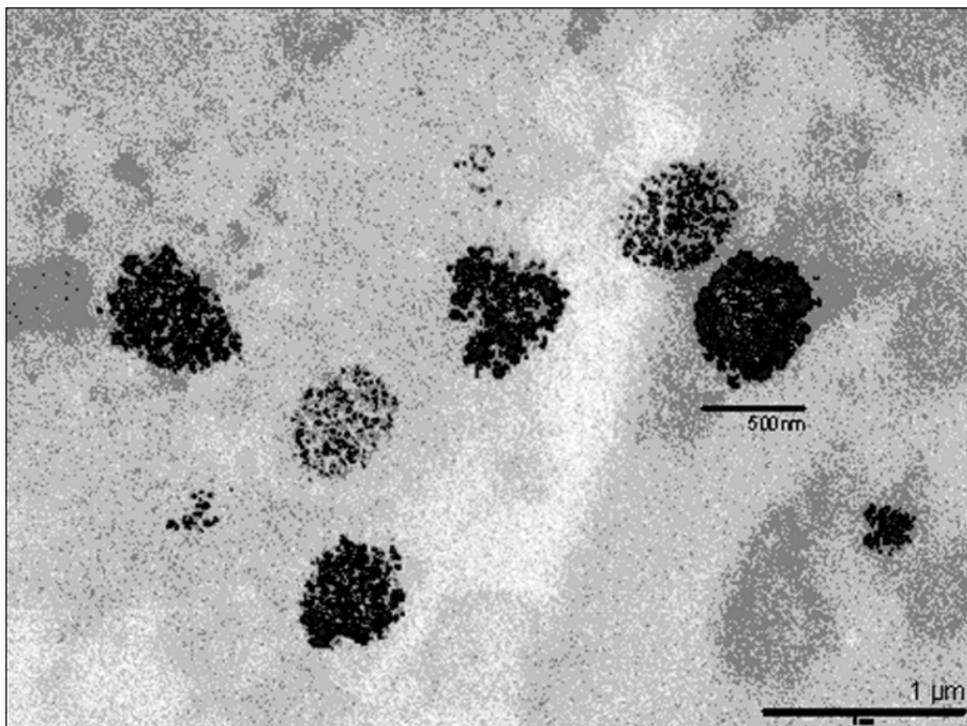


Fig. 1. Heterogeneidad mitocondrial en cortes no contrastados.

ruptura y fragmentación, pasando por la concentración progresiva de material granular en la matriz y una marcada reducción de su volumen (-pícnosis mitocondrial-). Algunas imágenes observadas pueden atribuirse a fisión mitocondrial o fragmentación mientras que otras pueden corresponder a procesos de fusión. Junto a las imágenes de ruptura mitocondrial parecen observarse en el citoplasma pequeños focos de depósito granular (fig. 2).

CICLO MITOCONDRIAL

En las diferentes etapas morfológicas que se han considerado en el apartado anterior las mitocondrias no impregnadas observadas con microscopía electrónica y las impregnadas muy ligeramente representan las fases más tempranas del ciclo vital de las mitocondrias. Se trata de una etapa en la que la mitocondria importa los productos necesarios codificados en el genoma nuclear, absolutamente necesarios para el desarrollo y la actividad madura de la

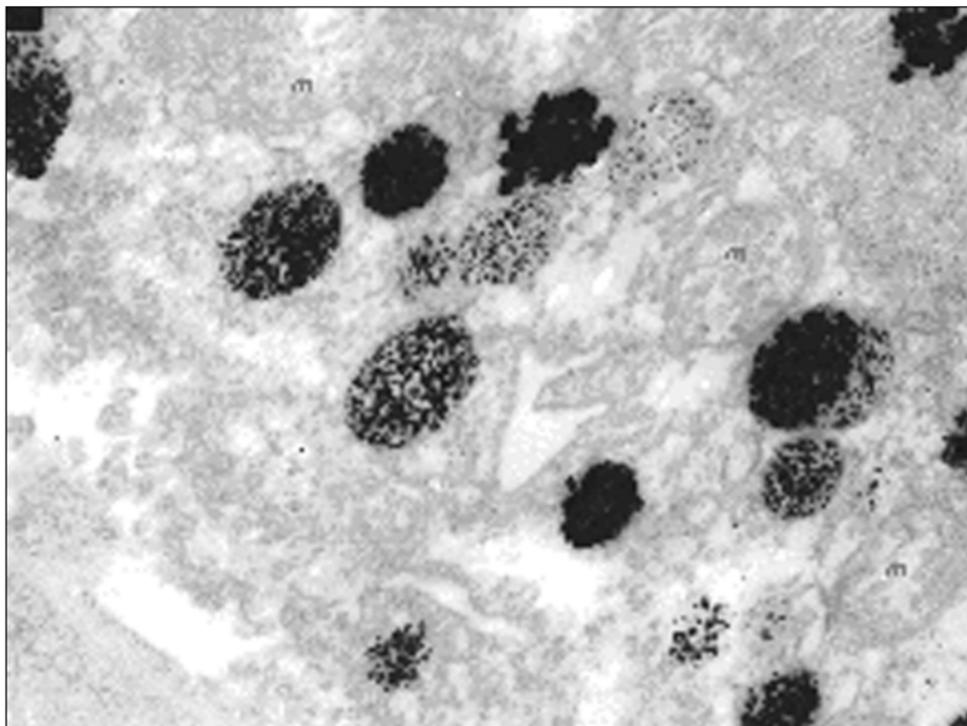


Fig. 2. Mitocondrias en diferentes etapas del ciclo vital.

mitocondria. En el otro extremo las mitocondrias compactadas y fragmentadas representan la fase final de senescencia o daño irreparable de estas organelas. La impregnación constituye por tanto un marcador de la edad mitocondrial que no se asocia a la maduración sino que precede y acompaña a la autodisolución.

Aunque no se conocen las bases fisicoquímicas ni el sustrato bioquímico de la impregnación utilizada es muy probable que la alta selectividad sea debida a una interacción específica con una o varias proteínas que pudieran existir en la matriz mitocondrial hacia la que, sin duda, el compuesto metálico muestra una especial avidez. Al parecer se trataría de algún componente que se iría concentrando progresivamente a medida que la mitocondria madura, envejece o resulta dañada. Estudios de incubación mitocondrial «in vitro» han demostrado desde los años setenta que en la mitocondria se origina un 1-2% de anión superóxido de todo el oxígeno consumido y que la producción de ROS –especies reactivas de oxígeno– por parte de las mitocondrias conduce progresivamente al daño oxidativo y por tanto a la alteración de componentes proteicos, li-

pídicos y del ADN mitocondrial, lo que incide sobre los 13 componentes que codifica para la cadena respiratoria. En las mitocondrias con daño oxidativo, y con un aumento en la producción de radicales libres y un déficit de recambio proteico, esto es en mitocondrias incardinadas en un proceso de envejecimiento, se va a producir progresivamente el proceso de autodisolución, el proceso que podría denominarse según el Prof. López-Cepero «apoptosis mitocondrial» (3) (8) (9) (17) (19). El papel que las proteasas PIM/Lon y Clp, existentes en la matriz mitocondrial pudieran tener en este proceso y su posible concentración en el seno de la misma a medida que avanza el ciclo y por tanto su responsabilidad en la disolución mitocondrial es algo que habrá que determinar y resolver en un próximo futuro (18). Al ser proteasas ATP dependientes (AAA proteasas) solo las mitocondrias dañadas pero no energéticamente muertas podrían utilizar este mecanismo.

El significado último de los hechos que pone de relieve el ciclo mitocondrial descrito se nos escapa por el momento aunque podría constituir por un lado un mecanismo destinado a garantizar la renovación y el mantenimiento estructural y funcional del condrioma y, por otro, un mecanismo preventivo de eliminación de mitocondrias viejas o dañadas antes de que estas liberen los factores proapoptóticos existentes en su seno. La apoptosis mitocondrial sería en última instancia un mecanismo al servicio de la viabilidad y supervivencia celular mediante la estrategia de autodisolución apoptótica de mitocondrias dañadas que, quizá, debería tenerse en cuenta como indicador, en cualquier programa que pretenda evaluar la viabilidad de las células destinadas a terapia. Es preciso recordar que el daño mitocondrial acumulado es uno de los correlatos morfofuncionales más fiables del grado de envejecimiento celular, un riesgo grave para la supervivencia celular, y un elemento clave en todas las teorías del envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERTONNI-FREDARI, C.; FATTORETTI, P.; CASOLI, T.; DI STEFANO, G.; SOLÁIS, M.; GRACCIOTTI, N.; POMPEI, P. (2001): «Mapping of mitochondrial metabolic competent by cytochrome oxidase and succinic dehydrogenase cytochemistry». *J. Histochem. Cytochem.* 49: 1191-1192.
2. BOLDOGH, I.; VOJTOV, N.; KARMONS, S.; PON, L.A. (1998): «Interaction between mitochondria and the actin cytoskeleton in budding yeast requi-

- res two integral mitochondrial outer membrane proteins Mmm1p and Mdm10p». *J. Cell Biol.* 141: 1371-1381.
3. BOVERIS, A.; CHANCE, B. (1973): «The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: general properties and effect of hyperbaric oxygen». *Biochem. J.* 134: 707-716.
 4. EMSTER, L.; SCHATZ, G. (1981): «Mitochondrial: a historical review». *J. Cell Biol.* 91:227-255.
 5. FREY, T.G.; MANNELLA, C.A. (2000): «The internal structure of mitochondria». *Trends Biochem. Sci.* 25: 319-324.
 6. GREEN, D.R.; REED, J.C. (1998): «Mitochondria and apoptosis». *Science* 281: 1309-1312.
 7. KROEMER, G.; DALLAPORTA, B.; RESCHE-RIGON, M. (1998): «The mitochondrial death-life regulator in apoptosis and necrosis». *Annu. Rev. Physiol.* 60: 619-642.
 8. LÓPEZ-CEPERO, J.M. (2004): «Silver carbonate staining reveals mitochondrial heterogeneity». *J. Histochem. Cytochem.* 52(2): 211-216.
 9. MENZIES, R.A.; GOLD, P.H. (1971): «The turnover of mitochondria in a variety of tissues of young adult and aged rats». *J. Biol. Chem.* 246: 2425-2429.
 10. MITCHELL, P. (1961): «Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type mechanism». *Nature* 191: 144-148.
 11. ORTIZ-PICÓN, J.M.; PÉREZ-LISTA, J. (1929): «Aportación al conocimiento del condrioma de la célula nerviosa». *Bol. Real Soc. Esp. Hist. Nat.* XXIX: 147-174.
 12. POLAK, M. (1946): «Sobre una técnica sencilla y rápida para la coloración del condrioma». *Arch. Histol. Norm. Patol.* III: 365-376.
 13. RÍO-HORTEGA, P. (1918): «Notas técnicas. Noticia de un nuevo y fácil método para la coloración de la neuroglía y del tejido conjuntivo». *Trab. Lab. Inv. Biol. Univ. Madrid* XV (1917): 367-378.
 14. RÍO-HORTEGA, P. (1925): «Condrioma y granulaciones específicas de las células neurológicas». *Bol. Soc. Esp. Hist. Nat.* XXV:34-55.
 15. SCOTT, S.V.; CASSIDY-STONE, A.; MEEUSEN, S.L.; NUNNARI, J. (2003): «Staying in aerobic shape: how the structural integrity of mitochondria and mitochondrial DNA is maintained». *Current Opinion in Cell Biology*, 15 (4): 482-488.
 16. SHAW, J.M.; NUNNARI, J. (2002): «Mitochondrial dynamics and division in budding yeast». *Trends in Cell Biology*, 12 (4): 178-184.
 17. SZIBOR, M.; HOLTZ, J. (2003): «Mitochondrial ageing». *Basic Res. Cardiol.* 98: 210-218.
 18. VAN DYCK, L.; LANGER, T. (1999): «ATP-dependent proteases controlling mitochondrial function in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*». *Cell Mol. Life Sci.* 56: 825-842.
 19. WEI, Y.H.; LEE, H.C. (2002): «Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and impairment of antioxidant enzymes in aging». *Exp. Biol. Med.* 227: 671-682.

INTERVENCIÓN DEL PROF. BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

También quiero manifestar mi agradecimiento al Prof. Campos Muñoz por haber traído este tema; con la brillantez que lo ha expuesto, al igual que el Prof. Mayor Zaragoza, juntos han hecho una gran sesión científica. Tengo curiosidad por algunos aspectos que ha tocado. El primero, en la apoptosis un hecho fundamental inicial es la contribución de la mitocondria al proceso general apoptótico. La primera pregunta es que si esto que llama apoptosis mitocondrial se refiere a ese punto o es un proceso que puede ser hasta cierta medida independiente del general; en otras palabras, si morfológica o bioquímicamente nosotros podríamos diferenciar entre lo que es la apoptosis general de la célula y lo que podría ser de la mitocondria.

La segunda pregunta sería: ¿qué reacción ocurre en esas distintas poblaciones de mitocondrias cuando unas se tiñen y otras no se tiñen? ¿Se debe a algún proceso, por ejemplo, la fragmentación del ADN mitocondrial, a la acción de las proteasas, o si finalmente eso en la evolución da lugar a la producción de microcuerpos, lo mismo que ocurre en la apoptosis general?

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Quiero felicitar a los dos conferenciantes de hoy, excelentes conferencias. Posiblemente, hemos entrado en los círculos académicos, no sólo de esta Academia, de una integración de las modernas técnicas de diferentes estructuras científicas, en modernas interpretaciones que modifican conceptos y conocimientos muy clásicos. Creo que debemos tener amplia esperanza en nuestros investigadores.

Les felicito, Prof. Mayor Zaragoza y Prof. Campos Muñoz, por sus extraordinarias aportaciones.

Se levanta la sesión.

I SESIÓN INTERACADÉMICA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
Y
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

DÍA 16 DE NOVIEMBRE DE 2004

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

LOS NUCLEÓTIDOS COMO CO-TRANSMISORES

Por la Excma. Sra. D.^a TERESA MIRAS PORTUGAL

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

BIOGRAFÍA DE UNA NEURONA
THE BIOGRAPHY OF A NEURON

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

LOS NUCLEÓTIDOS COMO CO-TRANSMISORES

Por la Excma. Sra. D.^a TERESA MIRAS PORTUGAL

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Lamentamos no incluir en esta publicación la comunicación presentada por la Prof.^a Miras Portugal, habida cuenta que en la fecha de su remisión a imprenta aún no se había recibido.

BIOGRAFÍA DE UNA NEURONA

THE BIOGRAPHY OF A NEURON

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

Quiero dedicar mi intervención en esta Sesión Científica Interacadémica de las Reales Academias de Medicina y Farmacia a la memoria del recientemente fallecido Académico de Número de ambas Academias, y Vicepresidente de la de Medicina, Profesor Domingo Espinós Pérez. Deseo, así, honrar a este gran amigo, excepcional persona, caballero, profesor universitario, profesional médico y destacado Académico, que hoy disfrutaría con esta reunión y al que todos echamos de menos. Estoy seguro de que nos mira con simpatía y cariño desde allí arriba donde su felicidad será eterna.

Resumen

Se habla en esta biografía del nacimiento, desarrollo y madurez de la neurona y se describen los principales mecanismos intracelulares e intercelulares que ocurren en estas etapas. De este estudio llegamos a las siguientes conclusiones:

La diferenciación neuronal es resultado de una interacción ininterrumpida y precisa, pero contingente, de factores genéticos y epigenéticos a lo largo del tiempo (prenatal y postnatal) y del espacio del tejido nervioso. Son importantes en el desarrollo del sistema nervioso los períodos críticos, en los que han de coincidir mecanismos genéticos, moleculares y de actividad, para que se desarrollen adecuadamente neuronas y se establezcan conexiones que permitan organizar redes neuronales que sirvan eficazmente las funciones del sistema nervioso.

El fenotipo diferenciado de una neurona refleja una extensa biografía en la que una serie de factores genéticos y epigenéticos la hacen única y diferente.

Estos hechos biológicos cuestionan seriamente la viabilidad de las estrategias terapéuticas que plantean sustituir mediante trasplantes celulares neuronas lesionadas, fenotípicamente diferenciadas y, por tanto, con una larga historia y una información abundante y singular.

Abstract

A summary review of current concepts regarding the major events in the long life cycle (the «biography») of a typical human brain neuron, and the main cellular and molecular mechanisms involved, is provided. Once born in the embryo, neurons never undergo cell division: Their differentiated phenotype, which includes the multiple neuronal networks that each cell establishes, is the cumulative result, over years of development, of many cell-autonomous (intrinsic) and intercellular (extrinsic) signaling events that regulate gene expression. The effect of such signals is not just qualitative, but dependent on their precise timing and dosage. Moreover, most intercellular signals are powerfully regulated by tissue spatial constraints, or by the patterned bioelectrical activity (spontaneous and/or experience-related) of the developing neuronal networks. Thus, a major part of the biological information required to build each adult neuron is coded by a myriad of temporally-, spatially- or activity-dependent signaling events that occur within the developing neuronal networks themselves over a very protracted period. These facts cast serious doubt on the biological soundness of cell-replacement strategies as substitutes for damaged adult brain neurons.

Mi felicitación a la Profesora Miras Portugal por su magnífica conferencia.

La vida en desarrollo de las neuronas es un tema tan interesante que es uno de los más tratados en la literatura biomédica de alto nivel. Sólo con reseñar los avances de lo publicado en los últimos tres meses en las revistas del grupo Nature, Science, Neuron, Journal of Neuroscience y otras de su categoría, escribiríamos una extensa monografía. Sin embargo, en esta intervención quisiera hacer una sencilla historia de la vida de una neurona innominada de las 10^{11} neuronas del sistema nervioso central del hombre. Neuronas que formarán con precisión esas aproximadamente 10^{15} sinapsis y formarán parte de más o menos complejas redes neuronales base estructural de las conductas sencillas y muy complejas del individuo.

No quiero introducir en este estudio a las neuronas que nacen en el humano adulto en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo, con unas funciones específicas y otras por confirmar (Nixon y Crews, 2004). Las primeras tienen como misión un conti-

nuo reemplazamiento de interneuronas en el bulbo olfatorio que parece facilitar el ajuste de los circuitos olfativos a los cambios del ambiente o de la relevancia de los olores (Álvarez-Buylla y García-Verdugo, 2002). Las nuevas neuronas granulares de la circunvolución dentada no tienen nunca un papel sustitutivo de neuronas muertas, sino que pueden ser esenciales en los nuevos procesos de memoria del individuo adulto, aunque a esta hipótesis falten datos a nivel morfológico y funcional (Kepermann, 2002; Nixon y Crews, 2004). Me apoyaré en el estudio de neuronas de muy diversas regiones del sistema nervioso, neuronas todas que nacieron en un determinado momento del comienzo de la vida del individuo y que, si todo transcurre con normalidad, morirán cuando éste lo haga. Su biografía será paralela a la de la persona de la que forme parte. Por ello dividiré mi intervención en tres capítulos: 1) Antecedentes y nacimiento; 2) Desarrollo, y 3) Madurez de la neurona.

Todo este proceso puede realizarse gracias a una serie de mecanismos celulares que Max Cowan (1979) especificó ya en los años setenta y a los que añadiré alguna matización o modificaré ligeramente para adaptarlos a los nuevos conocimientos que han surgido en estos últimos años. Es una división que hemos utilizado en el Departamento de Morfología de la UAM desde final de los años setenta en nuestras explicaciones de primer y tercer ciclo siempre que hemos hablado del desarrollo del Sistema Nervioso. Estos procesos celulares, aunque los voy a situar en un orden y los voy a introducir en algunos de los tres capítulos (Tabla I), no se producen en cada caso individual siempre en el mismo orden, coincidiendo en ocasiones varios de ellos, y serán diferentes en cada momento en las diferentes regiones del Sistema Nervioso Central.

Las neuronas resultantes se autoorganizarán en complejas redes neuronales, para lo que cada neurona recibirá entre mil y diez mil selectivos contactos sinápticos y establecerá unas mil selectivas y refinadas sinapsis con otras neuronas, a veces muy distantes.

Cada neurona puede participar en cientos de redes neuronales substrato de funciones del sistema nervioso muy diferentes.

1. ANTECEDENTES Y NACIMIENTO DE UNA NEURONA

Antes de que podamos certificar el nacimiento de una neurona han ocurrido una serie de fenómenos para preparar ese momento.

Etapas	Mecanismos celulares	Edad del individuo
Antecedentes y nacimiento	Inducción (regionalización)	1º y 2º trimestre v.i.
	Proliferación	
Desarrollo	Emigración	3º trimestre v.i. y 1ª infancia
	Agrupamiento	
	Diferenciación	
	Crecimiento de prolongaciones	
	Muerte celular programada	
	Navegación del axón. Sinaptogénesis	
Madurez	Remodelación de conexiones	2ª infancia y pubertad
	Gliogénesis / mielinización	
		Adulto

TABLA I. Etapas y mecanismos celulares en la biografía de una neurona y su relación media con la edad durante el embarazo (v.i.) y después del nacimiento de un individuo.

Los mecanismos celulares fundamentales que ocurren son los señalados en el cuadro I:

1-a. **Inducción y regionalización**

Todo el sistema nervioso central procede del neuroepitelio embrionario. El mecanismo que induce la diferenciación del neuroepitelio, a partir del tejido epiblastico del embrión de tres semanas, procede del mesodermo axial subyacente, concretamente desde la notocorda. La señal intercelular que media este efecto es una molécula difusible secretada por las células de la notocorda que ha recibido el nombre de Sonic hedgehog (Shh). Shh se une a receptores específicos y actúa alrededor del día 18 de desarrollo embrionario sobre el ectodermo suprayacente haciéndolo proliferar y formando un neuroepitelio poliestratificado que constituye la llamada placa neural. La placa neural es irregular, siendo más ancha en su parte anterior, donde formará el encéfalo, y más estrecha en su parte posterior en donde se formará la médula espinal. Además de esta regionalización morfológica entre la parte anterior y posterior de la placa neural, existe otra inductiva: en la parte posterior además de la Shh actúa el ácido retinoico, con un gradiente de concentración

de posterior a anterior. El resto de ectodermo se encuentra señalado con las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) de la que se encuentra libre la placa neural. Pronto esta placa comienza a plegarse formando primero un surco y luego un tubo, inducida ventralmente por la notocorda y dorsalmente por BMPs que actúa sobre los bordes de la placa neural, en donde se diferencia un epitelio que constituye más tarde la placa del techo, a la que trasladará el papel secretor y en consecuencia inductor de BMPs, y de donde derivarán las crestas neurales, formadoras del sistema nervioso periférico.

Así acaba cerrándose el tubo nervioso, que comienza a hacerlo por lo que será más tarde médula cervical y a partir de allí avanzará el cierre hacia adelante donde aparecen las vesículas encefálicas y caudalmente en el resto de la médula espinal. Al final de la cuarta semana embrionaria se ha cerrado por completo el tubo neural. El proceso de desarrollo seguirá el mismo camino céfalo-caudal en la médula y de atrás adelante en el encéfalo. La vesícula telencefálica será la última en iniciar el proceso de nacimiento y desarrollo en sus neuronas.

Todo ello supone un mecanismo de regionalización en el eje antero-posterior, ya que cada región dispondrá de un proceso característico. En la médula pueden distinguirse en este proceso los 32 neurómeros que tienen una clara expresión externa desde muy pronto en las crestas neurales. Sin embargo, el proceso mejor conocido y mejor estudiado en el eje anteroposterior es el que ocurre en el romboencéfalo. Los rombómeros son unidades formadas por anillos o segmentos romboencefálicos dispuestos de anterior a posterior en los que los genes *Hox* proporcionan a cada segmento del romboencéfalo una identidad única (Lumsden y Graham, 1995).

Recientemente, Gebelein *et al.* (2004) sugieren que las proteínas de segmentación, una anterior y otra posterior en cada rombómero, funcionan como cofactores de *Hox* y que ambos tipos de moléculas colaboran en el control de la expresión de genes en muchas futuras dianas de genes.

La expresión de los genes *Hox* marcan también una regionalización ventro-dorsal en el tronco del encéfalo. Sin embargo, la regionalización dorso-ventral queda claramente determinada en el tronco del encéfalo y en la médula espinal por la inducción de las proteínas BMPs ayudadas posiblemente por la molécula WNT desde la placa del techo sobre el neuroepitelio de la placa alar y la *Shh*

ayudada por otras moléculas desde la placa del suelo sobre el neuroepitelio de la placa basal (Chizhikov & Millen, 2004). Según estos autores la concentración relativa de estas moléculas de dorsal a ventral en el neuroepitelio de la placa alar y de ventral a dorsal en el de la placa basal determinan en la médula espinal seis regiones en la placa alar y tres en la placa basal que están determinadas a ser el origen de distintos y concretos tipos celulares.

En el prosencéfalo la inducción dorsoventral se modifica en sus mecanismos. La Shh y BMPs parecen actuar conjuntamente. A este nivel rostral la fuente dorsal de BMPs ha parecido ser trasladada desde el ectodermo epidérmico dorsal al mesodermo precordial ventral. Estas diferencias facilitan la aparición de tipos celulares y mecanismos específicos que caracterizan al prosencéfalo.

Estos mecanismos aquí esbozados nos permite afirmar que la combinación específica de factores de transcripción más la activación / represión de genes reguladores, convierten cada punto o zona del neuroepitelio en «marca» singular de identidad celular. Esta marca es el resultado acumulativo en cada célula de una secuencia concreta de activación /represión de genes a lo largo del desarrollo. Esta secuencia no está predeterminada en cada célula, sino que resulta de la interacción dinámica y contingente entre señales intercelulares (interacciones receptor-ligando) localizadas en tiempo y espacio y de señales intracelulares («propias de las neuronas e independientes»).

Este neuroepitelio que forma el tubo nervioso se enfrenta a varios «retos» que podemos esquematizar en tres: 1) producir distintos tipos celulares y en números adecuados; 2) trasladarlos lejos de su origen y reagruparlos ordenadamente; extender finas prolongaciones celulares (axón, dendritas) y alcanzar con ellas selectivamente otras múltiples neuronas u otros órganos diana, a veces muy lejanos; y 3) establecer sinapsis con estas dianas y refinar su eficacia funcional. De todo ello nos iremos ocupando en los capítulos siguientes.

1-b. Proliferación

Desde el momento que se formó la placa neural ha habido un intenso proceso mitótico que ha aumentado considerablemente el neuroepitelio del tubo nervioso. Sin embargo, llega un momento en el que una de las células en este proceso pierde su capacidad de síntesis de ADN. En ese momento ha nacido una neurona. Se ha discuti-

do durante mucho tiempo si el neuroepitelio forma primero neuronas y después células gliales. En una revisión de Rakic en 1981 concluye que pueden formarse neuronas y células de glía desde el primer momento. Efectivamente, la glía radial, o sus equivalentes, son necesarios para la emigración neuronal desde que los neuroblastos inician su alejamiento de la capa ventricular hacia la capa del manto. Estaba demostrado que las primeras células de sostén que se forman deben aparecer, al menos, al mismo tiempo que las primeras neuronas. Sin embargo, recientemente Noctor *et al.* (2004) demuestran que, al menos en la corteza cerebral, las neuronas proceden directamente de la glía radial en la zona ventricular e indirectamente de células progenitoras intermedias en la zona subventricular. Su modelo propone que una población de células de glía radial tiene una doble misión: generar neuronas y guiar la emigración neuronal. Las recién nacidas neuronas emigran por las fibras radiales de su célula glía radial madre. Una serie de divisiones de una célula de glía radial produce un clon de neuronas piramidales corticales. Después de la neurogénesis algunas células de glía radial se transforman en astrocitos. Además, no todas las nuevas neuronas emigran directamente a corteza; en cambio, la mayor parte de ellas exhiben cuatro distintas fases de emigración, incluyendo una fase de movimiento retrógrado hacia el ventrículo antes de emigrar a la placa cortical.

Esta nueva vista de la dinámica de la neurogénesis y emigración en la corteza cerebral es posiblemente transportable al resto del tubo nervioso. Sin embargo, lo que sí podemos afirmar es que en estos primeros estadios se forman poblaciones de neuronas que tienen su origen cada una en un sitio concreto de la zona ventricular del tubo nervioso. Los primeros neuroblastos nacen desde momentos muy iniciales del desarrollo en la médula cervical haciéndolo hasta aproximadamente la 18 semana de la vida intrauterina en la corteza cerebral. Una excepción la constituyen las células granulares del cerebelo que siguen originándose, desde la capa granular externa, hasta 7 meses después del nacimiento (Sidman y Rakic, 1982). Estos hechos son ejemplos extremos de que la secuencia de proliferación celular es específica de cada región del sistema nervioso.

Es de interés consignar otros hechos como, por ejemplo, que los instantes relativos en los que las diferentes poblaciones celulares dejan de dividirse parecen estar previamente determinados. Igualmente el control del número de ciclos mitóticos simétricos de los precursores neuronales se supone es un mecanismo regulador del

tamaño relativo de poblaciones neuronales específicas. A este tamaño también contribuyen la duración del ciclo celular y el número de células precursoras de las que deriva la población neuronal.

Las células gliales seguirán formándose durante todo el desarrollo y edad adulta. Desde la glía radial se pueden formar astrocitos y parece ser que son los astrocitos las células madre de las neuronas que en el adulto se pueden formar en la capa subventricular de la parte anterior del ventrículo lateral y en la circunvolución dentada del hipocampo (Reinoso-Suárez, 2002).

En resumen, y teniendo en cuenta el comportamiento habitual, podemos decir que si se conoce la «fecha y lugar de nacimiento» de una neurona (el momento en que pierde su capacidad de síntesis de ADN) es posible predecir donde residirá definitivamente y su función. También, se opina que el patrón de conexiones neuronales que la neurona terminará formando queda igualmente determinado en el momento de su nacimiento.

2. DESARROLLO

2-a. Emigración, agrupamiento, diferenciación

Estos tres mecanismos celulares acontecen en muchos casos con una alternancia o continuidad diferente. Una fase de emigración ocurre por lo general después de terminar el ciclo proliferativo, en ella emigran las células postmitóticas. Es un proceso ameboide en la mayoría de los casos. Las células que emigran extienden un proceso conductor que se adhieren a un sustrato adecuado. Se calcula que recorren una media de una décima de milímetro al día emigrando sobre la membrana de células gliales. Así alcanzan la capa del manto donde se agrupan y completan su diferenciación.

Diferentes tipos neuronales se originan en distintas regiones del neuroepitelio y siguen patrones de emigración diferentes. Cuando las neuronas que emigran alcanzan el emplazamiento definitivo, se suelen agregar con otras neuronas de unas características semejantes para formar complejos nucleares o capas corticales. En estos fenómenos participan moléculas específicas que permiten enlaces de superficie. Las células nerviosas cuando alcanzan su sitio permanente no sólo se ordenan sino que adoptan orientaciones especiales (Cowan, 1979).

En la corteza cerebral convergen patrones de emigración de interneuronas y neuronas piramidales. Ambos tipos de células pueden dirigirse a la capa ventricular y después ascender radialmente por la glia radial.

En estos mecanismos también la combinación específica de factores de transcripción más la activación/represión de genes reguladores tendrá un papel importante. A título de ejemplo en relación con lo que consignaba en el primer capítulo de la inducción en el desarrollo de la médula espinal el factor de homeodominio *Lbx1* distingue dos programas importantes de diferenciación neuronal desde su placa alar (Müller *et al.*, 2002). La diferencia de expresión del gen homeobox *Lbx1* determina dos clases de neuronas en el asta posterior de la médula derivada de esta placa. Las neuronas *Lbx1* (clase A) —neuronas de proyección— y *Lbx1*⁺ (clase B) —interneuronas— difieren en su dependencia de las señales BMPs desde la placa del techo para la especificación y situación en el asta posterior. La sobreexpresión de *Lbx1* bloquea la diferenciación de las neuronas de clase A. Por el contrario, en los ratones mutantes *Lbxi* las neuronas de la clase B asumen la identidad de las neuronas de la clase A. En consecuencia el gen *Lbx1* es esencial para la inducción, emigración y especificación de las neuronas de la clase B y suprime el desarrollo de las neuronas de la clase A. Abundando en el mismo fenómeno para Grass *et al.* (2002) durante el desarrollo estos dos amplios grupos de neuronas son delineados por la expresión del factor de expresión de homeodominio *Lbx1*. El gen *Lbx1* es expresado y requerido para la correcta especificación de las tres primitivas clases de interneuronas del asta posterior. En mutantes *Lbx1* las neuronas del grupo B adquieren la identidad de las del grupo A. En consecuencia hay ausencia de interneuronas del asta posterior, exceso de neuronas comisurales y desorganizada o interrumpida la inervación aferente sensitiva del asta posterior. Concluyen que *Lbx1* juega un importante papel en el desarrollo del asta posterior en la médula espinal y por añadido de la vía sensitiva que conduce tacto y dolor.

En relación con la emigración, agregación y diferenciación de los derivados de la placa basal de la médula espinal y siguiendo lo consignado en el apartado 1b (Thaler *et al.*, 2004) los genes homeobox LIM tienen un papel importante en la emigración, identidad y diferenciación de los subtipos de neuronas motoras en la médula espinal. Dominios limitados de células progenitoras expresan com-

binaciones únicas de factores de transcripción. Las proteínas de homeodominio LIM clase Isl1 tienen un importante papel postmitótico en la determinación de las neuronas motoras viscerales de la médula espinal.

Desde principio de los años setenta (Rakic, 1972) los fenómenos de emigración, agrupación y diferenciación en la corteza cerebral son los mejor estudiados. Conocemos que después de división mitótica bien en la zona ventricular o subventricular las nuevas neuronas entran en la zona intermedia y adquieren una forma elongada bipolar orientada hacia la placa cortical a la que se dirigen reptando sobre la membrana de las células de glía radial. Varias generaciones de células postmitóticas emigran en la misma glía radial y acaban formando una hilera de neuronas en la placa cortical. Estas columnas se organizan en un gradiente neurogenético de dentro afuera. Es decir las primeras neuronas que llegaron quedan en la profundidad formando las capas profundas de la corteza cerebral y las más recientes forman las capas superficiales. Una más primitiva emigración formó la preplaca que queda dividida por la formación de la placa cortical en una parte superficial, la capa marginal, y otra profunda, la subplaca. Precisamente en la zona marginal se encuentran las células de Cajal-Retzius, que a través de una proteína, la reelina, son responsables de la organización del gradiente neurogenético de dentro afuera de la placa cortical. En los ratones mutantes «*Reeler*» esta ordenación está ausente (Rakic y Caviness, 1995). Esta emigración radial forma esencialmente las neuronas de proyección de la corteza cerebral. Hoy conocemos que las interneuronas corticales se forman en su mayor parte a partir de emigraciones tangenciales por la zona subventricular desde la eminencia gangliónica en la región ventral del telencéfalo. Se ha discutido diferencias en la proporción de emigración radial y tangencial en los roedores y el hombre (Rakic *et al.*, 2002}. Podemos resumir que mientras en el roedor prevalece la emigración tangencial en el hombre lo hace la radial.

Sin embargo, este tema está sometido a continuo debate por importantes aportaciones. Recientemente se han señalado nuevos datos en los patrones de emigración y diferencias entre subclases de interneuronas (Kriegstein y Noctor, 2004). Ya hemos visto como una población de células de glía radial tiene una doble misión: generar neuronas y guiar la emigración neuronal. Pero es que además las recién nacidas neuronas emigra por las fibras radiales de su célula

glía radial madre y una serie de divisiones de una célula de glía radial produce un clon de neuronas piramidales corticales. Después de la neurogénesis algunas células de glía radial se transforman en astrocitos. Además, no todas las nuevas neuronas emigran directamente a corteza; en cambio, la mayor parte de ellas exhiben cuatro distintas fases de emigración, incluyendo una fase de movimiento retrógrado hacia el ventrículo antes de emigrar a la placa cortical (Norton *et al.*, 2002; 2004). En estas distintas fases migratorias las neuronas pueden cambiar forma y dirección de movimientos. En resumen si integramos estos hechos con la compleja maquinaria molecular que sirve de base a la emigración tendremos un dibujo completo de como se organiza la corteza cerebral, en cuyos detalles no podemos entrar. Sólo a título de ejemplo de estos fenómenos moleculares diré que la molécula Lhx6 regula la emigración de las interneuronas corticales desde el telencéfalo ventral pero no especifica su fenotipo GABA, que quedó especificado en el momento del nacimiento en la eminencia gangliónica (Alifragis *et al.*, 2004).

Hemos visto que la corteza cerebral se forma por emigraciones procedentes de dos diferentes sitios de la vesícula telencefálica. En el caso del tálamo dorsal humano las emigraciones que lo forman proceden de dos diferentes matrices ventriculares diencefálicas, la talámica y la subtalámica (Reinoso-Suárez, 1960; 1966), a las que se añade una contribución de otra vesícula, la telencefálica, procedente de la eminencia gangliónica (Sidman y Rakic, 1982). Esta contribución de la eminencia gangliónica ocurre sólo en el hombre, y recientemente Letinic y Rakic (2001) demuestran que esta emigración telencefálica forma las interneuronas GABAérgicas del tálamo, expresando en el desarrollo las proteínas Dlx 1/2. También en desarrollo la emigración desde la matriz talámica expresa la molécula LRP6, de manera que en los ratones LRP6-KO el tálamo dorsal queda reducido, posiblemente sólo a su componente de origen subtalámico (Zhou *et al.* 2004).

2-b. Muerte celular programada

Éste es un tema del que se ha hablado mucho en las últimas semanas en la Real Academia Nacional de Medicina. Aquí voy a insistir sólo en dos hechos. El primero es que se ha considerado a este mecanismo como un poderoso regulador del tamaño de las

poblaciones neuronales y de las estructuras que éstas forman. Es un mecanismo que en el sistema nervioso tiene lugar en un amplio periodo del desarrollo, tanto en el tiempo de la vida intrauterina como en la postnatal. Hay poblaciones neuronales que pueden llegar a perder hasta el 80 por ciento de las neuronas formadas, mientras otras no llegan a perder el 10 por ciento. Ello nos orienta hacia otras misiones de este proceso, una de las cuales es el segundo hecho al que quiero hacer referencia: la muerte neuronal programada puede ser un mecanismo eficaz en un proceso evolutivo rápido.

Hace unos años demostramos que el gato doméstico posee aproximadamente un 30 por ciento menos de neuronas ganglionares retinianas y en su núcleo geniculado lateral, que su ancestro viviente del pleistoceno: el gato montés español (Williams *et al.*, 1993). Tuvimos la fortuna de poder constatar que el gato doméstico y el montés poseían aproximadamente el mismo número de neuronas retinianas antes de que empezase el proceso de muerte celular, poco después de iniciarse la segunda mitad del embarazo. Los tipos neuronales de una y otra especie no habían sufrido modificaciones en su tamaño ni estructura, siendo la única diferencia el menor número de un tipo específico de neuronas y de receptores retinianos. Ello nos llevó a concluir que un fuerte aumento en la muerte neuronal programada es el mecanismo más posible que da lugar al fenómeno evolutivo rápido de reducción del número de neuronas en el gato doméstico en relación con su ancestro el gato montés.

2-c. **Crecimiento de prolongaciones. Navegación del axón, sinaptogénesis**

Una figura de Cajal de 1889 expresa claramente como crecen el axón y las dendritas y sus ramificaciones e igual que su frase «como el jardinero poda las ramas superfluas» explica la necesidad de que en el desarrollo se supriman las ramas que no van a ser útiles para permitir el desarrollo eficaz de los axones y dendritas definitivos. Axones y dendritas crecen gracias a los conos de crecimiento también descritos por primera vez por Cajal como una estructura comparable a un «ariete vivo, blando y maleable, que avanza empujando mecánicamente los obstáculos hallados en su camino hasta asaltar con precisión su distrito de terminación periférica».

Hoy conocemos que el cono de crecimiento es una estructura compleja, situada en el extremo del axón o dendrita, especializada en regular finamente la dinámica del citoesqueleto y la membrana en respuesta al microambiente de la zona donde se encuentra en cada momento. A esta respuesta al microambiente es a la que Cajal se refería al hablar de «con una exquisita sensibilidad química» que permitía al axón: alcanzar su diana a través de millones de otras células y procesos; cruzar al otro lado del cerebro o médula espinal reconociendo y respondiendo a señales de la línea media y del lado contralateral; identificar sus células dianas apropiadas y llegar a formar sinapsis solo en la zona debida de esas células. Esa sensibilidad química respondía para Cajal a sustancias neurotróficas y neurotrópicas que él desconocía. Hoy conocemos cuales son muchas de esas sustancias y los mecanismos que usa el axón para alcanzar los sitios sinápticos en las membranas de su neurona o estructura diana.

