

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2006 - TOMO CXXIII

CUADERNO SEGUNDO

SOLEMNE ACTO

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



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

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE FEBRERO DE 2006

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

ESTÉTICA FACIAL Y AUTOESTIMA
(Presentación del libro)

FACIAL AESTHETIC AND SELF-ESTEEM
(Book's presentation)

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número

ORTEGA ANTE LA TEORÍA DE LA RELATIVIDAD
ORTEGA AND THE THEORY OF RELATIVITY

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

ESTÉTICA FACIAL Y AUTOESTIMA (Presentación del libro)

FACIAL AESTHETIC AND SELF-ESTEEM (Book's presentation)

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número

Resumen

Se analizan las causas que han provocado el aumento de demanda en servicios de medicina y cirugía reparadores de la cara, así como las consecuencias del postoperatorio y autovaloración de la mejora conseguida. También se habla de la modificación de la autoestima como consecuencia de las alteraciones morfológicas y/o funcionales del equilibrio facial. Se consideran algunos aspectos de la problemática que va a aparecer con el permanente deseo de mejorar la estética de la cara sin que en realidad exista una auténtica patología.

La presencia del paciente sobreinformado y el paciente prescriptor revela una auténtica perversión de relación médico-enfermo que se analiza a fondo. También se comenta el incremento de estos hechos por el alargamiento de la vida humana.

Se añaden el esquema de los temas tratados por los autores en el libro que se presenta.

Abstract

The reason of the increasing demand on face plastic surgery and medicine services are analyzed, as well as the consequences of the postoperative period and the self-analysis of the supposed aesthetic improvement achieved. Changes in patient's self-esteem as a result of morphologic and/or functional alterations of facial balance are also studied.

We consider some aspects of the trouble generated by the constant desire of improving face aesthetics despite the lack of a proper disease.

The fact that over-reported patients prescribe their own drugs shows and

authentic perversion of doctor-patient relationship, which is deeply analyzed. This issue is strengthened by the increasing extension of life.

The outline of the topics discussed is included in the launched book.

En marzo de 2005 la Revista *Procedins* ha publicado que se ha identificado el sustrato biológico responsable de la percepción de la belleza y de lo estético. Lo sitúa concretamente en el cortex-prefrontal-dorsolateral. Esta identificación se ha realizado gracias a la magnetoencefalografía y nos aporta una nueva luz sobre el desarrollo de la habilidad de la persona para apreciar las cosas estéticas o bellas como último eslabón de la expansión de nuestros procesos evolutivos.

**Perfección de lo estético
(sustrato anatómico)**

Cortex

Prefrontal

Dorso

Lateral

La persona está continuamente enviando mensajes con el «lenguaje» de la expresión corporal. Estos mensajes son más intensos según la confianza que se tiene en sí mismo y el deseo de que los demás lo acepten a través de una imagen que les agrade.

Se estipula que entre el 70-75% del tiempo de una conversación entre dos personas se ocupa en mantener el contacto visual de la cara. Nadie puede decir que no le gustaría tener tanta confianza en sí mismo como para poder estar dispuesto a sonreír en cualquier momento.

No se puede subestimar la repercusión que tiene la sonrisa en el contexto general de la cara. La desventaja con que se encuentra la persona que se sabe con estos defectos la hace vulnerable e intentará cualquier maniobra para evitar lo que se llama el «contacto visual directo» con interlocutor. No mirará directamente a la cara con el deseo de que no la miren a ella, transmitiendo sensación de absoluta inseguridad, incomodidad incluso culpabilidad.

El nivel de autoestima de estas personas disminuye de forma progresiva.

La demanda de corrección de estos leves defectos, arrugas, etc, lleva a solicitar ayudas médicas y quirúrgicas hasta límites insospechados.

Este es el tema motivo del libro que presentamos a cerca de Estética Facial y Autoestima, que es consecuencia de un Simposium realizado en el Instituto de España sobre el mismo tema. El detalle pormenorizado en capítulos se expone al final, el trabajo muestra un resumen de lo que los diferentes autores debatieron a lo largo de su presentación.

La American Society of Plastic Surgeons publica que, durante el año 2000, se han realizado en los Estados Unidos (260 millones de habitantes, 73 millones de intervenciones quirúrgicas generales) 7,4 millones de intervenciones de cirugía estética. Es decir, se ha operado el 2,84% de la población en un año. A su vez la American Society for Aesthetic Plastic Surgery aporta una cifra de 5,7 millones de intervenciones (6,9 millones en 2002) y precisa que las cifras han aumentado un 25% en un año y un 173% entre 1997 y 2000.

U.S.A. 2004

Medicina Estética no Invasiva
1.065.611 intervenciones/año

Año 2003

120 % de aumento
Rehabilitación oral
4 veces más

Las cifras de la *medicina estética* no quirúrgica (1.096.611 intervenciones) han aumentado en este tiempo en 120%, desde que existe en el mercado derivados del Botox. Hay que hacer constar que en estas cifras no están incluidas las intervenciones estéticas realizadas en el campo de la ortodoncia, de la ortopedia dento-maxilofacial y de la cirugía dentaria.

La Sociedad Española de Cirugía Estética, Reparadora y Reconstructiva, informa que en el año de 2004 se ha producido un

8% más de intervenciones quirúrgicas dentro del ámbito de su tratamiento específico.

**Sociedad Española de Cirugía Plástica
Reparadora y Estética
Año 2004**

España 350 mil/anual
Crecimiento 8 %

- | | |
|--------------------|----------------------|
| 1. Liposucción | 4. Rinoplastia |
| 2. Aumento de mama | 5. Reducción de mama |
| 3. Blefaroplastia | 5. Varios |

También informa que entre las cinco intervenciones más frecuentes la blefaroplastia y rinoplastia se encuentran entre ellas, si bien es cierto, que en primer lugar se sitúa el aumento de mama seguido de las disminuciones de volumen por liposucción.

El aumento de la demanda puede llevar consigo a muchas consideraciones. Puede ser importante fijarse en el esfuerzo económico que supone para una nación, para los pacientes y para los profesionales. También debe haber un debate sobre la ética en función de la necesidad real, en tanto que gran parte de estas intervenciones no están dentro del campo de la patología propiamente dicha. Aparte de las clásicas de cirugías del rejuvenecimiento están emergiendo nuevas demandas, son las llamadas «star-treck». Nos referimos a las técnicas para crear pliegues en el mentón, hoyuelos en las mejillas, cambio de la inclinación de los párpados, etc., que demuestran la pervisión de la solicitud de intervenciones absolutamente innecesarias.

La noción de *estética facial* es compleja de definir, ya que se apoya en factores mudables relacionados con la cultura y las épocas, los ideales, el momento y las modas. Es inevitable pensar que en un rostro bello están inmersos tanto la armonía de las proporciones y la gracia del contorno como de las variaciones que proporcionan el carácter y la expresividad, es decir, circunstancias que son valorables de forma diferente por el observador y por la propia persona. El concepto de belleza facial se puede apoyar en lo que podríamos llamar expresión de la cara y está íntimamente unido a la seducción que es capaz de producir.

La noción de *estética facial* está ligada a los conceptos de normalidad morfológica y normalidad funcional. La normalidad mor-

fológica es el hecho real de la proporción-equilibrio de las estructuras de la cara. El concepto de normofunción incluye la enorme posibilidad mímica que se trasluce en lo que podemos llamar normoexpresión. De la unión del equilibrio morfológico y funcional se desprende el concepto de la estética facial, que no de la belleza facial. En la expresión humana hay una consideración importante entre el tercio medio, que generalmente es inmóvil y que contiene la nariz, surco nasogeniano, malar, arcos cigomáticos junto con el tercio superior e inferior con la presencia de ojos, párpados y labios, boca, dientes con una acción funcional que participan de forma intensa en la expresión. Sin embargo, la suma de estos tercios estructuras son los que dan a la expresión de la cara una persona característica irrepetible.

La cara está idealizada desde la antigüedad con esculturas en las que se identifican la proporción y el equilibrio. Caras simétricas, perfiles rectilíneos y biprotrusión labial son las primeras que se encuentran en la historia de la humanidad: mujer de Brassenpouy (2000 a.C.), Senyferihaechesot (1420 a.C.), Venus de Milo (100 a.C.) etc.

Platón y Aristóteles elaboran en Grecia un nuevo concepto de belleza de la cara destacando en ella como una forma de armonía engendrada por ciertas leyes geométricas y proporciones. Esta idealización se basa en la búsqueda de *cánones* tanto para la cabeza como para el cuerpo.

Llama la atención la reconstrucción por ordenador de los tejidos blandos de un grupo de cráneos de Atapuerca, realizadas sobre los cráneos del «homo antecesor» encontrado por el equipo del profesor Arsuaga en Burgos. Viendo los resultados de este estudio parece que la «facies» de estas personas no está tan alejada de las actuales del siglo XXI, contra de lo que cabía de pensar en un principio. La morfología del tercio superior medio e inferior de la cara tiene mucho que ver con la anatomía actual de el hombre medio europeo.

En los últimos años del siglo XX se han desarrollado más que nunca *métodos de valoración estética*, procedimientos de medición y valoración de sectores de la cara que pueden dar razón de lo que se considera actualmente estético y a su vez normal. Destaca el estudio maxilofacial de la evaluación cefalométrica de los datos dentofaciales, craneofaciales y de tejidos blandos: análisis de Ricketts, Steiner, Burstond, etc., son ejemplos de estos avances.

O.M.S.**Concepto de Salud**

Ausencia de enfermedad y sensación de equilibrio funcional y psíquico

El concepto de salud que la Organización Mundial de la Salud reconoce en el momento actual es no solo la ausencia de enfermedad sino la sensación de normalidad funcional y psicológica. A partir de este momento aparece la aceptación emocional a cerca del estado y del aspecto de su cuerpo y la capacidad de su cuerpo a la hora de relacionarse con los demás.

CONCEPTO AMPLIADO DE SALUD

¿Cómo me siento?
¿Cómo me veo?
¿Cómo me ven?

El aumento de demanda de reparación médico-quirúrgica de las pequeñas irregularidades que van apareciendo en el organismo con los años llegan a producir unas modificaciones en el comportamiento del paciente a desviarse de la normal relación del diagnóstico-tratamiento habitual.

AUMENTO DE AUTOESTIMA «VERSUS». AUMENTO DE DEMANDA

Las encuestas sobre el resultado de los tratamientos estéticos realizados demuestran claramente como la valoración de estos no están en función de la técnica sino exclusivamente de la coincidencia del resultado con la esperanza estética y funcional que tenía el paciente. La autoestima tiene mucho que ver con la satisfacción o con la insatisfacción a cerca de los resultados obtenidos.

Aumento Demanda

- Ética - necesidad
- Beneficio - riesgo
- Esfuerzo Económico
- Seudopatología
 - Rejuvenecimiento
 - Modificación: «Star-Treek»
 - Transformación: «extreme make» over
- Encuestas psicológicas: «out come research»
- Relación médico-enfermo

Aumento Autoestima

Hace 50 años en España se realizaba lo que se podía llamar medicina paternalista en la que el médico decidía, de forma casi exclusiva, la indicación y la terapéutica del paciente. Circunstancias benefactoras a cerca del acto médico aparecen con la figura del consentimiento informado del paciente. El paciente acepta y firma lo que es el diagnóstico y la terapéutica que se le va a realizar después de haber sido informado adecuadamente por su médico.

El paciente Informado

- Medicina paternalista
- Consentimiento Informado
- Paciente Superinformado
 - Sociedad de la información
 - Divulgación seudocientífica
 - Firmas de intereses económicos
 - Creaciones de necesidades.
 - Promotores de falsas esperanzas.
- Medicina de demanda.

En los últimos años aparece lo que llamamos el paciente superinformado, conocedor de sus alteraciones, de las que tiene un pseudo conocimiento sobre la lesión y como no sobre el tratamiento preciso.

Juntamente con estas necesidades innecesarias existen otras firmas que son promotoras de falsas esperanzas terapéuticas.

Se crea así una cirugía de demanda en la que el paciente decide el tratamiento que hay que hacer en función de la técnicas o el aparato de última generación a utilizar.