Los mecanismos moleculares que guían al axón al sitio preciso de su diana los voy resumir con Sanes y Jessell (2000) en:

1) Adherencia a la matriz extracelular, en las que las integrinas de los conos de crecimiento interactúan con las lamininas de la matriz extracelular que favorecen el crecimiento del axón.

2) Adherencia a la superficie celular y 3) adherencia a los axones (fasciculación). En uno y otro caso las extensas familias de las cadherinas e inmunoglobulinas juegan un destacado papel en el crecimiento del axón.

4) Quimiotaxis. Entre otras muchas, moléculas de las familias de las netrinas y semaforinas intervienen en las repuestas de los axones en crecimiento a la atracción de dianas intermedias.

5) Inhibición de contacto provocada por diferentes moléculas como las efrinas y plexinas guían al axón hacia su diana final.

6) Son muchas las moléculas secretadas que producen quimio-repulsión del axón, impidiendo su paso, como son algunas netrinas, slit y robo.

Algunas de estas moléculas pueden producir también atracción o repulsión de las neuronas en fase de emigración, se manifiestan en un momento del desarrollo y en consecuencia el que una neurona esté situada en su sitio y que un axón llegue a su diana depende de que la activación de genes y las moléculas adecuadas coincidan en el tiempo y lugar preciso. Si no ocurre así no será posible que el axón adecuado realice la sinapsis con la célula y el sitio

adecuado. El «equipo» glía-neurona en su continua interrelación en el desarrollo, utilizando estas moléculas, juegan un papel importante en conseguir que por una parte el axón individualizado penetre en el órgano diana y encuentre su sitio en la neurona diana, a la par que las neuronas prestarán continuamente una gran ayuda a la glía neoformada para llegar y encontrar el sitio correcto de su localización definitiva (Chotard y Salecker, 2004). En este encuentro final numerosas moléculas juegan un papel definitivo en cada caso; así, a título de ejemplo, el gen integrina b1 es necesario en el músculo y no en la motoneurona para que se establezca una unión neuromuscular (Schwander *et al.*, 2004). Yang y Nelson (2004) señalan que el factor neurotrófico derivado de la célula glial facilita el desarrollo del axón presináptico en la unión neuromuscular a la vez que promueve la inserción y estabilización de los receptores postsinápticos de acetilcolina.

Son numerosísimos los ejemplos que podemos poner de la marcha de los axones para conseguir su órgano diana. En los casos de recorridos muy largos pueden utilizar la fasciculación algunas veces uniéndose a axones que les sirven de guía y luego desaparecen, otras veces encontrando en su camino una senda muy estrecha que lo lleva a su destino por la que le obligan a pasar factores de repulsión y atracción y naturalmente teniendo que llegar al sitio adecuado en el momento adecuado. De los muchos que en un principio había seleccionado expondré un único ejemplo que puede considerarse continuación del ejemplo que he utilizado en los apartados 1a y 2a.

Recordamos como se formaron las neuronas de proyección del asta posterior de la médula espinal. La mayor parte de ellas cruzarán al lado opuesto por la comisura blanca anterior para ascender por el lado opuesto hacia el encéfalo. Sus axones tienen por tanto que desplazarse primero ventralmente, luego cruzar la línea media y posteriormente ascender en la médula. En cada uno de estos procesos intervendrán diferentes moléculas. Los axones de estas neuronas recién formados son repelidos por las moléculas BMPs, secretadas por la placa del techo, y atraída por las moléculas Shh y netrina secretadas en la placa del suelo y que impregnan la parte ventral de la placa basal medular. La netrina es un factor determinante para que el axón cruce la línea media (Imondi & Thomas, 2003; Salinas, 2003). Pero para ello es importante que el axón no exprese robo, pues los axones que lo expresan son repelidos, sin embargo, por lo general después de cruzar la línea media expresan robo para no volver a cruzarla (Dick-

son, 1998). Para ascender en la médula necesitan de otros factores de orientación y crecimiento entre los que juega un importante papel la molécula Wnt4 (Imondi y Thomas, 2003).

Finalmente para que los axones alcancen el sitio y hagan la sinapsis adecuados necesitan en el tiempo preciso de un patrón de actividad fisiológica de esa región. El ejemplo mejor conocido es el descrito por Hubel y Wiesel (1969). Estos autores demostraron que era necesaria una visión adecuada, no bastaba la luz, para la maduración o el mantenimiento de las conexiones desde el núcleo geniculado lateral a la corteza visual en los primeros meses de vida en el mono. La organización de las bandas de dominancia ocular, base de una visión correcta, reclama y precisa de una actividad adecuada que debe producirse en los primeros meses de la vida en el mono y en los primeros años en el hombre. De ahí que desde que se conocieron estos hechos cambió el tratamiento clínico del estrabismo, que hoy procura que llegue la información adecuada y alineada desde los dos ojos a la corteza cerebral antes de que pase el periodo crítico. Además hoy conocemos que en la corteza visual sin actividad adecuada no sólo no se organizan las conexiones desde el geniculado lateral sino que conexiones intrínsecas de la corteza como las de las interneuronas GABAérgicas demandan esa experiencia y actividad durante ese periodo postnatal crítico y que si no la han tenido nunca podrán hacer unas conexiones adecuadas (Chattopadhyaya *et al.*, 2004). Podemos concluir que el sistema nervioso espera y necesita un patrón preciso de actividad en el tiempo adecuado para que los axones puedan responder de forma eficaz a las señales moleculares y que estos hechos son un factor importante de los llamados periodos críticos, imprescindibles para el desarrollo de las capacidades físicas e intelectuales del individuo.

3. MADUREZ

3-a. Remodelación de conexiones

Cuando llega a la madurez la neurona no queda invariable. Durante toda la vida del individuo va a seguir modificándose. Sólo formará nuevas sinapsis en casos excepcionales, como puede ser para ocupar los espacios sinápticamente vacíos dejados por una neurona muerta o lesionada próxima o de su misma red funcional. Pero

todas las neuronas funcionantes estarán constantemente remodelando sus conexiones. Esta remodelación la hacen mediante la potenciación de unas conexiones que las relacionan con otras neuronas formando complejas redes neuronales que les permite procesar y ser depósito de información. Este proceso sigue complicándose y modificándose a lo largo de la vida del individuo y de la neurona. Constatemos además que cada neurona puede formar parte de numerosas redes neuronales distintas. Así, la riquísima información que posee una neurona es intransferible e insustituible en la red neuronal de la que forme parte.

En una reciente revisión de estos cambios de refuerzo sinápticos Lamprecht y LeDoux (2004) concluyen que estos cambios son establecidos durante horas o días, puede hacerse durante años, por modificaciones estructurales a nivel postsináptico. Cambios duraderos que dependen de la formación de novo de síntesis de proteínas, así como de modificaciones previas en el citoesqueleto y moléculas de adhesión, que son requeridas para la persistencia de la memoria a largo plazo. Estos cambios en la estructura postsináptica suponen aumento de tamaño de esta superficie, perforaciones en la misma o multiplicación de las espinas postsinápticas. En un reciente estudio Popov *et al.* (2004) señalan que seis horas después de la inducción de potenciación a largo plazo *in vivo* no se observa cambio en la densidad sináptica y si una considerable reestructuración en las sinapsis pre-existentes.

Un ejemplo a nivel de corteza cerebral es el que describen Wilgten *et al.* (2004) en un número extraordinario de la revista *Neuron* dedicado a la memoria. Señalan a la excitabilidad como un mecanismo de consolidación cortical. Dicen que en condiciones iniciales tanto las conexiones inter- como intra-corticales son débiles. Durante la adquisición de información se forman redes en áreas diferentes gracias a la plasticidad sináptica. Adicionalmente, cambios en la excitabilidad intrínseca une neuronas recientemente coactivadas del hipocampo y la corteza. La repetida actividad del hipocampo permite el refuerzo de conexiones intracorticales de las neuronas de áreas relacionadas. Con el tiempo las conexiones intracorticales maduran y forman redes funcionantes que no precisan de la contribución del hipocampo. Estas redes siguen en continua modificación por el reforzamiento o debilitación diaria de sus interconexiones. Debo insistir en que en estas redes participan también estructuras subcorticales, de una forma muy destacada el tálamo.

Terminaré este apartado diciendo que a lo largo del desarrollo cada individuo recibe diferentes combinaciones de estímulos y desarrolla capacidades distintas. En consecuencia, refuerza variadas redes neuronales así como las relaciones individuales entre las neuronas que las componen. En consecuencia, es esta modificación esencial de la estructura del sistema nervioso, unida a una constitución genética única, la que está nada menos que en el sustrato biológico de la individualidad de cada persona.

3-b. Gliogénesis / mielinización

Como hemos visto las primeras células formadas del sistema nervioso fueron células de glía y células de glía siguen formándose durante toda la vida del individuo (Sidman y Rakic, 1982). También he insistido en ese sólido equipo que forman durante el desarrollo y la edad adulta células de glía y neuronas, éstas desempeñarán un importante papel en guiar a aquellas a su destino final en el adulto (Chotard y Salecker, 2004).

La mielinización que comienza a ocurrir en algunas estructuras en los últimos meses de la vida intrauterina cobra un papel importante en el primer año de vida extrauterina y se consolida en la mayor parte de las estructuras del sistema nervioso en la primera década de vida (Sidman y Rakic, 1982). Una excepción llamativa es la mielinización en las cortezas asociativas que tiene principalmente lugar durante la segunda y la tercera década de vida del individuo (Flechsig, 1941; Sowell *et al.*, 2001). Esta mielinización es la más llamativa demostración de la maduración de las complejas redes neuronales corticales.

Los fenómenos aquí descritos ocurren en el espacio y el tiempo de forma diferente en las distintas regiones y estructuras del sistema nervioso. Sin embargo, he querido esquematizar en la parte derecha de la tabla I una relación, media-aproximada, de estos fenómenos moleculares con la edad intra- y extra-uterina de una vida humana.

Para terminar me gustaría contemplar con perspectiva la biografía de cualquier neurona de esas que comienzan su vida con el individuo y la suelen terminar con la de él, que son la inmensa mayoría de las neuronas del sistema nervioso, y desde luego las

responsables de todos los comportamientos sencillos y complejos del individuo. En todos los casos ha sido una biografía muy compleja que ha tenido como primera condición para ser ella misma nacer en un momento concreto del desarrollo y en un sitio concreto del tubo nervioso. También ha tenido que aprovechar el tiempo adecuado y las circunstancias físico-químicas y funcionales concretas para llegar a ser como es en su situación, forma y conexiones. Su historia de integración a redes neuronales concretas ha ido modificándose todos los días de su vida y finalmente posee una información singular. Todo ello hace que la ciencia hoy afirme que no puede sustituirse una neurona muerta por otra implantada que no podrá, si vive, restaurar las características, conexiones y, sobre todo, la experiencia de la neurona desaparecida (Rakic, 2002).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al profesor Francisco Clascá el haberme proporcionado datos importantes para la preparación de esta ponencia, así como el haber leído el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- ALIFRAGIS, P.; LIAPI, A.; PARNAVELAS, J.G. 2004. «Lhx6 regulates the migration of cortical interneurons from the ventral telencephalon but does not specify their GABA phenotype». *J Neurosci* 24: 5643-5648.
- ÁLVAREZ-BUYLLA, A.; GARCÍA-VERDUGO, J. M. 2002. «Neurogenesis in adult sub-ventricular zone». *J Neurosci* 22: 629-634.
- CHATTOPADHYAYA, B.; DI CRISTO, G.; HIGASHIYAMA, H.; KNOTT, G.W.; KUHLMAN, S.J.; WELKER, E.; HUANG, Z.J. 2004. «Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period». *J Neurosci* 24: 9598-9611.
- CHIZHIKOV, V.V.; MILLEN, K.J. 2004. «Mechanisms of roof plate formation in the vertebrate CNS». *Nat Rev Neurosci* 5: 808-812.
- CHOTARD, C.; SALECKER, I. 2004. «Neurons and glia: team players in axon guidance». *Trends Neurosci* 27: 655-661.
- COWAN, M.W. 1998. «The Emergence of Modern Neuroanatomy and Developmental Neurobiology». *Neuron* 20: 413-426.
- COWAN W.M. 1979. «The development of the brain». *Sci Am* 241: 113-133.
- DICKSON, B. 1998. «Axon guidance. A Roundabout way of avoiding the midline». *Nature* 391: 442-443.
- GEBELEIN B.; MCKAY, D.J.; MANN, R.S. 2004. «Direct integration of Hox and segmentation gene inputs during Drosophila development». *Nature* 431: 653-659.

- FLECHSIG P. 1901. «Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subject». *Lancet* 2: 1027-1029.
- GROSS, M.K.; DOTTORI, M.; GOULDING, M. 2002. «Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord». *Neuron* 34: 535-549.
- HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. 1969. «Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex». *Nature* 221: 747-750.
- IMONDI, R.; THOMAS, J.B. 2004. «Neuroscience. The ups and clowns of Wnt signaling». *Science* 302: 1903-1904.
- KEPERMANN, G. 2002. «Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis». *J Neurosci* 22: 635-638.
- KRIEGSTEIN, A.R.; NOCTOR, S.C. 2004. «Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex». *Trends Neurosci.* 27: 392-399.
- LAMPRECHT, R.; LEDOUX, J. 2004. «Structural plasticity and memory». *Nat Rev Neurosci* 5: 45-54.
- LUMSDEN, A.; GRAHAM, A. 1995. «Neural patterning: A forward role for hedgehog». *Curr Biol* 5: 1347-1350.
- MULLER, T.; BROHMANN, H.; PIERANI, A.; HEPPENSTALL, P.A.; LEWIN, G.R.; JESSELL, T.M.; BIRCHMEIER, C. 2002. «The homeodomain factor lbx1 distinguishes two major programs of neuronal differentiation in the dorsal spinal cord». *Neuron* 34: 551-562.
- NIXON, K.; CREWS, F.T. 2004. «Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol». *J Neurosci* 24: 9714-9722.
- NOCTOR, S.C.; FLINT, A.C.; WEISSMAN, T.A.; WONG, W.S.; CLINTON, B.K.; KRIEGSTEIN, A.R. 2002. «Dividing Precursor Cells of the Embryonic Cortical Ventricular Zone have Morphological and Molecular Characteristics of Radial Glia». *J Neurosci* 223: 161-3173.
- NOCTOR, S.C.; MARTÍNEZ-CERDENO, V.; IVIC, L.; KRIEGSTEIN, A.R. 2004. «Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases». *Nat Neurosci.* 7: 136-144.
- POPOV, V.I.; DAVIES, H.A.; ROGACHEVSKY, V.V.; PATRUSHEV, I.V.; ERRINGTON, M.L.; GABBOTT, P.L.; BLISS, T.V.; STEWART, M.G. 2004. «Remodelling of synaptic morphology but unchanged synaptic density during late phase long-term potentiation (LTP): a serial section electron micrograph study in the dentate gyrus in the anaesthetised rat». *Neuroscience* 128: 251-262.
- RAKIC, P. 1972. «Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex», *J Comp Neurol* 145: 61-83.
- RAKIC, P. 2002. «Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence». *Nat Rev Neurosci* 3: 65-71.
- RAKIC, P.; CAVINESS, V.S. Jr. 1995. «Cortical development: view from neurological mutants two decades later». *Neuron* 14: 1101-1104.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 1960. «Desarrollo del subtálamo humano». *An Anat* 9: 5-33.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 1966. «Development of the human diencephalon». En: *Evolution of the Forebrain*. Eds. R. Hassler y H. Stephan, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 296-304.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 2002. «Neurogénesis en el adulto y células madre. Su capacidad funcional. *An R Acad Nac Med (Madr)* 119: 451-467.

- SALINAS, P.C. 2003. «The morphogen sonic hedgehog collaborates with netrin-1 to guide axons in the spinal cord». *Trends Neurosci* 26: 641-643.
- SANES, J.R.; HESSELL, T.M. 2000. «The guidance of axons to their targets». En: *Principles of Neural Science*. Eds. E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, McGraw-Hill, New York, pp. 1063-1086.
- SCHWANDER, M.; SHIRASAKI, R.; PFAFF, S.L.; MULLER, U. 2004. «Beta 1 integrins in muscle, but not in motor neurons, are required for skeletal muscle innervation». *J Neurosci* 24: 8181-8191.
- SIDMAN, R.L.; RAKIC, P. 1982. «Development of the human central nervous system». En: *Histology and Histopathology of the Nervous System*. W. Haymaker and R.D. Adams, eds. C.C. Thomas Pub, Springfield.
- SOWELL, E.R.; THOMPSON, P.M.; TESSNER, K.D.; TOGA, A.W. 2001. «Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation». *J Neurosci* 21: 8819-8829.
- THALER, J.P.; KOO, S.J.; KANIA, A.; LETTIERI, K.; ANDREWS, S.; COX, C.; JESSELL, T.M.; PFAFF, S.L. 2004. «A postmitotic role for Isl-class LIM homeodomain proteins in the assignment of visceral spinal motor neuron identity». *Neuron* 41: 337-350.
- WILLIAMS, R.W.; CAVADA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. 1993. «Rapid evolution of the visual system: A cellular assay of the retina and dorsal lateral geniculate nucleus of the Spanish wildcat and the domestic cat». *J Neurosci* 13: 208-228.
- WILTGEN, B.J.; BROWN, R.A.; TALTON, L.E.; SILVA, A.J. 2004. «New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation». *Neuron* 44: 101-108.
- YANG, L.X.; NELSON, P.G. 2004. «Glia cell line-derived neurotrophic factor regulates the distribution of acetylcholine receptors in mouse primary skeletal muscle cells». *Neuroscience* 128: 497-509.
- ZHOU, C.J.; PINSON, K.I.; PLEASURE, S.J. 2004. «Severe defects in dorsal thalamic development in low-density lipoprotein receptor-related protein-6 mutants». *J Neurosci* 24: 7632-7639.

INTERVENCIONES

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Reinoso por su magnífica exposición y el tema tratado. Desde el punto de vista de la biología comparada, se observa que los animales silvestres que viven recluidos en ambientes cerrados desde edades jóvenes, reducen su perspectiva visual apareciendo en ellos miopía.

Por esta razón, aves enjauladas en las referidas circunstancias, cuando se les pone en libertad limitan su vuelo, temen al espacio libre y con frecuencia prefieren retornar al reducto. La miopía que

por tales circunstancias han contraído les induce a tal comportamiento.

Se aconseja que el lince en cautividad soporta mejor la misma cuando los parques de reclusión se sitúan en montículos de amplia panorámica solamente limitada por mallas de amplia visibilidad.

Estamos de acuerdo que la conexión neural que define la capacidad visual ofrece amplias variaciones. Cuando se pierde la función de uno de los ojos, si el episodio es muy precoz, el otro puede hasta suplir a través de amplias conexiones neurales la *visión bipolar*.

Prof. Rubia Vila

Gracias por esta conferencia y, sobre todo, por el esfuerzo que has hecho en actualizar los conocimientos de todos nosotros. Yo no estoy de acuerdo con que nacemos y morimos con las mismas células nerviosas, sino que creo que perdemos muchas por el camino. Has mencionado que la muerte neuronal es un factor filogenético, con el ejemplo de la pérdida de fibras del nervio óptico del gato montés al gato doméstico. Pero como el nombre indica el gato doméstico, ¿no es debido a la intervención del hombre, y su pérdida de fibras del nervio óptico a que en su entorno no es necesaria una visión tan exquisita como la del gato montés?

También me gustaría que me dijeras qué biografía tienen las células que proliferan en el bulbo olfatorio, el hipocampo y, ahora también se discute, en la corteza cerebral.

Prof. Reol Tejada

Excmo. Sr. Presidente:

Me parece absolutamente relevante que hoy, ante una tan plena asamblea de académicos, estemos celebrando una Sesión Científica conjunta las Reales Academias Nacionales de Medicina y Farmacia.

De siempre ha habido una excelente relación entre las dos Academias. De siempre mis antecesores han tenido en esta Academia un trato exquisito. El Prof. Durán, a quien inmensa gratitud debo no sólo como paciente, sino porque como Presidente de esta Casa siempre tuvo todas las atenciones para mí.

Ahora la Real Academia Nacional de Medicina, nuestra herma-

na mayor, a iniciativa suya, a iniciativa de su Presidente, el Prof. Schüller, modelo de Académico y la cordialidad andando, y el Prof. Jiménez Collado, la eficacia y el deseo permanente de unir y trabajar juntos, han propuesto esta Sesión Conjunta.

Desde la Real Academia Nacional de Farmacia nuestra gratitud y nuestra mejor disposición. Actitud que ya mostramos de antiguo: cuando invitamos al Prof. Schüller a intervenir en el homenaje a D. Angel Santos Ruiz por su 90 aniversario, o cuando él y el Prof. Jiménez Collado nos honran con su presencia en nuestros actos inaugurales.

La utilidad de acciones académicas conjuntas se subraya hoy sin más que utilizar como metáfora lo que nuestros brillantísimos ponentes han dicho en algún momento. La Profra. Miras ha señalado que la hipótesis «una neurona, un receptor se ha mostrado eficaz pero errónea». Pues bien, es lo mismo que nos ocurre a las Academias. Nuestra actividad se centra principalmente en la Ciencia que cultivamos específicamente. Con nuestra presencia en la comunidad universitaria y científica nosotros nos dirigimos fundamentalmente a un receptor: los científicos de las Ciencias Médicas, Farmacéuticas... Sin embargo la ciencia se ha hecho multidisciplinar y las bases moleculares de los procesos relacionados con la vida son imprescindibles para entender una disfunción, una patología, o para concebir o diseñar un medicamento.

A una sociedad compleja y una comunidad científica con múltiples y solapadas dimensiones, tal vez hoy no se llega con una sola voz. Hay que unir varias voces, ver el problema desde varios enfoques. La voz de una Academia puede ser insuficiente para desentrañar todas las aristas de una cuestión.

En el mundo de las Ciencias Médicas y de las Ciencias Farmacéuticas la sinergia es necesaria, imprescindible.

También en nuestro excelente Sistema Nacional de Salud junto a la clínica, está la terapéutica farmacológica y la investigación. Todos los esfuerzos por unir, por converger, son una exigencia y un deber moral para que la asistencia al paciente sea de la más alta eficacia y calidad.

El Prof. Reinoso me proporciona otro soporte metafórico. Ha dicho que «conocido el lugar y el tiempo de nacimiento de una neurona se podría predecir su destino final». En este caso no utilizo la comparación metafórica para aplicar la teoría a la vida académica, sino para separarme de esa teoría. Porque ocurre que, co-

nocido el lugar y las circunstancias del nacimiento, sin embargo no podemos predecir el último destino de nuestras Academias.

En mi opinión, y frente a opiniones menos optimistas, yo creo que las Academias vivimos una «edad de plata», pues es perfectamente visible y perceptible el resultado del esfuerzo regenerativo.

Esfuerzo de cada Academia específicamente y esfuerzo que la sinergia multiplica cuando se hacen acciones conjuntas como esta magnífica Sesión.

Por eso digo que el destino final de nuestras Academias no es predecible, porque nuestro horizonte de trabajo y éxito es infinito.

Muchas gracias.

CONTESTACIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Al Prof. Pérez Pérez

Gracias por sus palabras. Los ejemplos que ha puesto contribuyen a demostrar la afirmación que el sistema nervioso espera y necesita un patrón preciso de actividad en el tiempo adecuado para que los axones puedan responder de forma eficaz a las señales moleculares y alcanzar sus dianas de forma precisa, y que estos hechos son especialmente importantes en los llamados períodos críticos. Si este patrón de actividad no ocurre en su tiempo en el sistema visual, éste perderá sus capacidades, como pasa en los ejemplos que ha puesto, ya que los axones en desarrollo no han alcanzado sus dianas de forma precisa y las redes neuronales responsables de estas funciones no han podido organizarse.

De nuevo gracias.

Al Prof. Rubia Vila

Gracias, Paco, por tus palabras. Yo tampoco estoy de acuerdo en que nacemos y morimos con las mismas neuronas. Primero, es muy diferente una misma neurona cuando nacemos y cuando morimos. Segundo, existe una muerte neuronal programada que tiene en gran parte lugar después del nacimiento. Podría señalar otras muchas circunstancias de muerte neuronal que no vienen al caso; por ello he insistido repetidamente que me refería a la biografía de aquellas

neuronas que suelen comenzar su vida con el individuo y la suelen terminar con la de él en circunstancias normales, que son la inmensa mayoría de las neuronas del sistema nervioso, y desde luego las responsables de los comportamientos sencillos y complejos del individuo.

Como he señalado, en el gato doméstico se ha producido un proceso evolutivo desde el gato montés. Es un proceso evolutivo que tiene dos características especiales: es un proceso rápido, ocurre en muy pocos años y supone una pérdida de células de características específicas. Efectivamente, el gato doméstico adquiere una serie de capacidades para su nuevo hábitat y pierde otras que no le son necesarias. Este proceso evolutivo parece tener como mecanismo la muerte neuronal programada de poblaciones específicas de células retinianas y del núcleo geniculado lateral.

Como he señalado también en el manuscrito, no he introducido en este estudio a las neuronas que nacen en el adulto en la zona subventricular de los ventrículos laterales, que tienen como misión un continuo reemplazamiento de interneuronas en el bulbo olfatorio que parece facilitar el ajuste de los circuitos olfativos a los cambios del ambiente o de la relevancia de los olores. Tampoco aquellas que nacen en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo; son neuronas que no tienen nunca un papel sustitutivo de neuronas muertas, sino que pueden ser esenciales en los nuevos procesos de memoria del individuo adulto, aunque a esta hipótesis falten datos a nivel morfológico y funcional. Como bien dices, la posible neurogénesis en la corteza cerebral es muy discutida y hoy está prácticamente desechada. Estoy a tu disposición para darte más información sobre estos temas, aunque alguna de ella puedes encontrarla en mi intervención en la Academia de hace dos años (*An. R. Acad. Nac. Med.*, Madrid, 119: 451-467, 2002).

De nuevo gracias.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He tenido interés en fomentar estas reuniones biacadémicas. Ha sido importante, con éstos y con cualquier otros temas. Las neurociencias dan para mucho, como cualquier otra ciencia aplicada. Es una maravilla cómo ha avanzado la investigación científica en muchos campos.

Con la satisfacción muy grande de vernos reunidos aquí, queridos Académicos de Farmacia y de Medicina, creo que esto se debe celebrar tantas veces sea preciso.

Mis saludos a todos, mi gran satisfacción por cómo estas conferencias se han desarrollado. Emocionadísimo recuerdo, como habéis visto, de aquel gran Académico de ambas Academias, el Prof. Espinós Pérez. Un hombre científico, gran profesor, gran maestro, gran clínico, gran Académico que ya no está entre nosotros.

Nuestro emocionado recuerdo, nuestro vivo recuerdo al gran médico y Académico.

Finalmente, afectuoso saludo para todos ustedes. Hago mi expresión de afecto al Prof. Reol Tejada, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, y creo que esto no se debe olvidar y debemos insistir en la reunión de estas dos Academias, que tantos nexos científicos, humanos y técnicos tienen.

Se levanta la sesión.

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE NOVIEMBRE DE 2004

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

GORDOS Y FLACOS EN LA PINTURA
OBESITY AND THINNESS IN PAINTING

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Académico de Número y Presidente

BIOGRAFÍA OBSTÉTRICA DE ISABEL LA CATÓLICA
(COMENTARIOS HISTÓRICO-MÉDICOS DE LOS
EMBARAZOS, PARTOS Y ABORTOS DE LA REINA)

THE OBSTETRICAL BIOGRAPHY OF QUEEN ISABEL
THE CATHOLIC (MEDICAL AND HISTORICAL
COMMENTS ON THE QUEENS PREGNANCIES,
BIRTHS AND MISCARRIAGES)

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ HERMIDA

Académico Correspondiente

GORDOS Y FLACOS EN LA PINTURA

OBESITY AND THINNESS IN PAINTING

Por el Excmo. Sr. D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Académico de Número y Presidente

Resumen

La obesidad, grave problema sanitario frecuente, causa de complicaciones que afecta a la expectativa de vida, con repercusión estética y con un aumento en las últimas décadas. Admitidas la obesidad androide, ginoide, central o abdominal, amplia repercusión estética y fisiopatológica como hiperdislipemias, alteraciones metabólicas (diabetes mellitus, etc...), hipertensión arterial, artrosis de columna y periférica. Cofactores etiopatogénicos, sedentarismo, predisposición genotípica, alteraciones endocrinas y de la secreción de leptina. Casos de obesidad ilustrativos en la pintura de los que se exponen modelos característicos, desde grados ligeros a intensos afectando a ambos géneros.

La delgadez, contrapunto de la obesidad, proceso multicausal, menos frecuente que la obesidad con repercusión estética y psicológica. Se trata de la formada delgadez estética a los diversos tipos fisiopatológicos, sin olvidar la forma constitucional y familiar y la anorexia, las consecutivas a desastres, guerras, hambrunas, etc..., la delgadez mística de santos y ascetas, y la consecutiva a procesos consuntivos.

Abstract

The obesity, serious frequently sanitary problem, cause of complications that effects to the expectation of life, with aesthetic repercussion and with an increase in the last decades. Admitted the obesity android, gynoide, central or abdominal, wide aesthetic repercussion and physiopathologic like hyperdislipemias, metabolic alterations (diabetes mellitus, etc...), arterial hypertension, column arthrosis and outlying. Ethiopathologics co-factors, sedentariness, genotypic predisposition, endocrine alterations and of the leptina secretion. Illustrative cases of obesity in the painting of those that

characteristic models are exposed, from slight grades to intense affecting to both genders.

The thinness counterpoint of the obesity, multicausal process, less frequent than the obesity with aesthetic and psychological repercussion. It is the formed aesthetic thinness to the diverse types physiopathologic, without forgetting the constitutional and family form and the anorexy, the serial ones to disasters, wars, famines, etc..., the mystic thinness of saints and ascetics, and the serial one to consuming processes.

OBESIDAD es el aumento del depósito grasa y del peso corporal, superior al 20% en el varón y al 30% en la mujer (Davidson y Di Girolano, 1991), por exceso del consumo energético con aumento del número y tamaño de los adipocitos.

Importante problema clínico-sanitario, por su frecuencia elevada, 22% en adultos de 35 a 65 años (Serrano Ríos y Gabriel, 1996) el 33% de los adultos en USA (Kuczmarski y col. 1994) supera al 25% de adultos (Lardy y Shrago, 1990), con frecuentes complicaciones (Síndrome X, etc.), connotaciones de orden estético, riesgos para la salud, elevada mortalidad, aumento del cáncer hormosensible (Grundy, 1990), extendiéndose, de forma casi epidémica, en las últimas décadas.

Utilizados varios índices para estimar el grado de obesidad, el de Brocca (talla menos 100), el de masa corporal o de Quetelet (peso en Kgrs. dividido por talla en metros²) índice ponderal (talla por raíz cúbica del peso), medidas del pliegue cutáneo (en región subescapular, posterior del brazo, externa del muslo, medidas del perímetro de cintura o caderas (J. Vague), medida del diámetro SAD, de gran valor, porcentaje de grasa corporal (por hidrodensitometría).

El IMC, en el varón normal, es de 20 a 25, en la mujer, de 19 a 24. Se considera obesidad de grado I, con IMC de 20 a 29, de grado II, de 30 a 40, de tipo III, con más de 40, de grado IV, superior a 50 (obesidad monstruosa). La obesidad con índices IMC superiores a 28, supone riesgos vasculares, metabólicos, coronarios y diabetes mellitus.

El índice cintura-caderas, superior a 1, en el varón y a 0,8, en la mujer, permite distinguir obesidad androide y ginoide. El índice SAD es, en el varón, de 22,17 y en la mujer, de 20,99 (Serrano y Gabriel, 1996).

Se admiten una obesidad global, androide, ginoide, central o abdominal, de mayor interés, por influir en aspectos semiológicos, de superior riesgo vascular, la que se relaciona mejor con leptine-

mia, proinsulinemia, insulinemia. El antecedente de obesidad infantil es un positivo riesgo de obesidad para el adulto.

La ADIPOCITOMETRÍA, valoración del número y volumen de los adipocitos, es primordial. Aumentan los adipocitos, desde el nacimiento, desde 10 a 40 billones, en varones delgados y de 40 a 50, en la mujer normal. Aumentan con la obesidad y disminuyen con el adelgazamiento (David y Di Giorlano, 1991). La masa grasa aumenta desde el nacimiento hasta los cinco años de edad. Aumenta en la pubertad, doble en la mujer. Diferente distribución de la masa grasa, en varones y en hembras, androide o ginoide, debido a la distinta regulación neurohormonal, número de receptores y terminaciones simpáticas.

Reconocidos los grados de obesidad: ligera, con sobrepeso del 12 al 15%, media o moderada, del 16 al 30%. Obesidad grave, morbida, superior al 35 o 40%. Por la distribución de la grasa: Ginoide, predominio de la grasa en la mitad inferior del cuerpo, androide, predominio en la mitad superior del cuerpo, mayor perímetro de cintura sobre caderas, aumento del colesterol en las VLDL y LDL y de la relación colesterol total/col-HDL y de Apoproteína B/ Apo A-1, con un mayor riesgo de Diabetes mellitus y de Aterosclerosis. La obesidad central o abdominal, acúmulo de grasa en el abdomen, más frecuente en el varón, predictiva de diabetes mellitus no insulínica, elevado riesgo cardiovascular, especialmente cuando se asocia a hipertensión arterial o al abuso del tabaco.

Existe obesidad primaria frente a las secundarias (Sínd. de Frólich, sínd. de Cushing, sínd. de Lawrence-Moon-Bield-Rozabal, sínd. de Prader-Willi, obesidad postraumatismos encefálicos, postencefalitis, etc.).

La obesidad plantea cuestiones FISIOPATOLÓGICAS, ESTÉTICAS Y SOCIALES: Hiperdislipemias (Schüller, 1968, 1975, 1992), predisposición a aterogénesis y trombogénesis, sínd. de Reaven, diabetes mellitus NIDDM, hipertensión arterial, Litogénesis biliar, insulinresistencia y gota hiperuricémica y no raras espondilosis y espondilartrosis, esteatosis hepática y alteraciones del sistema de la LEPTINA.

De la alteración del sistema Leptina, en la obesidad, por mutaciones y polimorfismos del gen ob, que codifica, en el tejido adiposo, el RNA-ob de la Leptina, en ratones obesos genéticos (Caro, 1996) y deficiencias de Leptina en Obesos (Montagne, 1997), en lo que fundamenta Rosembaum, en 1997, se admite cierta predisposición y susceptibilidad heredada para la obesidad.

Es frecuente detectar en la PINTURA ejemplos ilustrativos de los tipos de obesidad, siempre haciendo estudios comparativos con lo que consideramos NORMAL, en cuanto a peso y constitución.

En nuestro criterio y para este fin, la cabeza y cuello de Nefer-titi (1350 a.C.), o bien su probable estatura corporal, época de Amenofis IV, en la que destaca el grosor erótico de los muslos. Como desnudo de mujer normal estimamos la del cuadro de Ricardo Bernardo (Museo de Cantabria) y la estatua de la Venus de Milo, de una perfección estética difícilmente superable, como también la Venus de Van Loo, del cuadro de este autor, titulado *Mercurio, Venus y Cupido*, de la Academia de San Fernando (Madrid). En él la Venus representa una mujer normal, de gran belleza, junto a Mercurio. Obligado es citar a la Venus de cuadro de Boticelli, *Nacimiento de Venus*, que surge de una concha de perfectas proporciones. Lucas Cranach (vivió desde 1472 a 1533) y destacado de su obra, el cuadro *Adán y Eva* (fragmento del cuadro del Museo de Amberes), con una manzana en su mano izquierda, tentada por la serpiente, así como el cuadro *Eva y Cupido*. En uno y otro, Eva de cuerpo normal, quizás algo delgada y de línea perfecta.

El límite entre constitución normal y obesidad ligera no es fácil de trazar, por lo que cabe cierta controversia. A guisa de ejemplo, situamos, en el límite, a la *Venus de Dresde* de Tiziano, de singular belleza. Para cerrar el apartado de cuadros de *mujeres normales*, es obligado admirar la *Venus del espejo* de Velázquez, Museo de Londres, insuperable de color y formas, pieza de gran valor artístico y estético.

Dentro del concepto de OBESIDAD, una de las imágenes más antiguas es la de un varón obeso o con gran abdomen, ¿obesidad o ascitis?, que se observa en la cerámica de figuras rojas, *vaso ateniese* del s. V a.C. Escena en un gimnasio, con jóvenes delgados lanzando jabalina y disco y, en el centro, otro obeso con vientre prominente. Los griegos sostenían que el hombre, orgulloso de su cuerpo, se esforzaría en mantenerlo en perfecto estado y dieron culto a la desnudez en forma de arte. El cuerpo humano, del hombre y de la mujer, ha sido tema repetido desde la Antigua Grecia hasta hoy día, en iconografías mitológicas, religiosas, con variaciones según las épocas (Edad Media, Renacimiento, Barroco), y los artistas, que interpretaban el ideal de lo bello, lo estético y hasta lo erótico, los cánones de la belleza, la variación de los hábitos alimentarios y su relación con el estatus social.

Influencias religiosas, tal como las imágenes de las deidades del Panteón de la India, pinturas de la Escuela de Tagore, gusto por la «gordura», que representa el bienestar, la prosperidad, «gordura saludable», que alcanzaban el misticismo, muy del gusto popular, no carentes de erotismo, estética propia de culturas orientales, extendida por el mundo árabe, época Omeya, alguna de ellas con cuatro brazos, obesidad facial y braquial, realizadas por «grabadores populares» y que profusamente figuraban en paredes de estancias y palacios.

De los siglos XIV y XV he seleccionado varias pinturas: Roberto Campin (1378-1444), de la Escuela Flamenca y maestro de Rogier van der Weyden, realiza, en 1430, el retrato de Robert des Masmines (Museo Thyssen-Bornemisza de Madrid), modelo de obesidad exógena global, con acúmulo graso en la sotabarba y en las mejillas, con aumento de la bolsa adiposa de Bichat y no raro en obesidades de causa endocrina, androide y ginoide. A pesar de la palidez y la desaparición de la cola de la ceja no nos parece un caso de hipotiroidismo.

En 1436, Jan van Eyck (1390-1441) pinta el cuadro *La Virgen del Canónigo Van der Paele*, del Gröningen Museum de Brujas. En este cuadro, excelente de color y composición se destaca la obesidad del canónigo, posible présbita con unas gafas en su mano derecha, sotabarba, obesidad global, senecto, con signos de arteriosclerosis (distensión de las arterias temporales en sus ramas terminales en la región frontotemporal). Tiene, además, un lipoma o un quiste en el lóbulo del pabellón auricular izquierdo y evidentes signos de vejez en la piel de las manos. Este cuadro fue restaurado en 1933 por J. Van der Vecken y antes de ello el cuadro presentaba un probable epiteloma en el labio inferior, un queratoma bajo el ojo izquierdo (existen fotografías del cuadro antes de su restauración) y según el estudio de Desneux en 1951.

De 1450 a 1516 vivió *El Bosco*, que nos legó algunos modelos de obesidad, como en la *Extracción de la piedra de la locura* y en la *Mesa de los pecados capitales*. En el cuadro de la *Extracción de la piedra de la locura*, fundamentado en la antigua creencia que la perturbación mental, la locura, guardaba relación con la formación de concreciones craneales por debajo del hueso frontal, se percibe al paciente obeso global y abdominal y al que «un mago» intenta extirpar «la piedra». En el de *La Mesa de los pecados capitales*, figura entre otros «La Gula», representado por un obeso, personaje «gordinflón» devorando diversos alimentos que una monja le sirve.

Contemporáneo de El Bosco llega a la celebridad el pintor Quintín Metsys (1466-1530) autor de unos lienzos, *Retrato de Paracelso*, del Louvre, prestigioso médico, de nombre Theophrastus Bombast von Hohenheim, que vivió desde 1490/93 a 1541, del que han quedado varios cuadros de Rubens (Museo de Bellas Artes de Bruselas) y de Jan van Scorel (Museo del Louvre, París), Paracelso hombre muy corpulento, con obesidad global, sotabarba, artrosis de manos, con especiales dotes para la observación clínica y excepcional descriptor de importantes síntomas y síndromes y fundador, entre varios, de la Medicina Moderna.

Paradigma, entre otros, de la obesidad genuina ginoide se dice y no sin razón de las pinturas de Rubens, empezando por el cuadro *Las tres gracias*, Museo del Prado, Madrid, de una gran belleza, mujeres robustas, con piernas fuertes, más propias de un hombre y, según criterio actual, ligeramente obesas con acúmulo adiposo en región glútea y mamaria, con distribución ginoide. Consideramos existe un bello precursor de este cuadro en el denominado *Las tres gracias*, de Cirene de Libia, al parecer del siglo I a.C. y de tanta belleza plástica como poseen *Las tres gracias* de Rubens.

Citado Rubens, nos inclinamos a recordar otros cuadros suyos característicos, y son muchos, de la obesidad: en un fragmento del cuadro *Desembarco de María de Medicis* hay dos bellas mujeres, obesas moderadas con profusos pliegues cutáneos adiposos toraco-abdominales.

Siguiendo con Rubens, mención especial merece el cuadro *Elena Froment*, con muy ligera obesidad y otro de su segunda esposa, cuadro con dos de sus hijos. En el cuadro *La Toilette de Venus*, la modelo ante un espejo, apreciándose ligera obesidad troncular y de regiones glúteas. Otros dos modelos de pinturas, con obesidad moderada, de Rubens son el *Nacimiento de la vía láctea*, propiedad del Museo del Prado, Madrid, mitológico, con una diosa con profusa secreción láctea y constitución ginoide como también aparece en el cuadro de Rubens *La Casta Susana*, que podemos admirar en el Museo de la Academia de San Fernando. Dentro de la obesidad del varón hay que distinguir el cuadro de Rubens *Silenio ebrio*, propiedad de la Alte Pinakoteke de Munich, en el que el modelo obeso, de unos sesenta años y fornido varón, camina tambaleándose. Otro modelo de obesidad del varón es el cuadro de Hans Holbein (El joven) de excelente factura que nos muestra al Rey de Inglaterra, Enrique VIII, obeso intenso, pelirrojo y con los rasgos que le fueron característicos y, de acorde con sus

características personales, autoritario y dictatorial, despiadado, ataviado como acostumbraba con su mejores galas.

La obesidad motiva envidia, en algunas personas especialmente muy delgadas, lo que de forma exagerada representa el cuadro de Peter Bruegel *Hombre gordo atacado por famélicos* que muerden su gran papada. No dejan de existir en la Pinacoteca mundial ejemplos de obesidad monstruosa, como sucede con la pintura de Froy Klint titulada *Obesidad global monstruosa*. En este lugar cabría situar el cuadro de El Bosco *La gula*, estudio de los «siete pecados capitales», en el que se admira al gordo y glotón, rodeado de manjares, que come sin saciarse ni compartir con nadie su pitanza.

Por derecho propio figuran en este capítulo de obesidad varias esculturas prehistóricas, como la *Venus* de Willendorf (Museo de Viena). La obesidad fue llevada a modelos artísticos antiguos, como en el Neolítico, 3.000 años a.C., la escultura prehistórica en La Lette (Malta) y titulada *Fertilidad*, o en la *Venus* de Lauselle, denominada *Fecundidad*.

De Juan Carreño de Miranda (1614-1685), pintor natural de Avilés y con Claudio Coello, uno de los más genuinos representantes de la Escuela Madrileña de Pintura que llegó a ser pintor de Cámara del Rey Felipe IV, cargo que ocupó después de Velázquez, continuando, en el mismo, durante el reinado de Carlos II, dotado de gran capacidad para el dibujo, autor de numerosos cuadros, alguno religioso, como la Asunción de la Virgen de Posen, varios de hombres políticos y del rey Carlos II, pero de gran mérito, a nuestro entender, los cuadros *La Monstruo vestida* y *La Monstruo desnuda*, del Museo del Prado. Se trata de una niña con una enfermedad de Cushing de baja estatura, obesa con facies cushingoide, chapetas malares enrojecidas, facies de luna llena, gran obesidad global, inestimable modelo para definir las características de esta enfermedad.

Gran transformación estética surge en el siglo XVI, especialmente en cuanto se refiere a la figura de la mujer, de los cánones de la belleza femenina, ideal de la mujer bella a otro de mujer más gruesa, caderas anchas, pechos llenos. Son excelentes ejemplos, por ejemplo, los cuadros de Tiziano (1490-1576?), los tres cuadros, *Venus con organista* (Museo del Prado, Madrid) de obesidad ginoide; *Danae*, del Museo de Nápoles, obesidad ginoide, con un niño también obeso; *La Venus del Pardo*, realizada por Tiziano para Carlos Estuardo, con obesidad ginoide. Igualmente se trata de este tipo de obesidad ginoide el de *Diana en el baño* de Jacobo Palma del Viejo (1480-1528),

del Kunsthistorisches Museum de Viena. *Diana y sus ninfas*, de obesidad ginoide, como también en el cuadro *Judit* de la Galería de los Uffizi de Florencia, y en el cuadro *La Tentación de Adán* (Galería de Arte de Brunswick). Eva representada por una mujer muy bella con perímetro de las caderas mayor que de la cintura, rasgo, por otra parte, bastante típico de la mujer.

Hemos observado algunos modelos de obesidad en la amplia y fundamental obra de Rembrandt (1606-1669), tales como su *Autorretrato* del Museo Marithuis de La Haya, con evidente obesidad de grado medio, con sotabarba, aspecto sosegado, mirada inteligente. Moderada es la obesidad de la modelo Saska V. Uylemburg en el cuadro *Artemisa*.

La *Escuela Impresionista* ha proporcionado magníficos ejemplos de obesidad; entre ellos, Degas con el cuadro *Mujer secándose*, es una joven, de espalda, de pie y con obesidad moderada. Igualmente el impresionista Renoir, en *Las bañistas*, evidente obesidad ginoide en el seno de la obesidad moderada global. Toulouse Lautrec, en el cuadro *Madame Cocyte*, ejemplariza una obesidad femenina exagerada y global.

Utilizamos habitualmente el cuadro de Jordaens *Los hijos de Creops* para enfatizar la frecuencia de la OBESIDAD FAMILIAR, rasgo no infrecuente de este proceso, en el que la influencia genética y los hábitos alimentarios son factores etiopatogénicos positivos. Varios miembros de las tres generaciones de una familia demuestran lo antedicho.

En la extensa obra de Picasso hay múltiples modelos de la obesidad y de la delgadez. En cuanto a la primera, encontramos *El bufón y el pequeño acróbata* del Museo de Arte de Baltimore. El personaje adulto con importante obesidad central, abdominal o global, mantiene entre sus piernas a un pequeño acróbata, delgado, bien constituido, que permite el contraste entre la gran obesidad y la delgadez. De la misma serie, Picasso realizó el cuadro *Los saltimbanquis*, propiedad de la National Gallery de Washington, contraste excelente de color, con un obeso abdominal formando conjunto con un joven alto y fuerte y varios niños delgados.

Toulouse Lautrec, en el cuadro *Reine de Joie* —más bien es un cartel que un lienzo—, del Museo de Publicidad de Paris, presenta un hombre presenecto o senecto ocultando su canicie defectuosamente, besando a una señora de vida alegre. Cartel encargado por Victor José y autor de la novela *Reine de Joie*. La escena representa a Helene, heroína de la novela.

Toulouse Lautrec, en el cuadro *En el salón*, con varias obesas sentadas en un diván. Existe cierta confusión en cuanto al título de este lienzo; lo evidente es la obesidad de las observadas en el cuadro.

La conquista de la cintura o talle de la mujer exigía esfuerzos, dietas, privaciones, disgustos. Toulouse Lautrec inmortaliza la situación en el cuadro de buena perspectiva *La conquista del peso*, del Museo de Agustinos de Toulouse, modelo obesa ciñéndose un corsé dotado de múltiples ballenas y que en el siglo XVI cumplía la finalidad estética de afinar el talle y resaltar el busto y la región glútea.

La *obesidad*, en el varón, tiene también notoria representación en la Pintura; ejemplos no faltan: Frans Hals, en el cuadro *El Burgo-maestre Mr. Nicolas van der Meer* y al parecer gran bebedor de cerveza, con *obesidad global y abdominal*, y como perpetuó Velázquez, cuadro del *Conde Duque de Olivares*. En este lugar hay que situar el excelente dibujo de Picasso titulado *La caridad*, propiedad Mobil de Bruselas, un gran obeso con chistera ofrece despectivamente y de lado una limosna a un delgado indigente desnutrido que extiende su mano en ademán de súplica. Creemos que este pobre sujeto es la misma persona que en otro cuadro Picasso llama «el loco».

Singular contraste del anterior con la opulencia que brota del cuadro de Kustodiev del Museo de Moscou, titulado *La mujer del mercader*, mujer adulta de edad de joven a media, bella, ligeramente obesa, ante un sinfín de frutas y alimentos.

La obesidad es siempre enfermedad global, generalizada. Otra cosa son las formas circunscritas, focales o localizadas del aumento de los tejidos, incluso del tejido adiposo (*adiposis localizadas*), como son los casos conocidos como síndrome o enfermedad de *Madelung*, no rara en región cervical. Un caso nuestro, de solución a veces quirúrgica.

Como toda hipertrofia o aumento localizado de tejidos superficiales, adiposos, etc., se presta a confusión con diversos procesos patológicos. El aumento localizado de aspecto tumoral, central cervical que resultó ser un quiste del conducto tireogloso de Baudalec-His.

La obesidad, en sus múltiples formas, sigue ocupando lugar en cuadros, libros, escritos, etc. Así, por ejemplo, el pintor Botero de los actuales tiempos dedica a esta enfermedad mucho de su tiempo y de su obra. Destacamos entre muchas la caracterizada por obesidad global juvenil en la que la modelo, además de obesidad global, presenta estrabismo.

El síndrome de la DELGADEZ presenta múltiples formas etiopatogénicas y clínicas, de gran interés. Formas constitucionales, genéticas, infecciosas por déficit nutricionales, neuropsíquicas, endocrinas, etc., que se han observado a lo largo de los siglos y llevadas a los lienzos.

Una de las formas más sorprendentes es la delgadez mística, la propia de los místicos y ascetas, bello ejemplo de la influencia psicológica en la nutrición. De los múltiples ejemplos destacamos el cuadro del Greco *San Juan Bautista*, admirado en el Museo de Praga. El Santo con delgadez extrema en actitud activa, dinámica, mostrando sus extremidades, cara y cuello sin grasa.

También sorprende la delgadez en el retrato de *Lorenzo el Magnífico* de Gentili Bellini (1429-1507), propiedad de la Academia de Venecia, con delgadez facial extrema.

Como prodigioso cabe titular el dibujo de Durero *La madre de Durero* del Stadtsammenslungen, Berlín. Autor que realizó el cuadro *La alegoría de la AVARICIA*. Delgada mujer, muy satisfecha al poseer una bolsa llena de monedas, descuidada en su atuendo, que es propiedad del Museo de Viena.

Quintín Metsys (1455-1530), autor que realizó el cuadro *Vieja mesándose los cabellos* (Museo del Prado, Madrid), nos muestra una mujer delgada presa de un momento de crisis nerviosa, parece esquizofrénica, que desesperada mesa sus cabellos.

Vicent van Gogh (1853-1890) en un *Autorretrato*, con grave preocupación, muy adelgazado y, según lo que de él conocemos, probable esquizofrénico. Está considerado uno de los más grandes impresionistas.

Picasso, en el cuadro *El loco* de la colección Tanhausser, esquizofrénico, autista (¿?), con paresia braquial distal (recuerda las intensas intoxicaciones por plomo).

José Aparicio, en el Museo Municipal de Madrid, tiene un cuadro titulado *Años del hambre en Madrid* en el que una mujer come y apura el trozo de una hortaliza, mientras un niño adelgazado, desnutrido, suplica tomar parte de lo que come. En la mujer hay claros signos carenciales, cual es el edema de hambre que se aprecia en sus piernas (edemas hipoproteinéuticos).

Idea de pobreza infunde el cuadro *El pescador* de Pierre Puric de Chavennes, del Museo D'Orsay, triste, desolado en una barca sin haber obtenido pesca alguna; en tierra, probablemente su mujer y una pequeña criatura, en ambiente grisáceo.

Gutiérrez Solana, en el cuadro *El Albergue*, presenta uno de sus varios cuadros dedicados a manifestar el drama, la ruina, el abandono de grupos sociales que se refugian en albergues. Tiempos de hambruna en la que los sujetos comían gachas de almortas, etc. También Leonardo Alenza, Museo Lázaro Galdiano, *El reparto de la sopa* que en conventos reunía a los menesterosos. Igual en algunos cuarteles donde se repartía el sobrante del rancho.

Otro modelo de extrema delgadez se aprecia en el cuadro de Nussbau *Judío en la ventana*, en el que se aprecia el dramatismo del pueblo judío.

Goya captó a la perfección lo que la sociedad española padeció. En *¿Qué tal?*, del Museo de Lille, vieja caquética con aspecto de bruja emperifollada. También se desprende abandono y melancolía en el cuadro de Picasso *El guitarrista ciego*, sentado en el suelo y escoliótico. Igual tristeza desprende el cuadro de Picasso *El viejo judío*, sentado en el suelo, delgado, acompañado por un joven comiendo un pequeño bollo de pan, posible única comida de la que poseían ambos.

En el cuadro *Las tres edades de la vida de la mujer*, Klint las compara con la evolución o etapas de un árbol que, desde el tronco jugoso, llega a ser madera seca.

El profundo drama que supone el hambre, la falta de posibilidades, inclina a los desgraciados seres a reunirse en su infortunio. En épocas frías alrededor de la lumbre se agrupan hombres y mujeres añosos.

La coquetería, muy propia de la mujer, persiste a pesar de los años, como se ve en el cuadro *La coquetería*, con dudas en cuanto a su autor, como también sucede con el cuadro titulado *Anorexia nerviosa*, comparación de una joven delgada pero normal que llega a situaciones de caquexia por la anorexia nerviosa.

BIBLIOGRAFÍA

- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; GUISEZ, Y. *et al.*: *Science*, 1995, 169, 546-549.
CARO, J.F.; SINHA, M.K.; KOLACZINSKI, J.W. *et al.*: *Diabetes*, 1006, 45, 155-162.
CUSIN, I.; SAINSBURY, A.; DOYLE, P.; ROHNER-JEANRENAUD, F.: *Diabetes*, 44, 1467-1470.
CHABAB, F.F.; LISU, M.F.; LU, R.: *Nat.Gen.*, 1996, 12 (3), 318-320.
CHUNG, W.K.; POWER-KEHOE, L.; CHUA, M.; TARTAGLIA, L.A.: *Diabetes*, 1996, 98, 201-203.
DAGOGO-JAK, S.; FANELL, C.; PAVARONE, D. *et al.*: *Diabetes*, 1996, 45, 695-698.

- DEGAL, L.; ADER, R.; ZIMMET, P.: *Pharmacoeconom.*, 1994, 5 sup. I, 45-52.
- ERICKSON, J.C.; CLEGG, K.E.; PALMITER, R.D.: *Nature*, 1996, 381, 415-421.
- GUERCIOLINI, R.: *International J. of Obesity*, 1997, 21, Sup. 3, 512-523.
- HARDIE, L.J.; TAYNER, D.V.; HOLMES, S.: *Biochem.Biophys.Res.Com.* 1996, 223, 660-5.
- JAMES, W.P.; AVENELL, T.; BROOM, J.; WHITEHEAD, J.: *Int.J. of Obesity*, 1997, Sup. 3, 524-30
- JOHNER-JEANRENAUD, B.: *New Eng.J.Med.*, Edit., 1996, 324-325.
- KELLERER, M.; KOCH, M.; METZINGER, E. et al.: *Diabetología*, 1977, 40, 1358-1362.
- KOLACZINSKI, J.W.; NYCE, M.R.; CONSIDER, R.V.: *Diabetes* 1996, 45, 99-701.
- KUCZMARSKI, R.I.; FLEGAL, R.M.; CAMPBELL, S.M.: *JAMA*, 1994, 272, 205-211.
- LINDPAINTENER, K.: *New Eng.J. Med*, 1995, 332, 10, 679-680.
- LARRAD, A.; MORENO, B.: En *Obesidad* (MORENO, B.; MONEREO, S.; ALVAREZ, J.). Libros Princeps. Aula Médica. Madrid-Barcelona, 1997, 21, 247-258.
- MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN et al.: *Nature Med.*, 1995, 1, 11, 1155-1165.
- MONTAGUE, C.T.; FAROOGI, I.S.; WHITEHEAD, H. et al.: *Nature*, 1997, 387, 903-908.
- SANSBURY, A.; Rohner-Jeanrenaud, E.; Cusin, I. et al.: *Diabetologia*, 1997, 40, 1269-1277.
- SCHÜLLER, A.: En *Medicina Interna* (Schüller, Ed. Paz Montalvo), 1980, 3, 103, 1091-1106.
- SCHÜLLER, A. y col.: *Cong.Medicina Interna*. Santiago de Compostela. Liade, 1970, 169-215.
- SCHWARTZ, M.W.; RASPIN, D.J.; BOKOWSKI, T.R. et al.: *Diabetes*, 1996, 45, 531-535.
- SEGAL, K.R.; LANDT, Klein: *Diabetes*, 1996, 45(2), 88-99.
- SERRANO RÍOS, M.; GABRIEL, R. y col.: *VIII European Congress on Obesity*, 1996.
- SINHA, M.K.; OHANNERIAN, J.P.; HEIMAN, J.L. et al.: *J.Clin.Invest.*, 1996, 97, 1344-1347
- STROSBURG, A.D.: *TIPS*, 1997, 18, 449-454.
- TARTAGLIA, L.A.; DEMBOKI, M.; WENG, X. et al.: *Cell*, 1995, 83, 1263-1271.
- VAGUE, J.: *Obesities*. Solal (Ed.), Marseille, 1990.
- VEGA, B.; PAVÓN, I.: En *Obesidad* (MORENO, B.; MONEREO, S.; ÁLVAREZ, J., eds.), 1997, 10, 115-128.
- WALSTON, J.: *New Eng.J.Med.*, 1995, 333, 343-347.
- ZANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M. et al.: *Nature* 1994, 372, 425-432.
- ZIMMET, P.Z.; COLLIES, G.R.: *Med.J.Australia*, 1996, 104, 393-394.

INTERVENCIONES

Dr. Valtueña Borque

Muchas gracias, Sr. Presidente.

Permítaseme comenzar mi intervención hablando de mí mismo. Estoy realizando los estudios de la Licenciatura de Teoría e Historia del Arte en la Facultad de Filosofía y Letras desde hace tres cursos académicos.

En este tiempo no ha dejado de llamarme poderosamente la atención la escasa consideración, por no decir ninguna, y no intento ni hablar de investigación, por el conocimiento de elementales saberes médicos, ya sea por interés o por una mínima dosis de curiosidad e inquietud, para transmitir a los alumnos, que sirvan, en todo caso para la interpretación desde el arte prehistórico y primitivo hasta el de la más recientes vanguardias estéticas; más cuando estos conocimientos y saberes pueden encontrarse fácilmente en revistas y libros médicos de fácil accesibilidad.

Más lastimoso me parece todavía lo que sucede con frecuencia entre el profesorado, de emplear conceptos médicos equívocos para afirmarse en sus explicaciones artísticas.

Podría citar numerosos ejemplos de epidemias, malformaciones, utilización de radiaciones ionizantes, etc.; pero no me parece éste el momento más oportuno de hacer un repertorio a este respecto.

En más de una ocasión, en estos tres cursos, he pretendido, con la imprescindible prudencia y elegancia, aportar mis conocimientos médicos para tratar de obviar estas lamentables lagunas, pero he sido interrumpido por el Profesor de Arte actuante para recordarme que estábamos en una clase de arte y no de medicina (¡!).

Así pues deseo aprovechar la hermosa exposición del Prof. Schüller para remarcar en que se preocupa mucho más la Medicina por el Arte que al Arte, o en todo caso su Teoría e Historia universitarias por los más elementales saberes médicos, aprovechables para su exposición lógica, que en todo caso le serían de un extraordinario provecho al alumnado y muy fáciles de asimilar para la comprensión de lo que se trata de explicar.

Para terminar, quiero reiterar mi felicitación al Prof. Schüller, por su personal, y la primera que yo conozco, trayectoria médico-artística, permítaseme decirlo así, que a mí, como supongo que a la mayoría de los médicos, nos ha abierto caminos escasamente trazados con anterioridad; que, por otra parte, tratan de obviar los profesionales encargados de trasmitir la Historia del Arte, que únicamente lo hacen linealmente, sin interesarse en su globalidad; es decir, sin salirse de lo que ya está escrito anteriormente, para luego, una vez memorizado, soltarlo en clase y exigirlo en los exámenes.

¡Triste espectáculo frente a los saberes que el Prof. Schüller nos acaba de trasmitir!

Muchas gracias por su atención.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias, Presidente, por la preciosa conferencia, partiendo de un tema científico, tan vigentes en este momento como la obesidad, en la que es gran experto y adornarlo con las bellas imágenes de esculturas y pinturas que ha seleccionado con profundo conocimiento, haciendo precisos y preciosos comentarios.

La obesidad es una autentica epidemia en nuestro mundo occidental. Nos ha indicado los índices adecuados para definirla. En una Task Force en Europa el sobrepeso supera el 20% y en los países mediterráneos el 30%. En España es del 36,8% en estudios epidemiológicos recientes. Recordemos el estudio ENKID de mas de 5.600 niños madrileños en que alcanza unas cifras del 13% de obesos, con lo que se ha doblado en los últimos 10 años y con sobrepeso el 40%. Muchos de ellos acabarán en diabetes tipo 2, como nos ha hecho referencia.

La amplia iconografía presentada representa el cuerpo humano como maravilla, con la belleza idealizada del mundo clásico, con los reflejos de luces y sombras, de proporciones y de formas. A partir del Renacimiento, con la admiración al mundo clásico, vuelven los desnudos motivados por diosas, o mujeres que se les cae la toga con descuido. El ideal de belleza cambia con el tiempo, y también los modelos y los gestos. La gordura ha sido un signo de salud y de belleza. Podemos recordar a Celsus: «mientras más gorda más mujer». Las Venus como diosas del amor se reiteran, cada una con propias señales de identidad, con los planos iluminados por la luz dorada de Tiziano, en la Venus de Urbino. Con el uso del color, del tratamiento de la luz, imitando la profundidad de Leonardo, la expresividad de Miguel Ángel, el claro-oscuro de Caravaggio, o el clasicismo de los Carracci.

La Venus de Velázquez sobre el cortinaje rojo, con el Cupido niño alado que sostiene el espejo, y las manos atadas con una cinta rosa, como ataduras del amor. La Venus en preciosa postura, con carnes nacaradas y el rostro difuso reflejado en el espejo, posiblemente se tratara de la esposa del Marqués de Eliche.

Las Tres gracias de P.P. Rubens, con sus modelos orondas, representan las tres hijas secretas de Zeus, al servicio de la diosa del amor Afrodita. La de la izquierda es Elena Fourment, su esposa, entonces de 16 años, cuando el artista tenía 60. Uno recuerda el dicho mexicano «ándeale ya, a gato viejo ratón tierno!». Las formas

redondeadas y gruesas servirán de modelos para tantos retratos y representación de la belleza femenina que hemos contemplado.

La monstrea desnuda y vestida, indicada como Cushing, de Juan Carreño, pintor de cámara de Felipe IV y Carlos II. Luego el desnudo sin excusas, sensual y provocador de la *Maja desnuda* de Goya, atrayente de descaro y desparpajo, en que precisa los contornos de su cuerpo y los baña de luz, que destaca, sobre el fondo neutro de terciopelo verde oscuro, su palidez y piel nacarada.

Por otro lado, nos presenta la *delgadez extrema* de un S. Juan Bautista del Greco, la madre de Durero, casos de anorexia y hambre, que nos impresionan por su belleza desgarrada, el edema de hambre de los años de tanta escasez alimenticia, de los campos de concentración, y que dejan una situación de amarga angustia en el alma, recordando los 800 M que pasan hambre frente a un mundo de opulencia. El *viejo judío* y el *guitarrista ciego* de Picasso, entre otras, con tan clara capacidad expresiva.

En fin, habría que recordar a Flaubert cuando decía «que la ciencia y el arte, después de estar separadas en la base, se reunirán en la cumbre». Esto es lo que ha realizado con admirable capacidad el Prof. Schüller, partiendo de la Ciencia como base, demostrando su Tesis con el Arte, ha conseguido reunir en la mayor cumbre a ambas, con la insuperable guía de su Magisterio. Muchas gracias, Presidente.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Amador Schüller nos ha deleitado con la presentación de gordos y flacos a través de la obra artística. Utilizaré dos o tres minutos de intervención por no cometer incorrección, aunque desearíamos extendernos mucho más. De la misma manera también presumo que una felicitación por mi parte sería, al menos, presuntuosa; es mas propio en mí que dé las gracias por la excelente conferencia. Parece ser que varios académicos hemos acompañado a nuestro Presidente en los Museos. En Lisboa, después de un largo trabajo en común, y académico, cuando llegamos a visitar el Museo ya estaba cerrado; eso sí, nos narró y explicó todo lo que pensábamos ver.

Quiero incidir en este momento en un matiz: el de la relación artista y su obra. Personificaré en Auguste Renoir con la pintura de las Ninfas descansando después del baño. Las obras que este pin-

tor realizó de bañistas desnudas no es inferior a treinta, con variaciones y con distinta y elemental aclaración en la denominación. Así recordamos, por el lugar: en el manantial, a la orilla del mar, en grupo, entre árboles, a la salida del baño. O en distinta posición: además de la de tumbada o recostada, la de sentada o sentada en la roca, con los brazos separados, con las manos cruzadas, de pie. O en distintas actividades: secándose, peinándose, arreglándose, jugando, estando lastimada o dormida, entre otras muchas.

Esta producción que se realiza desde 1876 a 1919 es sobre mujeres sin sobrepeso. A lo sumo un abdomen algo prominente de forma excepcional en una de ellas, como la pintada en el manantial en 1879 o con un tenue sobrepeso y más generalizado, como en la bañista rubia en 1882. Ambas, impresionistas.

¿Qué sucede con las bañistas de 1918-1919 o Ninfas descansando después del baño? Es difícil de precisar, pero en la relación obra-artista, intentaremos dar una justificación al sobrepeso plasmado.

Tal vez la más sencilla sea considerar que la modelo de Renoir en el final de su vida no era Lise, Fanny, Nini, Anna, Gabrielle ni otras modelos, sino desde 1915 Dedée y que ésta mujer que se casara con su hijo, Jean, tuviera algo de sobrepeso.

Recordemos el sobrepeso en la *Odalisca sobre almohadones verdes* (1917), en *La mujer con la cabeza apoyada en una mano* (1917-1919), en *La mujer con mandolina* (1919), tal como acontece con las bañistas (1918-1919) que nos ha presentado en imagen el profesor Schüller.

Otra consideración de interpretación sería el cambio del impresionismo y del ingreso a la llamada época perlada, donde el sobrepeso estaría muy acorde con la pincelada larga y untuosa con la que modelaría los mantecosos desnudos, estilo blando, amplio, cuya culminación desde 1916 serían las bañistas en 1919.

Por último, relacionarlo con la enfermedad crónica que padeció Renoir. Su hijo, el gran cineasta Jean escribió que desde 1897 en que se cayó su padre de la bicicleta y se fracturó el brazo se le produjo la enfermedad. Esta caída originó un hombro anquilosado o al menos diríamos sin movilidad. Mas en una fotografía de 1890 ya se observa la inflamación de las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas proximales. En 1919, que es el año de su fallecimiento y de la pintura de referencia, desde luego que además de estar en silla de ruedas, tenía sus muñecas, manos y dedos deformados. Una artritis reumatoide progresiva incapacitante era, sin

duda, la de sus años finales, con gran afectación radio-cubital inferior y metacarpofalángica, con desviación cubital, con inestabilidad en los dedos, alguno en boutonnière, con hiperplexión de las interfalángicas proximales e hiperflexión de las interfalángicas distales, con deformidad en cuello de cisne, con el pulgar en Z. No sabemos si las atrofas y las deformidades llevarían al trazo prolongado y otras posibles alteraciones sistémicas a la ampulosidad, al fácil sobrepeso en la obra.

Tres interpretaciones o matices para denotar más que para preguntar, lo mucho que he disfrutado con la intervención del Profesor Schüller. Muchas gracias de nuevo.

Prof. Alonso-Fernández

Desde mi ausencia en Buenos Aires, donde me encuentro participando en el XII Congreso de Psiquiatras de Lengua Española, quisiera dirigirme al profesor Schüller, estimado compañero y amigo, al tiempo que le hago llegar mi sincera felicitación, para requerir su opinión sobre estas dos cuestiones:

Primera cuestión: una precisión sobre el significado tipológico de las facciones pictóricas diferenciales entre los gordos y los delgados, toda vez que suelen definirse los rasgos de la cara como la tarjeta de visita de la constitución biofísica.

Segunda cuestión: se relaciona con la serie de autorretratos. Hay un planteamiento muy dispar, por ejemplo, entre Goya y Rembrandt. Goya, según expongo en mi monografía, *El enigma Goya. La personalidad de Goya y su pintura tenebrosa*, se pintó a sí mismo con unos rasgos de obesidad picnomórfica en su primer autorretrato en 1773 y diez años después sorprendió al autorretratarse con un biotipo longilíneo y filiforme flanquendo al Conde de Floridablanca. En cambio, el pintor de autorretratos por excelencia, Rembrandt, puso especial cuidado en recoger sus facciones con entera fidelidad, hasta el punto de que su serie de autorretratos es utilizable, dado los escasos datos disponibles sobre su vida, como una especie de autobiografía. Me interesa conocer la opinión del Profesor Schüller sobre este valor oscilante de los autorretratos en cuanto documento biotipológico y en cuanto autopercepción imaginaria.

**BIOGRAFÍA OBSTÉTRICA DE ISABEL LA CATÓLICA
(COMENTARIOS HISTÓRICO-MÉDICOS DE LOS
EMBARAZOS, PARTOS Y ABORTOS DE LA REINA)**

***THE OBSTETRICAL BIOGRAPHY OF QUEEN ISABEL
THE CATHOLIC (MEDICAL AND HISTORICAL
COMMENTS ON THE QUEENS PREGNANCIES,
BIRTHS AND MISCARRIAGES)***

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO CRUZ Y HERMIDA

Académico Correspondiente

Resumen

Coincidiendo con la conmemoración del Vº Centenario de la muerte de la Reina Isabel, y en justo homenaje a su memoria, el autor, desde su prisma de historiador ginecológico, expone una sugestiva faceta biológica de la Soberana: los episodios de carácter obstétrico que jalonaron su vida reproductiva, en los que intervinieron, con profesional ayuda, el protomedicato de la época, avezadas parteras y damas de la Corte.

Las secuencias obstétricas más significativas fueron los partos a través de los que nacieron sus cinco hijos: Isabel, Juan, Juana, María y Catalina, y que, dado el carácter itinerante de la Corte, nacieron repartidos por diferentes zonas geográficas del Reino: Palencia, Sevilla, Toledo, Córdoba y Alcalá de Henares.

En definitiva, un mujer excepcional nacida para reinar y para parir a lo largo y ancho de su pueblo.

Abstract

In commemoration of the 500 year anniversary of Queen Isabel's death, and in homage to her memory, the author provides a suggestive biological perspective of her majesty from a gynaecological historian's point of view. The author highlights the obstetrical episodes that occurred throughout her reproductive life and required the implication of various professionals, such

the «protomedicato» typical of the epoch, experienced midwives, and Ladies in Waiting.

The most significant obstetrical events were the births of 5 children: Isabel, Juan, Juana, María and Catalina. Given the Court's transient nature, the children were born throughout various geographical areas of the kingdom: Palencia, Seville, Toledo, Cardaba and Alcalá de Henares.

Indeed, she was an exceptional woman born to rule and to give birth far and wide throughout the land of her People.

INTRODUCCIÓN

Setenta y dos horas nos separan de la fecha en que se cumple la efemérides del quinto centenario de la muerte de la Reina Isabel la Católica (26-XI-1504).

Esta singular conmemoración, que se ha recogido ampliamente por las más importantes Instituciones culturales de España a lo largo del presente año, me da pie a que esta Real Academia Nacional de Medicina se sume a dichas conmemoraciones a través de mi pequeña aportación, con esta conferencia.

Desde mi curiosidad de historiador ginecológico voy a tratar de comentar, dentro del breve tiempo de que dispongo para desarrollar el tema, el largo periodo de actividad procreativa de la Reina Isabel, desde su primer embarazo y parto en 1470 al último en 1485; toda una pretenciosa biografía obstétrica.

Como paso previo a esta etapa de fecundidad biológica, la Princesa Isabel de Castilla contrae matrimonio, a los 18 años de edad, con el Príncipe Fernando de Aragón y Rey de Sicilia, el 19 de octubre de 1469, en el vallisoletano Palacio del noble D. Juan de Vivero. De este acontecimiento se levantó la preceptiva Acta Notarial, de la que el Ayuntamiento de Valladolid, su Universidad y Archivo General de Simancas tuvieron, en el año 1969, el acierto de transcribir y publicar, en bella reproducción de facsímil. Uno de los ejemplares editados me fue entregado por la Universidad y hoy me complace en donarlo a la biblioteca de esta Academia Nacional de Medicina (Fig. 1).

La «noche nupcial» fue recogida, dentro de la natural discreción del protocolo palatino, por Mosén Diego de Valera y el Cronista Comenge, en el siguiente testimonio escrito: «Los Príncipes consumaron el matrimonio. Y a la puerta de la Cámara se situaron los

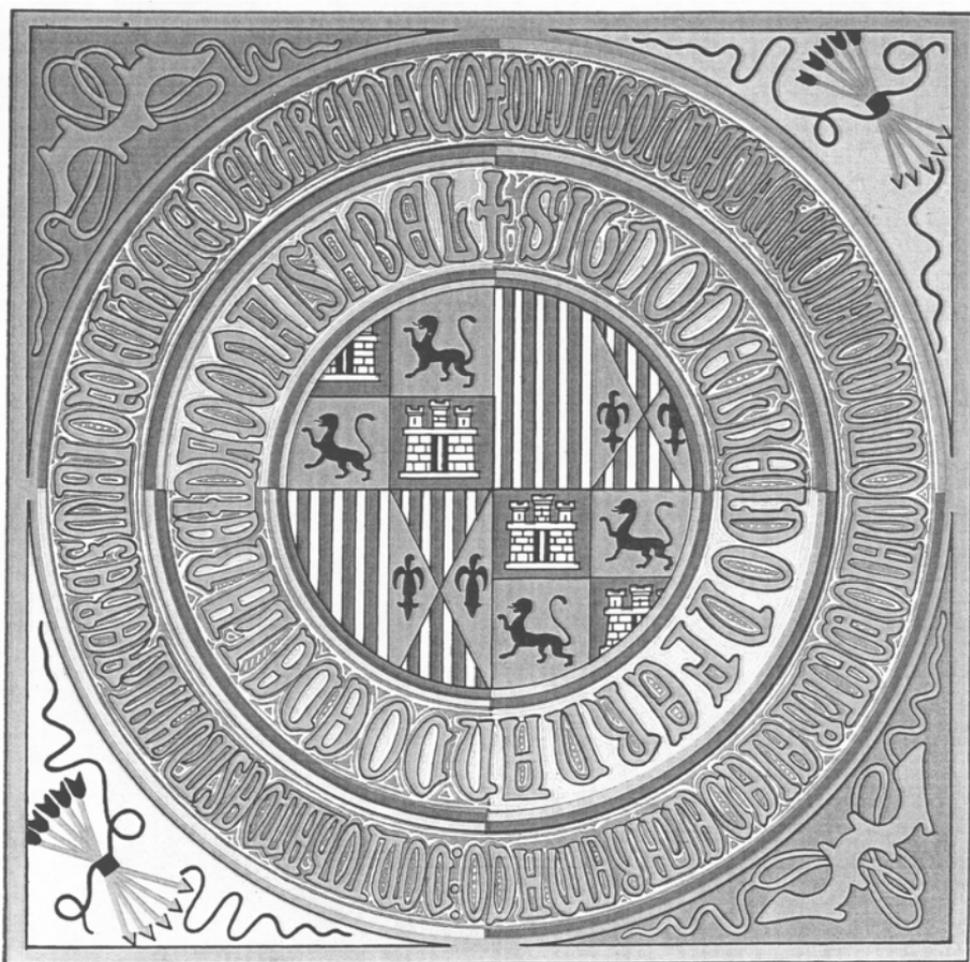


FIGURA 1. Acta Notarial del matrimonio de los Reyes Católicos.

protocolarios testigos: Jueces, Regidores y algunos caballeros de la nobleza, los cuales, tras la consumación, recogieron y exhibieron públicamente la sábana manchada de sangre, como cumplido testimonio de *vergenidad* y nobleza, y como especial muestra de entrega de esa *vergenidad* a su marido y al Reino. También declararon los presentes haber visto el interior de la Cámara do se encerró la real pareja».

De aquella unión de dos jóvenes príncipes —política por una parte, y vivamente amorosa por otra— sobrevendrían, lógicamente, los frutos de una fecunda descendencia.

EMBARAZOS, PARTOS Y ABORTOS DE ISABEL LA CATÓLICA

Adentrémonos en la patobiografía de la reina Isabel, tan rica en sucesos obstétricos, con trascendente repercusión en la Historia de España, no sin antes expresar mi gratitud a dos queridos amigos y colegas, eruditos en el tema isabelino, los doctores Becerro de Bengoa y Sevilla Lozano, que, con los mimbres de la documentación que me han aportado, han permitido que pudiera elaborar parte del cesto que condensa esta página histórica de la Medicina de la vieja España.

El primer embarazo de Isabel de Castilla se inicia un año después de celebrado su matrimonio, en 1470, dándose notificación pública de la buena nueva por el relator y Cronista oficial del Reinado de los Reyes Católicos, Hernando del Pulgar.

La gestación transcurre sin signos patológicos y dentro de la conveniente normalidad, pese a los continuos viajes que hace por sus tierras, a lomos de caballerías, y que afortunadamente no afectan la buena evolución de esta su primera gravidez. No tanto de otras, como veremos más adelante.

El parto, algo largo de horas, como corresponde a su condición de primigesta y primípara, se resuelve satisfactoriamente en la madrugada del 1 de octubre de 1470, bajo la vigilancia del médico de cabecera de Isabel y catedrático de Salamanca, el doctor Juan Rodríguez de Toledo, ayudado por avezadas parteras, en el palacio palentino de Dueñas. Da a luz a su primogénita Isabel que, veinte años después, se casaría con el heredero de Portugal, el príncipe D. Alfonso.

Hernando del Pulgar deja constancia del buen temple de la parturienta con estas palabras: «Guardaba tanto la continencia del rostro, que, aun con los dolores del parto, encubría su sentimiento, e forzábese a no mostrar ni decir la pena que en aquellas horas sienten o muestran las mujeres».

Fiel a las leyes y a la tradición, aceptó el precepto de parir ante testigos importantes de la Corte (costumbre impuesta desde los tiempos de la madre de D. Pedro el Cruel, acusada de hacer pasar como hijo suyo al de una mujer judía). Para ocultar con pudor su natural vergüenza, y al tiempo ocultar también los rictus de dolor producidos por las fuertes contracciones del parto, exigió y consiguió que su rostro fuese tapado con un velo muy tupido.

Cinco años después, al iniciarse el verano de 1475, tras cansados y obligados viajes a caballo para detener los intentos bélicos creados al Reino por Juana la Beltraneja, en el camino de Toledo a Ávila, en la localidad abulense de Cebreros, aparecen contracciones abdominales de cierta intensidad, durante la noche, acompañadas de sangrado vaginal, que hace pensar en la interrupción de una gestación precoz, lo que acaba confirmándose con la expulsión de un feto muerto, de pocos meses, en típico cuadro de aborto tardío. Dicho feto es identificado como un varón.

Para no contrariar al Rey Fernando, que ansiaba descendencia masculina, Isabel obliga a jurar a su médico de Cámara que jamás diría nada de este suceso al Rey. Pese a que el médico cumplió su palabra, parece ser que don Fernando se enteró del mismo por otras personas, lo que le sumió en estado de penosa aflicción.