El paciente Prescriptor

- Desea el fin concreto.
- Desea la técnica concreta.
- La técnica es la calidad del tratamiento.
- Condiciona al cirujano.
- Relación médico-enfermo. Perversión

EL PACIENTE PRESCRIPTOR

Hemos pasado a lo que se puede llamar el paciente prescriptor que desea el fin concreto, con una técnica concreta y en la que considera que la técnica es básicamente la que da calidad, de tal manera que el médico-cirujano que dispone no de esta técnica no está en condiciones adecuadas de tratarse, por no estar al día. En la realidad, hemos llegado a una perversión de la relación médico-enfermo que no va a concluir con éxito en el resultado final corrector. El paciente volverá a entrar en una caída de su autoestima al comprobar que sus esperanzas no se han cumplido.

El Problema *beneficio-riesgo* es fácil de entender en cualquier tipo de intervención por patología. Por el contrario, los procedimientos meramente estéticos, parece que se apartan de este apartado y se pueden situar en un nivel psicológico. El coste económico es difícil de evaluar, aparte de la exposición del paciente a riesgos por anestesia general, complicación circunstancial, tiempo de postoperatorio, baja laboral, etc.

Razones todavía no evaluadas y más o menos esotéricas, se plantean cuando se pregunta a los pacientes en qué momento sintieron necesidad de someterse a la cirugía. Aquí se llega a la evidencia de que el paciente deja de serlo para convertirse en un usuario de estas técnicas, en nada ligadas a los conceptos habituales de enfermedad-salud.

Quedaría en este momento por resolver el posible rechazo psicológico del propio paciente. Hay que recordar que el ser humano está identificado con su cara y la evolución de su soma desde la infancia. Su percepción sensorial, estados de ánimo, pautas de comportamiento, en definitiva, su personalidad, inseparables de su sonrisa, sus gestos, etc. El mensaje permanente de lo estrictamente bello o estéticamente correcto, depende de cómo ve el paciente su cuerpo y su nivel de autoestima. Y esto está sujeto a distorsiones psicológicas de nuestro sentido del yo.

Se está llegando a la situación límite de realizar el llamado «*extreme make over*», transformación radical, en la que se solicita la remodelación corporal y facial, como una metamorfosis completa y como parte del derecho a la estética. Este hecho parece tener oferta en el medio televisivo norteamericano en el que, incluso, realizan la intervención públicamente bajo las cámaras de la televisión. Esto ha llegado a contribuir de forma decisiva a crear un canon de belleza de consumo interno, de alcance sociales y éticos, difícil de valorar en este momento.

En la primera intervención televisada de cambio de nariz, dientes y aumento de mamas produjeron en la paciente una inmensa satisfacción al hacer realidad su sueño de tantos años. Esto puede contribuir a acentuar la presión por la imagen y refuerza comportamientos que llevan especialmente a los jóvenes a problemas psíquicos y físicos. No hay duda que estamos ante un problema deontológico, aparte del beneficio-riesgo, y que, estos aspectos, deben ser analizados a fondo en el futuro.

En el paroxismo de esta espiral de expectación, se están desarrollando programas informáticos de simulación para la intervención de transplante total o parcial de cara. Sin embargo, la utilidad de esta cirugía en personas con lesiones irreparables por heridas o quemaduras sí tiene su indicación.

ENCUESTAS DE VALORACIÓN

En los últimos años se está introduciendo la necesidad de hacer encuestas «*out come research*» sobre los resultados de los tratamientos estéticos del cuerpo y de la cara. Bajo este nombre, lo que se pretende es hacer una evaluación, no de la práctica quirúrgica o médica, ni de los resultados anatómicos-funcionales, sino una

medición del grado de satisfacción del paciente después de la intervención. Podría llamarse, pues, encuesta de satisfacción personal.

Van dirigidas a valorar el índice de satisfacción, mejora de la calidad de vida o de una readaptación psicológica. Realmente los índices de satisfacción parece que no son tan fáciles de manejar y evaluar, algo parecido a lo que sucede con las encuestas valorativas del dolor.

La encuesta realizada por el Instituto QID a cerca de la mujer española ante el proceso de envejecimiento realizada entre mujeres de 25 a 55 años de edad y un grupo variable de hombres muestra diferentes valoraciones y autosensaciones por el paso de los años de estas personas. La mejor etapa de la vida de las mujeres está entre los 35-38 y la de los hombres en 33 años. Hay que destacar en la pregunta de si se siente más joven que su edad real, el 94 % responden de se sienten más joven, a la pregunta de cuánto más joven, el 47 % dice que entre 6-10 años más joven. El 96,2% de las mujeres piensa que se encuentra mejor que su más amiga. A su vez consideran que los factores que influyen en el envejecimiento son: el 100 % los años, seguidos del 15% de la alteración de estado emocional, el 12% del exceso de trabajo, el 10% los problemas sociales, el 9,5% el estilo de vida agresivo, y el 9% la frustración y los disgustos.

El signo de envejecimiento, con el paso de los años, las mujeres consideran que el 41% se refleja en el rostro a través de manchas, sequedad, flacidez, arrugas. El 17% las alteraciones estáticas de la mama, el 14% en las arrugas del cuello, el 12,5% en el estado de las manos, y el 8,5% en la situación morfológica de los glúteos.

**Expectativa de vida aumentada en 35 años
(desde 1930 a 2005)**

Nacidos 2002	esperanza 100 años
Nacidos 2005	esperanza 150 años

*William Haseltine
Human Genome Science 2005*

Parece lógico ir actualizando todo lo relacionado con la reparación y estética de la cara para el futuro.

CAPÍTULO I

HACIA UNA DEFINICIÓN DE LA BELLEZA FACIAL

Prof. Amador Schüller.

Catedrático de Medicina Interna.

Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

Estudio antropológico

- Rasgos morfológicos.
- Genoma personal Caracteres familiares.
- Modificaciones somato-psíquicas-ambientales.
- Antropología 2000 cráneos-Museo de plantas de París.

• Normalidad - Anormalidad

- Aspectos estáticos y dinámicos.
- Facies y gestos.
- Variaciones morfológicas del hombre primitivo al actual.
Etnias y razas.
- Estudio fisognómico de Michelet.
- Expresión facial según la musculatura intrínseca.