La resolución final de este aborto compitió al médico Lorenzo Badoc, que ya había tratado a la Reina, años antes, de su esterilidad secundaria, y lo hizo con tal competencia y destreza que, pasados dos días, la Reina emprendió cabalgadura hacia su proyectado destino: Tordesillas.

El doctor Badoc, por su singular trayectoria y actividad médica en la corte, merece que le dediquemos un especial comentario. Fue un médico judío, residente en Toledo, quien no aceptó integrarse en el grupo de los «médicos conversos», sufriendo así expulsión con sus congéneres.

Su fama profesional instó a la propia corte castellana a solicitar su regreso a España, y sus grandes conocimientos en el campo de la esterilidad de las mujeres, ya conocidos personalmente por la Reina Isabel, le abrieron nuevamente las puertas, para recobrar el puesto profesional que tenía en la misma.

Fue médico leal, pero riguroso, con su real paciente, y se cuenta la dura actitud de reproche hacia la soberana por sus andanzas a lomos de caballos y mulas en sus embarazos, a los que achacó el aborto de Cebreros.

En esa línea de rigor preventivo, al formalizarse el embarazo que daría lugar al parto del príncipe Juan, el doctor Badoc prohíbe a la Reina que se desplace de Sevilla a Jerez de la Frontera en su habitual medio de transporte con caballerías, aconsejando que el viaje se haga por ruta fluvial a través del Guadalquivir, con desembarco final en Sanlúcar de Barrameda, ese privilegiado punto geográfico, singular testigo de la fusión de las aguas del Guadalquivir con el

océano Atlántico, en donde el río se hace mar y el mar no renuncia a ser río. Allí, excepcional espectador de esa unión, estaba y está el gran humedal de Andalucía; nada mas ni nada menos que Doñana.

Y en ese puntual lugar de Sanlúcar de Barrameda, que siglos después le arrancaría a Manuel Machado sus mejores versos de apología al vino de la tierra, acaso intuitivos por el paladar de la Reina y sus cortesanos, cuyo canto así comienza:

«La Manzanilla es mi vino,
 porque es alegre y es buena,
 y porque —amable sirena—
 su canto encanta al camino.
 Es un poema divino
 que en la sal y el sol se baña...
 La médula de una caña
 más rica que la de azúcar...
 El color que da Sanlúcar
 a la bandera de España».

En ese lugar, repito, y en el castillo-palacio de los Duques de Medina Sidonia, nuestra Reina sube a la torre del homenaje y, por vez primera en su vida, contempla emocionada la grandeza del mar. No hay que olvidar que era mujer de «tierra adentro», y aquella sorprendente visión humedece y empapa el recuerdo de la sequedad de sus tierras de Castilla, con las aguas del Guadalquivir y la salinidad del Atlántico, ese mar que sería, con el tiempo, camino oceánico para que sus mejores navegantes lo surcaran descubriendo, en su nombre, las nuevas tierras de un ignoto Continente.

Con esa visión impactante, reanuda horas después, en carroza, el camino para llegar a Jerez, con su gestación indemne.

Tras el aborto ya comentado, Isabel mantuvo un lapso de ocho años de esterilidad secundaria, pese a los cuidados médicos, entre ellos los del doctor Lorenzo Badoc, lo que la impulsó con devota fe a peregrinar a San Juan de Ortega, «santo procurador de niños», para suplicar un embarazo con hijo varón. Las súplicas debieron dar positivo fruto, ya que el 30 de junio del año 1478, octava del Santo dispensador de gracias de fertilidad, nacía a mediodía el ansiado varón, que más tarde sería el Príncipe Juan, heredero de la Corona y Príncipe de Asturias, jurado como tal en 1480 en las Cortes de Toledo.

Según la Crónica de Andrés Bernáldez, el famoso cura de la localidad andaluza de Los Palacios, que ejercía de sacerdote e histo-

riador, el embarazo fue vigilado estrictamente por Lorenzo Badoc, y el parto fue atendido por las expertas manos de la célebre partera «La Herradera», vecina de Feria, apodada así por ser la esposa del herrero y dueño de la fragua de dicha localidad sevillana.

El Rey, continuando la ancestral tradición, nombró testigos del natalicio a los ilustres caballeros de la Corte: García Téllez, Alonso Melgarejo, Fernando de Abrego y, Juan de Pineda, que dieron fe del trascendente suceso. La Reina, como en anterior ocasión, volvió a ocultar su cara con un velo, y además, ordenó apagar los candelabros de ambiente que iluminaban la estancia. Sírvanos el juego de palabras: «dio a luz en la obscuridad».

El recién nacido fue bautizado por el Cardenal Mendoza, y puesto en las manos de la noble dama doña María de Guzmán, que luchó con denodado esfuerzo por salvaguardar la débil salud del Príncipe. Esta salud precaria persistió a lo largo de su niñez, lo que obligó a los médicos de la Corte a emplear toda clase de tónicos vigorizantes, entre ellos el extracto de tortuga, lo que justificó la regia preocupación de abastecerse de estos quelonios. Fue también consultado el afamado médico alemán Jerónimo Münzer, quien confirmó la debilidad general congénita del Príncipe y la presencia de un labio leporino, con grave afectación del paladar, que condicionó penosa disartria y tartamudez.

* * *

A los ocho meses del parto anterior, la Reina queda nuevamente en estado de «buena esperanza», y el 6 de noviembre de 1479 «a las 3 horas después de la salida del sol», en el Palacio de Cifuentes de la ciudad de Toledo, tras llegar de la ciudad extremeña de Guadalupe, con el cansancio natural del viaje en carrozas y caballos, que quizá apresurase el inicio del parto, tiene lugar éste, con el nacimiento de un feto vivo, hembra, que recibirá en la pila bautismal de la Parroquia de San Salvador, el nombre de Juana. Días después es presentada por su propio padre ante el altar mayor de la Catedral toledana.

Fue amamantada por su madre, a diferencia de otros hijos que se criaron con nodrizas; y dicen algunas Crónicas, que Juana «era bella al nacer y mas bella en la juventud», con gran parecido a la abuela paterna, doña Juana Enríquez; de ahí que la Reina Isabel, en tono jocosos, la apodara «mi suegra».

Esta recién nacida llevaba impregnada en su envoltura amniótica el estigma histórico de grandezas y miserias en el futuro de su vida. Fue una mujer desdichada, marcada por un desequilibrio mental con pinceladas tristes de esquizofrenia, en el complejo psicótico que la rodeaba. Pero, en contrapunto de grandeza, parió al más grande de los monarcas, al César Carlos V, si bien —y siguen los contrastes— sin marco real ni asistencia facultativa. Asegúrase que lo parió en soledad, en una de las letrinas del Palacio de Gante, adonde fue a resolver primarias necesidades. (Nunca tuvieron mejor sustentación las palabras de San Agustín referidas a los nacimientos: *Inter feces et urina nascimur*» (nacemos entre la orina y las heces).

* * *

En marzo de 1482, la Reina Isabel se traslada de Aragón, a Medina del Campo, en ruta hacia Granada, «estando —como dicen los cronistas de la época— preñada y trabajada de tanto camino», confesando al séquito íntimo que las molestias que padecía en este embarazo, superiores a las de los anteriores, podrían ser signo de una preñez gemelar, despertando tal suposición gran temor e inquietud en ella y en su entorno, porque en aquel siglo xv, los «partos dobles eran —a juicio de los agoreros— de tan mala sombra como los eclipses de luna».

La temerosa hipótesis se cumplió y el 29 de junio de 1482, sobreviene un parto gemelar en la ciudad de Córdoba, en pleno fragor de la guerra contra Boabdil.

Tras cierta prematuridad en las fechas previstas, cosa lógica en los embarazos gemelares, y potenciada por la extremada actividad viajera de la Soberana, ésta da a luz una niña de bajo peso, que con los años sería la Infanta María. Esta Infanta moriría en 1517, a los pocos días de un parto, con signos que hacen presuponer la presencia de una grave infección puerperal (se hablan de loquios fétidos y fiebre elevada).

La hermana gemela nació muerta a las 35 horas de la primera, no por causa del parto, sino por fallecimiento intraútero, bastantes días antes, dado el estado de maceración fetal por los signos expresados por los facultativos presentes en el parto.

* * *

Como colofón a esta biografía obstétrica de Isabel la Católica, dejemos constancia que el quinto y último parto de la misma pudo acaecer, para algunos, el 15 de diciembre de 1485. Para el padre Mariana, el 16 de igual mes; y para el cronista de la época, Galíndez, el 16 de enero de 1486. Conjugando estas tres fechas hallaremos la cierta. Lo que sí es cierto es que, de este parto, acaecido en Alcalá de Henares, en el Palacio del Cardenal Mendoza, a la sazón Arzobispo de Toledo, nace la Infanta Catalina, por quien su padre tuvo especial predilección.

Catalina, Infanta de Castilla y Aragón, estuvo casada durante 19 años con Enrique VIII de Inglaterra, de cuya descendencia hay que constatar varios abortos y cinco partos prematuros, con hijos que murieron a los pocos días o semanas de sus nacimientos. Tan sólo sobrevivió una hija, María Tudor, que llegó a ser Reina de España por su matrimonio con Felipe II.

El hecho de que, de esta triste descendencia, sólo sobreviviera María hace pensar que pudiera haberse quedado sensibilizada por una incompatibilidad sanguínea grupal o de factor Rh proveniente de su primer marido, el Príncipe Arturo de Gales; hipótesis poco probable ya que la mayoría de los historiadores afirman que no hubo consumación en este primer matrimonio por la debilidad tísica que arrastraba y que le produjo la muerte a los pocos meses de casarse con Catalina, por lo que Sarisbrick, aquel mordaz historiador, dejó escrito que «la Infanta española quedó viuda y doncella».

Posiblemente sea más verosímil una segunda hipótesis: los abortos y la prematuridad pudieron obedecer a una sífilis contagiada por su segundo esposo, Enrique VIII de Inglaterra. Una alhaja de marido: primero contagiaba a sus mujeres una sífilis y luego las cortaba la cabeza.

Con este último episodio obstétrico cerramos el amplio y sugestivo capítulo de las descendencias de nuestra gran Reina: Isabel, Juan, Juana, María y Catalina, que nacieron a través de las diferentes geografías del Reino, ya reseñadas, como: Palencia, Sevilla, Toledo, Córdoba y Alcalá de Henares, producto de aquella Corte nómada y trashumante en la que Isabel demostraría que era una excepcional mujer para reinar y para parir a lo largo y ancho de las variopintas tierras de su pueblo.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ARRIBAS MARTÍN, M.A.: «Agnodice: mujer-Médica»; *Noticias Médicas*: 3748-III-2000.
- BECERRO DE BENGOA, C.: *Episodios obstétricos de Isabel la Católica* (Aportación bibliográfica especial para este trabajo).
- CRUZ Y HERMIDA, J.: «Nacer en la casa. Una página de la Historia de la Obstetricia», *Toko-Ginec. Pract.* 540-1995.
- CRUZ Y HERMIDA, J.: *La operación cesárea a través de la Historia*. Editorial Siglo. Madrid, 2002.
- CRUZ Y HERMIDA, J.: «La figura de la Comadrona a través de la Historia. (Reyes y Reinas nacieron en las manos de grandes Comadronas)». *R. Surgere*, año XIII-II-1971.
- CRUZ Y HERMIDA, J.: «Embarazos, partos y abortos de la Reina Isabel la Católica. Sus Médicos y parteras»; Conferencia en la Academia de la Hispanidad (Coleg. Médicos. Madrid, 26-IV-04).
- CRUZ Y HERMIDA, J.: «Elvira Morera, última Comadrona de la Reina de España» (en «Matronas en la Historia»; *Bol. Inform. de la SEGO*, IX-2004).
- GARGANTILLA MADERA, P.: «Las comadronas, una profesión muy femenina»; *Rev. Noticias Médicas* n.º 3744, II. 2004.
- FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, M.: *Juana la loca. La cautiva de Tordesillas*, Edit. Espasa-Calpe. Madrid, 2000.
- FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, M.: *Isabel la Católica (biografía y memorias)*; Espasa Forum, Edit. Espasa-Calpe. Madrid, 2003.
- JUNCEDA AVELLO, E.: *Ginecología y vida íntima de las Reinas de España* (Tomo I). Edit. Temas de Hoy, S.A. Madrid, 1991.
- MARIANA, J. de: *Historia General de España* (aumentada por el Conde de Toreno). Edit. Ofic. del Establecimiento Central. Madrid, 1841.
- SÁNCHEZ ARCAS Y BALAGUERÓ, L.: «Comadrones y mujeres de la Escuela de Salerno». *Rev. Medicina de Madrid*. Año II, vol. II, nº 12, 1968.
- SÁNCHEZ ARCAS Y BALAGUERÓ, L.: «Galería de Comadronas célebres de la antigüedad», *Rev. Medicina de Madrid*. Año II. vol. II, XII, 1968.
- SUÁREZ FERNÁNDEZ, L.: *Isabel la Católica*. Edit. ABC, S.L. (Edic. Folio. 2004).
- SEVILLA LOZANO, J.: «Aspectos médicos de la Reina Isabel la Católica» (del libro *Historia de la Medicina y Humanismo Médico*. Edit. Centro Cultural de la Villa de Madrid. Marzo 2004).
- TOWLER, J. Y BRAMALL, J.: *Comadronas en la Historia y en la Sociedad*. Editorial Masson. Barcelona, 1997.
- USANDIZAGA SORALUCE, M.: *Historia de la Obstetricia y Ginecología española*. Edit. Casa Salud Valdecilla. Santander, 1944.

INTERVENCIONES

Prof. Sánchez Granjel

Felicito al doctor Cruz Hermida por su bien elaborada exposición sobre la biografía obstétrica de la Reina Isabel la Católica, en

la que ha dado prueba de una bien llevada pesquisa histórica y presentada con brillantez. Me hubiera agradado oír la participación que en la problemática médica de la reina debieron tener los miembros del Protomedicato, institución creada por la propia doña Isabel y concretamente la de los miembros del Claustro médico salmantino Gabriel y Fernando Álvarez Chanca, este último tan vinculado a la Corte que llegó a ser conocido como «médico de la Reina».

Prof. Rey Calero

Siempre es agradable escuchar al Prof. Cruz y Hermida, por la belleza de su exposición, la elegancia de su disertación y la precisa dicción. Nos obsequia con un tema de una pertinente actualidad, y que permite a la Academia recordar la efeméride del V Centenario de la muerte de Isabel la Católica, que se cumple dentro de unos días.

La Reina Isabel fue atípica en un mundo de hombres, de una gran entereza para solventar los problemas, de una gran discreción, su religiosidad y su capacidad de provocar celos. Se casa en 1464 con el príncipe de Aragón; éste ya había tenido dos hijos con una señora catalana. Es proclamada Reina en 1474. En el *annus mirabilis* de 1492 se consigue la unidad de España, la unidad de la lengua, que acertara a establecer con la *Gramática* Antonio de Nebrija, que fue la base del entendimiento de los nuevos pueblos del Nuevo mundo descubierto, al que se lleva nuestra cultura, como el cultivo de la mente y el carácter. La bula alejandrina de 1493 y el Tratado de Tordesillas (1494) establecen la capacidad de acción. Propulsó el Derecho de gentes y el codicilo para las Islas y Tierra firme. Consiguen la domesticación del clero y la nobleza, desmochando torreones y castillos de los que no fueron fieles o siguieron a la Beltraneja.

Se entronizan en Castilla los Trastámara en 1368 con Enrique II, hijo bastardo de Alfonso XI y Leonor de Guzmán, del que desciende su padre Juan II, casado en segundas nupcias con Isabel de Portugal madre de Isabel, a quien se proclama heredera de su hermano Enrique IV en Guisando en 1468.

Fernando II de Aragón es también Trastámara; estaban, pues, emparentados y necesitaban una dispensa papal, que al principio soslayaron. Cuando muere Martín el Humano sin descendencia, se

elige en el Compromiso de Caspe, en 1412, a Fernando de Antequera, por su relevancia en la toma de esta ciudad. El padre del príncipe Fernando, a quien habría de suceder Juan II de Aragón, no se entiende con el Príncipe de Viana, Carlos. Así pues se llegan a unir los reinos de Castilla y Aragón en una unidad nacional. Nación viene de nacer y es un término que ya se usa en Castilla en el siglo XIV para indicar «el conjunto de personas del mismo origen» y análogo destino.

La política de alianzas matrimoniales de los Reyes Católicos une a la hija mayor, Isabel, al Reino de Portugal. El príncipe Juan se desposa con Margarita de Austria y Juana con Felipe el Hermoso, hijos del Emperador Maximiliano I, con el objeto de aislar al incómodo vecino francés, quizás no por ahora. En los Alcázares de Sevilla se observa el jardín del Príncipe Juan, junto al Palacio que fuera de Pedro I, depuesto por el Enrique II. El príncipe Juan murió joven, al parecer por «excesos sexuales».

El Prof. Cruz hacía alusiones a una posible sífilis de Enrique VIII de Inglaterra casado con tantas, y con la Infanta de Castilla, Catalina. La sífilis entra en Europa con la vuelta del II viaje de Colón. Es curioso que el barrio donde habita la Infanta de Castilla se llama por transcripción sonora Elephant and Castle, barrio donde reside el Ministerio de Sanidad, y el *OLD VIC*, el viejo teatro londinense donde se cultiva la más clásica escuela shakespearina.

Nos describe con gran amenidad los viajes de la Reina por Córdoba, Sevilla, y glosa la manzanilla de Sanlúcar de Barrameda, a la que llega por el río. Podríamos recordar con el poeta: «la vida es como una viña que atesora la luz y la reparte transformada en racimos».

No le faltaron las críticas surgidas de los erasmistas o de los judíos conversos o expulsados. Como indica Ferrera, «No faltaron perros que ladren a la luna, ni limas que hayan mordido el oro de sus virtudes».

Esperemos que esta ardua tarea lograda por los Reyes Católicos de la unidad de España, no se vea deshilachada por los que *unos*, con confusión interesada, inventan historias, y *otros*, por debilidad, aceptan interesados cambios semánticos previos a los políticos. «*Nos alerta —según Isaac Berlin— la mirada despierta de la Historia*» y perdue la unidad en la diversidad de los pueblos de España, lo que nos ha servido de reflexión tras su bella exposición y pertinente memoria sobre la Reina Católica.

Prof. Alonso-Fernández

A despecho de mi ausencia de España en estos momentos, no puedo renunciar a expresar mi cordial felicitación al amigo y compañero, profesor Julio Cruz Hermida, acompañada de unos comentarios comprensivos sobre la personalidad de la reina Isabel la Católica, condensados en tres puntos .

Primer punto: El extremado infortunio de ser hija y madre de sendas reinas afectadas por un grave trastorno mental. Figura el sorprendente paralelismo entre ambas reinas en mi monografía *Historia personal de las Austrias españolas*: las dos jóvenes y viudas, y recluidas durante largo tiempo en un castillo. La madre, Isabel, en Arévalo; la hija, Juana, en Tordesillas.

Segundo punto: La tremenda desventura que supuso para Isabel la Católica la expiración de sus dos hijos mayores: la princesa Isabel, la primogénita, en 1498, y el príncipe Juan, el segundo, en 1497. A esta serie de muertes prematuras se unió la del nieto, hijo de Juan, en 1500, lo que determinó la proclamación de su tercera hija, dobla Juana, como heredera del trono y princesa de Asturias.

Tercer punto: La acumulación de tamañas calamidades familiares no fueron un trauma suficiente para socavar la firme personalidad de la Reina Católica. Isabel reaccionó a estas graves circunstancias con una admirable entereza. Ante la sospecha de que Juana no tuviese en su momento capacidad para hacerse cargo de la corona, sospecha alimentada por las rarezas del comportamiento de la princesa desde su infancia, la reina Isabel dejó prescrito en su testamento la vía sucesoria adecuada, lo que sin duda contribuyó a remediar esta situación política límite, aunque no evitó con ello el enfrentamiento por el poder entre su esposo viudo y su yerno.

Conclusión: Desde la perspectiva biográfica la reina Isabel se vio abocada a una larga trayectoria cubierta por infortunios familiares y sucesorios de excepcional gravedad. Su ejemplaridad consiste en haber afrontado tamañas circunstancias adversas sin abandonar una postura regia compartida por la serenidad, la entereza, la prudencia y la perspicacia.

CONTESTACIÓN DEL PROF. CRUZ Y HERMIDA

Al Prof. Sánchez Granjel

Agradezco al Prof. Sánchez Granjel sus amables palabras que, desde su autoridad histórica, cobran para mí una especial importancia.

Contesto a su pregunta: de los médicos de la Reina Isabel, me he referido en mi intervención a los que tuvieron mayor implicación tocológica con la Soberana. Del resto del protomedicato he obviado mis citas para no dilatar mi tiempo asignado. En una reciente comunicación a la Real Academia de Ciencias Históricas de Toledo, expongo un amplio nomenclátor de Médicos de la Corte, con especial énfasis de los que trataron las últimas enfermedades de Isabel la Católica; entre ellos al doctor Hernán Álvarez de la Reina, que ejerció algunos años como «Físico Principal» de los Reyes, con un pactado sueldo de 90.000 maravedíes anuales, en virtud de Célula Real Expedida el 15 de noviembre de 1497.

No tengo noticia del dato que me apunta sobre los Médicos Gabriel y Fernando Álvarez Chanca, de los que trataré en el futuro inquirir la debida información. Gracias por su estímulo a proseguir una labor tan grata como es la pesquisa histórica, en la que usted es un singular abanderado.

Al Prof. Rey Calero

Escuchar su erudita aportación al tema que he desarrollado es para el conferenciante un auténtico lujo, que estimo enriquece el texto. Sus excelentes apuntes de la vida sociopolítica de nuestra Reina comportan una valiosa sinopsis histórica, en línea de la mejor pedagogía.

Conforma constatar que un científico nato como es el Prof. Juan del Rey Calero, aúna, a esa ciencia médica que posee, el adorno de una amplia cultura histórica, que le define como personaje humanístico de relevante categoría.

Querido amigo, permítame decirle que sus enseñanzas son siempre bien recibidas y mejor aceptadas, por todos los que tratamos de imitar su brillante camino de saberes múltiples.

Al Prof. Alonso Fernández

Debo agradecer muy de veras a mi querido y admirado amigo el Prof. Alonso Fernández, la deferencia que ha tenido de que, al estar ausente de España el día de mi conferencia, haya compensado su falta de presencia física, enviando a la Academia unas líneas referenciales a mi trabajo, centradas en tres importantes puntos. El primero, la infausta coincidencia de la Reina Isabel de ser hija y madre de enfermas con severas taras mentales, tan bien estudiadas por él en brillantes publicaciones. El segundo, el enorme dolor que supuso las muertes de sus hijos Isabel y Juan, verdaderas tragedias familiares que sólo el aplomo espiritual y la profundidad religiosa supo mitigar. El tercer punto concierne a su acertada visión y postura política, marcando la vía sucesoria ante el psicopático comportamiento de su hija Juana.

Todos sabemos que el dominio que Alonso Fernández tiene de esa parcela, tan bien cultivada por él, que es la Psicohistoria. Es otro de los Académicos que expanden categoría, cultura humanística y profundidad de pensamiento. Todo un lujo para quienes nos sentimos amigos y admiradores suyos.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2004

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

**PROBLEMAS ASISTENCIALES QUE PLANTEAN
LOS GRANDES PREMATUROS**

***MANAGEMENT'S PROBLEMS IN THE EXTREMELY
LOW BIRTH WEIGHT ASSISTANCE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

**IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

***MOLECULAR IMAGING FOR EARLY DIAGNOSIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

PROBLEMAS ASISTENCIALES QUE PLANTEAN LOS GRANDES PREMATUROS

MANAGEMENT'S PROBLEMS IN THE EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT ASSISTANCE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Resumen

Debido a los avances de la Perinatología la esperanza de vida de los grandes prematuros se ha incrementado considerablemente en estos últimos años. Pero por nuevos factores que inciden en su prevalencia, ésta ha aumentado, y sobre todo en los que nacen pesando menos de 1.000 g. En este trabajo presentamos los resultados obtenidos en el Servicio de Obstetricia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La prevalencia ha oscilado entre el 6 y el 19 por mil de los partos asistidos, que suman 34.364 entre 1995 y 2003, siendo la media del 11,88 por mil. Los factores que más inciden en estas oscilaciones son el embarazo tras fecundación asistida, la población de mujeres inmigrantes, la rotura prematura de membranas, el embarazo no controlado y el embarazo patológico. La supervivencia fetal por debajo de semana 25 es todavía baja, en torno al 15%, y posteriormente, cuando el feto ha alcanzado los 750 g., asciende bruscamente por encima del 70%, acercándose al 90% en la semana 28. Se describe el protocolo de nuestra asistencia dispensada para obtener estos resultados.

Abstract

Due to the advances of the perinatology, the hope of premature life of the big premature has been increased considerably in these last years. But for new factors that impact in their prevalence, this has increased, and mainly those that are born weighing less than 1.000 gr. In this work we present the results obtained in the service of obstetrics of the University General Hospital Gregorio Marañón. The prevalence has oscilated between 6 and 19/1000 of the attended childbirths that add 34.364 between 1995 and 2003, being

the stocking the 11,88/1000. The factors that more impact in these oscilations are the pregnancy after attended fecundation, the population of immigrant women, the premature break of membranes, the not controlled pregnancy and the pathological pregnancy. The fetal survival below the week 25 are still low, around 15%, and later on, when the fetus has reached the 750 gr., it ascends abruptly above 70%, coming closer to 90% in the week 28. The protocol of our attendance is described excused to obtain these results.

INTRODUCCION

Los avances de la Medicina Perinatal, que engloba fundamentalmente a Obstetras y Neonatólogos, han conseguido la supervivencia de fetos muy prematuros que hasta hace muy poco tiempo se consideraban prácticamente inviábiles. Recordamos que la mortalidad perinatal estándar, también llamada Internacional, elimina los fetos que mueren pesando menos de 1.000 grs. cuando en la actualidad logran sobrevivir más del 50% de ellos. Por ese motivo, ya se tiende a incluir a los fetos que pesan más de 500 grs. en las tasas de la llamada Mortalidad Perinatal Nacional u Hospitalaria. Es evidente que desde este peso hasta los 1.000 grs., su pronóstico oscilará, y estará muy relacionado con el desarrollo corporal conseguido.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) define como fetos de «bajo peso al nacimiento», a todo aquel que pesa menos de 2.500 grs., insinuando con ese nombre que posiblemente necesitaran de cuidados especiales para sobrevivir. En la tabla 1 mostramos la terminología usada para esos niños según el peso alcanzado y, como comenzamos diciendo, nos vamos a referir tan sólo a los dos grupos que pesan menos de 1.000 grs., es decir, a los «nacidos de extremadamente bajo peso» y a los «nacidos de increíble bajo peso» (1).

Por supuesto que el pronóstico fetal no solamente dependerá de su peso, sino también de los medios técnicos y científicos que disponga la unidad de Medicina Perinatal para dispensar los cuidados necesarios para sobrevivir. Por dicho motivo, y éste es el primer problema que se plantea, cada hospital deberá disponer de unas cifras actualizadas: a) del mínimo peso con el que se consigue viabilidad fetal, b) de la mortalidad que se observa tras el nacimiento según el peso y las semanas de gestación, y c) de la incidencia de morbilidad grave que persiste en los niños que sobreviven con esas características (2). Solamente así podremos informar adecua-

DEFINICIONES DE LA F.I.G.O.

Nacidos de bajo peso (low birth weight) =
< 2.500 grs. (aproximadamente antes de la semana 37)

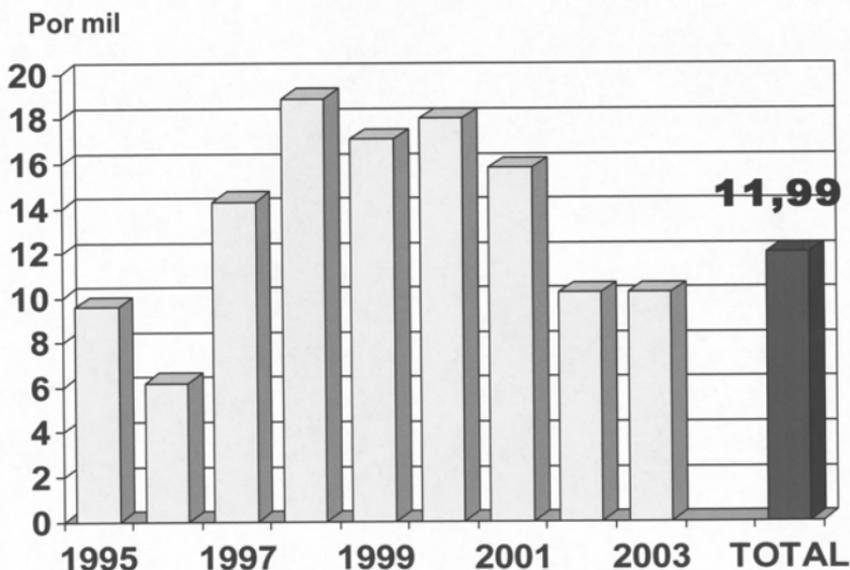
Nacidos de muy bajo peso (very low birth weight) =
< 1.500 grs. (aproximadamente antes de la semana 34)

Nacidos de peso extremadamente bajo o de muy muy bajo peso
(extremely or very very low birth weight)=
< 1.000 grs. (aproximadamente antes de la semana 28)

Nacidos de increíble bajo peso (incredible low birth weight) =
< 750 grs. (aproximadamente antes de la semana 24)

PREVALENCIA DE FETOS DE < 1.000 grs EN EL H.G.U. GREGORIO MARAÑÓN

En 34.364 partos , 412 nacen antes de la semana
 28 vivos o muertos



damente a los padres para que tomen una decisión sobre el tipo de parto que proponemos, aceptando en su caso, una operación cesárea.

Es, además, necesario disponer de un Comité de Bioética específico para Medicina Perinatal, el cual también nos asesorará a nosotros de los muchos problemas que surgen en estos embarazos, especialmente cuando se asocian a malformaciones fetales compatibles con la vida, cosa frecuente entre estos niños.

PREVALENCIA DE LOS GRANDES PREMATUROS

La importancia que adquieren en cada hospital depende de muchos factores. En primer lugar si aquél es un centro de referencia que recoge las grandes distocias o no lo es. Después dependerá del nivel socio-económico de la población asistida, dada la mayor frecuencia entre clases menesterosas. Relacionado con este factor se encuentra la proporción de gestantes que asiste a la consulta prenatal, y también el de inmigrantes que alberga, pues entre estas suelen darse los dos factores antedichos. Por último, tiene importancia el que dentro del distrito a que pertenece el hospital, existan centros donde se practique la Fecundación Asistida, que es responsable de muchos embarazos múltiples, causa a su vez de parto pretérmino (3). En la Tabla 3 mostramos la incidencia de los factores que se han asociado al nacimiento de estos fetos. Entre ellos, la rotura prematura de membranas es frecuentemente producida por infección de las membranas ovulares, la llamada corioamnioitis, frecuente a su vez entre las clases con niveles económicos bajos. Así pues, estos factores se encuentran generalmente asociados.

ASISTENCIA OBSTÉTRICA

Después de exponer los problemas sociales y humanos que plantea esta faceta de la obstetricia, entremos en los propios de nuestra atención médica. En primer lugar, sorprende que en el 14,3% de las mujeres que acuden al hospital, por una amenaza de parto prematuro con menos de 28 semanas de gestación, se descubre en la exploración que el feto está muerto. Así pues, la llamada «muerte fetal» o intrauterina, es elevadísima, 20 veces mayor que el control

Factores asociados a fetos de <1000 grs. al nacer

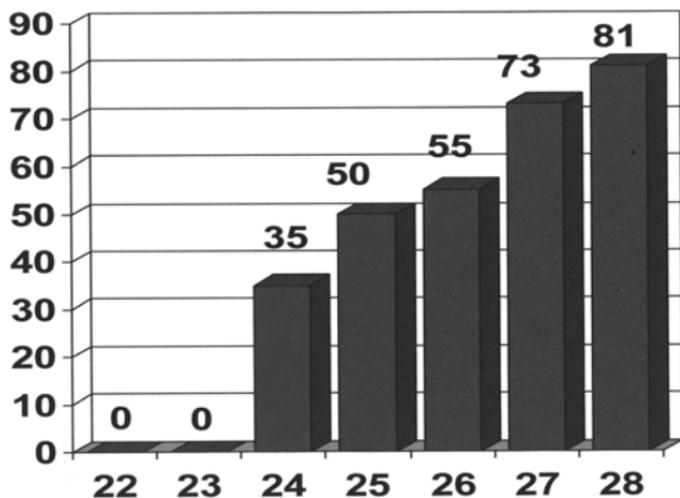
El 26% de las madres de los fetos de < 1000 grs	Fecundación Asistida
El 23,6% “ “ “ “	Inmigrantes
El 34,6% “ “ “ “	Rotura Prematura de Membranas
El 48,7%	Embarazo no controlado
El 56,2%	Embarazo Patológico

(0,7%). En estos casos se ha procedido a la inducción del parto o la evolución espontánea si éste ya se había iniciado.

Cuando el feto estaba vivo el proceder ha sido el siguiente: 1) intentar paralizar las contracciones uterinas con tocolíticos (4-5), para prolongar todo lo posible el embarazo. La maduración fetal es rápida en estas fechas, por lo que ganar unos días resulta vital. Además conseguiremos que el punto siguiente sea eficaz. 2) Intento de acelerar la maduración pulmonar con administración de corticoides a la madre. Se precisan 48 horas para que esta medida surta efecto, además de unos pulmones correspondientes a los de un feto de 23-24 semanas (6). 3) Elección de la vía de parto. Hemos aplicado el siguiente protocolo: a) Vía vaginal si el parto ya estaba iniciado (más de 2 cm. de dilatación y buena dinámica). b) Cesárea si se reiniciaban las contracciones tras 48 horas de haber controlado la amenaza de parto pretérmino, o la bolsa esta rota. Y c) Inducción cuando los padres, tras ser debidamente informados del pronóstico fetal, no aceptaron la cesárea.

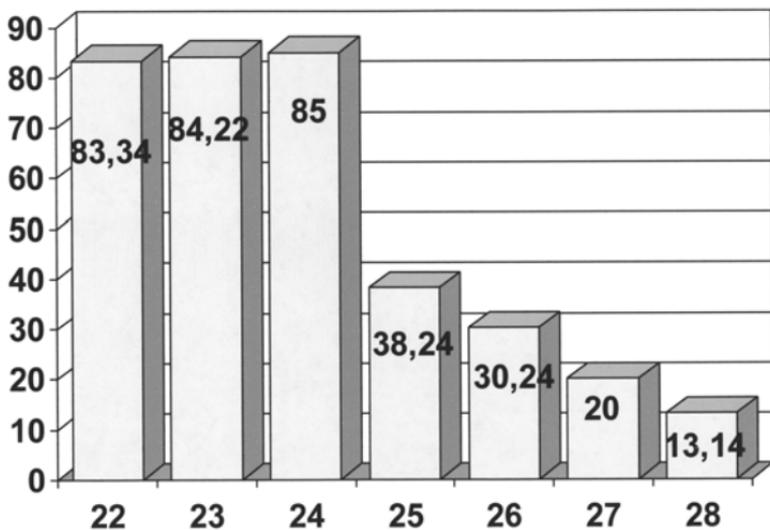
Se administraron tocolíticos al 60% de gestantes, y no se hizo en las venían en franco trabajo de parto o con feto muerto. El más usado ha sido la Ritodrina (60%), como era la norma internacional (7), porque aún no se disponía de la antioxitocina llamada Atosiban (20,3%), que en la actualidad es de elección prioritaria. Tiene el defecto de que su administración precisa de 48 horas, y tener un precio elevado. La Nifedipina se indicó en el 14,1% de pacientes, cuando el parto estaba iniciándose, ya que es de acción rápida. Por

Incidencia de Cesáreas según la edad gestacional



Mortalidad Neonatal

Por cien

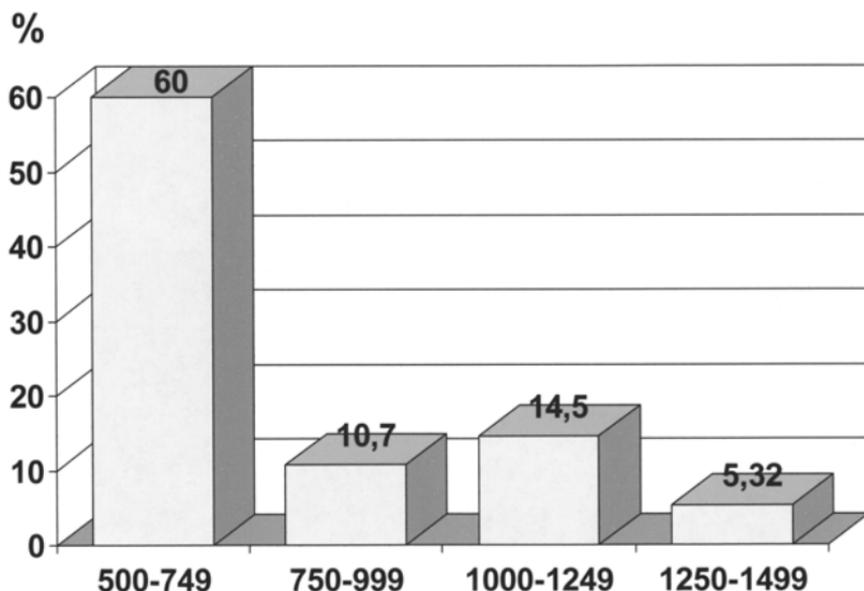


último, el 5% recibió otra medicación, entre ellas el sulfato de magnesio en las preeclampsias graves.

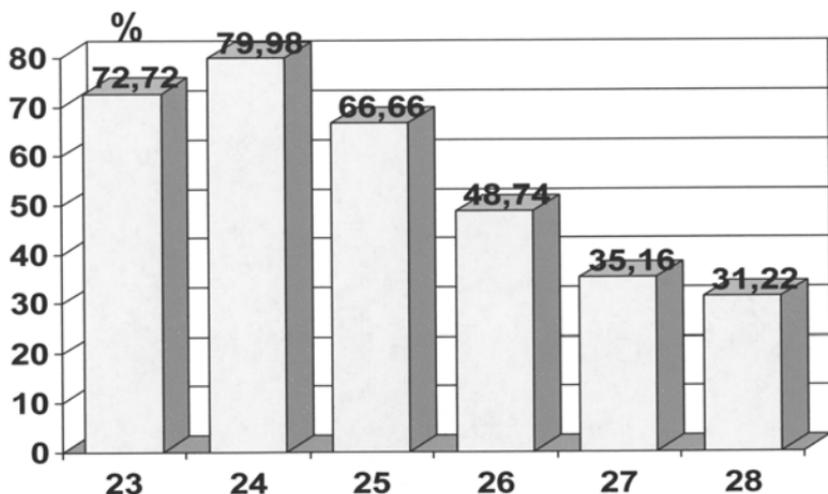
El porcentaje de pacientes que recibieron corticoides es similar a lo visto anteriormente. El 40% que no los recibió es por estar ya de parto o por alguna de las circunstancias que ya hemos dicho.

La forma más frecuente de terminar la gestación ha sido el parto espontáneo (54,3%), seguida de la cesárea (28,6%) y después por la inducción (17,1%). Como puede verse en la tabla 4, ninguna paciente aceptó la intervención hasta la semana 24, entonces solamente lo hicieron la tercera parte de ellas. En las semanas 25 y 26 más de la mitad prefirieron la cesárea, y posteriormente más de los dos tercios. El grado de aceptación por parte de los padres está, desde luego, en relación con la información que se dio acerca de las probabilidades que tenía su hijo de sobrevivir. En la tabla 5 vemos cuáles son esas perspectivas, llamando la atención que en la semana 24 no son mejores que en la 22 y, sin embargo, como hemos dicho, un tercio de mujeres la aceptó. Verdaderamente, el mejor indicador de la supervivencia es el peso fetal, pero, desgraciadamente

Mortalidad Neonatal reciente 2000-2003



Morbilidad grave



Displasia Broncopulmonar
Hemorragia Intraventricular grado III-IV de Page
Retinopatía del prematuro grado III
Sepsis Precoz
Hipoplasia pulmonar grave
Enterocolitis Necrozante

y pese a los progresos de la ecografía, no se puede predecir con seguridad. En la tabla 6 se ve con claridad que los 750 grs. son todavía una barrera difícil de pasar. La mortalidad entre los de menor peso es del 60%, mientras que después se reduce al 10%, lo mismo que entre los niños que pesan más de 1.000 grs.

Es importante saber que, siguiendo nuestro protocolo, la mortalidad neonatal ha sido igual entre los niños nacidos por cesárea o por parto espontáneo. Se plantearía la posibilidad de evitar siempre la cesárea, pero hay que tener en cuenta que se han parteado aquellas pacientes que han llegado al hospital en parto avanzado y con feto vivo, habiendo superado éste la ardua prueba de esfuerzo, que no superaron los que ya había muerto antes de ingresar. Por este motivo creemos que, cuando aún no empezado el parto, debe evitarse el riesgo que supone dicha prueba.

La morbilidad grave que padecen estos niños se expone en la tabla 7. Se acerca al 80% en las semanas 23 y 24, descendiendo progresivamente hasta la 28, que se reduce a un 30%. Si integra-

mos en dos grupos la morbilidad observada entre las semanas 22 y 26 frente a la obtenida en la 27 y 28, encontramos que en el primero aparece en el 67,01 % frente al 33,01 % del segundo grupo. Si la semana 25 marca una frontera con la disminución mortalidad, la 27 lo hace con la morbilidad.

Es muy importante conocer las secuelas neurológicas que persisten en estos niños. Transcurrido el primer año de vida, se han detectado signos de daño cerebral (brain palsy) en el 31,9% de ellos, no existiendo en el 38,8%. El 29,3 restante no volvió a la consulta, pudiéndose interpretar de dos maneras diferentes: que gozaban de perfecta salud, o que por el contrario habían derivado hacia otro centro. El grado de afectación en ese 31,9%, fue leve en el 70%, moderado en el 23,3% y grave en el 6,7%.

Estos niños recibieron tratamiento en forma de Kinesoterapia (el 25%), de Terapia Ocupacional (el 21,9%) y de ambas (el 53%). La respuesta fue decepcionante tanto en los casos moderados como en los graves. Solamente el 48% de los leves mostraron una repuesta claramente favorable, por lo que continúa siendo un grave problema la afectación neurológica que con frecuencia padecen estos grandes prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCHS-Health E. Stats- Supplemental: 14;152, 8 (2.000)
2. AMON, E.: «Limits of fetal viability». *Obstet.Gynecol.Clin North Am.*; 1988; 15: 321-38.
3. BERKIWITZ, G.S.: «Papiernik Epidemiologu of preterm birth», *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 414-43.
4. MONGA, M; CREASY, R.K.: «Pharmacologic management of preterm labor». *Semin Perinatol.*, 1995, 19: 84-96.
5. CREASY, R.K.: «Preterm birth prevention. Where are we?». *Am. J. Obstet. gynecol.*, 1993;168: 1223-30.
6. COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY. «Effects of antenatal dexamethasone administration on prevention of respiratory distress syndrome». *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 276-87.
7. CANDIAN PRETERM LABOUR INVESTIGATION GROUP: «Treatment of preterm labor with the betaadrenergic agonist Ritodrine». *N.Engl j. Med.* 1992; 327: 308-12.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Clavero por traer a la Academia un tema de tanta importancia en la Medicina Perinatal actual.

Como ya se ha dicho, la prematuridad de los fetos nacidos de partos pretérmino es la primera causa de morbimortalidad neonatal, y ello a pesar de los avances en medicina materno fetal.

Es importante la elección de la vía del parto, algo que ha de consensuarse por el obstetra, el neonatólogo y el anestesista con los padres, para lo que es muy interesante de disponer de una unidad de bioética como nos ha dicho que dispone el Prof. Clavero.

El desconocimiento de la fisiopatología de los partos pretérmino hace que haya muchas discrepancias en nuestra forma de actuar en cada caso concreto. Nosotros aceptamos el parto en presentación cefálica por vía vaginal de forma general. No así desde los trabajos de Hannah en las presentaciones de nalgas en las que hacemos más cesáreas.

En una tesis doctoral del Dr. Eloy Asenjo dirigida por nosotros sobre los factores pronóstico en los fetos de bajo peso y de extremado e increíble bajo peso llegamos a las conclusiones que llega el Prof. Clavero, es decir, que influye negativamente la edad gestacional baja y el bajo peso al nacer. Además en nuestra serie son de mal pronóstico los fetos varones, aquellos a los que se le ha hecho una reanimación tipo III, los que han tenido Apgar inferior a 7 a los 5 minutos y los de raza negra.

Pienso que efectivamente hay un desacuerdo en cuanto a la conducta a seguir ante los partos pretérmino en período inevitable, pero lo que hay acuerdo es en que la prolongación de la gestación con betamiméticos, atosiban, etc. en las amenazas de parto pretérmino es el mejor objetivo y el único factor modificable, lo que permite la aplicación de glucocorticoides que facilitan la maduración pulmonar y general del feto.

Nada más; vuelvo a felicitar al Prof. Clavero por su excelente conferencia. Muchas gracias.

Prof. Moreno González

Querido Profesor Clavero: Gracias por su importante conferencia en la que ha demostrado una vez más su gran conocimiento y

experiencia en el área de la tocología y de la perinatología, y la extensa experiencia de su departamento, en especial en el alumbramiento y cuidados de los neonatos con peso inferior a 1.000 y 1.500 gramos.

Como bien ha expuesto, existen sin duda unas consideraciones éticas que no podemos considerar en su conjunto, y otras técnicas, que sólo pueden ser superadas en grandes departamentos de ginecología como el que Vd. dirige, con la experiencia e instrumentación necesaria para obtener este importante éxito como es recuperar con gran frecuencia estos recién nacidos para la vida.

En relación con los problemas éticos que esta recuperación conlleva y que ha expuesto con gran claridad, le entiendo ya que hemos realizados tres trasplantes de hígado en neonatos a los 21, 23 y 40 días del nacimiento con pesos entre los 2.100 y 2.300 gramos. Dos de ellos fueron trasplantados con hígado total y otro con los segmentos II y III procedentes de hígado de cadáver. Se sumaban en estas tres intervenciones a los problemas de la viabilidad inmediata al nacimiento, los que conllevaban la donación, extracción e implante en el receptor. De la misma forma los gastos producidos por sus al menos dos meses de hospitalización se sumaban a los que conlleva el trasplante hepático en estas situaciones.

Por todo ello me gustaría conocer sus reflexiones al respecto. ¿Podemos decidir o cuestionar la viabilidad de estos niños, tanto en los cuidados posparto, como en la indicación de una terapéutica de tanta complejidad como el trasplante hepático?, o ¿debemos aceptar y favorecer, como yo pienso, el nacimiento y cuidados posteriores, realizando los procedimientos terapéuticos necesarios para mantener estos niños con vida, independientemente de su coste?

De nuevo mi agradecimiento por esta excelente conferencia que ha colmado sin duda mis expectativas.

Prof. Rey Calero

Hemos tenido la gran satisfacción de escuchar la excelente comunicación del Prof. Clavero, en un problema considerado «emergente» por su trascendencia médica, obstétrica, sociogénica y económica. Quisiera incidir en algún aspecto epidemiológico. El porcentaje de Niños de Bajo peso al Nacer NBPN, se han considerado como un claro exponente del desarrollo sanitario. Se estiman unos 22 M

de niños que nacen con bajo peso. En la Unión Europea viene a ser del 5% como en España, en el R.U. 6 %, en Francia, EE.UU. el 7%, en Latinoamérica alrededor del 11 %, en Africa el 15 %, en Sudán el 31 % y algunos de Asia el 20 %, en estos países por escasa alimentación y cuidados de las madres. Los indicadores sanitarios se consideran los de *Exposición*, entre los cuales están los socio-demográficos, los de *Protección* y los de *Resultados*.

Cuando se estudian los Factores de Riesgo FR, que pueden coincidir con los NBPN globalmente en algunos casos, con los que específicamente ha tratado de very *Low* de 1.500 g por debajo de la 34 semana. Para ello se podría estudiar si el FR presente en la Incidencia de los expuestos en relación con la Incidencia de los No expuestos, esta relación se expresa como la Odds Ratio, OR. Si esta es 1 quiere decir que no influye el FR, si es superior a 1 indica que dicho factor es de Riesgo, y si es menos de 1 es de Protección. Lo que se puede hacer mediante la Regresión logística, con la técnica del *Forward stepwise* (paso hacia adelante). A finales de los 80 dirigimos la Tesis doctoral del Dr. Conde Herrera en este sentido con niños NBPN atendidos en el Hospital La Paz, eran entonces del 4 %. Recientemente Dominguez Rojas y col. han analizado estos FR.

Se destacan en estos estudios cómo los antecedentes de haber tenido NBPN pueden suponer unas OR altas de 4, y también los embarazos múltiples de la fecundación asistida. En cambio, el control durante el embarazo de 6 visitas viene a ser un factor de protección. Siendo importantes los factores sociodemográficos, como nos ha indicado, pues la inmigración con otras culturas son un importante factor determinante en la incidencia actual. A veces se implican una coincidente causalidad en su determinismo, así las madres solteras tenían hacia unos 15 años un OR de 2, 7, recientemente 1,7, posiblemente por un retraso en los cuidados prenatales inadecuados o tardíos. Los intervalos intergenésicos menores de 1 año, también jugaban un importante papel, el peso de la madre < 50 Kg, y la ganancia ponderal disminuida, lo que se puede evaluar por el peso semanal durante el embarazo. Riesgos médicos podían ser aparte de cardiovasculares, renales, tiroideos, infecciones con fiebre de más de 38°, etc.

El consumo de tabaco, alcohol y drogas ha sido otros aspectos a valorar. Incluso en el Fumar la dosis dosis-respuesta, que oscila en menos de 150 a 320 g si la madre consume 10 o mas cigarrillos diarios.

Así pues los FR en los NBPN y dentro de ellos los de muy bajo peso pueden tener, en diferente medida, aspectos epidemiológicos coincidentes. Su exposición tan clara e importante en su gran trascendencia como señalaba, nos ha enseñado la importancia de este tema «emergente». Enhorabuena y muchas gracias.

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar, quiero felicitar al Prof. Clavero por su magnífica disertación, expuesta con sencillez, claridad y sugerente.

Desde el punto de vista de neonatología comparada, tengo que señalar que la alcalinización del recién nacido, que en veterinaria recomendamos por sistema en partos distóxicos (vaginales), operación cesárea mediante inyección intraperitoneal de una solución tamponizada y alcalina, proporciona excelentes resultados, acelerando la recuperación de los ritmos cardio-respiratorios, reduciendo el tiempo de actividad ambulatoria, primera mamada, etc.

En relación con la **mayor labilidad** de fetos machos, tenemos que señalar que si bien en el pasado pensábamos que la naturaleza en circunstancias difíciles (años de climatología alterada, deficiencias alimenticias, estrés, etc.) generaba mayor número de nacimientos a feto hembra, hoy tenemos comprobado que los embriones XY resultan muy vulnerables al efecto de la congelación por frío, tiempo de conservación, etc.

El transplante de embriones nos ha demostrado que el riesgo (importación de embriones) sexados machos tienen mayor precio, recargo en los seguros, etc., lo cual demuestra que es precisamente el XY quienes determinan la referida labilidad.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Profesor Clavero por lo mucho que hemos aprendido con su interesante y oportuna conferencia. Una de las responsabilidades que ha experimentado un mayor incremento en el terreno de la obstetricia es la de contribuir al descenso de la mortalidad y morbilidad perinatal, lo que se consigue, sin duda, con los estudios y actuaciones que acaban de exponerse.

Ahora bien, los propios obstetras son objeto de exigencia de respon-

sabilidad, encontrándose en la cúpula de estas exigencias en comparación con los demás especialistas médicos y de una manera concreta en no pocos casos de diagnóstico de parálisis cerebral infantil, que, como hemos visto se dan de forma acusada en estos casos de nacidos con menos de 1.500 gramos e incluso menos de 1.000 y de 750.

Desde mi punto de vista, como especialistas en Medicina Legal, me interesa que el Profesor Clavero conteste a la siguiente pregunta:

¿En los hallazgos obtenidos a través de los estudios realizados sobre el tema que trae aquí, ha encontrado correlación entre el incremento de casos de parálisis cerebral infantil y el descenso del peso en el momento del nacimiento?

Prof. Vidart Aragón

Permítame felicitarle Prof. Clavero, por su magnífica conferencia y por la actual oportunidad del tema. No deseo hacerle ninguna pregunta, dada la claridad de su exposición. Sólo comentar, al hilo de los embarazos y partos de alto riesgo, cómo los obstetras también estamos sometidos al alto riesgo obstétrico, dado que cada vez son más numerosas las denuncias contra nosotros, a pesar de que en la gran mayoría de las ocasiones los problemas y consecuencias indeseables de la asistencia obstétrica no son debidos a una mala praxis médica.

**IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**
***MOLECULAR IMAGING FOR EARLY DIAGNOSIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

El envejecimiento progresivo de la población y la dificultad en el diagnóstico y tratamiento la enfermedad de Alzheimer (EA) augura un aumento exponencial de la prevalencia de ésta. Una forma de actuación ante este problema socio-sanitario es el desarrollo de técnicas diagnósticas que permitan detectar la enfermedad en fases pre-clínicas e instaurar un tratamiento precoz que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. La imagen molecular, y en particular la generada por la tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (PET-FDG), ha demostrado ser altamente sensible a los cambios de la actividad metabólica cerebral en las fases tempranas de la EA, y permite distinguirla de otras demencias y de los cambios fisiológicos que acompañan al envejecimiento normal.

Abstract

The progressive aging of the population and the difficulty of diagnosing and treating Alzheimer's disease (AD) portends an exponential increase in the prevalence of this illness. One way to approach this social and health problem is to develop diagnostic techniques that allow us to detect the disease in its pre-clinical stages and apply early treatment that can slow down AD advance. Molecular imaging, in particular that generated by positron emission tomography with 2-fluoro-2 deoxi-D-glucose (PET-FDG) has shown high sensitivity in detecting changes in cerebral metabolic activity in the early stages of AD, and allow other dementias and physiological changes that accompany normal aging to be distinguished from AD.

BREVE INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria caracterizada por un deterioro global y progresivo de múltiples funciones cognitivas entre las que se incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y otras. Asociado a este déficit cognitivo aparece un deterioro en el control emocional, del comportamiento social y de la motivación de los pacientes.

La instauración de la EA es de naturaleza insidiosa, con una sintomatología que puede ser incierta y con una evolución de la enfermedad lenta y progresiva. La progresión del deterioro cognitivo es inexorable: al principio se afecta con más frecuencia las funciones cognitivas como la memoria, la nominación y la orientación visuoespacial, pero en el transcurso de la enfermedad todos los aspectos de la vida diaria e incluso los más básicos, como la higiene y el vestido, se ven afectados. La progresión de la EA conduce a la pérdida de la independencia del paciente y a la necesidad de una atención personalizada que implica costes muy elevados, tanto de manera directa, como son los gastos de hospitalización, consultas médicas, residencias, etc., como indirectos que afectan no sólo al paciente y a su entorno, sino a toda la sociedad. Actualmente se considera que la demencia es la tercera enfermedad que más gasto económico genera detrás de las enfermedades vasculares y el cáncer. En España, el coste socio-sanitario de la enfermedad es de unos 25.000 € por paciente al año, y en otros países como Francia o Alemania el coste llega a los 54.000 €, y este gasto crece de manera exponencial a medida que la enfermedad progresa.

Entre las diferentes enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, la EA es la más frecuente, aproximadamente el 60-70% de todas las demencias. La magnitud de sus cifras es escalofriante, 2,5 millones de europeos y alrededor de 25 millones de personas en el mundo padecen la enfermedad. Aunque la demencia no es una consecuencia natural del envejecimiento, tanto su incidencia como prevalencia aumenta dramáticamente con la edad. En nuestro país, la prevalencia de la EA oscila entre 2,2 al 7% de la población mayor de 65 años, con un aumento exponencial de la incidencia de la enfermedad con la edad (Lobo y col., 2000).

UNA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

Pero la alarmante magnitud del problema socio-sanitario de la EA está por venir. En el siglo XX se produjo un notable avance social y económico que han contribuido a una mejora de la salud y un aumento de la esperanza de vida en la población del mundo occidental. En España, la esperanza de vida ha pasado a ser de 40 años al inicio de siglo XX, a los 80 años de principios del siglo XXI. Si a esto último añadimos un descenso en los índices de la natalidad, la población española y en general la sociedad occidental ha experimentado una notable transformación hacia un envejecimiento progresivo de la población y, por tanto, un elevado factor de riesgo para padecer la EA.

Otro aspecto principal a tener en consideración cuando hablamos de la EA es la dificultad en el diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad. El diagnóstico de certeza de la EA sigue siendo anatomo-patológico, mediante la identificación a través de autopsia de depósitos de sustancia amiloide y ovillos neurofibrilares en el hipocampo y en la corteza entorrinal que se extienden a la corteza asociativa (Ball *et al.*, 1997). Es por esta razón que el diagnóstico clínico de la EA sea un diagnóstico de posible o probable EA, que se basa en criterios clínicos y en la evaluación neuropsicológica exhaustiva que poseen una fiabilidad aceptable sólo en los estados avanzados de la enfermedad (Knopman *et al.*, 2001). El estudio clínico incluye criterios de evolución de la enfermedad, referida a meses o años, y de afectación de la memoria y de la capacidad de aprendizaje. Referente a los criterios de evolución de la enfermedad parece contradictorio un diagnóstico en las fases iniciales de la EA cuando éste debe constatar que el desarrollo de la enfermedad es lento y progresivo. Algo similar puede argumentarse referente al criterio de la afectación cognitiva, ya que la pérdida de memoria y de capacidad de aprendizaje aparece como resultado de una afectación neuronal previa en los niveles organizativos molecular, celular y de redes neuronales. Todo esto hace que los criterios diagnósticos actuales sean claramente insuficientes para el diagnóstico temprano de la enfermedad y, en particular, para la detección de los casos subclínicos o pre-sintomáticos (Silverman *et al.*, 2002).

Si este escenario no se modifica, es decir, una población envejecida con alto riesgo de contraer la EA, un diagnóstico clínico en las fases avanzadas de la enfermedad, y la no existencia de un tra-

tamiento efectivo, las perspectivas de la enfermedad para mediados de este siglo son alarmantes, lo que alguno ha denominado la epidemia del siglo XXI. Más de 1 millón de nuevos casos cada año y un total de 9 millones de europeos padecerán la enfermedad.

DETECCIÓN DE LAS FASES TEMPRANAS DE LA EA

Parece existir consenso en que la forma de actuar contra la EA es la detección de las fases iniciales de la enfermedad y la instauración precoz de un tratamiento capaz de retrasar el curso progresivo de la EA. Por ello, el procedimiento diagnóstico debe ser sensible a los primeros síntomas de la enfermedad o, mejor aún, a los cambios degenerativos responsables de la aparición de estos síntomas. Además, debería diferenciar las fases iniciales de la EA del proceso de envejecimiento normal y de otras enfermedades neurodegenerativas o que se asemejen a la EA como la depresión.

El síntoma inicial más frecuente en la EA es la pérdida de memoria; sin embargo, en muchas ocasiones resulta difícil diferenciar este síntoma con la pérdida de memoria relacionada con la edad que se asocia al envejecimiento normal. La progresión desde el estado de envejecimiento normal a la EA ocurre de manera sutil, un periodo de transición que puede durar entre meses y dos años, antes de que se establezca el diagnóstico de probable EA. Este estado de transición se denomina trastorno cognitivo leve (TCL) y se caracteriza por una clínica heterogénea, siendo la más frecuente la forma amnésica, una pérdida de memoria significativa por debajo de la media de la población, sin cumplir los criterios diagnósticos de EA. Aunque se discute si el TCL es un estado inicial, pre-clínico de la EA o si bien es una entidad independiente (Petersen, 2003), lo que sí se ha constatado es que los sujetos con TCL presentan un riesgo diez veces mayor que la población normal para desarrollar la EA. (Nestor *et al.*, 2004). Por ello, este estado puede ser considerado como pródromo de la EA en una fase con síntomas incipientes, difíciles de distinguir en muchas ocasiones de los cambios cognitivos asociados con la edad. Sin embargo, no todos los TCL progresan de igual manera a EA. De ahí el extraordinario interés que posee el estudio de las personas con TCL en el diagnóstico temprano de la EA. Si existiera un procedimiento diagnóstico que permitiera establecer en una población de alto riesgo de padecer la EA, como es el TCL, se podría diagnosticar la EA de

forma precoz, antes del desarrollo clínico de la enfermedad, lo que permitiría instaurar tratamientos en las fases iniciales de la enfermedad que puedan ser más efectivos que los administrados en las fases más avanzadas de la EA.

DESAFÍO DE LA NEUROIMAGEN: EL DIAGNÓSTICO EN LAS FASES TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD

Las técnicas diagnósticas por imagen han supuesto uno de los más notables descubrimientos en Medicina. Los rayos X y posteriormente la tomografía axial computadorizada (TAC) son técnicas habituales en la práctica clínica para visualizar estructuras anatómicas del cuerpo humano vivo. La resonancia magnética (RM) ha incorporado la imagen de los tejidos blandos produciendo imágenes estructurales que representan la anatomía con exquisito detalle. Sin embargo, esta excelente resolución espacial que poseen la TAC y la RM, que nos permite detectar estructuras en el límite de nuestra agudeza visual, no son capaces de detectar el inicio de la enfermedad si ésta no se acompaña de alteraciones estructurales. Éste es el caso de la EA, que en el inicio de la enfermedad se asocia a cambios funcionales que preceden a las lesiones anatómicas, por lo que estas técnicas estructurales sólo podrán detectar anormalidades en las fases avanzadas de la enfermedad, en las que no se ha encontrado un tratamiento efectivo para la enfermedad.

La incorporación de las técnicas de neuroimagen funcional, que permiten visualizar los procesos moleculares *in vivo*, ha contribuido de manera decisiva al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades nerviosas y a la valoración de los pacientes neurológicos (Mazziotta, Toga y Frackowiak, 2000). Este es el caso de la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés positron emission tomography) con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (FDG) marcada con el emisor de positrones ^{18}F Fluor, un análogo a la glucosa que permite evaluar *in vivo* el metabolismo celular de glucosa (Wagner Jr., 1993).

Las neuronas cerebrales captan ^{18}F -FDG que compite con la glucosa endógena. Dentro de la célula, ^{18}F -FDG es fosforilada por la hexoquinasa a ^{18}F -FDG-6P, y ésta queda atrapada dentro de la célula, con una desfosforilación muy lenta. La concentración de ^{18}F -FDG está, por tanto, relacionada con la actividad glucolítica de las

neuronas. Considerando que la glucosa es el mayor sustrato para el metabolismo cerebral, la medida de ^{18}F -FDG es un índice apropiado para determinar el metabolismo cerebral normal y sus alteraciones. Una disminución de la actividad glucolítica esta asociada con enfermedades neurodegenerativas; por tanto, la FDG-PET proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios metabólicos observados en muchas enfermedades neurológicas (Phelps, 2000).

LA PET-FDG DETECTA CAMBIOS EN EL METABOLISMO CEREBRAL EN LAS FASES TEMPRANAS DE LA EA

Como se ha comentado al inicio de esta conferencia, el diagnóstico de las demencias en la fase inicial de la enfermedad es objeto de discusión. Los criterios clínicos que definen las demencias primarias y las medidas diagnósticas empleadas son claramente insuficientes, y en particular en el diagnóstico temprano de la EA. Particular interés posee el diagnóstico del trastorno cognitivo leve (TCL), como estado clínico con deterioro en la memoria pero que no cumplen los criterios para el diagnóstico de EA (Knopman *et al.*, 2001). La existencia de TCL se observa en los años previos a la aparición de la EA en más del 30% de los casos, por lo que resulta de gran importancia en el diagnóstico precoz de la EA. Pero como se ha comentado anteriormente, no todas las personas que presentan un TCL van a desarrollar EA, ni todos los pacientes diagnosticados de TCL poseen la misma evolución clínica. El poder detectar cual va a ser la progresión de los sujetos con TCL es de extremo interés para el diagnóstico temprano de la EA y es la cuestión principal que intenta contestar la imagen molecular con FDG-PET.

La FDG-PET nos ofrece datos sobre los cambios en la actividad cerebral en el proceso de envejecimiento. Se han descrito disminuciones en la actividad metabólica asociadas con la edad en la zona mesial del lóbulo frontal, áreas dorso-parietal y fronto-temporal (perisilviana) (Herholz *et al.*, 2004). Este patrón de afectación metabólica se diferencia claramente del que se aparece en la EA caracterizado por una marcada afectación metabólica en la corteza asociativa parietal y temporal (Figura 1). En las fases precoces de la enfermedad, incluso antes de dar síntomas clínicos, las neuronas corticales

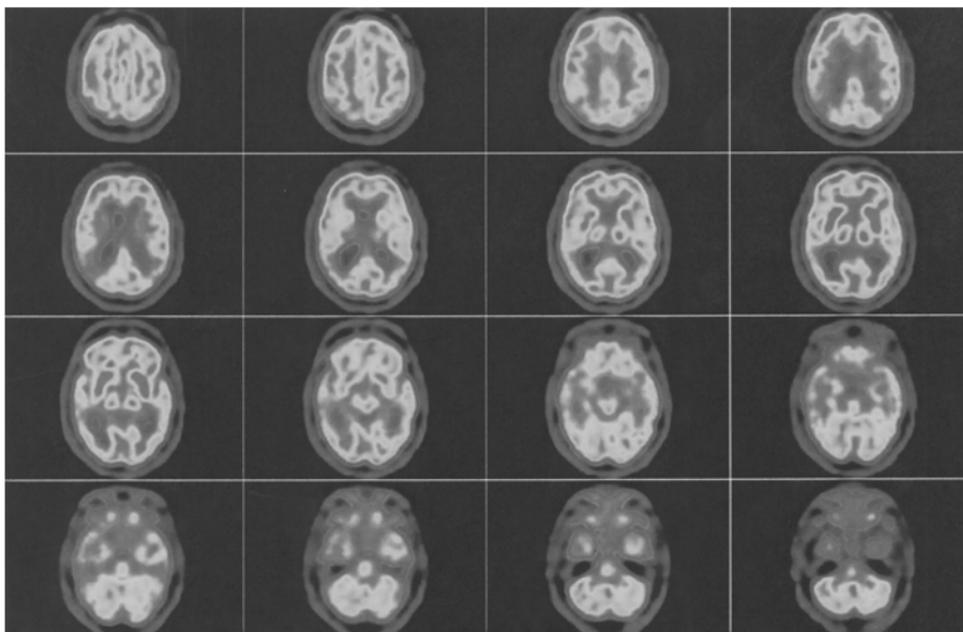


FIGURA 1. Estudio FDG PET en un paciente con EA. Hipometabolismo de la corteza parietal bilateral y afectación de la corteza del lóbulo temporal. (Imagen cedida por Centro PET Complutense).

presentan alteraciones en el metabolismo de glucosa que son detectables por FDG-PET (Herholz *et al.*, 2002), y que se han correlacionado con las regiones de mayor afectación histológica.

En la EA, la imagen FDG-PET demuestra un hipometabolismo de la corteza asociativa parieto-temporal, con el giro angular como centro del hipometabolismo (De Leon *et al.*, 2000; Reiman *et al.*, 2001). Aunque estos hallazgos pueden observarse también en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (Hoffman *et al.*, 2000; Herkel *et al.*, 2002), ambos tipos de demencia pueden distinguirse fácilmente con criterios clínicos (Silverman & Phelps, 2000). Las alteraciones en corteza asociativa fronto-laterales se ven en fases avanzadas de la enfermedad, mientras que en los estadios iniciales se afecta la corteza asociativa parietal y temporal. Hay autores que indican que la corteza cingulada posterior y el giro parahipocámpico pueden afectarse muy precozmente, incluso antes del comienzo de los síntomas, en fase preclínica. Estos hallazgos permiten identificar a los sujetos con TCL y predecir cuáles van a evolucionar a EA (Wolf *et al.*, 2003).

Además, el patrón de hipometabolismo de la imagen PET-FDG

diferencia la EA de otras demencias primarias como la demencia frontal (Santens *et al.*, 2000), la demencia con cuerpos de Lewy (Minoshima *et al.*, 2001) y la enfermedad de Parkinson con demencia (Hu *et al.*, 2000).

RELACIÓN ENTRE LA IMAGEN PET-FDG Y EL DETERIORO COGNITIVO DE LA EA

La magnitud de los cambios de la actividad metabólica cortical en los sujetos con TCL y en los pacientes con EA se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo que padecen. Diferentes autores han analizado el metabolismo de las regiones corticales implicadas en la memoria con PET-FDG y la sintomatología clínica evaluada con test neuropsicológicos, hallando que el grado de afectación hipometabólica se correlaciona con la intensidad del deterioro cognitivo (Herholz *et al.*, 1999; Desgranges *et al.*, 2002) y que la imagen PET-FDG es un marcador sensible de la progresión de la EA (Alexander *et al.*, 2002).

Otro de los factores de riesgo de la EA es el genético. En una población de ancianos sanos con genotipo ApoE4 se ha podido analizar los cambios cognitivos y la alteración metabólica a lo largo de tres años. Los resultados de estos estudios sugieren que en una población de riesgo de padecer EA, los cambios en el metabolismo en la corteza temporo-parietal preceden a la alteración de las pruebas de memoria, es decir, la imagen metabólica con PET-FDG puede predecir el deterioro cognitivo (Small *et al.*, 2000; De Leon *et al.*, 2001, Reiman *et al.*, 2001).

LA IMAGEN PET-FDG EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA EA

En una reciente revisión de la Academia Americana de Neurología (Knopman *et al.*, 2001) basado en estudios prospectivos, se evaluó la capacidad de las pruebas estándar en el diagnóstico de las demencias. Estas incluyen la historia clínica, el examen físico-neurológico, tests psicométricos, análisis de sangre y fluidos cerebrales, y pruebas de imagen estructural (TAC o RM). De acuerdo a estos criterios (NINCDS-ADRDA), la sensibilidad obtenida en el diagnóstico de probable EA está en el rango de $66\pm 17\%$ (Jobst *et al.*, 1998;

Lim *et al.*, 1999), mientras que la sensibilidad de la FDG-PET está en el rango $91\pm 3\%$ (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001). Si se amplía el diagnóstico NINCDS-ADRDA a posible EA, la sensibilidad aumenta a $90.5\pm 5.5\%$, pero a expensas de la especificidad $55.5\pm 5.5\%$ (Jobst *et al.*, 1998; Lim *et al.*, 1999); sin embargo, la especificidad de la FDG-PET es de $70\pm 3\%$ (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001). Además, se ha de resaltar que la sensibilidad y especificidad de acuerdo con los criterios NINCDS-ADRDA no reflejan la exactitud diagnóstica en la fase precoz de la enfermedad, sino en la evaluación repetida a lo largo de los años.

Referencias	Pacientes	Resultados	Comentarios
Hoffman et al.2000	16 EA 6 no-EA	Sens 93% Espc 67%	14 EA 1 EA + CL 1 EA + PSP
Silverman et al.2001	97 EA 41 no-EA Sub-grupo de 55 sujetos con TCL	Sens 94% Espc 73% Sens 95% Espc 71%	Estudio multicéntrico

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de la FDG-PET en el diagnóstico de la demencia confirmada por anatomía patológica.

Estudios prospectivos y multicéntricos en los que han participado más de 300 pacientes, con un seguimiento superior a los dos años y con confirmación histológica en la mayoría de los casos (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001), han obtenido unos valores de sensibilidad y especificidad de la imagen FDG-PET en el diagnóstico de la EA en fases iniciales de la enfermedad que varía entre un 93-94% y un 63-73% respectivamente (Tabla 1).

NUEVAS APORTACIONES DE LA IMAGEN MOLECULAR PET AL ESTUDIO DE LA EA

La potencialidad de la técnica PET para marcar agonistas o antagonistas de neurotransmisores con isótopos emisores de positrones abre nuevas perspectivas en la generación de mapas funcionales de la

actividad de la acetilcolina, de la dopamina, de la serotonina o de otros sistemas de neurotransmisión en un el cerebro integro, consciente. Recientes estudios han demostrado la eficacia de nuevas compuestos marcados con isótopos emisores de positrones capaces de detectar las placas seniles y los ovillos neufobrilares *in vivo*. Análogos del malonitrilo (FDDNP) y el compuesto B de Pittsburg son radiofármacos con gran afinidad por la proteína β amiloide y sus imágenes mediante PET hacen visible lo que hasta ahora solo era posible mediante una biopsia o en la autopsia (Agdeppa *et al.*, 2003; Klunk *et al.*, 2004). Estos nuevos marcadores biológicos de la EA tienen un valor en la selección de pacientes con alto riesgo de sufrir la EA y, además, pueden evaluar *in vivo* el curso de la enfermedad y la posible eficacia de los tratamientos actuales o nuevas terapias administradas en las fases muy tempranas de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Todo lo expuesto anteriormente nos permite afirmar que el diagnóstico temprano de la EA es un factor determinante para la posible actuación terapéutica, y que la imagen metabólica PET-FDG posee una alta exactitud en el diagnóstico de la EA en las fases tempranas. Como conclusión, la imagen metabólica PET-FDG es un factor determinante en la posible actuación terapéutica de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- AGDEPPA, E.R.; KEPE, V.; LIU, J. *et al.* (2003): «2-Dialkylamino-6-Acylmalononitrile Substituted Naphthalenes (DDNP Analogs): Novel Diagnostic and Therapeutic Tools in Alzheimer's Disease». *Molecular Imaging and Biology* 5 (6): 4004-417.
- ALEXANDER, G.E.; CHEN, K.; PIETRINI, P. *et al.* (2002): «Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies». *Am J Psychiatry* 159 (5) 738-745.
- BALL, M.; BRAAK, H.; COLEMAN, P. *et al.* (1997): «Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease». *Neurobiol Aging* 18 (Suppl.4): S1-S2.
- DE LEON, M.J.; CONVIT, A.; WOLF, O.T. *et al.* (2001): «Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET)». *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 98 (19) 10966-10971.

- DESGRANGES, B.; BARON, J.-C.; LALEVÉE, C. *et al.* (2002): «The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration». *Brain* 2002 125 (5) 1116-1124.
- HENKEL, K.; ZERR, I.; HERTEL, A. *et al.* (2002): «Positron emission tomography with [18F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)». *J Neurol* 249 6, 699-705.
- HERHOLD, K.; HERSCOVITCH, P. & HEISS, W.-D.: *NeuroPET. PET in Neuroscience and Clinical Neurology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004.
- HERHOLD, K.; SCHOPPHOFF, H.; SCHMIDT, M. *et al.* (2002): «Direct Comparison of Spatially Normalized PET and SPECT Scans in Alzheimer's Disease». *J Nucl Med* 43 (1) 21-26.
- HOFFMAN, J.M.; WELSH-BOHMER, K.A.; HANSON, M. *et al.* (2000): «FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia». *J Nucl Med* 41(11) 1920-1928.
- HU, M.T.M.; S. D. TAYLOR-ROBINSON, K.; RAY CHAUDHURI, J. D. *et al.* (2000): «Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study». *Brain* 2000 123(2) 340-352.
- JOBST, K.A.; BARNETSON, L.P.; SHEPSTONE, B.J. (1998): «Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray, CT, apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging». *Int Psychogeriatr*. 10: 271-302.
- KLUNK, W.E.; ENGLER, H.; NORDBERG, A. *et al.* (2004): «Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B». *Ann Neurol*. 2004 Mar. 55(3): 306-19.
- KNOPMAN, D.S.; DEKOSKY, S.T.; CUMMINGS, J.L. *et al.* (2001): «Practitioner parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology* 56: 1143-1153.
- LIM, A.; TSUANG, D.; KUKULL, W. *et al.* (1999): «Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series». *J Am Geriatric Soc* 47: 564-569.
- LOBO, A.; LAUNER, L.J.; FRATIGLIONI, L. *et al.* (2000): «Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts». *Neurology* 54 (supl. 5): S4-S9.
- MINOSHIMA, S.; FOSTER, N.L.; SIMA, A.A.F. *et al.* (2001): «Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation». *Ann Neurol* 50, 358-365.
- NESTOR, P.J.; SCHELTENS, P. y HODGES, J.R. (2004): «Advances in the early detection of Alzheimer's disease». *Nature Reviews Neuroscience* 5 suppl.: S34-S41.
- PETERSEN, R.C.: *Mild Cognitive impairment*. Oxford University Press, New York, 2003.
- PHELPS, M.E. (2000): «Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes». *PNAS* 97(16): 9226-33

- REIMAN, E.M.; CASELLI, R.J.; CHEN, K. *et al.* (2001): «Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease». *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 98 (6) 3334-3339.
- SANTENS, DE BLEECKER, J.; GOETHALS, P. *et al.* (2001): «Differentail Regional Cerebral Uptake of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucosa in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia at Initial Diagnosis». *Eur. Neurol.* 45 (1), 19-27.
- SILVERMAN, D.H.S. and PHELPS, M.E. (2000): «Invited Commentary Evaluating Dementia Using PET: How Do We Put into Clinical Perspective What We Know to Date?». *J Nucl Med* 41 (11): 1929-1932.
- SILVERMAN, D.S.; SMALL, G.W.; CHANG, C.Y. *et al.* (2002): «Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome». *JAMA*. 2001; 286 (17) 2120-2127.
- SMALL, G.W.; ERCOLI, L.M.; SILVERMAN, D.H.S. *et al.* (2000): «Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease». *Proc Natl Acad Sci* 97 (11): 6037-6042.
- WAGNER, Jr. H. (1993): «The New Molecular Medicine». *J Nucl Med*, 1993, 34: 165-166.
- WOLF, H.; JELIC, V.; GERTZ, H.J. *et al.*, 2003: «A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment». *Acta Neurol Scand Suppl.* 179: 52-76.

INTERVENCIONES

Prof. Moya Pueyo

Todo cuanto contribuya a luchar contra la plaga del siglo XXI cual es la enfermedad de Alzheimer es de enorme actualidad e interés y esto es lo que termina de darnos a conocer el Dr. Pozo García con sus estudios tendentes a conseguir un diagnóstico precoz de esta enfermedad mediante la técnica de PET.

Hemos visto imágenes encefálicas de estos enfermos correspondientes a distintas fases y localizaciones de la enfermedad, lo que se utiliza ya en el campo diagnóstico y que de una manera tan clara y detallada nos ha expuesto el conferenciante, aunque no ha expuesto las imágenes correspondientes a otros procesos patológicos con cuadros lesivos análogos o próximos, como otras formas de demencia o incluso las imágenes que pueden aparecer en casos de psicosis endógenas y particularmente en diagnósticos de esquizofrenia o ciertas formas de enfermedades epilépticas.

¿Qué es posible precisar sobre ello en los momentos presentes?

Prof. Blázquez Fernández

He seguido con gran interés su brillante disertación acerca de un tema de gran trascendencia y actualidad, que afecta a un número elevado de personas en los países desarrollados. Por ello un diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), utilizando ^{18}F -desoxiglucosa como trazador del metabolismo de la glucosa en distintas áreas cerebrales, puede ser importante para el diagnóstico y la instauración precoz de medidas terapéuticas apropiadas. A la luz de estos hallazgos, moléculas como la acetilcolina u otras sustancias que se alteran en el curso de la enfermedad podrían ser candidatas como marcadores de los trastornos que ocurren en el inicio o en el desarrollo de la enfermedad. A este respecto me gustaría conocer si se han desarrollado procedimientos diagnósticos orientados en esta dirección.

De nuevo reitero mi felicitación por su extraordinaria presentación.