Manifestación facial de Alt. Sistémicas

- Repercusiones enzimáticas y bioquímicas.
- Proyección de enfermedades sistémicas.
- Asimetrías faciales de Perry, Romberg, etc.
- Índices cefalo-faciales.
- Piel, huesos y pelo en la enfermedad.

CAPÍTULO II

VARIACIONES FACIALES EN LOS ESTADOS ANÍMICOS
Y ENVEJECIMIENTO

Prof. Juan Antonio González González.

Catedrático de Neuro-psico-fisiología. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Salamanca.

- Mesopotamia (Gilgamesh) y árbol de la eterna juventud.
- Morfología y expresión interna.
- Fisonomía de la mímica. Dyehene 1861.
- Mímica y estado psíquico. Darwin 1872.
- Cambios morfológicos.
- De joven a viejo.

- Línea de los cuarenta años.
- Expresión facial y estado emocional.
- Neurobiología del sentimiento.
- Amor afectivo: lóbulo temporal y amígdala.
- Acto sexual : n.caudado, putamen e ínsula.
- Comunicado social: cortex prefrontal medio y temporal izquierdo.
- La emoción de envejecer.
- Autoestima y envejecimiento.
- Rostro en edad de oro plenitud-felicidad.

CAPÍTULO III

ENVEJECIMIENTO FACIAL

Dra. Goretti Robayna Torres.

Dermatólogo.

Dr. Miguel Burgueño García.

Cirujano Maxilofacial. Hospital La Paz. Madrid.

- Deterioro multisistémico progresivo.
- Estilo de vida y cuidados precedentes.
- Histología de la arruga y piel.
- Hueso.
- Suspensión de soporte.
- Redistribución de grasa subcutánea.
- Pendulamiento de la piel.
- Superficie cutánea: Alt. Vascular.
- Pliegues.
- Variación pigmentaria
- Envejecimiento cronoinducido y fotoestimulado.
- Colágeno y equilibrio metabólico: síntesis y degradación.
- La arruga de los treinta años, glicanos y gestualidad.
- La piel envejecida no volverá a ser joven.
- Hidratación, higiene y fotoprotección.
- Retinoides tópicos.
- Hidroxilación de la prolina y lisina.
- Ac. Tricloracético (peeling).
- Dermoabrasión.

- Laser «resurfacing».
- Toxina botulinica.
- Implantes de relleno.

CAPÍTULO IV

BIOMATERIALES EN LA REPARACIÓN FACIAL

Prof. María Vallet Regí.
Catedrática de Química Inorgánica. Madrid.

- Biocompatible, vida media y acción prevista.
- Aplicaciones en el campo médico.
- Material compositivo y partículas liberadas.
- Cerámicas, metálicos, poliméricos, compuestos bioestables y biodegradables.
- Conductividad calorífica: Acero o titanio.
- El par Ti-Ti. Aleaciones Cr-Ni-; Cr-Co.
- En el Hueso en T. Blando

Apatita	Polímeros naturales
Fosfatos	Colágeno
Vidrios bioactivos	Proteoglicanos
Vitrocerámicas	Glicosaminoglicanos
- Piel artificial.
- Ingeniería de tejidos.

CAPÍTULO V

ORTODONCIA Y RECUPERACIÓN FACIAL

Prof. Juan Cobo Plana.
Catedrático de Ortodoncia. Oviedo.

- Crecimiento cráneo-facial y maloclusión.
- Rehabilitación neuromuscular y armonía facial.

Edward Angle 1900. «Facial Art» Cap. III

- Prototipo el Apolo de Belvedere: Continuación frontonasal y tercio facial inf. birretrusivo.

- El encuentro Nefertiti-Iolie.3500 años. Estilo facial actual
 - Biprotusión maxilar (negroide)
 - Nariz levemente recta (caucasiano)
 - Pómulos altos
- Cefalometría.
- Modelación ortopédica del crecimiento.
- Niño, adolescencia, adulto.
- Morfología, función, sonrisa.
- Momia en tumba KV 35. Valle de los reyes.

CAPÍTULO VI

CIRUGÍA ESTÉTICA FACIAL

Dr. Rafael de la Plaza
Cirugía Plástica, Reparadora y Estética. Madrid.

- Borrar-mitigar estigmas.
- No cambiar personalidad-identidad.
- ¿Quién es?
- ¿Cómo es?
- ¿Cómo está?
- ¿Cuál es la causa del cambio?
- Escultor de formas y contornos.
- Cirugía programada.
- Cleopatra, expresión facial y corporal, histriónica-seductora.
- Sustancias que actúan sobre la musculatura quitan expresión a la cara.
- Evitar técnicas de denervación y desinserción músculo-orbicular-blefaroplastia.
- Reposición suprapariostica: arriba, afuera hundimientos párpado sup. y cuofaltos.
- Técnicas de rejuvenecimiento-pérdida expresión

CAPÍTULO VII

RESCATE DENTOFACIAL ESTÉTICO

Prof. Miguel Lucas Tomás.
Catedrático Medicina Oral. Cirujano Maxilofacial. Madrid.

- Odontostomatología estética.

- Sistema de adhesión-compómeros.
- Cementos: resinas de microrrellenos.
- Grabadores del esmalte.
- Acondicionadores de dentina
- «priming» (monómeros hidrófilos) y adhesivo.
- Materiales compuestos: composites.
- Sistemas «bonding y Masking».
- Hacia el blanqueamiento vital y no vital.
- Modificación conservadora del color, forma y tamaño.
- Facetas.

CAPÍTULO VIII

REHABILITACIÓN ORAL «VERSUS» IMPLANTOLOGÍA

Prof. Miguel Lucas Tomás.

Catedrático de Medicina Oral. Cirujano Maxilofacial. Madrid.

- Pérdida estructural, morfológica.
- Técnicas de rescate.
- Sistema cúspide-fosa.
- El espacio libre «free way space».
- Cerámica oclusiva, laminada y cerámica metal.
- Cerámica-zirconio.
- Implantes de titanio.
- Calidad del hueso alveolar.
- Regeneración ósea guiada.
- Elevación sinusal.
- Implantes pterigoideos.
- Prótesis sobre implantes.