CONTESTACIÓN DEL PROF. POZO A LOS PROFESORES MOYA Y BLÁZQUEZ

Agradezco las intervenciones de los Profesores Moya y Blázquez y paso a contestar sus preguntas. Al Prof. Moya: la neuroimagen PET con FDG ha demostrado su eficacia en el diagnóstico y evaluación del tratamiento de tumores cerebrales y en la evaluación de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico. Recientemente, Medicare en EE.UU. incluye entre sus servicios la prueba PET para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en ciertos supuestos y en el diagnóstico diferencial con otras demencias. Pero sin duda, el extraordinario avance de esta técnica de imagen está en la posibilidad de marcar con isótopos emisores de positrones, como el ^{18}F , moléculas que nos puedan informar de manera específica de los sistemas de neurotransmisión, como por ejemplo los de la serotonina, la dopamina, la acetilcolina y otros, que pueden estar alterados en las enfermedades neuro-psiquiátricas y, de este modo, ayudarnos a conocer mejor estas enfermedades. Siguiendo con este discurso, aprovecho para contestar la pregunta del Prof. Blázquez: la investigación de nuevos trazadores es el desafío que tiene en este momento la tecnología PET, moléculas más

sensibles y específicas que nos ayuden a detectar los primeros cambios bioquímicos y moleculares que acontecen en la enfermedad. Pero a pesar de esto, no podemos olvidar el presente de la PET y la evaluación del metabolismo cerebral, sino también en el metabolismo de las células tumorales y, por consiguiente, su aplicación clínica en el diagnóstico y evaluación del cáncer, lo que ha hecho que se considere a la FDG como la *molécula del siglo xx* dentro de la Medicina Nuclear.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicitemos por las dos magníficas intervenciones en el día de hoy.

El Prof. Clavero ha tenido una exposición excelente; prueba de ello son las múltiples intervenciones de todos nuestros colegas. Excelente en su presentación y en la manera de contestar a todos y cada uno en este importante problema. Mi felicitación por ello y a todos los que han intervenido en esta concurrencia de opiniones.

El Prof. Pozo García, cuya ponencia está relacionada con la enfermedad que tanto preocupa a los investigadores y clínicos de todas las especialidades, la enfermedad de Alzheimer. De antiguo siempre se leía en los libros, de decía por los neurólogos con mucha razón las dificultades en fase precoz de diagnosticar esta enfermedad, y en fase no tan precoz las diferencias con las otras neuropatologías, la enfermedad vascular, los problemas isquémicos cerebrales, la aterosclerosis cerebral con sus múltiples formas. El diagnóstico diferencial sigue siendo difícil también en la fase temprana a nuestra manera de entender.

La prevalencia de la enfermedad alcanza cifras preocupantes. Las estadísticas de hace años de este tipo de enfermedades hay clara diferencia con lo de ahora. Entonces diagnosticaban muy bien, estudiaban muy bien histopatológicamente los cerebros.

Hoy la frecuencia es distinta, porque es una enfermedad relacionada con el envejecimiento, con la evolución biológica y neuronal, con la edad. Al vivir más años, la frecuencia de esta enfermedad se ha incrementado mucho.

Es impresionante ver las imágenes que nos ha mostrado el Prof. Pozo García en cuanto a los estudios isotópicos, el PET... Ese camino, junto a las alteraciones fisiopatológicas o biopatológicas puede

ir añadiendo poco a poco el conocimiento de una enfermedad tremenda, porque afecta a gran número de personas.

Le felicito por ello, ha sido una magnífica exposición y lo que todo este tipo de exploraciones actuales que se conocen en estos últimos años bien en sus resultados y en su comparación con la histopatología, aumenta el conocimiento de esta enfermedad y sobre todo apoyan todas las visicitudes pronósticas y terapéuticas.

Se levanta la sesión.

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2004

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

**PET EN LINFOMAS:
UN PATRÓN PARA EL TRATAMIENTO
A LA MEDIDA**

***PET IN LYNPHOMAS: A PATTERN
FOR THE TREATMENT AT MEASURE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

**NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE RECTO**

***NEW THERAPEUTIC STRATEGIES
ON RECTAL CANCER***

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico Correspondiente

**PET EN LINFOMAS:
UN PATRÓN PARA EL TRATAMIENTO
A LA MEDIDA**

***PET IN LYPHOMAS: A PATTERN
FOR THE TREATMENT AT MEASURE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

Resumen

La Tomografía por emisión de positrones con FDG (PET-FDG) es una técnica de diagnóstico por imagen molecular que permite detectar las lesiones tumorales basándose en el elevado metabolismo glicolítico anaeróbico de las mismas. Está adquiriendo una creciente importancia en oncología.

En linfomas su introducción ha sido lenta. Las razones son fundamentalmente: las limitaciones presupuestarias, las dificultades para biopsiar todas las lesiones y para disponer de una técnica de referencia perfecta y el escaso número de publicaciones de calidad metodológica. En los últimos 3 años han aparecido trabajos que avalan la utilidad de la PET-FDG en los linfomas al demostrar la relación entre el resultado de la PET-FDG y la supervivencia (total, libre de enfermedad, libre de progresión o libre de recaída) o entre el resultado de la PET-FDG y el porcentaje de recaída. Todo ello tiene una gran trascendencia en la definición del tratamiento más adecuado, en especial para decidir cuándo hay que continuar con un determinado tratamiento o en que momento se ha de finalizar, o bien cuándo una línea de tratamiento ineficaz debe ser sustituida precozmente por otra línea.

Las indicaciones fundamentales serían:

- a. Delimitación inicial de las lesiones tumorales (estadificación).
- b. Valoración al finalizar la mitad del tratamiento para definir la respuesta y la existencia de la lesión residual.
- c. Determinación, al final del tratamiento, acerca de la existencia de RCi (Remisión Completa incierta). En estos casos el estudio con TAC demuestra una masa residual, con respuesta superior al 75%. Si la PET-FDG es negativa se estima como RC.

d. En un mismo tipo de linfomas la situación de la PET positiva *versus* PET negativa al finalizar el tratamiento es totalmente diferente. Una exploración PET negativa puede delimitar un beneficio para predecir la supervivencia (libre de enfermedad, libre de recaída o de progresión o la supervivencia global de los pacientes) y, por tanto, implicar la necesidad de cambiar el tratamiento.

e. Valoración de la enfermedad residual del trasplante autólogo en linfomas. Utilidad pronóstico.

f. Interés variable de la PET-FDG según el tipo de linfoma.

Palabras clave: PET, Tomografía por Emisión de Positrones, FDG, Linfoma.

Abstract

Positron Emission Tomography with FDG (PET-FDG) is a molecular diagnostic imaging technique that allows for the detection of tumour lesions based on their increased anaerobic glycolytic metabolism. It is acquiring increasing significance in oncology.

The introduction of PET in the field of lymphomas has been slow. The main reasons are: budget limitations, difficulties to perform biopsies in all the lesions, absence of a perfect gold standard and reduced number of publications with appropriate methodological quality. Several papers have appeared in the last 3 years that assess the value of PET-FDG in lymphomas, demonstrating the relationship between the results of PET-FDG and survival (total, disease free, progression free and relapse free) or between results of PET-FDG and relapse average. All of this has great interest in the definition of the most appropriate treatment and especially to decide when it is necessary to continue with a determined treatment or to stop it, or when an inefficient treatment line must be substituted early by another.

The main indications are:

a. Initial staging.

b. Assessment in the middle of the treatment for defining the response and for detecting residual disease.

c. To confirm or exclude the doubtful complete remission at the end of the treatment. In these cases CT scan shows a residual mass with response superior to 75%. If PET-FDG is negative, the most probable diagnosis is complete remission.

d. In a certain type of lymphoma the situation if the PET-FDG is positive or negative at the end of treatment is very different. A negative PET-FDG can predict longer survival (total, disease free, relapse free, progression free) and a positive PET-FDG can indicate a change in the treatment or the need for more treatment.

e. Residual disease evaluation in autologous transplantation. Prognostic utility.

f. Variable utility of PET-FDG depending on the type of lymphoma.

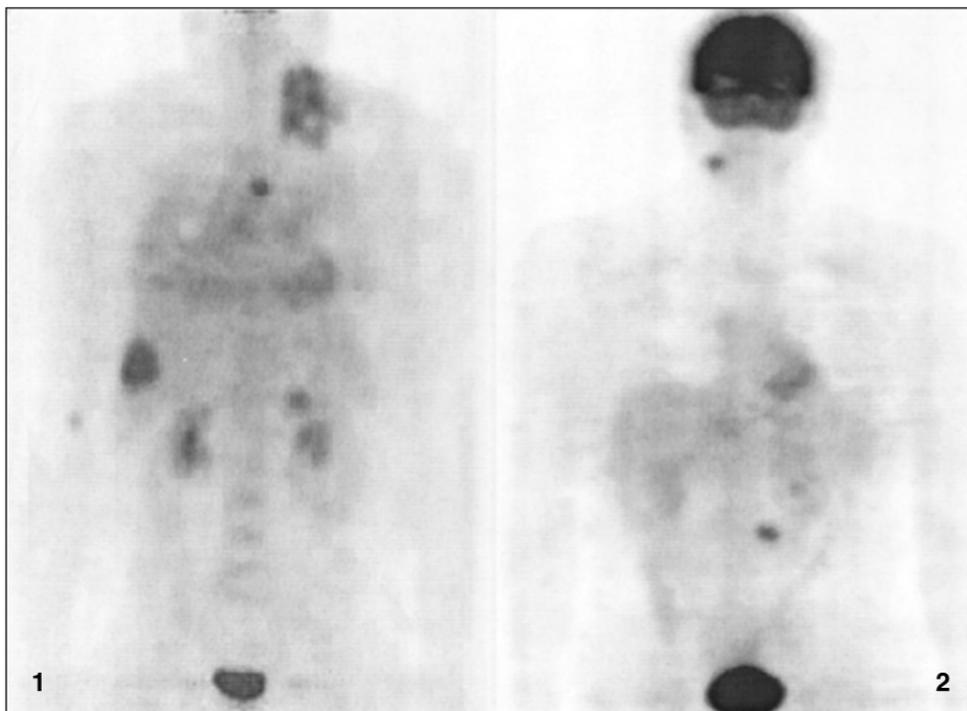
Key words: PET, Positron Emission Tomography, FDG, Lymphoma.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se ha convertido en una herramienta imprescindible en el manejo de los pacientes con linfoma. Es útil tanto en el momento del diagnóstico inicial, con objeto de obtener una mejor estadificación, como durante, al final y un tiempo después del tratamiento. Puede contribuir de un modo significativo a adaptar el tratamiento a la situación de cada paciente, mejorando la supervivencia y la calidad de vida y reduciendo el gasto.

1. ESTADIFICACIÓN

Las implicaciones del cambio en el estadio mediante PET-FDG revisten una gran importancia en la terapéutica posterior. Mientras que la enfermedad precoz localizada por encima el diafragma se trata normalmente con quimioterapia y radioterapia local, la enfermedad avanzada (Estadios III y IV) requieren combinaciones intensivas de quimioterapia con toxicidad importante aguda y tardía. Menzel C. y cols. (1) estudian 28 pacientes con EH (Enfermedad de Hodgkin) comparando la eficacia diagnóstica de la PET-FDG en la estadificación, con la de los métodos convencionales (incluyendo seguimiento clínico, TAC y ecografía). Para la afectación nodal o extranodal supradiafragmática los resultados de la PET y de la TAC fueron positivos en un 26% y negativos en un 68% de los casos. La PET fue positiva y el TAC negativo en un 5% de los casos. La TAC fue positiva con PET negativo en un 1%. Para la enfermedad infra-diafragmática tanto la PET como la TAC fueron positivas en un 10% y negativas en un 88%. En un 2% la PET detectó focos adicionales de captación siendo la TAC positiva en un 1%. Estos autores confirman por seguimiento un cambio en la estadificación del 21% de los casos gracias a la PET, con 4 pacientes en que aumentó el estadio y 2 enfermos con disminución del mismo, por lo que concluyen en defender la utilización de la PET-FDG en la estadificación de pacientes con EH.

En la EH el estudio inicial con PET-FDG es importante para evaluar las localizaciones metabólicamente activas. Esta técnica y la TAC se correlacionan aceptablemente en esta enfermedad. Weihrauch MR y cols. (2) en 22 pacientes con EH, encuentran que: a) el 62% de las lesiones se correlacionan en PET y TAC; b) el 26% de las lesiones son positivas en PET y negativas en TAC; c) la PET no



1. LH cervical izquierdo (E IA). Estadificación: TAC: pequeñas adenopatías inespecíficas en ventana aortopulmonar. Biopsia de médula ósea (-). PET-FDG: afectación nodal cervical, mediastínica y extranodal hepática (E IV).

2. LNH supra e infradiafragmático tratado con QT y RT. Re-estadificación: TAC: adenopatía preauricular y submandibular dcha. PET-FDG: recurrencia en adenopatía submandibular derecha y paraaórtica izquierda.

detecta un 12% de las lesiones positivas en TAC. Estos autores obtienen una sensibilidad del 88% para la PET-FDG y del 74% para la TAC, con una especificidad para ambos casos del 100%. La PET-FDG produce un estadio más avanzado en la EH, pero no puede utilizarse de forma exclusiva, ya que reduce la percepción de lesiones obtenidas por TAC.

Montravers F. y cols. valoran 42 exploraciones PET-FDG, (27 realizadas con cámara PET dedicada y 15 con sistema PET híbrido), en la estadificación inicial (n=7), re-estadificación (n=5) y en la monitorización de la terapia o ante la presencia de masa residual (n=30), en 27 niños con LH (n=20) y LNH (n=7). En todos los niños la PET-FDG fue más sensible que los métodos convencionales tanto para la estadificación como en la re-estadificación incrementando el estadio en 6 de los 12 niños estudiados (50%). Encuentran

que la PET-FDG modifica el manejo clínico en un 23% de los pacientes, concluyendo que al igual que en la población adulta la PET-FDG parece ser muy útil en la estadificación, re-estadificación y monitorización de la terapia en pacientes con linfoma.

Najjar F. y cols. (4) valoran la utilidad de la PET-FDG en los pacientes con LNH de bajo grado estudiando 36 pacientes, 21 en el diagnóstico inicial y 15 bajo sospecha de recurrencia, comparando los resultados de la PET con el examen físico y con la TAC. Obtienen una Sensibilidad (S) y una Especificidad (E) para la PET-FDG del 97% y del 100%, del 100% y 100% para el examen físico y del 90% y del 100% para la TAC. A nivel de médula ósea, la PET tuvo 11 resultados falsos negativos (FN) (31,4%) (únicamente un caso no confirmado por biopsia). El trabajo de Jerusalem G y cols. (5) es interesante al respecto. Estudian la utilidad de la PET-FDG en la estadificación de 42 pacientes con LNH de bajo grado. Según estos investigadores la sensibilidad de la PET es mayor para la detección de lesiones secundarias a LNH de bajo grado de tipo folicular (40% de lesiones positivas en PET y negativas para los métodos convencionales) que para los LNH subtipo linfocítico (PET identificó menos del 58% de las áreas linfáticas patológicas). También encuentran una mayor sensibilidad de la PET-FDG en identificar las localizaciones ganglionares periféricas y torácicas que los métodos convencionales, pero no así para las lesiones intra-abdominales o pélvicas. Coinciden con Najjar F. y cols. en señalar una sensibilidad inapropiada para valorar la afectación medular ósea por PET-FDG. Sin embargo, cabe mencionar otro trabajo importante, con opinión claramente discrepante, el desarrollado por Moog F. y cols. (6) Setenta y ocho pacientes no tratados (LNH=39, LH=39) fueron valorados prospectivamente por PET-FDG para estudiar la afectación medular ósea, con 7 casos positivos concordantes, 57 casos negativos concordantes, 4 casos negativos para la PET y positivos para la biopsia y 10 pacientes positivos para la PET y negativos para la biopsia (8 confirmados). Señalan que la PET-FDG tiene un alto potencial para detectar afectación medular ósea en el linfoma maligno, aumentando el estadio de los pacientes en 8 de 78 casos (10,3%).

No sólo la utilización de la PET-FDG en la estadificación de pacientes con linfoma aporta una información diagnóstica superior al procedimiento convencional, sino que es una estrategia costo-efectiva. Klose T y cols. (7) encuentran un incremento del porcentaje

coste-efectividad de 478 euros por paciente correctamente estadificado por TAC (*versus* TAC «no diagnóstico») y de 3133 euros por FDG (*versus* TAC), concluyendo que la PET posee un gran potencial de ahorro al modificar la estadificación en un 18% de pacientes con linfoma (4 de 22 casos).

La estadificación mediante PET-FDG se incorpora cada vez más a la mayoría de los centros con accesibilidad a la técnica, utilizándose de forma rutinaria en pacientes con EH y LNH de intermedio y alto grado. Con respecto a los enfermos LNH de bajo grado faltan estudios que aclaren los subtipos histológicos sensibles al estudio por 18F-FDG y las razones por la que esta variedad de neoplasias no captan o fijan poca «glucosa». Al igual que los linfomas linfocíticos de bajo grado, también parece existir una muy baja sensibilidad de la PET-FDG para detectar las lesiones secundarias a linfomas extranodales B de la mucosa asociada a tejido linfoide (linfomas tipo MALT) (8).

Según Elstrom R y cols. (9) el estudio mediante PET-FDG en distintos tipos de linfomas según la clasificación de la OMS, detecta lesiones en: linfoma difuso de células grandes (100%); linfoma del manto (100%), linfoma folicular (98%), linfoma marginal (67%) y linfoma T periférico (40%). En opinión de estos investigadores esta técnica no es útil para detectar infiltración de médula ósea por linfoma.

Mención especial, podría tener la detección mediante PET-FDG de: 1) lesiones intestinales linfomatosas que pueden ser TAC negativas (10); 2) linfoma intestinal en pacientes con enfermedad celíaca no diagnosticada o de larga evolución (11); y 3) lesiones negativas en TAC secundarias a enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (12).

Finalmente, podemos decir que la PET cambiaría el estadio en un 8-50% de pacientes con linfoma (valor medio del 24%), modificando el manejo terapéutico en 0-25% de los casos (media del 13%). En un 89,6% de los casos los enfermos pasan a estadios superiores («Up Staging»), mientras que tan sólo en un 10,4% pasan a estadios inferiores («Down Staging») (13-14). Porcentajes similares de modificación del estadio y del manejo terapéutico se pueden observar en los trabajos publicados durante este año, destacando una sensibilidad superior o igual de la PET-FDG con respecto a la TAC en la estadificación de pacientes con EH y LNH (15, 16).

2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL: VALOR PREDICTIVO DE LA PET-FDG

El segundo y principal objetivo de la PET-FDG es ofrecer al clínico la respuesta metabólica del tumor al tratamiento, definiendo si las masas residuales identificadas en la TAC o en la RMN se corresponden con tejido tumoral viable o bien son lesiones inactivas ó fibróticas. El enfoque más aceptado consiste en la realización de la PET-FDG al finalizar la terapia, de esta forma, además de una correcta definición del metabolismo de la lesión (con las consiguientes implicaciones terapéuticas) se obtiene una información pronóstica de gran valor íntimamente relacionada con la mejor o peor evolución del paciente. En la actualidad, la tendencia es a utilizar la PET-FDG mucho más precozmente, incluso tras el primer ciclo de quimioterapia, con ventajas al parecer significativas con respecto a la detección más tardía (17).

Kostakoglu L y cols. (17) intentan identificar precozmente mediante PET-FDG los pacientes refractarios a quimioterapia. Determinan el valor predictivo de la PET realizada tras el primer ciclo de quimioterapia y al finalizar el tratamiento, relacionando la positividad o negatividad de la PET con la supervivencia libre de progresión (SLP). Estudian 30 pacientes (17 LNH y 13 EH) con una media de seguimiento de 19 meses (rango 18-24 meses). La SLP se comparó entre los enfermos con PET positivo y con PET negativo después del primer ciclo y al finalizar la terapia. Los pacientes con PET positivo tras el primer y el último ciclo se asociaron con una menor SLP que aquellos con PET negativo, con una correlación mejor entre la SLP y el resultado de la PET tras el primer ciclo que después de finalizar el tratamiento ($r(2) = 0,45$ vs $0,17$). La PET-FDG tuvo más resultados falsos negativos tras el último ciclo (6/17 casos, 35%) que tras el primero (2/13 casos, 15%). Es decir, la PET-FDG efectuada tras el primer ciclo tiene una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo que tras el último ciclo (82% vs 45,5% y 90% vs 83%, respectivamente). Concluyen que la PET-FDG tras el primer ciclo de quimioterapia predice la evolución en pacientes con LH y LNH agresivos, pudiendo definir precozmente aquellos casos que se beneficiarían de programas intensivos de tratamiento.

Otros investigadores obtienen resultados similares valorando PET-FDG con respecto a la TAC en el seguimiento de pacientes con linfoma y presentación abdominal (18). Cincuenta y nueve pacientes

con EH y LNH agresivos con afectación abdominal inicial (35% con enfermedad de Bulky) fueron estudiados con PET y TAC tras finalizar el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. Después del tratamiento, 3/3 100% pacientes PET + / TAC - recayeron comparado con 0/7 pacientes PET - / TAC -. Entre los 49 pacientes que fueron TAC +, 6 de 10 (60%) con PET + y sólo 2 de 39 (5%) con PET - se constató recaída. El porcentaje libre de recaída entre el grupo PET + / TAC — y PET - / TAC — fue del 0 y del 100% respectivamente. Concluyen que la PET-FDG es un método útil en identificar los pacientes con enfermedad residual abdominal, susceptibles de recibir una segunda línea de tratamiento, debiendo ser utilizado junto con la TAC en la práctica asistencial (18).

Cremerius U y cols. (19) estudian el valor predictivo de la PET pretrasplante en 24 pacientes con LNH sometidos a quimioterapia de inducción, altas dosis de quimioterapia (ADQT) y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Realizan estudio basal, después de los 3 ciclos de inducción y antes y después de ADQT + TAMO. En 22 casos se pudo valorar la respuesta mediante análisis del SUV, definiendo una respuesta parcial cuando la disminución del SUV fue < del 25% de la inicial. Seis de 7 que no consiguieron alcanzar una respuesta parcial tras la inducción desarrollaron progresión de la enfermedad (4 fallecieron), mientras que 10 de 15 con respuesta metabólica completa o parcial permanecen en remisión continua (2 fallecidos). La media de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en enfermos que no alcanzaron la respuesta parcial después de ADQT y TAMO fue de 9 y 29 meses respectivamente. Los datos de este trabajo sugieren que la valoración secuencial del SUV mediante PET-FDG, colabora en la definición de quimiosensibilidad, ayudando a seleccionar los pacientes candidatos a ADQT + TAMO o bien aquellos que deben ser dirigidos a otras terapias.

Torizuka y cols. (20) utilizando una disminución del valor del SUV basal del 60% tras el 1^{er} o el 2.^o ciclo de quimioterapia, son capaces de identificar pacientes respondedores de no respondedores en linfomas agresivos (LH y LNH), con una implicación pronóstica entre ambos grupos. Otros investigadores, como Schot B y cols. (21) estudiando este tipo de pacientes con PET-FDG basal y tras 2 ciclos de quimioterapia de inducción de segunda línea, (previamente a efectuar terapia mieloablativa y trasplante), concluyen que una reducción > del 90% del valor del SUV se correlaciona íntimamente con una buena evolución de los pacientes a largo plazo.

Fields P y cols. (22) realizan un estudio en 12 pacientes con EH y 29 con LNH. Veinticuatro pacientes con PET + pre-autotrasplante (9 EH y 15 LNH). De éstos, 17/24 (71%) presentaron recaída post-transplante (ILR 3 meses, mediana de supervivencia de 13 meses); 7/24 alcanzaron remisión post-transplante (ILR 32 meses). Diecisiete enfermos tenían PET-FDG negativo pre-trasplante (3 EH y 14 LNH), (ILR 24 meses), recayendo únicamente 1 paciente (6%) con PET-FDG -. Estos investigadores concluyen que la PET-FDG + pre-transplante puede ayudar para identificar a un grupo de pacientes con peor pronóstico.

Spaepen y cols. (23) valoran en 70 pacientes con LNH agresivos, en la mitad del tratamiento, la influencia pronóstica de la PET-FDG. A mitad de la terapia, 33 pacientes presentan una captación anormal de PET-FDG y ninguno de ellos obtiene una RC duradera. En 37 enfermos con PET-FDG negativo, el intervalo libre de recaída (ILR) ($p < 1 \times 10^{-7}$), y la supervivencia ($p < 9 \times 10^{-6}$), fueron estadísticamente favorables respecto a los pacientes con PET-FDG positivo. Las recaídas en los casos de PET negativos fueron muy limitadas.

La mayoría de los trabajos de re-estadificación con PET-FDG en linfomas malignos se han realizado al finalizar la terapia (13). Estos trabajos señalan que: 1) los pacientes PET + tienen un mayor riesgo de recaída y demandan terapias adicionales o modificación del manejo inicial, así como un seguimiento clínico más estrecho. 2) La PET-FDG es más exacta que la TAC en definir remisión de la enfermedad y en predecir la supervivencia (libre de enfermedad, libre de recaída o de progresión o la supervivencia global de los pacientes). Analizando un total de 490 pacientes (LH y LNH malignos) en los que la PET-FDG se ha efectuado al final de la terapia, podríamos decir que el porcentaje de recaída en pacientes PET + oscila entre un 45,5% y 100% con un valor medio del 80,5%. Sin embargo en los casos PET - estos valores se sitúan entre un 3,6% y 17%, con un valor medio del 9,8%. De forma que un resultado PET + tras la terapia, indica al clínico la persistencia de actividad tumoral y por tanto la mayor necesidad de tratamientos alternativos. Por el contrario, un resultado negativo orientaría a obviar otras maniobras terapéuticas pese a la existencia de masa residual no activa en los métodos convencionales de imagen.

3. PRESENTE Y FUTURO

Existen pocas publicaciones efectuadas con los nuevos sistemas integrados PET-TAC, pero parece que son indicativas de obtener una mayor exactitud diagnóstica en la estadificación inicial de pacientes con linfoma. Así, Allen-Auerbach M y cols. (24) estudian 73 pacientes con linfoma, 20 con EH y 53 con LNH mediante PET-FDG y PET-TAC, para analizar si el nuevo sistema de «hardware fused PET/CT» posee una mayor exactitud diagnóstica que la imagen PET convencional. Según sus resultados obtienen un 10% de hallazgos discordantes entre la PET y la PET-TAC. Globalmente la exactitud diagnóstica de la PET-TAC es de un 93% frente a un 84% de la PET.

Al parecer, estos sistemas PET-TAC no requerirían de la administración de contraste radiológico para incrementar la detección de lesiones ni ganglionares ni extraganglionares ni en la estadificación ni en la re-estadificación de linfomas (25). Nuevos radiofármacos como el 2'-fluoro-2'-deoxy-1-beta-D-arabinofuranosil-5-iodouracil, (124I FIAU) 26, 27 y el [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine (⁸F FLT) (28, 29) permitirán mediante PET-FDG, monitorizar la terapia génica mediante vectores como el virus herpes simple tipo I- timidin kina- sa (HSV-TK).

4. BIBLIOGRAFÍA

1. MENZEL, C.; DOBERT, N.; MITROU, P. *et al.*: «Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma increasing the body evidence in favor of the method». *Acta Oncol* 2002; 41: 430-6.
2. WEIHRAUCH, M.R.; RE, D.; BISCHOFF, S. *et al.*: «Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease». Springer Verlag 2001.
3. MONTRAVERS, F.; MCNAMARA, D.; LANDMAN-PARKER, J. *et al.*: «(18)F-FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1155-65.
4. NAJJAR, F.; HUSTINX, R.; JERUSALEM, G. *et al.*: «Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL)». *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.
5. JERUSALEM, G.; BEGUIN, Y.; NAJJAR, F. *et al.*: «Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL)». *Ann Oncol* 2001; 12: 825-30.
6. MOOG, F.; BANGERTER, M.; KOTZERKE, J. *et al.*: «18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow». *J Clin Oncol* 1998; 16: 603-9.

7. KLOSE, T.; LEIDL, R.; BUCHMANN, I. *et al.*: «Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography». *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1457-64.
8. HOFFMANN, M.; KLETTER, K.; DIEMLING, M. *et al.*: «Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type». *Ann Oncol* 1999; 10: 1185-89.
9. ELSTROM, R.; GUAN, L.; BAKER, G. *et al.*: «Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification». *Blood* 2003; 16: 1182. Brief reports: Clinical Observations.
10. SAM, J.W.; LEVINE, M.S.; FARNER, M.C. *et al.*: «Detection of small bowel involvement by mantle cell lymphoma on F-18 FDG positron emission tomography». *Clin Nucl Med* 2002; 27: 330-33.
11. HOFFMANN, M.; VOGELSANG, H.; KLETTER, K. *et al.*: «18F- fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma». *Gut* 2003; 52: 347-51.
12. MAROM, E.M.; MCADAMS, H.P.; BUTNOR, K.J.; COLEMAN, R.E.: «Positron emission tomography with fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) in the staging of post transplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients». *J Thorac Imaging* 2004; 19:74-8.
13. RUIZ-HERNÁNDEZ, G.; CARRERAS DELGADO, J.L.; GARCÍA CONDE, J.: «Positron emission tomography in patients with lymphoma: future perspectives». *Hematología* 2003; 6: 133-48.
14. HOSKIN, P.J.: «FDG PET in the management of lymphoma: a clinical perspective». *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 449-51.
15. DEPAS, G.; DE BARSY, C.; JERUSALEM, G. *et al.*: «18F-FDG PET in children with lymphomas». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 Jul 24; [Epub ahead of print].
16. NAUMANN, R.; BEUTHIEN-BAUMANN, B.; REISS, A. *et al.*: «Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma». *Br J Cancer* 2004; 90:620-5.
17. KOSTAKOGLU, L.; COLEMAN, M.; LEONARD, J.P. *et al.*: «PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease». *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-27.
18. ZINZANI, P.L.; CHIERICHETTI, F.; ZOMPATORI, M. *et al.*: «Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation». *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1239-43.
19. CREMERIUS, U.; FABRY, U.; WILDBERGER, J.E. *et al.*: «Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma». *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 103-11.
20. TORIZUKA, T.; NAKAMURA, F.; KANNO, T. *et al.*: «Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:22-8.
21. SCHOT, B.; VAN IMHOFF, G.; PRUIM, J. *et al.*: «Predictive value of early 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma». *Br J Haematol* 2003; 123: 282-7.

22. FIELDS, P.; NUNNAN, T.; DEVEREAUX, S. *et al.*: «18 FDG-PET Positron Emission Tomography (PET) is highly predictive of outcome following autograft for relapsed lymphoma. A retrospective study of 41 patients». Abstracts of the *44th Annual Meeting of the American Society of Hematology*. 2002; 6-10: 3042.
23. SPAEPEN, K.; STROOBANTS, S.; DUPONT, P. *et al.*: «Early restaging positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma». *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-63.
24. ALLEN-AUERBACH, M.; QUON, A.; WEBER, W.A. *et al.*: «Comparison between 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-Glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma». *Mol Imaging Biol* 2004; 6:411-6.
25. SCHAEFER, N.G.; HANY, T.F.; TAVERNA, C. *et al.*: «Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging-do we need contrast-enhanced CT?» *Radiology* 2004; 232:823-9.
26. DOUBROVINA, E.S.; DOUBROVIN, M.M.; IVANOVA, A. *et al.*: «Long-Term in Vivo Monitoring of the Tumor Targeted Migration of EBV Specific Cytotoxic T-Cells Transduced To Express HSV-TK by PET Scan Following Repeated in Vivo Labeling with ¹²⁴I FIAU». Abstracts of the *44th Annual Meeting of the American Society of Hematology*. 2002; 6-10: 819.
27. MANGNER, T.J.; KLECKER, R.W.; ANDERSON, L. *et al.*: «Synthesis of 2'-deoxy-2'-(18)F-fluoro-beta-D-arabinofuransyl nucleosides, (18) F FAU, (18) F FMAU, (18) F FBAU and (18) F FIAD, as potential PET agents for imaging cellular proliferation, synthesis of (18) F labelled FAU, FMAU, FBAU, FIAU». *Nucl Med Biol* 2003; 30: 215-24.
28. BUCHMANN, I.; NEUMAIER, B.; SCHRECKENBERGER, M.; RESKE, S. «[18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine-PET in NHL patients: whole-body biodistribution and imaging of lymphoma manifestations – a pilot study». *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 436-42.
29. BARTHEL, H.; PERUMAL, M.; LATIGO, J. *et al.*: «The uptake of 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine into L5178Y tumours in vivo is dependent on thymidine kinase 1 protein levels». *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Sep 4; [Epub ahead of print].

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

NEW THERAPEUTIC STRATEGIES ON RECTAL CANCER

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico Correspondiente

Resumen

El cáncer de recto es una enfermedad muy frecuente y constituye la segunda causa de muerte por tumor maligno, tanto en el hombre como en la mujer. Después de comentar las distintas formas de cáncer de recto, se relatan los tipos de operaciones que pueden llevarse a cabo para tratar este proceso. Se analizan a continuación las razones existentes para plantear nuevas estrategias terapéuticas y se concluye con la exposición del algoritmo y la vía clínica seguidos en la atención a los pacientes con cáncer de recto atendidos en el Servicio de Cirugía General que dirige el autor de este trabajo. Finalmente se exponen los estándares de referencia en esta cirugía.

Abstract

The rectal cancer is a very frequent condition and the second cause of death for malignancy, so in male as in female. Different types of rectal cancer and the surgical techniques employed for treating this condition are exposed bellow. In this paper, the reasons for planning new therapeutic strategies are analyzed, and we conclude with the exposition of the protocol and clinic pathway that we aplicate for treating the patients with rectal cancer in our own General Surgery Service. Finally we expose the standards of quality in this type of surgery.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más comunes y el más frecuente de los del tubo digestivo. Es el segundo tu-

mor visceral en orden de frecuencia y la segunda causa de muerte por neoformación maligna tanto en el hombre, después del cáncer de pulmón, como en la mujer, tras el cáncer de mama. En Estados Unidos, aunque su frecuencia tiende a bajar en los últimos años, se diagnostican cada año 165.000 casos nuevos y mueren de CCR 65.000 pacientes (1). De ellos, aproximadamente, el 40% se localizan en el recto, correspondiendo la mayoría, más del 95%, a la variedad anatomopatológica del adenocarcinoma.

Por tanto, en Estados Unidos, cada año se diagnostican en torno a los 65.000 nuevos casos de cáncer de recto (CR) y en este mismo período de tiempo mueren por esta causa 26.000 pacientes.

La distribución geográfica del CCR, en general, y del CR, en particular, muestra grandes diferencias territoriales, pues mientras en los llamados países desarrollados (América del Norte y Europa Occidental) es muy frecuente, lo es mucho menos en los países socioeconómicamente menos favorecidos, como son los países pobres de Sudamérica, Asia y África, probablemente porque en aquellos la población supera la edad de 65 años, con lo que el riesgo de cáncer de cualquier localización es mucho más elevado (2) y, además, porque la dieta es rica en carnes y grasas y pobre en fibra (3).

En la Comunidad Europea el CCR ocupa igualmente el segundo lugar en orden de frecuencia entre todos los cánceres (4) y también el mismo lugar como causa de muerte. En 1998 se registraron 217.526 nuevos casos de CCR, con una tasa bruta de 58,04 por 100.000 habitantes (61,62 en varones y 54,43 en mujeres) y fueron responsables de 111.781 muertes (5).

En España, la estimación de CCR para 1998 fue de 21.108 nuevos casos, con una tasa bruta de 53,50 por 100.000 habitantes (60,84 para los varones y 46,47 para las mujeres), ocasionando 11.066 muertes (5). Lo mismo que ocurre en otros países de nuestro entorno, en nuestro país el CCR muestra una tendencia a aumentar.

En la Comunidad de Madrid, en 1992 el CR presentó una incidencia estimada de 11,3 varones y 6,3 mujeres por cada 100.000 habitantes, y murieron 128 varones y 112 mujeres de esta enfermedad, ocupando una situación intermedia entre el norte y el sur de España (6).

El CR afecta a ambos sexos, predominando en el varón, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de colon. Su incidencia en ambos casos aumenta con la edad.

FORMAS DE CÁNCER DE RECTO

En su conjunto el CR puede clasificarse en dos grandes grupos:

1. Cáncer esporádico, el más frecuente de todos, representa al 90% de estos tumores. Es a este grupo al que nos referiremos en lo sucesivo, puesto que el grupo siguiente requiere planteamientos terapéuticos especiales y diferentes.

2. Cáncer hereditario, con dos modalidades: una asociado a poliposis, cuyo representante más genuino es la Poliposis adenomatosa familiar, y otra no asociada a poliposis, cuyo principal exponente es el síndrome de Lynch. Sus frecuencias relativas son del 1 % y entre el 5 y 10 %, respectivamente.

TIPOS DE OPERACIONES

Para el tratamiento quirúrgico del CR se utilizan, según el estadio tumoral y la localización del tumor, operaciones radicales o presuntamente curativas y operaciones paliativas. Entre las primeras, las intervenciones quirúrgicas tipo son:

1. La amputación abdominoperineal (AAP), descrita por Miles en 1908, en la que se extirpa todo el recto y el ano, y se concluye la intervención con una colostomía permanente. Se realiza a través de una vía de abordaje combinada, abdominal y perineal.

2. Resección rectal anterior (RA), puesta a punto por Dixon en 1948, en la que a través de una única incisión abdominal, se reseca el tumor rectal y se restablece la continuidad digestiva mediante una anastomosis colorrectal, con lo que se conserva el aparato esfinteriano y el tránsito digestivo por su vía fisiológica. La introducción de los aparatos de sutura mecánica ha facilitado notablemente este procedimiento.

Ambas operaciones, AAP y RA, pueden hacerse actualmente por vía laparoscópica, con resultados semejantes a los de la cirugía abierta, pero con las ventajas de la vía endoscópica. Estos dos tipos de operación alteran la calidad de vida del paciente, sin que haya diferencias claras entre ambos.

3. Exéresis local, en la que se extirpa la tumoración y todo el espesor de la pared rectal, con margen de un centímetro como mínimo, sobre la que asienta la neoformación, seguida de cierre de la solución de continuidad creada.

Las operaciones paliativas consisten en la fulguración del tumor, la práctica de una colostomía, etc., intervenciones destinadas a mejorar la calidad de vida del paciente pero sin pretender curar el proceso.

¿POR QUÉ NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL CANCER DE RECTO?

Sencilla y llanamente porque es preciso mejorar los resultados obtenidos en nuestros pacientes, disminuyendo las recidivas locales y la diseminación a distancia, aumentando así la supervivencia libre de enfermedad. Al mismo tiempo, una esmerada técnica quirúrgica puede no sólo curar la enfermedad sino, además, disminuir las complicaciones y mejorar los resultados funcionales de la operación, con lo que los enfermos consiguen una buena calidad de vida.

Si bien inicialmente la cirugía era la única terapéutica aplicable al tratamiento del CR, la introducción de la quimioterapia y de la radioterapia como tratamientos complementarios, permitió mejorar los resultados. En efecto, tras los primeros ensayos con 5-fluorouracilo, con resultados poco brillantes, la asociación de levamisol primero (7) y de ácido folínico después (8), como moduladores, consiguió mejorar la supervivencia. También la radioterapia, tanto preoperatoria como postoperatoria, al disminuir las recidivas locales (9, 10) ha contribuido a mejorar estos resultados. En algunos casos, la asociación de algunas formas de inmunoterapia, como el interferón o los anticuerpos monoclonales frente a antígenos expresados en la superficie de las células tumorales (11) y en un futuro, no muy lejano, la terapia génica contribuirán a mejorar aun más nuestros resultados. Además, la incorporación de nuevos fármacos (CPT11 o irinotecán, inhibidor de la topoisomerasa I, Tomudex o raltitrexed, inhibidor de la timidilato sintetasa, oxaliplatino, productor de aductos en el DNA, fluoropirimidinas orales como UFT y capecitabina) suponen una gran ayuda para el control de estos pacientes.

Las recidivas locales tras la cirugía del CR, están relacionadas con dos tipos de factores: unos dependientes del tumor (histología, grado tumoral, respuesta linfoide, penetración parietal, invasión neural o vascular), sobre los que el cirujano no puede actuar, y otros dependientes de la técnica quirúrgica, sobre todo de la excisión to-

tal del mesorrecto (ETM), concepto introducido por Heald (12), con un margen circunferencial suficiente, de más de 2 milímetros (13), si bien el riesgo de dehiscencia anastomótica es mayor (14). Por esta razón, se ha recomendado el uso sistemático de diversión intestinal en las anastomosis muy bajas (15), lo que representa un aspecto negativo de la ETM. En cualquier caso, con la ETM, las recidivas locorregionales tras la cirugía del CR, causa importante de la mortalidad de estos pacientes, han disminuido espectacularmente y se sitúan entre el 2 y el 10% como máximo (16, 17). La asociación de radioterapia preoperatoria puede disminuir todavía más esas cifras (18, 19), lo mismo que la práctica quirúrgica por un cirujano bien formado en técnicas coloproctológicas (20, 21).