INTERVENCIONES

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Lucas por la exposición que ha hecho, yo ya conocía el libro y me parece que representa un paso adelante muy importante en este campo de la Medicina, que es la cuarta fase del desarrollo de la Medicina desde la época de Hipócrates, que

no sólo se dedica a curar, a prevenir y a rehabilitar, sino que se dedica a mejorar la situación de las personas, muchas veces sanas, dentro de nuestro contexto actual, como en el campo de la cirugía estética o de la Medicina Estética.

Tengo experiencia en este campo desde los aspectos negativos; de una parte, porque veo los fracasos que se dan en ciertas ocasiones. Los fracasos en porcentaje son mínimos; en España hay al año aproximadamente 100.000 lesionados por accidentes de tráfico, de los cuales facialmente son el 20%. El número de personas por vía traumática que necesitan estos tratamientos y estas mejoras es muy grande, pero hay otras que el mero hecho del envejecimiento les hace llevarles a estas situaciones de tratamiento de distinta naturaleza. En líneas generales casi todos mejoran y pasan a una situación donde su aspecto es mucho más estético y bonito que había sido en un pasado inmediato.

Pero hay un grupo en que no acaece esto, que tras los esfuerzos en toda clase de cirugía estética, se llega a situaciones peores a la intervención o a las actividades de los médicos, y esta situación la toleran muy mal los enfermos, puesto que consideran que ellos han ido al médico para que mejore su situación previa. Esto da lugar a una serie de problemas delante de los tribunales, que han llegado a sancionar, y lo admite el propio Tribunal Supremo, que esta cirugía o medicina estética es un campo de la medicina de los pocos en donde se deben de exigir resultados, así como en el resto de la medicina se ponen medios para conseguir unos resultados positivos para el enfermos, aquí se exigen y esto ha llevado a situaciones extraordinariamente difíciles, y esto hace ser más cautos a los compañeros que realizan este tipo de intervenciones, puesto que ya saben lo que acaece y seleccionar los pacientes sobre los que van a operar.

Quisiera que el Prof. Lucas me señalase si considera lógica que esta doctrina que se está imponiendo de una manera paulatina tiene un fundamento y debe mantenerse, o por el contrario, debe aplicarse la misma doctrina que el resto de la medicina, que es una medicina de medios. En algunas facetas de la odontología, en ocasiones, los tribunales exigen resultados y esto da lugar a una serie de conflictos grandes, puesto que tan pronto el enfermo, considera que le ven de una manera en donde su nivel de belleza, su nivel estético ha disminuido, da pie a conflictos de distinta naturaleza; incluso, en este campo de la medicina se producen casos de

muerte, y ante ello la propia Administración ha intervenido y ha regulado los profesionales que deben de ocuparse de estas cuestiones. Antes se permitía hacer cirugía a especialistas sin titulación, desde hace unos cuantos años el Gobierno intervino acertadamente y estableció que se exigiera la titulación de cirugía estética, que está incluida dentro del sistema MIR, con lo cual se le ha dado profundidad a los conocimientos de los que llevan a cabo este tipo de intervenciones y se han dado pasos adelante.

Yo considero que el número de accidentes de esta naturaleza es extraordinariamente raro, y posiblemente en el resto de la cirugía se mantiene un número de desenlaces fatales análogo; lo que sí hay es una evidencia clara en cuanto a resultados desde el punto de vista estético. Hay que tener en cuenta que estas situaciones no sólo se deben a errores o mala praxis del médico, sino a los accidentes, y resulta que a la hora de valorar esta situación última, cuando se les da de alta, se les aplica a todos el baremo para los accidentes de tráfico del año 2004. Todas aquellas lesiones residuales que no produzcan trastornos groseros sobre la masticación, o que produzcan una fealdad manifiesta y evidente, prácticamente no son valorables; en lo que se refiere a los dientes como sean susceptibles de ulterior tratamiento, la indemnización es verdaderamente exigua, es decir, se les valora de una manera muy inferior al costo real de los tratamientos actuales dentro del campo de la asistencia sanitaria privada, como se lleva a cabo casi siempre en este tipo de tratamientos, y lo mismo el defecto residual que les queda tras el tratamiento, sin considerar que se debería hacer una valoración real con arreglo a los distintos componentes que inciden en la lesión última.

Prof. Alonso Fernández

Me complace muchísimo felicitar al Prof. Lucas no sólo por la brillantez de su exposición, que ha sido muy completa, sino también por haber traído aquí un tema que creo que ocupa un vacío muy importante y además que incide mucho también sobre el campo psiquiátrico. Yo quisiera llamar la atención sobre los casos en los que el Prof. Lucas también ha incidido en los que el problema estético tiene más una dimensión psicológica de autoestima que un elemento objetivo. Creo que la imagen corporal propia tiene mu-

chas variantes: cómo uno es, cómo uno cree ser, como uno quisiera ser, como uno cree que le tratan los demás, cómo le tratan realmente los demás, y esto importa muchísimo. Yo creo que la exposición que hemos oído aquí tiene una orientación pedagógica primordial en el sentido de que esta imagen corporal propia es la mayor parte de las veces una estructura infantil, que por lo tanto va a depender sobre todo del trato recibido por la criatura en su infancia, más de cómo ella objetivamente es; de manera que muchísimos problemas de este tipo, la mayor parte provienen ya de un trato infantil, de un trato recibido en la infancia no muy afortunado. Quizá la figura patológica más puntual en relación con esto tiene un término técnico, la dismorfobia, fobia a tener una dismorfia. Esto no puede ser tratado frívolamente dado la cantidad de cirujanos estéticos que han muerto a manos de sus pacientes, porque muchas veces detrás de esta preocupación existe un delirio, un delirio dismórfico, que se manifiesta por fobia, por temor, porque la figura de la fobia delirante no muy conocida ni tratada incluso en los círculos psiquiátricos, sin embargo tiene una gran importancia.

Para terminar voy a referirme a que mi experiencia personal se refiere sobre todo a personas que tienen una estructura de personalidad neurótica, personas inseguras, hipersensitivas, y que muchas veces esta inseguridad y esta hipersensibilidad responden a un dato estético que no es objetivo, pero que se les ha impreso en la infancia, y que forma parte por lo tanto de la estructura personal infantil. Estas personas no suelen ir a los médicos, van a los psiquiatras cuando tienen una enfermedad depresiva, porque con mucha frecuencia es una personalidad que sufre un estado depresivo, y entonces resulta que el psiquiatra cuando los trata, no sólo le permite neuroanalizar el estado depresivo, sino también neutralizar ese temor estético mórbido por una psicoterapia breve, de manera que salen inmensamente beneficiados. Son los enfermos que dicen que han salido de la depresión y están mejor que en toda su vida, son precisamente de este tipo de personalidad, porque no sólo se remite el estado depresivo, sino mejorado por una psicoterapia breve la personalidad que siempre han tenido. Esto me lleva a la conclusión un poco exagerada de que frente a algunos enfermos es mucho más eficaz la palabra que el bisturí.

Prof. Rubia Vila

Quisiera agradecer al Prof. Lucas su interesante conferencia, que me ha motivado a hacer dos comentarios; el primero es con respecto a la expresión facial, la diatriba que si era más importante el tercio superior o el tercio inferior. Cuando se registra la mirada, en psicología es muy frecuente, con electrodos colocados al lado de los ojos, para ver los movimientos oculares, se hace un gráfico de adónde se dirige la mirada cuando se ve una cara. Lo primero que se ve es que a gran distancia están los ojos y la boca de resto de la cara; en primer lugar están los ojos y luego la boca. Creo que con estos experimentos se puede aclarar que tercio es más importante en la expresión facial.

El segundo comentario es referente a la recomposición de caras por ordenador, que yo tengo mis reservas por lo siguiente: recuerdo que los antropólogos cuando descubrieron el cráneo del homo antecesor en Atapuerca hicieron una reconstrucción por ordenador que todos conocemos, y luego en la prensa apareció otra reconstrucción de la cara que está plasmada en la sábana santa de Turín, y se parecía muchísimo al homo antecesor excepto en el pelo, ¿en dónde está la similitud, en las caras que se recomponen o en el programa del ordenador?

Dr. Valtueña Borque

Me parece obligado agradecer vivamente al Prof. Miguel Lucas la extraordinaria conferencia que nos ha presentado sobre su libro «Estética facial y autoestima». Estoy a punto de terminar la Licenciatura de Teoría e Historia del Arte y no ha dejado de llamarme poderosamente la atención que algunos de los profesores que imparten su docencia están muy empeñados en enseñar gráficamente a sus jóvenes alumnos con explicaciones que a mí se me antojan un tanto discutibles: la estética de la deformidad, de lo monstruoso, de lo inatractivo, de lo alterado e incluso en ciertas ocasiones, de lo blasfemo. Exhiben ejemplos gráficos tomados de personas entre los que desafortunadamente abundan los niños, que no dejan de constituir en la actualidad ciertos fracasos de la práctica médica, como son los afectados por defectos genéticos, a

los que los profesores de Teoría e Historia del Arte califican de locos e idiotas, cuyas obras se presentan como modernos ejemplos de estética de la modernidad, y teniendo en preparación varias tesis doctorales de estas personas que ellos creen que están afectadas de trastornos psiquiátricos y enfermedades mentales mostrando sus obras de arte, obras que realizan de una forma espontánea o dirigidas para sacar conclusiones, en la mayoría de los casos sin haber leído un libro de psicología. Creo que sería interesante que asistiera a la Facultad de Teoría e Historia del Arte para mostrar la conferencia que tanto nos ha gustado.

Prof. Sánchez García

La presentación que ha hecho hoy el Prof. Lucas ha sido modélica y quiero felicitarle por la cantidad de gente que ha traído. He escuchado lo que quería oír y lo que me gusta oír con gran complacencia. Mi pregunta técnica es la siguiente: Cuando un implante de titanio o de cualquier otro material no se osteoimplanta, teniendo en cuenta que muy cerca, a 2 ó 3 milímetros hay otros implantes que sí están osteointegrados, ¿cuál es la razón para que esto no suceda en una distancia de 2 milímetros?, ¿hay algún factor de crecimiento óseo que pudiera inyectarse en el momento de colocar el implante que no se osteointegra?

Prof. Jiménez Collado

Me levanto, en primer lugar, para felicitar a mi amigo Miguel Lucas por la magnífica exposición que ha hecho, y decir aquí públicamente que esto fue un grupo de temas que se realizaron en el Instituto de España, uno de los más queridos, tanto es así que se le ha solicitado participar en una segunda serie de conferencias que se celebrará en este curso.

Cuando has hablado de la morfología hay un hecho que es demasiado habitual en la cirugía estética y es que después de hacer una intervención aparecen unas caras que son unas muñequitas desconocidas por un hecho que es fundamental, que se olvida en muchas ocasiones, y es normalmente todos nosotros presentamos una asimetría fisiológica, de tal modo que la mitad derecha y la mi-

tad izquierda en cualquier parte de nuestra anatomía, en cualquier parte de nuestro cuerpo no es igual tanto en volumen, tanto en carácter, tanto en expresión. La asimetría no sólo aparece en el individuo adulto, sino que aparece en la fase del blastocisto y en el embrión humano de 12-13 días la asimetría es total y absoluta.

Las reconstrucciones por ordenador de cirugía estética que se hacen en ciertos países no europeos, lo que salen de estas pruebas son verdaderas monstruosidades, porque en muchas ocasiones no se parece en absoluto a la fisionomía normal que tuvo en un principio ese paciente. Una vez más Miguel, enhorabuena y comunicarte que el Instituto de España me ha designado para decirte que te agradecería una pronta designación de los temas a desarrollar en este segundo ciclo de conferencias.

ORTEGA ANTE LA TEORÍA DE LA RELATIVIDAD

ORTEGA AND THE THEORY OF RELATIVITY

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

Resumen

Se construye el pensamiento de Ortega y Gasset sobre Einstein y la relatividad, expuesto a lo largo de su extensa obra, a la luz de tres de sus ideas básicas: 1) la ciencia, forma especial de creencia; 2) la física, ciencia por excelencia; y 3) la relatividad, el hecho intelectual de más alto rango de su época; dedicando una atención especial al ensayo «El sentido histórico de la teoría de Einstein».

Y se completa con su actitud crítica ante la denominada «crisis de fundamentos» y su diagnóstico de los graves problemas que padece la física tras las revoluciones relativista y cuántica.