Por otra parte, los adelantos tecnológicos en dispositivos y aparatos, como las suturas mecánicas, los ingenios de sellado vascular sin ligaduras, el bisturí ultrasónico, el bisturí de argón, la ecografía preoperatoria, el perfeccionamiento de la laparoscopia terapéutica y la mejor formación y profundización de los cirujanos generales en el campo de la coloproctología, son factores primordiales a la hora de mejorar los resultados.

También el diagnóstico precoz del CCR es un punto clave en este cometido. La supervivencia a cinco años del CR globalmente considerado está en torno al 52% en Europa y al 62% en Estados Unidos, pero con muy notables diferencias según el estadio evolutivo en que se encuentre el tumor cuando comienza a ser tratado. Así, en Estados Unidos, cuando la enfermedad está localizada la supervivencia es del 90,7%, en tanto que cuando existen metástasis a distancia es del 9%, siendo para los tumores con diseminación regional del 65,9% (22); 90%, 60%, 30% y 5% para los estadios A, B, C y D, respectivamente, si se utiliza la estadificación de Dukes (1). En Europa, los resultados, todavía, son inferiores a los de Estados Unidos y existen notables diferencias entre los distintos estados miembros (23).

Por cuanto antecede, para conseguir mejorar nuestros resultados, es preciso aunar los esfuerzos de muchos profesionales y especialistas y, aunque la cirugía siga siendo la principal arma terapéutica, ofrecer un enfoque multidisciplinar del que se derivan notables beneficios.

Con este objetivo, en el Hospital Universitario La Paz, por iniciativa de los cirujanos generales, se constituyó un grupo de trabajo, en el que han participado varios profesionales procedentes de

nuestro propio Servicio y de otros servicios del hospital (Digestivo, Oncología Clínica, Oncología Radioterápica, Anatomía Patológica, Calidad y Estomaterapeuta). Teniendo en cuenta la experiencia de estos profesionales y la información bibliográfica que aporta evidencia científica sobre el tratamiento del CR se confeccionó un algoritmo o protocolo de actuación en enfermos portadores de este proceso.

Igualmente, con la participación de cirujanos generales, anestesiólogos reanimadores, enfermeras, estomaterapeutas y miembros del Servicio de Calidad del hospital, se ha confeccionado una vía clínica que sirve de hilo conductor en las actuaciones que cada profesional, que participa en la asistencia de los pacientes operados, debe llevar a cabo cada día hasta el alta hospitalaria.

La aplicación de este protocolo, ha supuesto algunos cambios organizativos en nuestro Servicio, como son el establecer una preferencia asistencial ajustada a los tiempos de intervención requeridos, el seguimiento intrahospitalario según la vía clínica establecida, la creación de una unidad de Coloproctología dentro del Servicio, el seguimiento a corto plazo por cirujanos y oncólogos, y el seguimiento a largo plazo por el Servicio de Oncología.

ESTADIFICACIÓN

Tanto para planificar el tratamiento en cada paciente como para valorar los resultados de éste y también para establecer el pronóstico, resulta imprescindible estadificar el tumor. De las muchas clasificaciones propuestas, como la de Dukes, en estadios A, B y C, muy difundida por su sencillez, así como las modificaciones posteriores (Astler y Coller, Gunderson y Sosin, Turnbull, etc.) es la TNM (24) (Figura 1 y Tabla I) la más utilizada.

ALGORITMOS O PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN EN EL CR

Los criterios de inclusión han sido los siguientes: 1) Tumores situados a menos de 15 centímetros del margen anal; 2) diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma. Con los pacientes que cumplen estos requisitos, se han hecho dos brazos: a) Sin metástasis detectables en el preoperatorio (figura 2); b) Con metástasis diag-

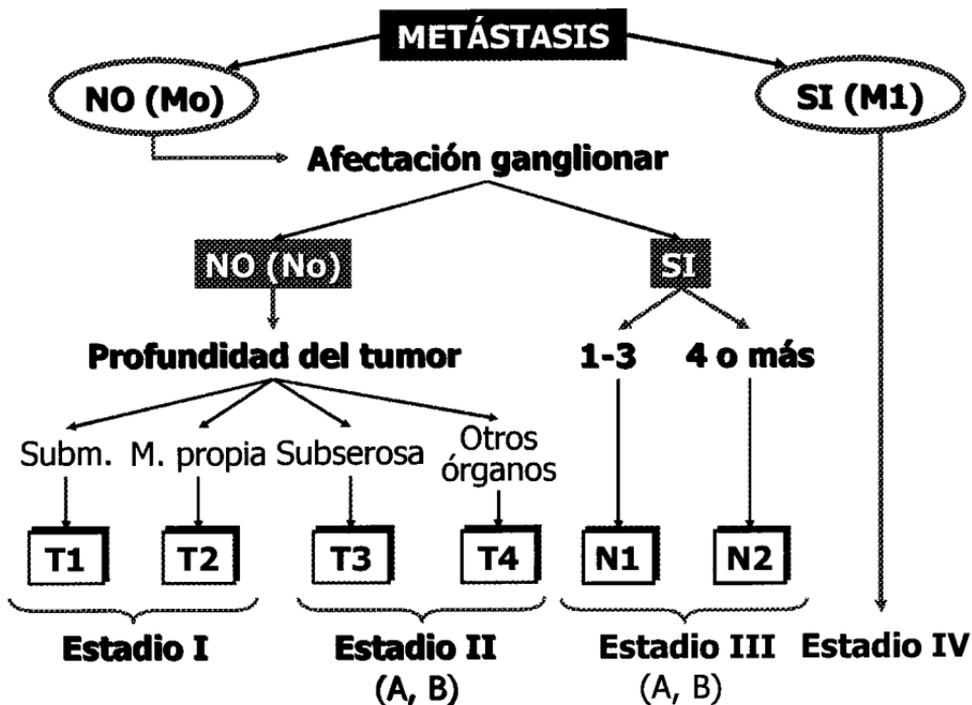


FIGURA 1. Estadificación del cáncer de recto según el sistema TNM.

Estadio	T	N	M	Dukes	ACM*
0	Tis	No	Mo	-	-
I	T1	No	Mo	A	A
	T2	No	Mo	A	B1
IIA	T3	No	Mo	B	B2
IIB	T4	No	Mo	B	B3
IIIA	T1-2	N1	Mo	C	C1
IIIB	T3-4	N2	Mo	C	C1-3
IV	T1-4	No-2	M1	-	D**

* ACM: Astler-Coller modificada (Gunderson y Sosin)

** Turnbull

TABLA I. Estadificación del cáncer de recto según el sistema TNM, clasificación de Dukes y clasificación de Astler y Coller.

nosticadas en el preoperatorio o durante la intervención quirúrgica sobre el tumor primario.

En todos los pacientes, como es natural, se hace historia clínica detallada y exploración física, que incluye tacto rectal, el cual puede proporcionar una valiosa información con vistas a la cirugía. Como exploraciones complementarias se realiza una analítica básica, determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA) y estudios genéticos diversos [oncogenes (k-ras, cmyc), genes supresores (5q, 18q, 17p), genes reparadores de DNA (2p, 3p, 1q, 7p), títulos de timidilato sintetasa y de dihidropirimidina deshidrogenasa, sobreexpresión del gen ERCC1, polimorfismos genéticos del gen de la timidilato sintetasa, del gen de la UGT1A1 o UDP-glucuronosiltransferasa o de los genes XRCC1, XPD (ERCC2), ERCC1 y ERCC3, reparadores del ADN]. También se realiza colonoscopia completa (incluso durante el acto operatorio si no fue posible antes para evitar no tratar un cáncer sincrónico, presente en el 5 a 8% de los casos), radiografía de tórax, TAC abdominal, ECG, ecografía endorrectal para estadificar preoperatoriamente el tumor (uTN), con una alta sensibilidad y especificidad desde que fuera puesta a punto en 1986 (25), consulta al Servicio de Anestesia y al estomaterapeuta y el consentimiento informado de la operación.

En todos los casos se aplican normas para una buena práctica quirúrgica como son la exéresis completa del tumor con márgenes distales de 3 a 5 centímetros; exéresis del mesorrecto mediante disección cortante, con un margen circunferencial de 2 milímetros y distal de 5 centímetros, lo que supone la ETM en los tumores rectales de los tercios medio e inferior; preservación de la inervación pelviana; garantía de una buena irrigación de la anastomosis, evitando, también, la tensión en la misma; practica de una ileostomía de protección en las anastomosis muy bajas.

I. TUMORES SIN METÁSTASIS A DISTANCIA (fig. 2)

Según la distancia a que se encuentren del margen anal, se dividen en dos grandes grupos: A) A más de 10 y menos de 15 centímetros, y B) a 10 centímetros o menos.

A. Tumores a más de 10 y menos de 15 centímetros del margen anal. Estos tumores son tributarios de RA. Una vez hecho

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: menos de 15 cm, adenocarcinoma, sin metástasis

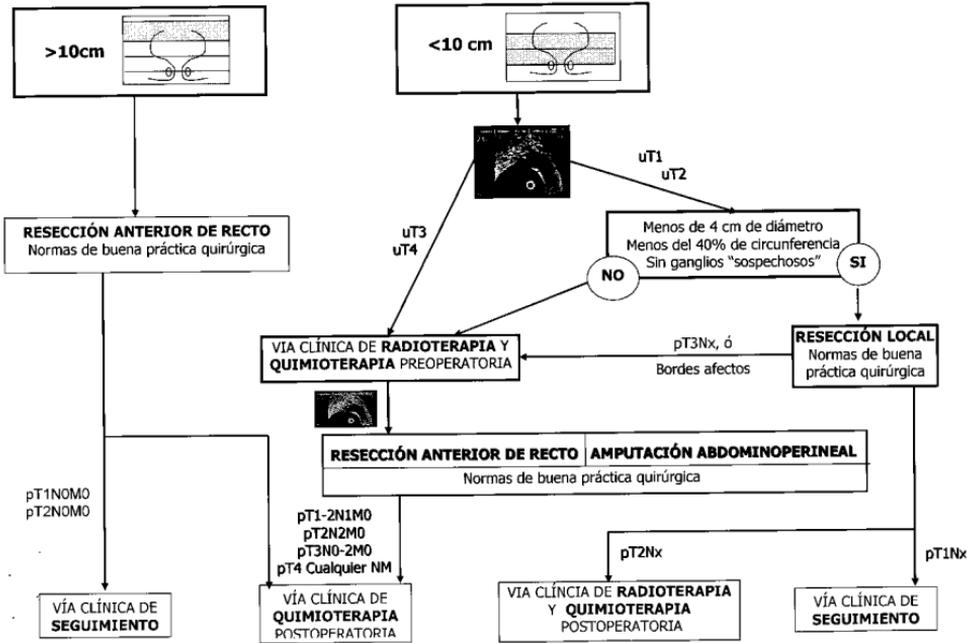


FIGURA 2. Algoritmo seguido en los cánceres de recto sin metástasis a distancia.

el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria se procede a la estadificación del tumor (pTNM). Si se trata de un tumor en estadio I (pT1-2NoMo), no necesita más tratamientos y se aplica exclusivamente la vía clínica de seguimiento del paciente. Si por el contrario el pTNM clasifica al tumor en estadio II, III o IV, el paciente debe someterse a la vía clínica de quimioterapia postoperatoria.

B. Tumores a 10 centímetros o menos del margen anal. En estos casos cuando el tumor es catalogado por la ecografía endorrectal como estadio I (uT1 o uT2), es decir que no sobrepasa el nivel de la muscular propia, y cumple una serie de condiciones, como tener menos de cuatro centímetros de diámetro, afectar a menos del 40% de la circunferencia y no tener ganglios «sospechosos», se procede a la resección local. Examinada la pieza, si se trata de un tumor pT1Nx, el paciente se somete a la vía clínica de seguimiento exclusivamente; si se trata de un tumor pT2Nx, se aplica la vía clínica de radioterapia y quimioterapia postoperatorias. Si el estudio de la pieza etiqueta al tumor como un T3Nx o los bordes de resección están afectados, se somete al paciente a la vía clínica de qui-

mioterapia y radioterapia preoperatorias, para en un plazo de 6 a 8 semanas después de concluir la radioterapia proceder a la cirugía definitiva (AAP o RA, según los casos).

Los tumores de este grupo de distancia al nargen anal catalogados como uT3 o uT4 o en aquellos uT1 o uT2 que midan más de 4 centímetros de diámetro, ocupen más del 40% de la circunferencia rectal o muestren ganglios «sospechosos», entran en la vía clínica de radioterapia y quimioterapia preoperatorias. Concluida esta fase, se realiza una ecografía endorrectal de control, lo que permite comprobar con frecuencia una infraestadificación y reducción del tumor. Entre 6 y 8 semanas después de finalizar la radioterapia se opera al paciente, realizando, según las posibilidades de la radicalidad de la cirugía, una AAP o una RA. Las intervenciones realizadas antes de 6 semanas resultan difíciles por el estado inflamatorio de los tejidos; las realizadas después de 8 semanas o de más tiempo empiezan a ser más dificultosas por la fibrosis postrrádica. Conviene resaltar que con la quimiorradioterapia preoperatoria simultánea, en la que la quimioterapia actúa como radiosensibilizante, se puede obtener una remisión completa del tumor, con desaparición anatómopatológica de la neoformación hasta en un 30% de los casos (grandes respondedores), en otro tercio se obtiene una respuesta parcial y en el tercio restante no se obtiene ninguna respuesta (26). De cualquier forma en un alto porcentaje de casos se hacen operables muchos de los cánceres localmente avanzados, se consigue una infraestadificación evolutiva y aumentan las posibilidad de resecciones radicales con bordes libres y conservación de los esfínteres en las lesiones rectales bajas (19, 27, 28), sin que, por otra parte, aumenten las complicaciones postoperatorias ni las dificultades técnicas de la operación (29).

Tras el estudio definitivo de la pieza de exéresis, si se trata de un tumor en estadio I no necesita más que un período de seguimiento; si se trata de un tumor en estadios II, III o IV, el enfermo se incluye en una vía clínica de quimioterapia postoperatoria.

II. TUMORES CON METÁSTASIS A DISTANCIA (fig. 3)

Cualquiera que sea el TNM, estos pacientes deben ser clasificados en dos grupos: A) Con metástasis resecables, y B) Con metástasis no resecables.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: menos de 15 cm, adenocarcinoma, metástasis

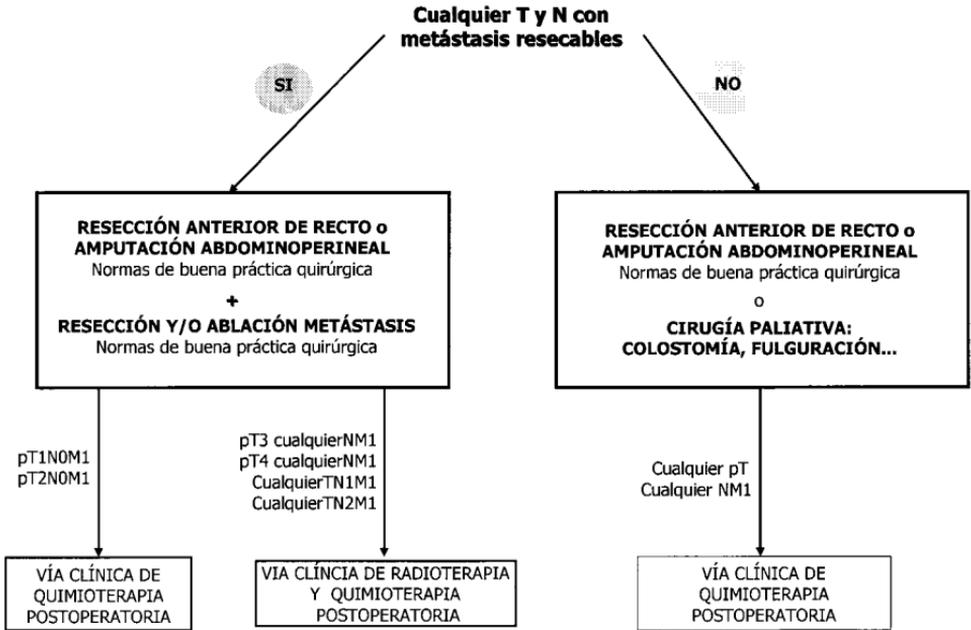


FIGURA 3. Algoritmo seguido en los cánceres de recto con metástasis.

A. Con metástasis resecables. En estos casos se realiza la intervención adecuada sobre el tumor primario (AAP o RA) y la resección o ablación de las metástasis. Hecho el estudio anatomopatológico de la pieza, si se trata de tumores pT1No o pT2No se le aplica además un protocolo de quimioterapia postoperatoria; si se trata de tumores pT3 o pT4 con cualquier N, o bien cualquier T con N1 o N2 se administra quimioterapia y radioterapia postoperatorias. La destrucción mediante radiofrecuencia no debe suplir a la resección quirúrgica, pero puede ser efectiva si existe contraindicación para la cirugía, o como complemento de resecciones en metástasis bilobulares, o cuando se trata de segundas o terceras exéresis hepáticas. En general no debe aplicarse sobre tumores de más de 3 centímetros de diámetro y sobre más de tres nódulos (30). La ecografía intraoperatoria como técnica diagnóstica y para valorar las relaciones anatómicas de la metástasis con los elementos vasculares, así como su margen de resección, es de una gran ayuda (31).

Si las metástasis son descubiertas durante la intervención sobre el tumor primario y la vía de abordaje utilizada presenta dificultades para el acceso a las metástasis o el cirujano no es experto en

cirugía hepática, es preferible realizar la cirugía de las metástasis en un segundo tiempo.

Las metástasis pulmonares tienen una consideración análoga a las hepáticas.

B. Con metástasis no resecables. En estos casos, según las condiciones generales del paciente y las locales del tumor, puede practicarse RA, AAP o cirugía paliativa (colostomía, fulguración, ...), seguido de quimioterapia postoperatoria cualquiera que sea la pT y la pN.

VÍA CLÍNICA DE RESECCIÓN DE COLÓN CON ANASTOMOSIS

La vía clínica es un plan asistencial para pacientes con una patología determinada de curso clínico predecible, que facilita la asistencia sistemática y multidisciplinar del paciente, aunque nunca reemplaza al juicio clínico del profesional que le atiende. Mejora la calidad asistencial y el uso de recursos, la información al paciente y a sus familiares y además sistematiza la recogida de datos, define y coordina las actuaciones del equipo, forma a los Residentes, reduce las estancias y los gastos y proporciona seguridad a los profesionales que atienden al enfermo.

La vía clínica consta de una matriz temporal, una hoja de información al enfermo, otra hoja con las órdenes de tratamiento y los cuidados de enfermería, una hoja de variaciones sobre el contenido de la vía, una encuesta de satisfacción del paciente y otra hoja de indicadores de cumplimiento, efectos adversos, variaciones, utilización de medicación y de satisfacción.

A título de ejemplo se expone la matriz temporal (figura 4) y la hoja de información al paciente (figura 5). En la matriz temporal, en las columnas se recogen los días de ingreso y la ubicación del enfermo. En las filas quedan reflejadas las actividades que han de desarrollarse cada día, como son las evaluaciones y asistencias por parte de los médicos y las enfermeras, las pruebas o análisis a realizar, las órdenes de tratamiento médico, los cuidados de enfermería y la medicación a administrar, las actividades del paciente, su dieta, la información y el apoyo a prestar al enfermo y a sus familiares, los objetivos a cumplir cada día y los criterios a tener en cuenta para tomar determinadas decisiones. Las novedades más importantes que se incorporan en esta vía clínica son la adminis-

INFORMACIÓN AL PACIENTE. VÍA CLÍNICA RESECCIÓN DE COLON CON ANASTOMOSIS.
 HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ . S. CIRUGÍA GENERAL C Prof L. GARCÍA SANCHO.

DÍA	-1- -2- Antes de Cirugía Ingreso . Planta	0 Quirófano- Reanimación. Planta	1 POSTOPERATORIO Planta	2 3 POSTOPERATORIO Planta	4 5 POSTOPERATORIO Planta	6 7 POSTOPERATORIO Planta	8 POSTOPERATORIO Planta
ACTIVIDAD							
EJERCICIO							
MEDICACIÓN	 ORAL, INTRAVENOSA SUBCUTÁNEA	 INTRAVENOSA SUBCUTÁNEA	 INTRAVENOSA SUBCUTÁNEA	 ORAL, INTRAVENOSA SUBCUTÁNEA	 ORAL, SUBCUTÁNEA	 ORAL, SUBCUTÁNEA	 Informe de alta Primeras recetas ORAL, SUBCUTÁNEA
COMIDA				 DIETA SEMIBLANDA	 DIETA DE PROGRESIÓN	 DIETA BLANDA	 DIETA BLANDA

Esta secuencia muestra la evolución más habitual de su patología. En cualquier caso, su atención será adaptada a su caso particular.
 Deseamos que su estancia en el hospital sea lo más agradable posible.
 Ante cualquier duda o contratiempo no dude en consultar a los profesionales ©

* Mod. 4080-HG

FIGURA 6. Hoja de información al paciente de la vía clínica de resección del colon con anastomosis.

tración de oxígeno a altas concentraciones (80%) durante la intervención y las dos primeras horas en Reanimación o en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) para disminuir las infecciones y el inicio de la tolerancia oral el primer día postoperatorio.

En la hoja de información al enfermo se expone de forma gráfica y fácilmente comprensible en las columnas los días de ingreso y su ubicación y en las filas las actividades, ejercicios, medicación y dieta de cada día.

ESTÁNDARES DE CALIDAD EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO

De la revisión de la bibliografía de los últimos años, puede establecerse que, en manos de cirujanos experimentados en el tratamiento del CR aplicando la ETM y tratamiento neoadyuvante, los resultados de la cirugía radical deben encontrarse dentro de los siguientes estándares de referencia (32): la tasa de mortalidad operatoria (dentro de los primeros 30 días de postoperatorio) se encuentra entre el 2% y el 3%; las dehiscencias anastomóticas en la RA por CR en los tercios medio e inferior (recto bajo, entre el margen anal y los 12 centímetros) oscila entre el 9 y el 12% y está en torno al 4% en los del tercio superior; la conservación de esfínteres se consigue entre el 65% y el 70% en los tumores del recto bajo y casi en la totalidad de los del tercio superior; las recidivas locales con ETM sin tratamiento neoadyuvante debe moverse entre el 4% y el 9%, y con tratamiento neoadyuvante deben reducirse al 1,5-2,4%; la supervivencia a los dos años en los tumores del recto bajo es del 81% , del 73% a los cuatro años y en torno al 70% a los cinco años (33).

La tasa global de infecciones en cirugía por CCR no debe superar el 10%.

Nuestros resultados iniciales, desde Enero de 2002, en los pacientes incluidos en el protocolo expuesto y siguiendo la vía clínica comentada, se encuentran dentro de estos estándares.

BIBLIOGRAFÍA

1. DOHERTY, G.M.: «Colorectal Adenocarcinoma». En Doherty, G.M., ed.: *Current Consult: Surgery*. New York, Lage Medical Books/McGraw-Hill. 2005. 178-181.

2. NATIONAL CANCER INSTITUTE: *Working Guidelines for early cancer detection. Rationale and supporting evidence to decrease mortality*. Bethesda, National Cancer Institute. 1989.
3. MILLER, A.B.: «Diet and cancer. A review». *Acta Oncol* 1990; 29: 87-95.
4. *Atlas of cancer mortality in the European Community*. IARC Scientific Publications n° 107. Lyon, WHO. 1992.
5. FERLAY, J.; BRAY, F.; SANKILA, R.; PARKIN, D.M.: *EUCAN: Cancer incidence, Mortality and Prevalence in the European Union*. IARC Press, 1999.
6. *Consideraciones y recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de los tumores del aparato digestivo*. Consejería de Sanidad y Servicios sociales. Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Comunidad Autónoma de Madrid. 1996. 95-108.
7. LAURIE, J.A.; MOERTEL, C.G.; FLEMMING, T.R. *et al.*: «Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-fluorouracil: the North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic». *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1447-1456.
8. WOLMARK, N.; ROCKETTE, H.; FISHER, B. *et al.*: «The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1879-1887.
9. FISHER, B.; WOLMARK, N.; ROCKETTE, H. *et al.*: «Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSA-BBP-01». *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 29-31.
10. SWEDISH RECTAL CANCER TRIAL. «Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer», *N Eng J Med* 1997; 336: 980-987.
11. RIETHMULLER, G.; SCHNEIDER-GADICKE, E.; SCHLIMOK, G. *et al.*: «Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes C colorectal carcinoma». *Lancet* 1994, 343: 1177-1183.
12. HEALD, R.J.; HUSBAND, E.M.; RYALL, R.D.H.: «The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence?». *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
13. NAGTEGAAL, I.D.; MARIJMEN, C.A.; KRANENBARG, E.K. *et al.*: «Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimetres is the limit». *Am J Surg Path* 2002; 26: 350-357.
14. CARLSEN, E.; SCHLICHTING, E.; GULDVOG, I. *et al.*: «Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer». *Br J Surg* 1998; 25: 526-529.
15. IRBISTER, W.H.: «Total mesorectal excisión: a fashionable fable or a timely truth». *Dig Surg* 1999; 16: 367-371.
16. HEALD, R.J.; MORAN, B.J.; RYALL, R.D. *et al.*: «Rectal cancer: Basingstoke experience of total mesorectal excision 1978-1982». *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
17. LÓPEZ-KOSTNER, F.; FAZIO, W.W.; VIGNALI, A. *et al.*: «Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery». *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 173-178.

18. WHEELER, J.M.D.; WARREN, B.F.; MORTENSEN, B.F. *et al.*: «Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation». *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051-1056.
19. COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP: «Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials». *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
20. HOLM, T.; JOHANSSON, H.; CEDERMARK, B. *et al.*: «Influence of hospital and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy». *Br J Surg* 1997; 84: 657-663.
21. PORTER, G.A.; SOSKOLINE, C.L.; YAKIMETS, W.W.; NEWMAN, S.C.: «Surgeon-related factors and outcomes in rectal cancer». *Ann Surg* 1998; 227: 157-167.
22. RIES, L.A.G.; EISNER, M.P.; KOSARY, C.L. *et al.* (eds.): *SEER Cancer Statistics, 1973-1999*. Bethesda, National Cancer Institute. 2002.
23. GATTA, G.; CAPOCACCIA, R.; COLEMAN, M. *et al.*: «Toward a comparison of survival in american and european cancer patients». *Cancer* 2000; 89: 893-900.
24. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Springer. 2002.
25. HILDEBRANDT, U.; FEIFEL, G.; SCHWARZ, H.P.; SCHERR, O.: «Endorectal ultrasound instrumentation and clinical aspects». *Int J Colon Dis* 1986; 1: 203-208.
26. JANJAN, N.A.; KHOO, V.S.; ABBRUZZESE, J. *et al.*: «Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-1038.
27. GARCÍA-AGUILAR, J.; HERNÁNDEZ DE ANDA, E.; SIRIVONGS, P. *et al.*: «A pathologic complete response to preoperative chemoradiation associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision». *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298-304.
28. HABR-GAMA, A.; PÉREZ, R.O.; KISS, D.R. *et al.*: «Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact in downstaging and sphincter-saving operations». *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1703-1707.
29. VALERO, G.; LUJÁN, J.A.; HERNÁNDEZ, M. *et al.*: «La quimioterapia y la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto incrementan las tasas de cirugía conservadora de esfínteres, sin aumentar la dificultad técnica de la intervención ni las complicaciones postoperatorias». *Cir Esp* 2001; 70: 61-64.
30. DE BAERE, T.; ELÍAS, D.; DROMAIN, C. *et al.*: «Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year». *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-1625.
31. JARNAGIN, W.R.; BACH, A.M.; WINSTON, C.B. *et al.*: «What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease». *J Am Col Surg* 2001; 195: 577-583.
32. ORTÍZ, H.: «Estándares de calidad e instrumentación en la cirugía del cáncer de recto bajo». *Cir Esp* 2003; 74: 321-324.
33. ESPÍN, E.; ARMENGOL, M.: «Radioterapia en el cáncer de recto. Estado actual». *Cir Esp* 2004; 76: 347-352.

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Mi felicitación al Prof. Luis García Sancho, por su brillante disertación y por la idea de hacer un protocolo multidisciplinar para aplicar a estos enfermos. Redundará en beneficio de ellos y en un mejor control del tratamiento y sus resultados.

Considera, en su estudio, los aspectos actuales en el tratamiento, que van desde la vía de acceso a la radioquimioterapia neoadyuvante, el empleo de las suturas mecánicas, la valoración del margen de seguridad que debe establecerse, etc. Aspectos, todos ellos, que se han ido aceptando, a medida que avanzaban nuestros conocimientos.

Por razones puramente cronológicas, de edad, yo he vivido muchos de estos aspectos evolutivos. He visto operar siguiendo la vía posterior, aconsejada por Kraske y por Goetze; he operado de acuerdo con la vía abdomino perineal propuesta por Miles; he sido testigo de la llegada de las técnicas mecánicas de sutura, con stapler, con el gran avance que han supuesto para facilitar la cirugía de exéresis con conservación esfinteriana, pudiendo practicar, gracias a ellas, una resección anterior en casos abocados, sin su ayuda, a la amputación abdomino perineal y, en estos casos, las diferentes técnicas y cuidados para conseguir una colostomía continente o la mayor comodidad para el paciente.

Hace ya unos años, en 1987, propusimos una técnica original, consistente en la exteriorización del recto, evertiéndolo a través del ano, para poder medir, con precisión, la distancia entre la línea de sección y el tumor, y establecer, de este modo, una cirugía oncológicamente correcta, compatible con una satisfactoria función esfinteriana, ya que ésta necesita de la conservación de zonas reflexógenas e indemnidad nerviosa y muscular. Por todo ello es necesario mantener no menos de 3 cm. de recto por encima de la línea dentada, a los que hay que sumar otro tanto, por seguridad oncológica, por debajo del tumor, dependiendo, como ha señalado también, el Prof. García Sancho, del grado de anaplasia o desdiferenciación celular, que es lógico pensar debe influir en la extensión de esta zona de seguridad.

Mi felicitación, nuevamente, por su interesante comunicación.

Prof. Durán Sacristán

La realidad es que la cirugía del cáncer de recto ha sido realizada bien en España a lo largo del tiempo.

En síntesis se han practicado, fundamentalmente, dos operaciones: la resección del recto abdomino-perineal y la resección anterior del recto.

De ambas técnicas ha habido una gran experiencia y la realidad es que los cirujanos nos sentíamos satisfechos de nuestros resultados por la supervivencia prolongada y por la ausencia de complicaciones locales y regionales.

Cuando se han extendido en estas operaciones los métodos terapéuticos adyuvantes, los cirujanos nos hemos dispuesto a realizarlos y ha mejorado la situación al respecto.

El Prof. García-Sancho ha realizado un protocolo para atesorar todos los datos relacionados con esta cirugía en su Servicio.

El protocolo es espléndido, preciso y muy meditado, porque García-Sancho es un gran profesor y tiene mucha experiencia. El número de datos recogidos en el protocolo es muy extenso y moderno.

Yo siempre albergo dudas de que estos protocolos tan meditados y razonables no se recojan en la práctica con el rigor que exigen por razones obvias de peculiaridades en los centros quirúrgicos. Ello no disminuye la originalidad y el interés de dicho protocolo que honra al Dr. García-Sancho y su equipo y pone de relieve la atención en el trabajo y el sentido riguroso del control quirúrgico, por lo que felicitamos al Prof. García-Sancho nuevamente.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He de felicitar a ambos conferenciantes porque han estado excelentes en sus comunicaciones, ambas referentes al campo de los tumores en general.

El Prof. Carreras Delgado, con su conferencia en relación con tumores linfoides y en donde las modernas técnicas de estudio de estos tumores, de su capacidad de diseminación, la capacidad de los médicos de concretar los lugares en donde hay mayor, única o diversa proliferación linfoide, aclaran mucho e indican la conducta evolutiva a seguir ante esos linfomas.

Como siempre, el Prof. Carreras, eminente profesor de estas cuestiones, nos ha dado una lección magistral con las dificultades de seguimiento, por su profundidad y amplitud y por apoyarse en las modernas técnicas de aplicación del PET. Si se compara esto con lo que se decía hace cuatro años en las grandes escuelas que esto trataban, hay una diferencia casi abismal.

El Prof. García-Sancho, cuya comunicación ha sido excelente, de sentido clásico, con sistematización perfecta de todo lo que el cáncer rectal supone, con una actualización de los problemas, con una claridad expositiva importante y sobre todo con una experiencia en el cáncer de recto, 250 personas tratadas. La experiencia constituye la base fundamental de los criterios que los médicos van adquiriendo. El Prof. García Sancho tiene un gran criterio sobre experiencia propia, sobre el concepto de la cirugía general y la cirugía especializada y una gran experiencia que da la asistencia a muchos enfermos.

Le felicito porque ha sido una suma de lo que es la cuestión tradicional quirúrgica sobre el cáncer de recto más las posibilidades que actualmente hay en la cirugía del cáncer colo-rectal.

Finalmente, felicitarnos todos porque es muy frecuente tener estas sesiones donde dos colegas actúan sobre distintos campos de la patología, de la terapéutica, de la etiopatogenia, etc...

Se levanta la sesión.

CONFERENCIA PRONUNCIADA

EL DÍA 11 DE MAYO DE 2004

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

**CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA
EN EL TERCER MILENIO**

***BREAST CANCER SURGERY IN THE THIRD
MILLENIUM***

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

Los adelantos en lo que a educación sanitaria se refiere y a la concienciación de esta enfermedad por parte de la mujer, junto con los adelantos diagnósticos y técnicos hacen que en el comienzo de este tercer milenio, el cáncer de mama femenino se diagnostique y se opere cada vez más tempranamente. El conocimiento mejor de la biología y desarrollo de esta enfermedad, junto con los adelantos diagnósticos y terapéuticos, van a lograr curaciones en muy altos porcentajes, evitando la mutilación mediante unas cirugías cada vez más conservadoras.

El tratamiento conservador perfectamente consolidado y la práctica sistemática de la investigación del ganglio centinela logrará que con tumorrectomías amplias puedan curarse las mujeres afectas de esta enfermedad. Para los pocos casos de tumores avanzados, contaremos con la neoadyuvancia y en los carcinomas multicéntricos en que sea necesaria la mastectomía total, contaremos con la cirugía reconstructiva y con los materiales protésicos. Finalmente, los grandes adelantos de la genética y el gran desarrollo de los receptores y marcadores tumorales podrán indicar una cirugía profiláctica y preventiva en mujeres etiquetadas como de alto riesgo.

Abstract

Progress in health education and awareness by women of this disease, together with technical and diagnostic progresses, have contributed at the beginning of the third millenium to an earlier diagnosis and surgical treatment of breast cancer in women. In addition, a better understanding of the biology and development of this disease makes possible to achieve high cure rates with conservative surgery.

This conservative surgery together wuth systematic analysis of sentinel adenopathy will allow cure in the future with only ample tumorectomies. For the few cases of advanced tumors, neoadjuvant therapies can be used; for multicentric cancers treated with total mastectomy, reconstructive surgery and prosthetic materials will be applied. Finally, progress in the understanding of genetics and advances in the field of tumor markers and receptors will help to establish indications for prophylactic syrgery in women considered at high risk for this disease.

INTRODUCCIÓN

La cirugía del cáncer de mama existe desde el principio de nuestra civilización. No en vano, en el papiro de Smith, antes de Jesucristo, se hace referencia a técnicas operatorias para tratar este frecuente tumor.

A lo largo de la historia se han ido describiendo distintas técnicas que adquieren su principal desarrollo en los siglos XVIII y XIX. No obstante, es el 1898 cuando W. Halsted propugna una técnica que lleva su nombre y que tiene como mérito que es difundida y aceptada universalmente. Era una operación ideal, pues corresponde a una época en la que los cánceres mamarios que se diagnosticaban eran muy avanzados, no existía radioterapia ni quimioterapia y sólo el bisturí era la única arma con que contábamos para luchar contra este frecuente y temido cáncer (fig. 1).

Durante el siglo xx, basándonos en el mejor conocimiento de la biología del tumor (Fisher) y teniendo en cuenta el descubrimiento así como puesta en práctica de la radioterapia y quimioterapia, junto con el descubrimiento de la mamografía y la toma de conciencia por parte de la mujer sobre este problema, fueron factores decisivos para que la cirugía fuera cada vez más conservadora, y así las técnicas de Patey y Madden sustituyen al Halsted a partir de mediados del siglo xx. Sin embargo, la metodología diagnóstica va mejorando considerablemente y el tratamiento complementario de igual forma se va perfeccionando. Todo ello hace que, basándonos en las teorías generalistas de Fischer, se olviden las mecanicistas de Halsted y Hanley y entremos, a partir de

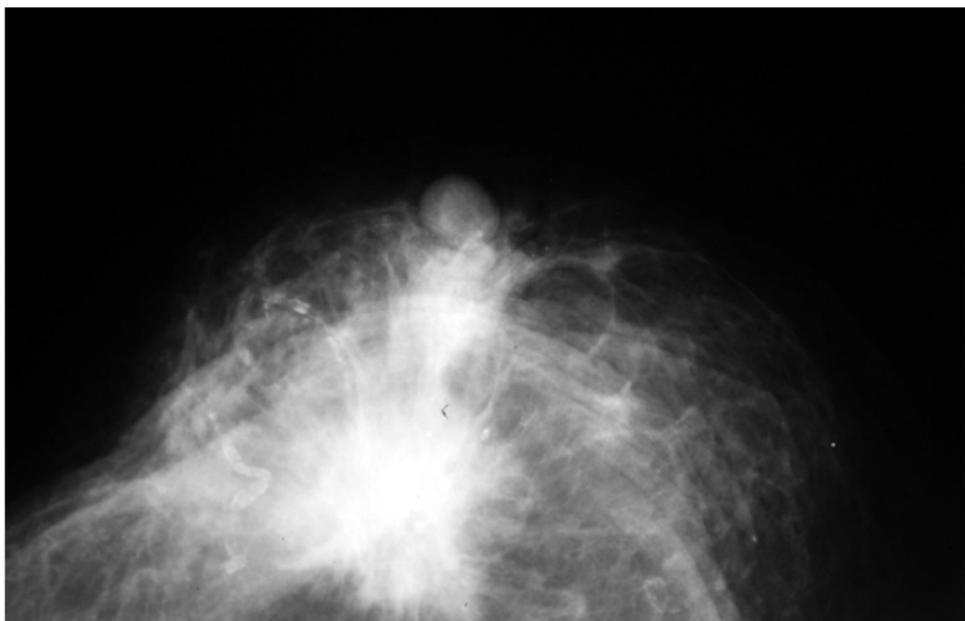


FIGURA 1.

Cirugía Conservadora del Cáncer de mama

Objetivos

- **Curar la enfermedad conservando el seno**
- **Obtener resultados similares a la amputación**
- **Evitar el impacto provocado por la amputación (depresión, problemas conyugales, etc.)**
- **Conseguir más pacientes y que acudan más temprano**

TABLA I.



FIGURA 2.

Cirugía Conservadora del Cáncer de mama

Técnica quirúrgica

- **Incisión Idónea**
- **Tumorectomía amplia señalizada**
- **Estudio de márgenes (1 cm)**
- **Estudio Anatomopatológico**
- **Receptores Hormonales**
- **Linfadenectomía Axilar Total**
– (incisión en Continuidad – Discontinuidad)
- **Señalización Tres Niveles Ganglionares**
- **Drenajes Próximos al Campo**
– (1 ó 2 : Continuidad – Discontinuidad)

TABLA II.