Abstract

Ortega y Gasset's thinking on Einstein and relativity, set out in the course of his extensive works, is constructed in the light of three of his fundamental ideas: 1) science, a special form of belief; 2) physics, a science par excellence; and 3) relativity, the intellectual fact of the highest order of its time; dedicating special attention to the essay: «The historical meaning of Einstein's theory».

And it is completed with his critical attitude to the so-called «fundamental crisis» and his diagnosis of the grave problems suffered by physics in the wake of the relativistic and quantum revolutions.

INTRODUCCIÓN

Entre las conmemoraciones correspondientes al año 2005 hubo dos que destacaron por sus múltiples manifestaciones: el Año In-

ternacional de la Física, centenario de la relatividad de Einstein, y el IV Centenario de *El Quijote*.

Casi desapercibido ha pasado el cincuentenario de la muerte de Ortega, aunque para el futuro ha quedado nada menos que una nueva edición, supuestamente total y definitiva, de sus *Obras Completas*.

En esta Real Academia Nacional de Medicina, a lo largo del año anterior, se ha dedicado una especial atención al Quijote, pero no se ha recordado ni a Einstein ni a Ortega.

La comunicación reglamentaria anual del pasado 2005 opté por dedicarla a la conmemoración del CCL aniversario de la creación en Cádiz por Jorge Juan de la *Asamblea Amistosa Literaria*, en la creencia de que se trataba de un acontecimiento *historiable* y que podría pasar inadvertido, siendo así que era, a mi juicio, de interés relevante, y especialmente para esta Academia.

En este marco he optado hoy por unir a las dos figuras del pensamiento científico y filosófico, Einstein y Ortega, que nos abandonaron en 1955.

PRIMERA PARTE

IDEAS BÁSICAS

1. LA CIENCIA: *FORMA ESPECIAL DE CREENCIA*

Suele decirse que Ortega escribió mucho y acerca de casi todo. Pero no es frecuente oír —y menos ver escrito— algo de él relativo a la ciencia. Lo primero que debe decirse, por mi parte ¡claro!, es que sobre ésta escribió mucho¹ y que lo hizo de ordinario con altura filosófica y bella narración sociológica y periodística.

¹ Por lo que a mí afecta, he tenido el honor y la dicha de dictar numerosas conferencias específicas —sobre Ortega y la ciencia— y de hacer constantes referencias orales y escritas.

El primer texto quizás fuera [GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1985): *José Ortega y Gasset: cultura y ciencia*, monografía n.º 23 de la colección «Aula de Cultura Científica». Santander: Amigos de la Cultura Científica] la conferencia pronunciada en Torrelavega (Cantabria) en la ocasión del común XXV Aniversario de la creación de la Escuela Técnica de Ingenieros de Minas y de la muerte de Ortega.

Lo más significativo fue un ciclo de cinco conferencias de título «La Física del siglo XX: su presencia en la obra de Ortega» en el Instituto de España, Madrid, del 25 al 29 de octubre de 1999, y posteriormente un curso de 15 lecciones en la

A lo largo de su extensa vida de escritor, y con diferentes enfoques ya que no parece que en los asuntos de ciencia se leyera mucho a sí mismo, ofreció distintas perspectivas usualmente interesantes y sólo algunas veces de modo inapropiado.

Entiendo que su concepción más rica y más elaborada de *ciencia* es aquella que la considera como *una forma especial de creencia*. En una de sus obras más lúcidas, escrita en plena madurez, *En torno a Galileo* (1933), escribiría: «Una cosa es el conocimiento mismo, la ciencia, en tanto que hecho, pero otra es conocer (o al menos saber) cuál es la **función vital que la inspira y la moviliza**. Así la ciencia es una forma especial, una manifestación de otra función más decisiva y básica: **la creencia**»². Queda así la ciencia situada en el sistema filosófico orteguiano: el raciovitalismo o *vitarracionalismo*.

Como complemento de lo anterior interesa destacar otra idea orteguiana. El hombre pasa de una fe (científica) a otra fe (científica) y se encuentra en una situación difícil «mientras dura el tránsito, mientras vive en dos creencias, sin sentirse instalado en ninguna, por tanto en sustancial crisis».

Y aquí se encuentra Ortega, y con él su generación, y sobre todo la filosofía, y en ésta, la filosofía primera (o las *filosofías primeras*): la metafísica, la cosmología, la naturaleza de la materia (el problema del ser y de la realidad), si éstas fueran tan fácilmente separables como acabo de escribir. Y esa crisis, precisamente, se manifiesta y desarrolla en el ámbito de las ciencias de la Naturaleza, principalmente en el de la física. Y nuestro filósofo no se

Facultad de Física de la Universidad de La Laguna de título «La Física del siglo XX: Física y Matemática en la obra de Ortega y Gasset» del 15 al 19 de noviembre de 1999.

² El uso de negritas, aquí como en todas las citas posteriores, es mío. Aunque tanto el ciclo como el curso se grabaron, de momento permanecen inéditos. Las ideas del presente trabajo, de diferentes formas, están en ellos.

Con motivo del Año Internacional de la Física, 2005, se han publicado dos artículos: GONZÁLEZ DE POSADA (2005a): «La relatividad en Ortega: 'El sentido histórico de la teoría de Einstein', 1923», Cap. 4 del libro del autor *En torno a Einstein. La teoría de la relatividad y el pensamiento español en 1923*. Écija: Real Academia de Ciencias, Bellas Artes y Buenas Letras «Luis Vélez de Guevara»; y GONZÁLEZ DE POSADA, F (2005b) «Ortega ante la teoría de la relatividad», *Teorema*, XXIV/3, Suplemento *Limbo*, 22, pp. 9-21. Estos escritos constituyen bases integradas en el presente.

Como tarea ajena puede verse Madrid, C.M. (2005): «A vueltas con Ortega, la física y Einstein», *Revista de Occidente*, 294, 5-20.

sitúa al margen de la crisis ni de sus consecuencias: se instala en la crisis y desde ella, aunque pretenda observarla y tratarla desde fuera, reflexiona con luz brillante.