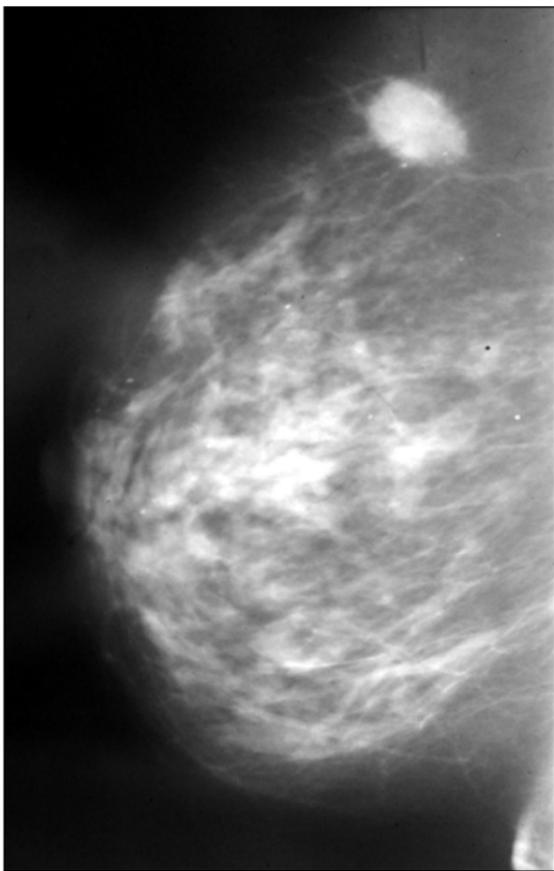


FIGURA 3.

los años 70, a realizar la cirugía conservadora en cánceres más pequeños (fig. 3), demostrándose mundialmente que consiguen semejantes resultados pero evitando la temida amputación que tan graves consecuencias ocasionaba en la personalidad de la paciente (tablas I y II).

LA CIRUGÍA ACTUAL

En los últimos años del siglo xx, la concienciación por parte de la mujer de que sólo el diagnóstico y el tratamiento precoz pueden lograr salvarla la vida y también salvarla su seno, hicieron que conjuntamente con las mamografías ordinarias y de campañas de *screening*, así como la

ecografía, la tomografía y la resonancia magnética, llegásemos a diagnosticar cánceres de mama en sus estadios más iniciales, subclínicos y por lo tanto no palpables y sólo detectables en la placa de la mamografía (figs. 4 y 5). Estos tumores que se muestran en forma de microcalcificaciones, pequeños nódulos o desestructuraciones e imágenes estrelladas, tienen que ser extirpados previa señalización a la cirugía por parte del radiólogo, mediante la colocación de un arpón (figs. 6 y 7) a través del cual el cirujano, por una pequeña incisión periareolar o submamaria llegará a dicha lesión haciendo una tumorectomía amplia de la misma (figs. 8 y 9), que consiste en extirpar la lesión en su totalidad con márgenes de tejido sano de entre medio y un centímetro de espesor (figs. 10 y 12). De esta forma, con una anestesia local y sedación y en régimen de cirugía ambulatoria, a la paciente le es extirpado el tumor.

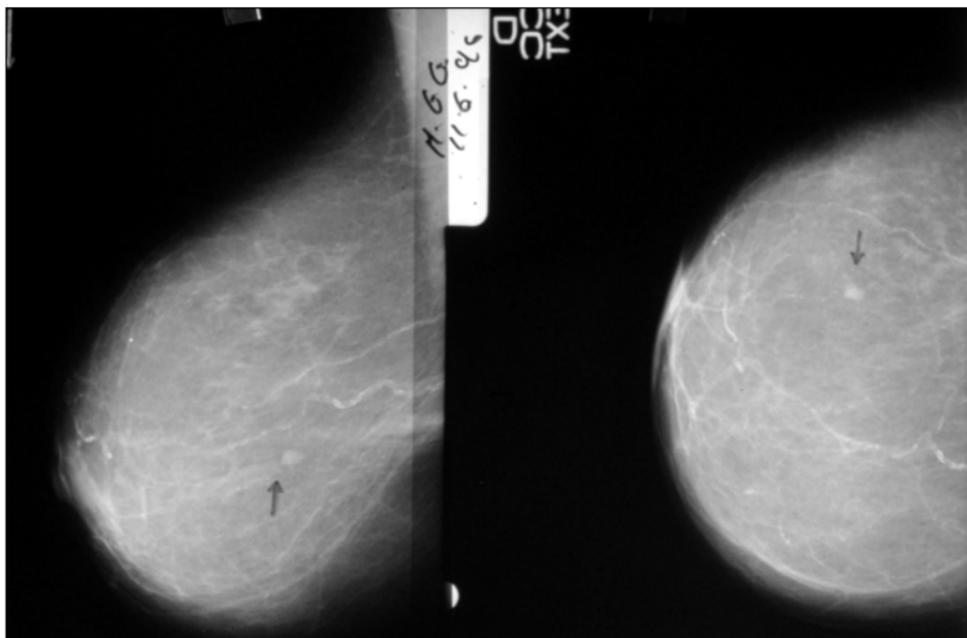


FIGURA 4.



FIGURA 5.

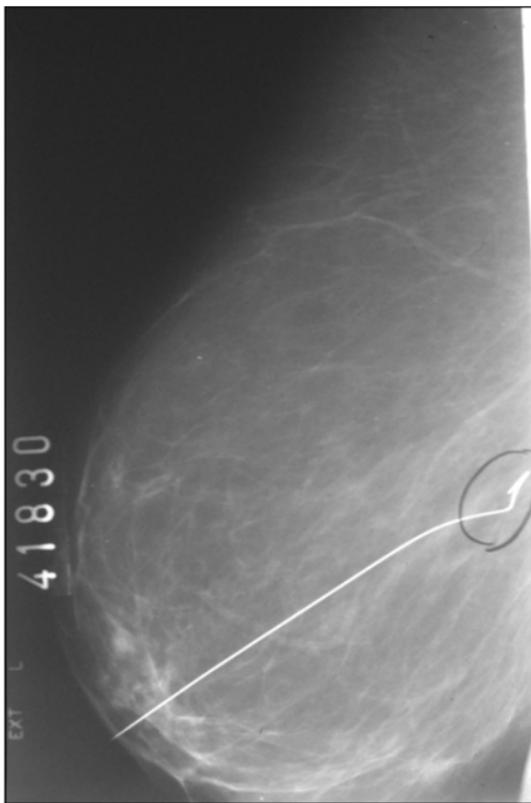


FIGURA 6.

Si es un cáncer *in situ*, la operación está terminada y solamente si se trata de un cáncer infiltrante, días después, volverá la paciente al quirófano para hacerle la linfadenectomía axilar. A este respecto, ya a finales del siglo XX se comienza a realizar la señalización isotópica y biopsia del Ganglio Centinela, técnica que permite al cirujano, mediante la sonda nuclear, detectar el ganglio primero en que drena el tumor y que en el caso de no estar invadido permite que podamos evitar la linfadenectomía axilar, que siempre ha sido una técnica más traumática y a veces con secuelas. La inmunohistoquímica va a poder determinar en los estudios de este gan-

glio la existencia incluso de micrometástasis.

La labor de las técnicas terapéuticas complementarias —me refiero a la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia— han permitido, como terapéuticas coadyuvantes, que esta cirugía cada vez más conseradora pueda realizarse con garantías de éxito. También han permitido que, en los casos avanzados, la supervivencia y el confort de vida hayan mejorado extraordinariamente.

LA CIRUGÍA EN LOS PRÓXIMOS AÑOS

Los adelantos diagnósticos y técnicos, la concienciación del problema por parte de la mujer, el encontrarnos cada día un mayor porcentaje de cánceres tempranos y el gran desarrollo de las terapéuticas complementarias con una radioterapia altamente sofisticada y sin apenas secuelas y una quimioterapia y hormonoterapia con unos

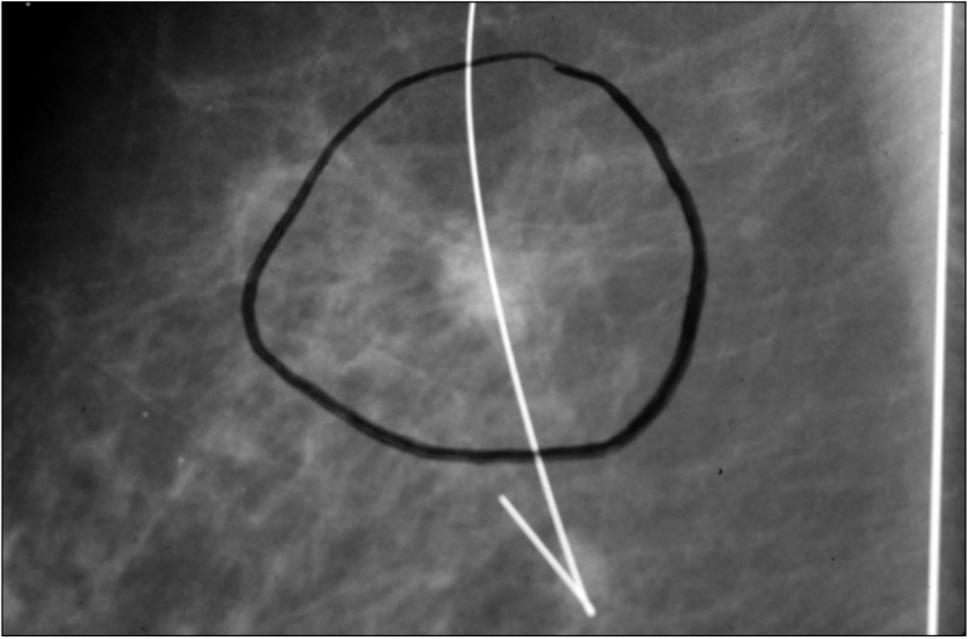


FIGURA 7.

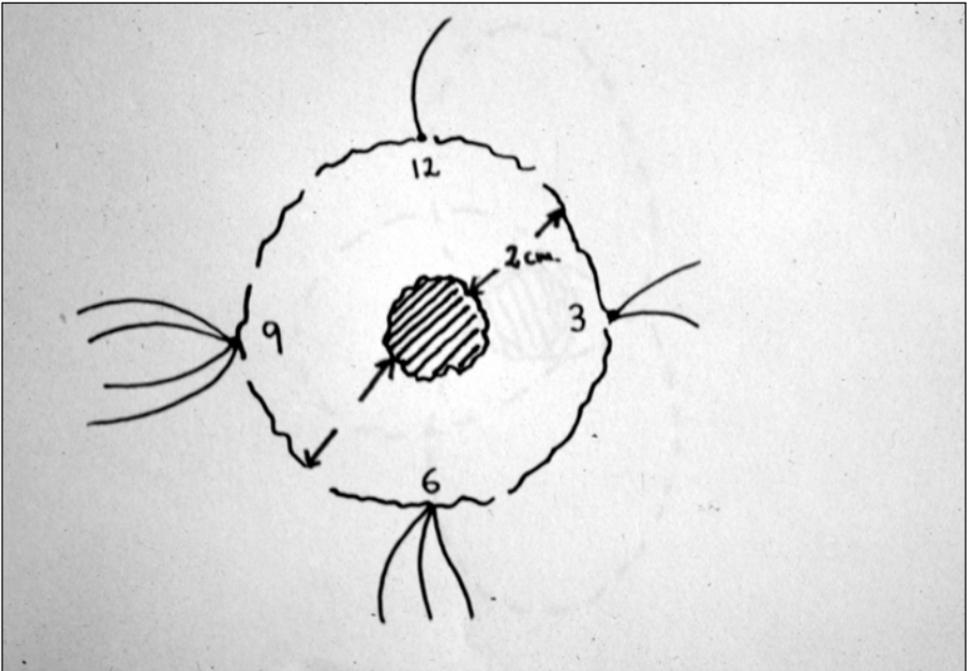


FIGURA 8.

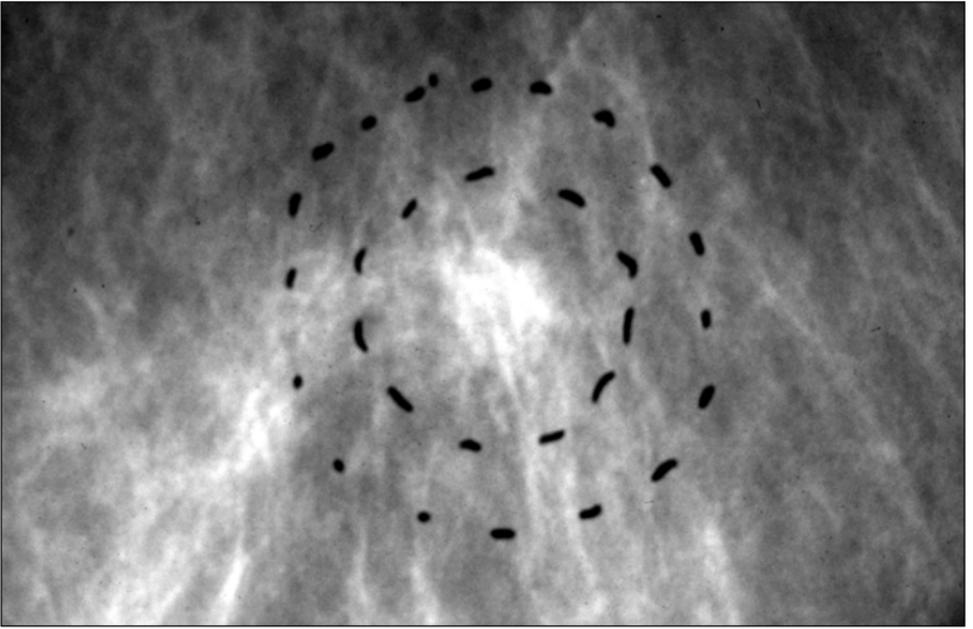


FIGURA 9.

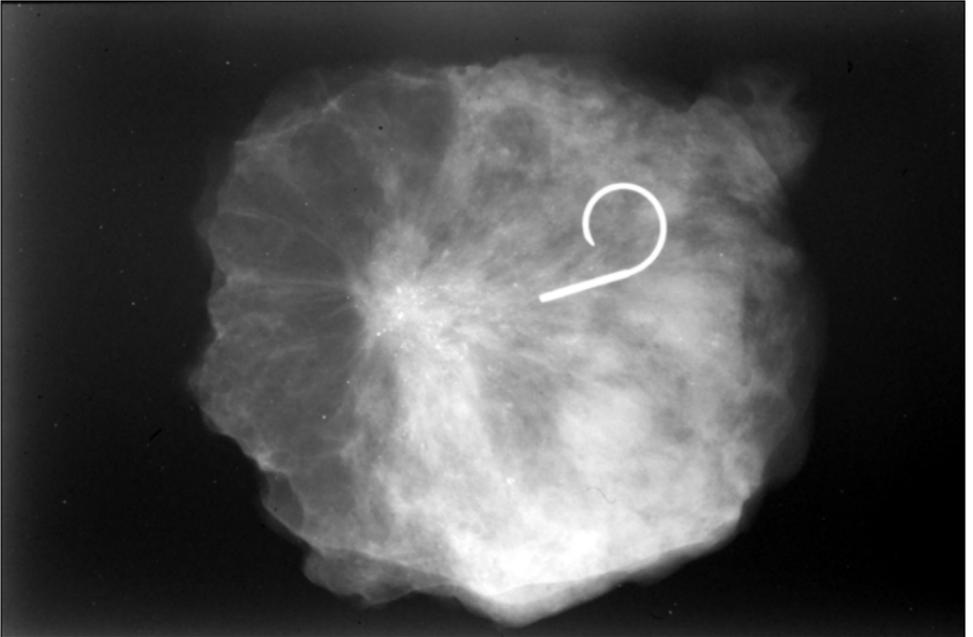


FIGURA 10.

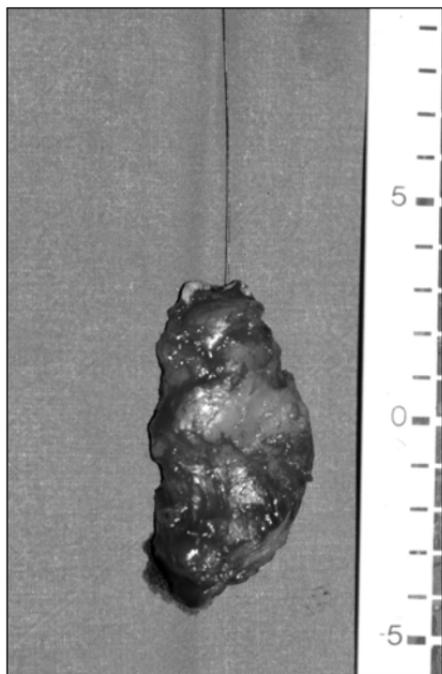


FIGURA 11.

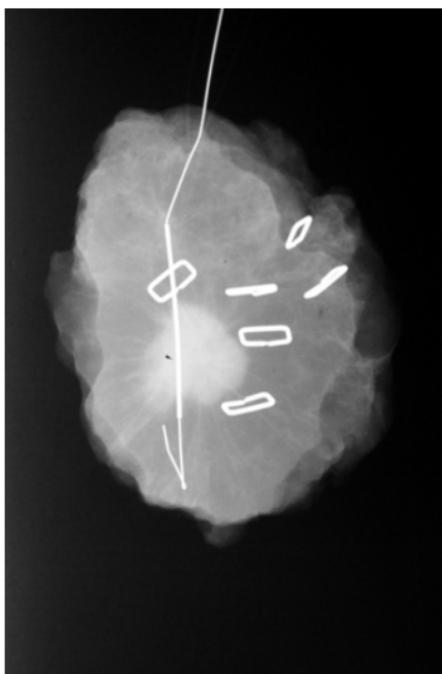


FIGURA 12.

Quimioterapia Neoadyuvante

- ✓ El objetivo de la QT neoadyuvante es incrementar el % de cirugías conservadoras y prolongar la supervivencia.
- ✓ La QT preoperatoria hace disminuir el estadio del tumor.
- ✓ La respuesta alcanzada predice el ILE y la supervivencia.
- ✓ La QT preoperatoria no ha mejorado la supervivencia comparada con la QT postoperatoria.
- ✓ No es conocida la combinación óptima ni su duración.
- ✓ Determinar los factores predictivos de respuesta pueden ser esenciales

Quimioterapia Neoadyuvante

- ✓ Clásicamente, las combinaciones sin taxanos han conseguido 10 - 15% de rCP. No diferencias en supervivencia entre pre y postquimioterapia (NSABP B 18).
- ✓ Las combinaciones con paclitaxel mejoran el % de rCP (Gianni ASCO 2002, Green ASCO 2002, Untch ASCO 2002) llegándolo a situar en torno al 20% (grupo ECTO ASCO 2002) y hasta 30% (esquema de terapia semanal, Green -MD Anderson ASCO 2002).

TABLA IV.

agentes terapéuticos cada vez más efectivos y mejor tolerados, van a hacer en conjunto que el hombre esté muy próximo en los años venideros a poder curar definitivamente el cáncer de mama.

Si de alguna manera tenemos que exponer cuáles van a ser las líneas de actuación en el comienzo del tercer milenio, podemos resumirlas en los siguientes apartados:

1. Prácticamente en casi el 100% de los casos, la mujer será tratada del cáncer de mama sin amputación del seno, mediante una cirugía cada vez más conservadora y en las que la linfadenectomía axilar solamente se hará en los casos de cáncer infiltrante en los que el Ganglio Centinela esté afectado.

2. En los pocos casos en los que el cirujano se enfrente ante una paciente con un tumor de gran tamaño en el que la cirugía conservadora en principio no pueda realizarse, acudiremos a una neoadyuvancia previa que achicará el tumor e incluso a veces podrá desaparecer pudiendo después el cirujano hacer una cirugía conservadora (tablas III y IV).

3. En los casos de cánceres dobles, multifocales y multicéntricos en los que no podamos evitar la amputación, la cirugía reconstructiva con tejidos de la propia paciente o ayudados con materiales protésicos, podrán solucionar el problema dejando un nuevo seno estéticamente aceptable.

4. Los grandes adelantos de la genética, el gran desarrollo de los receptores y marcadores tumorales, el estudio genético del BRCA I y II, etc., hacen que la cirugía pueda ser profiláctica y preventiva, actuando adelantándose a la aparición del cáncer en estas personas que, por tener determinados factores hereditarios de alto riesgo o bien lesiones precancerosas, como pueden ser determinadas mastopatías adenósicas, papilomatosis múltiples, hiperplasias atípicas, etc., pudieran en su día desarrollar este tumor. Y así, en estos casos, empiezan a hacerse las mastectomías profilácticas, muchas de ellas subcutáneas, ayudándonos después del restablecimiento del seno con implantes protésicos o técnicas de reconstrucción.

5. Desde el punto de vista personal, en lo que a la predicción se refiere, los avances en las técnicas diagnósticas permitirán, mediante sofisticados instrumentos robotizados, intervenir el cáncer de mama inicial mediante unas cirugías mínimamente agresivas y la linfadenectomía axilar estamos seguros que pasará a la historia. Los adelantos en radioterapia y en quimioterapia lograrán gran efectividad, consiguiendo eliminar los desagradables efectos secundarios que aún hoy día persisten. Si a todo esto añadimos la desaparición de agentes cancerígenos como el tabaco, grasas animales, etc. y teniendo en cuenta los grandes adelantos que se van consiguiendo en manipulación genética, podremos pensar que, si no vamos a erradicar la enfermedad, sí que podemos aventurar que el hombre podrá vencerla en el transcurso de futuros años.

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Me alegra felicitar al Prof. Antonio Sierra por la excelente presentación que ha hecho sobre un tema de tanto interés como es el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Solamente quienes conocen muy bien un tema, y éste es el caso, pues es bien sabida la especial dedicación que a este problema ha hecho el Prof. A. Sierra, está en condiciones de poder exponerlo como él lo ha hecho, sintetizado, además, en el tiempo record de media hora. Vaya por todo ello mi felicitación.

Actualmente el cáncer de mama se trata de un modo muy distinto a como se hacía cuando yo terminé la carrera en 1952. Ello

es debido a que han cambiado las condiciones en que operamos a estas enfermas. Hace medio siglo lo habitual era que acudieran a nosotros presentando una tumoración en la mama perfectamente detectable por palpación. A veces la piel estaba invadida o incluso ulcerada. El tamaño del tumor sobrepasaba, con mucha frecuencia, los 4 cm. de diámetro y era corriente que estuvieran afectados los ganglios axilares. Otros signos, como la piel de naranja, se detectaban con mucha frecuencia. Nadie discutía que había que proceder a la extirpación de la mama, junto con los dos pectorales, mayor o menor, y los linfáticos de la axila. Y todo en un bloque, de acuerdo con la teoría de la permeación de Handley. Que se hiciera primero la disección de la axila y después la mastectomía, como proponía W. Meyer, o al revés como describió Halsted, era lo de menos. Halsted tuvo el gran mérito de standardizar una extirpación quirúrgica que, hasta ese momento y pese a los principios que había señalado Moore, se hacía anárquicamente, procediendo, según las preferencias de cada cirujano, a una extirpación de la piel, de la mama y de los linfáticos que no resultaba uniforme. La operación de Halsted se ha estado practicando durante más de 60 años, sin discusión.

Cuando se valoró la extensión del cáncer a los ganglios de la cadena de la mamaria interna o a los ganglios supraclaviculares o incluso mediastínicos, se pensó que la extirpación debía llegar también a estas zonas. La operación de Dahl-Iversen, Margottini y Bucalossi, etc., incluso las de Urban y Wangenstein era propuestas acordes a estos hechos.

Muchas veces he comparado el avance en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama a los meandros de un río, o, si se quiere, a un movimiento pendular. Con estas intervenciones superradicales se movió el péndulo hacia un extremo, pero esta actitud duró poco más de diez años, ya que la mortalidad operatoria aconsejaba no seguir esta pauta terapéutica. Ahora se acepta muy bien que no se proceda de este modo, pero, entonces, el mantenerse en una actitud más conservadora, practicando la resección de Halsted, era someterse a críticas por «no estar a la última». A pesar de todo, yo tengo la satisfacción de no haber practicado esta cirugía superradical.

Pero después, en nuevo movimiento pendular, ahora al otro extremo, se abandonaron estas técnicas y el péndulo se desplazó, con las técnicas conservadoras, tras pasar una fase de transición que representaron las técnicas del Halsted modificado, defendidas por Patey, Madden o Auchinclos, para alcanzar, finalmente, las técnicas

de cuadrantectomía, es decir, la extirpación del cuadrante de la mama donde se localizaba el tumor o de lumpectomía, la extirpación exclusiva del tumor.

Yo comprendo que cuando se trataba de tumores pequeños, al contemplar la pieza de resección, se pensara si, verdaderamente, había sido necesario proceder siempre con la técnica de resección de Halsted. El aspecto de la pieza con ganglios axilares no afectados sembraba, en nosotros, la duda de si aquella agresividad estaba justificada en tumores pequeños.

Surgió, entonces, como digo, la cirugía conservadora. A mí, personalmente, nunca me convencieron los asrumentos esgrimidos por Cirile en Cleveland o por Cope, en el Hospital General de Massachusetts, sobre la necesidad de ser más conservadores, dada la frecuente presencia de edema linfático postmastectomía. Y digo esto porque en mi serie personal de alrededor de unos 500 casos intervenidos, las enfermas con esta complicación han sido muy pocas y siempre, si aparecía, en grado muy discreto. Solamente en un caso, por el importante edema, tuve que recurrir a una operación de Standard, para establecer conexiones linfáticas entre el brazo edematoso y la pared lateral del tórax.

Tampoco me parecieron argumentos para defender estas técnicas el apuntar la inutilidad de la extirpación de los ganglios linfáticos axilares, dado que la enfermedad podría ser ya un proceso generalizado, cuando se interviene, aunque no hubiera afectación axilar, merced a la diseminación hemática de células cancerosas, a pesar de tratarse de tumores localizados solamente en la mama (Cope) o la inconveniencia de extirpar unos linfáticos decisivos en la defensa inmunitaria de la paciente (Crile).

Fisher, en la Universidad de Pittsburg, comparó la experiencia de 34 hospitales en Estados Unidos y Canadá, valorando los resultados obtenidos tras practicar mastectomía radical, mastectomía simple con radioterapia o mastectomía simple solo, en 1.665 pacientes. Los resultados aconsejaban abandonar la mastectomía radical.

En cualquier caso, la cirugía conservadora se ha impuesto como consecuencia de dos hechos fundamentales. El primero, el diagnóstico precoz que ha hecho que, en la actualidad, operemos enfermas sin tumor palpable, simplemente detectado por mamografía o incluso extirpemos una zona de microcalcificaciones a las que es posible llegar gracias a un arpón, previamente colocado, que nos dirige a la zona sospechosa. El segundo, el hecho de que la radioterapia

también pueda curar el cáncer de mama. De hecho, la llamada biopsia radiológica suponía la disminución del tamaño del tumor así tratado, en el caso de que existiera malignidad. McWirther, en Edimburgo, en 1948, practicando mastectomía simple con radioterapia supraclavicular, de la mamaria interna y axilar, conseguía una supervivencia a los cinco años del 62%, comparable a los resultados obtenidos con la cirugía. Que la radioterapia curara el tumor lo defendió en Madrid, a final de la década de los cincuenta, Larrú. Si, a pesar de ello, las enfermas no eran tratadas sistemáticamente con este procedimiento, prescindiendo de la cirugía, derivaba del hecho de que las altas dosis necesarias eran, a su vez, carcinógenas. Pero si la extirpación quirúrgica, limitadas, del tumor, hacía posible una radioterapia menos agresiva, esta asociación podría ser, como así lo es de hecho, de una gran utilidad.

El nacimiento de la cirugía conservadora ha determinado que los ginecólogos a los que acude la enferma con su patología mamaria y que no siempre aceptaban a estas pacientes en la época de las resecciones de Halsted y, por supuesto, nunca en la de la cirugía superradical, las traten, ahora, al poder proceder con extirpaciones más localizadas, incluso prescindiendo de una completa disección linfática axilar, según la información que nos pueda dar la investigación del ganglio centinela.

Personalmente yo no he dudado nunca de que un ginecólogo no sea capaz de hacer una extirpación correcta de una mama, total o parcialmente con una satisfactoria resección linfática axilar, pero ello no por ser ginecólogo, pues el conocimiento de la anatomía de la axila no está ligado a su especialidad y lógicamente no tiene por qué saber lo que es el ligamento suspensorio de Gerdy, la aponeurosis clavipectoral o las inserciones del pectoral menor, por ejemplo, sino porque, además de la ginecológica, ha decidido conocer, con precisión, la anatomía de la axila y la manera de proceder, extirpando, uno o los dos pectorales, o ninguno de ellos, para conseguir una correcta disección linfática axilar.

Reitero mi felicitación al Prof. Antonio Sierra.

Prof. Moreno González

Quiero expresar al Dr. Sierra mi satisfacción por escuchar su conferencia, en la que destacaría cómo ha sintetizado los avances

del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y los resultados de una cirugía menos mutilante, apoyada en el tratamiento neoadyuvante y complementario y en un diagnóstico más correcto de la enfermedad.

Sin embargo, como ha sido señalado por el profesor Tamames, al comparar los resultados actuales con los que conocemos, que corresponden a 1970 y 1980, la mayor parte de las enfermas diagnosticadas se hallaban en estadios III y IV, tratándose quirúrgicamente como única opción terapéutica. Claro está que si comparamos sólo los estadios I y II, el resultado de las técnicas de Patey, Halstead, Urban, Haagensen, es superior a las más conservadoras, aunque infiriendo a la enferma un mayor trauma físico y psicológico.

Procedimientos como los referidos, y de mayor agresividad como los de Brenier o Prudente y Melaca, sólo tienen indicaciones excepcionales en la actualidad, toda vez que las enfermas son diagnosticadas más frecuentemente con incidentalomas que no excepcionalmente son tratados por cirugía robótica.

Otro punto que ha destacado es el valor de la linfadenectomía de tres campos, axilar, interpectoral y mamaria externa, asociada en los cuadrantes internos a la cadena mamaria interna. En la actualidad, el uso razonado del «concepto ganglio centinela» ha hecho disminuir su indicación por una exéresis linfática más dirigida a la estadificación que a la terapéutica, como ocurre en el cáncer visceral.

Me gustaría que remaricara el papel de la radiocirugía y de la quimioterapia prolongada como único tratamiento.

De nuevo expresarle mi agradecimiento por esta brillante exposición, fruto de su gran experiencia en esta todavía frecuente enfermedad.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicito vivamente al Prof. Sierra, que una vez más nos ha expuesto con una gran claridad y fundamentada en su experiencia sobre el cáncer de mama. En ése como en otros campos avanzan los conocimientos médicos de una manera bien sobresaliente y varían las indicaciones preventivas y quirúrgicas. Le felicito, una vez más, por lo bien que conoce Ud. este tema y sobre todo por lo bien que expone todas estas cuestiones.

Se levanta la sesión.

SUMARIOS DEL TOMO CXXI

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO
DÍA 13 DE ENERO DE 2004

Páginas

Memoria de Secretaría 2003, por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado	4
Discurso inaugural, por el Prof. Gracia Guillén	17
Homenaje a la antigüedad académica al Prof. D. Hipólito Durán Sacristán	21

I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE ENERO DE 2004

«El principio de los primeros principios: el principio antrópico», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	23
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	52
Del Prof. Domínguez Carmona	52

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE ENERO DE 2004

«Exclusión social, pobreza y salud», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero	57
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	72
Del Prof. Lucas Tomás	73
Contestación del Prof. Rey Calero	75
Presentación del libro «Historia de la Higiene buco-dentaria», por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás y Dr. Julio González Iglesias	77
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	86
Del Prof. Díaz-Rubio García	88
Del Prof. Moreno González	88
Del Prof. Sánchez Granjel	89

III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE FEBRERO DE 2004

«La tortuosa senda evolutiva del hombre», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández	93
Intervención del Prof. Rubia Vila	106
Contestación del Prof. Suárez Fernández	107
«El acoso sexual», por el Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona	109
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	131
Del Prof. Pérez Pérez	133
Del prof. Rubia Vila	134
Del Prof. Rey Calero	135
Contestación del Prof. Domínguez Carmona	136

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE FEBRERO DE 2004

«Enfermedades raras: un nuevo capítulo de la Medicina», por el Excmo. Sr. D. Ángel Nogales Espert	139
Intervenciones:	
Del Campos Muñoz	151
Del Prof. Moya Pueyo	152
Del Prof. Lorenzo Fernández	153

VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 2 DE MARZO DE 2004

«Efectos de las hormonas sobre el envejecimiento del sistema nervioso, el sistema inmunitario y la piel en ratas», por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández	157
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	176
Del Prof. Pérez Pérez	177
Del Prof. Blázquez Fernández	178

CUADERNO SEGUNDO

VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE MARZO DE 2004

	Páginas
Presentación de la obra «Compendio de Cirugía», por el Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán	183
Intervención del Prof. Tamames Escobar	204

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 16 DE MARZO DE 2004

«Accidentes en la infancia», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías	209
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	218
Del Prof. Alonso-Fernández	219
«Hacia una teoría unificada de las fuerzas básicas del Universo ("La teoría del todo")», por el Excmo. Sr. D. José Aguilar Peris	221
Intervenciones:	
Del Prof. Domínguez Carmona	229
Del Prof. Campos Muñoz	230

SESIÓN ACADÉMICA.—DÍA 30 DE MARZO DE 2004

Laudatio del Excmo. Sr. D. Carlos Zurita Delgado, por el Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán	235
«Consideraciones sobre la evolución de la electrocardiografía», por el Excmo. Sr. D. Carlos Zurita Delgado	243
Laudatio del Prof. Dr. D. Robert W. Jackson, por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado	253
«Arthroscopy: the catalyst for minimally invasive surgery», por el Prof. Dr. D. Robert W. Jackson	257

SESIÓN MONOGRÁFICA.—DÍA 31 DE MARZO DE 2004 «SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO SEVERO Y GRIPE AVIAR»

«Síndrome agudo respiratorio grave y gripe aviar», por el Ilmo. Sr. D. José M. ^o Eirós Bouza	263
«Aspectos epidemiológicos del SARS y de la influenza aviar», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero	289
«Datos actuales sobre virus de la gripe de patos salvajes y pollos, y virus de la gripe tipo C. Agentes antigripales», por el Excmo. Sr. D. José Antonio Cabezas Fernández del Campo	305

INAUGURACIÓN EXPOSICIÓN.—DÍA 13 DE ABRIL DE 2004

«Balmis y la expedición filantrópica de la vacuna» con motivo del Bicentenario de la Real Expedición Filantrópica de Francisco Xavier Balmis para llevar la vacuna de la Viruela a América y Filipinas, por el Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel	331
Intervenciones:	
Del Prof. Campos Muñoz	338
Del Prof. Rey Calero	341

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE ABRIL DE 2004

«Perfil histórico de la Medicina española», por el Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel	345
Intervención del Prof. Gracia Guillén	355
Contestación del Prof. Sánchez Granjel	356

CUADERNO TERCERO

Páginas

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE MAYO DE 2004

«Reconocimiento maternal de la gestación —aspectos de Biología comparada—, por el Excmo. Sr. D. Félix Pérez Pérez	361
«Derivados epiteliales del surco transversal del stomodeum: glándula parótida y órgano de Chievitz», por el Ilmo. Sr. D. José Ramón Mérida Velasco	379
Intervenciones:	
Del Prof. Campos Muñoz	385
Del Prof. Reinoso Suárez	387
Del Prof. Lucas Tomás	387
Del Prof. Jiménez Collado	388
Contestación del Prof. Mérida Velasco	389

XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 11 DE MAYO DE 2004

«Consideraciones en torno a las curas balnearias», por el Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela	391
Intervención del Prof. Sánchez Granjel	402

XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE MAYO DE 2004

«La conducta moral de primates humanos y no humanos», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila	403
Intervenciones:	
Del Prof. Pérez Pérez	411
Del Prof. Campos Muñoz	412
Del Prof. Rey Calero	413
Contestación del Prof. Rubia Vila	414

XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE JUNIO DE 2004

«La corteza orbitofrontal. I: Anatomía y procesamiento de la memoria», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	421
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	437
Del Prof. Fernández de Molina	437
Contestación del Prof. Reinoso Suárez:	
Al Prof. Rubia Vila	438
Al Prof. Fernández de Molina	438
«Nuevas aportaciones al desarrollo del cartilago del segundo arco branquial y su incidencia en la clínica», por el Ilmo. Sr. D. José Francisco Rodríguez Vázquez	441
Intervenciones:	
Del Prof. Pérez Pérez	448
Del Prof. Jiménez Collado	448

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE JUNIO DE 2004

«Miguel Servet: sinfonía en re mayor», por el Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén	453
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	468
Del Prof. Sánchez Granjel	469
Prof. Rey Calero	469
Del Prof. Tamargo	472
Contestación del Prof. Diego Gracia	472
«Reconstrucción valvular mitral: conceptos clásicos para nuevas patologías», por el Ilmo. Sr. D. José Manuel Revuelta Soba	475
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	484
Del Prof. Tamargo	485

SOLEMNE SESIÓN.—DÍA 15 DE JUNIO DE 2004

Laudatio del Prof. Dr. Andrew V. Schally, por el Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez ...	489
«La quimioterapia dirigida. Nuevas modalidades para el tratamiento de varios cánceres con análogos citotóxicos de LH.TH, somatostatina y bombesina», por el Prof. Dr. Andrew V. Schally ...	493

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 20 DE MAYO DE 2003

«La música como síntoma», por el Excmo. Sr. D. Alberto Portera Sánchez	501
--	-----

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 25 DE NOVIEMBRE DE 2003

«Compendio histórico de la actividad física y el deporte», por el Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	515
--	-----

CUADERNO CUARTO

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE OCTUBRE DE 2004

Páginas

«Implicaciones terapéuticas de la diferenciación de células madre humanas presentes en tejidos adultos, hasta otros tipos celulares», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández.....	533
Intervenciones:	
Del Prof. Segovia de Arana	546
Del Prof. Félix Pérez	547

SOLEMNE SESIÓN.—DÍA 20 DE OCTUBRE DE 2004

Laudatio del Prof. Dr. Joan Massagué Solé, por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández. «Mecanismos de citostasis y metástasis», Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor del Prof. Dr. Joan Masagué Solé.....	402
Honor del Prof. Dr. Joan Masagué Solé.....	391

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 26 DE OCTUBRE DE 2004

«Don Quijote, un loco lúcido», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández	575
Intervención del Prof. Rubia Vila	594
Contestación del Prof. Alonso-Fernández	595
«Armonía en el proceso oncogénico basada en la evidencia de la función citoraje: microzoos y resultados», por el Excmo. Sr. D. Román de Vicente Jordana	597

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 2 DE NOVIEMBRE DE 2004

«Ciencia y desarrollo económico», por el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza	617
Intervención del Prof. Blázquez Fernández	637

I SESIÓN INTERACADÉMICA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA Y
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA.—DÍA 16 DE NOVIEMBRE DE 2004

«Los nucleótidos como co-transmisores», por la Excmo. Sra. D. ^a Teresa Miras Portugal	641
«Biografía de una neurona», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	643
Intervenciones:	
Del Prof. Pérez Pérez	662
Del Prof. Rubia Vila	663
Del Prof. Real Tejada	663
Contestaciones del Prof. Reinoso Suárez:	
Al Prof. Pérez Pérez	665
Al Prof. Rubia Vila	665

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE NOVIEMBRE DE 2004

«Gordos y flacos en la pintura», por el Excmo. Sr. D. Amador Schüller Pérez	671
Intervenciones:	
Del Dr. Valtueña Borque	682
Del Prof. Rey Calero	684
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	685
Del Prof. Alonso-Fernández	687
«Biografía obstétrica de Isabel la Católica (Comentarios histórico-médicos de los embarazos, partos y abortos de la Reina)», por el Ilmo. Sr. D. Julio Cruz y Hermida	689
Intervenciones:	
Del Prof. Sanchez Granjel	698
Del Prof. Rey Calero	699
Del Prof. Alonso-Fernández	701
Contestación del Prof. Cruz y Hermida:	
Al Prof. Sánchez Granjel	702
Al Prof. Rey Calero	702
Al Prof. Alonso-Fernández	703

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2004

«Problemas asistenciales que plantean los grandes prematuros», por el Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez	707
Intervenciones:	
Del Prof. Escudero Fernández	716
Del Prof. Moreno González	716
Del Prof. Rey Calero	717
Del Prof. Pérez Pérez	719
Del Prof. Moya Pueyo	719
Del Prof. Vidart Aragón	720
«Imagen molecular en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer», por el Ilmo. Sr. D. Miguel Ángel Pozo García	721
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	732
Del Prof. Blázquez Fernández	733
Contestación del Prof. Pozo García	733

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2004

«PET en linfomas: un patrón para el tratamiento a la medida», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	739
«Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de recto», por el Ilmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín	751
Intervenciones:	
Del Prof. Tamames Escobar	768
Del Prof. Durán Sacristán	769

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 11 DE MAYO DE 2004

«Cirugía del cáncer de mama en el tercer milenio», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Sierra García	771
Intervenciones:	
Del Prof. Tamames Escobar	782
Del Prof. Moreno González	785