En las primeras décadas del siglo XX tienen lugar, a mi juicio, las mayores y más sorprendentes revoluciones de la historia del pensamiento, y tienen lugar precisamente en el ámbito de lo ya considerado, ante todo y sobre todo, *física*: las revoluciones relativistas, restringida y general, y la revolución cuántica (nombre que en medida importante integrará las sucesivas revoluciones generadas en torno a la física atómica, la física nuclear y la física de partículas elementales y altas energías); revoluciones que van a modificar radicalmente las interpretaciones, las concepciones y las respuestas que se dan a los problemas clásicos de la Filosofía de la Naturaleza (¿o Física?): la *constitución de la materia*, la *estructura y dinamicidad de lo real y el origen*, la *evolución y la configuración del Cosmos*. La física detrae estos temas de la filosofía, de tal manera que los acapara, ni siquiera los comparte; y la filosofía parece que renuncia (o se ve impelida a renunciar) a ellos. ¿Totalmente? ¿Definitivamente?

Ortega se forma y concibe y elabora su pensamiento en las primeras décadas del siglo, coincidentes con la génesis y el desarrollo de estas revoluciones. Y no queda al margen, penetra en ellas, las interpreta y, en diferentes modos y momentos, las integra en su peculiar filosofía. De nuevo, pues, Ortega; ¡otra vez Ortega! ... pero ahora desde una perspectiva diferente y de interés relevante: la de la física.

2. LA FÍSICA: CIENCIA POR EXCELENCIA, MARAVILLA MÁXIMA DE LA MENTE HUMANA

Otras ideas pueden destacarse ahora.

En primer lugar, afirmar que Ortega prestó una atención especial a la ciencia en general y a la física en particular desde su juventud, como puede comprobarse fácilmente leyendo su correspondencia con Unamuno, con el recuerdo complementario de su estancia en Alemania, precisamente en los años en que se difunde la Relatividad especial, y consecuente conocimiento del idioma alemán, cuestión de significativo interés en el tema que nos ocupa.

En segundo lugar, expresar su alta consideración (diré *primera*³ —correspondiente a las tres primeras décadas del siglo a las que ahora nos referimos—) sobre la física, que puede sintetizarse en las reiteradas expresiones orteguianas siguientes: «la física, la ciencia por excelencia», «la ciencia física, la maravilla máxima de la mente humana», «la ejemplaridad del pensamiento físico frente a todos los demás usos intelectuales», «la gloria de Occidente», «la gran aportación de Europa a la civilización humana», etc., etc.

Y en tercer lugar, constatar el 'olvido de las ideas de Ortega' en la redacción de la 'constitución europea', elemento político de suma actualidad. Para el filósofo español he aquí, como complemento de las expresiones del párrafo anterior, su síntesis radical sobre la esencia última de Europa, lo característico universal e histórico de lo europeo: «Europa = Ciencia; todo lo demás le es común con el resto del planeta»; o mejor aún: «Europa es la física moderna».

3. LA RELATIVIDAD: *EL HECHO INTELECTUAL DE MÁS ALTO RANGO QUE EL PRESENTE PUEDE OSTENTAR*

Llama la atención la deslumbrante entrada del ensayo «El sentido histórico de la teoría de Einstein»: «**El hecho intelectual de más alto rango que el presente puede ostentar**». Aunque esto pudiera considerarse una obviedad a la altura de 1923, sorprende tanto elogio en Ortega. Esta breve referencia es suficiente por el momento.

SEGUNDA PARTE

LECTURA SINTÉTICA DEL ENSAYO

«EL SENTIDO HISTÓRICO DE LA TEORÍA DE EINSTEIN»

Dada la importancia que Ortega concedió a este trabajo y a la que posteriormente se le ha dado al mismo en el marco de los tratadistas de la Relatividad, me limitaré de hecho sólo a ofrecer una reelaboración del propio texto de Ortega destacando algunas

³ En los años 30 prestará más atención, como se verá en la Cuarta Parte de este trabajo, al «problema de los fundamentos».

de sus expresiones en un sentido exclusivamente *pedagógico* con la intención de que el amable lector se anime a dirigirse directamente al interesante ensayo del filósofo español. En resumen, se trataría en este punto de un modesto trabajo de naturaleza docente, de fijación y organización de unas ideas de Ortega, en síntesis apretada y con pocos comentarios⁴.

4. EL JUICIO DE ORTEGA SOBRE SU ENSAYO

En el prólogo, «Advertencia al lector», de 1923, manifiesta Ortega las siguientes notas relativas a su ensayo.

1. Es un *apéndice*, una cuestión concreta conexas con la doctrina expuesta en *El tema de nuestro tiempo*.

2. Es el apéndice que *le interesa sobre todos*, éste: «El sentido histórico de la teoría de Einstein». Se siente especialmente satisfecho, gozoso; se recrea en él.

3. Considera que presenta brevemente *una interpretación filosófica del sentido general latente* en la teoría física de Einstein.

4. Tiene conciencia de originalidad, como he indicado en el punto anterior. Así, afirma que, «por vez primera», se subraya: a) cierto *carácter ideológico* que lleva en sí la teoría de la relatividad; y b) que su visión *contradice las interpretaciones* que hasta ahora solían darse de ella.

5. EL JUICIO VALORATIVO DE ORTEGA SOBRE EINSTEIN Y LA RELATIVIDAD: SU «SENTIDO HISTÓRICO»

1. A modo de saludo —idea básica la he considerado en la Primera Parte de este artículo— considera a la teoría de la Relatividad como «El **hecho intelectual** de más rango que el presente puede ostentar».

2. Es una *teoría*, es un *cuerpo de pensamientos* que nace en

⁴ Estas notas sintéticas corresponden a la conferencia «El sentido histórico de la teoría de Einstein» dictada en el Instituto de España el día 27 de octubre de 1999 en el marco del ciclo citado en la nota 1 de título «La Física del siglo XX: su presencia en la obra de Ortega» y fueron distribuidas en una primera versión en el curso dictado en la Universidad de La Laguna, también referido en dicha nota.

un alma, en un espíritu, en una conciencia, y por ello cabe distinguir si es verdadera o errónea⁵.

3. No pretende estudiarla, explicarla, criticarla ni justificarla, sólo «filiar la nueva especie». Y con este carácter pretende:

- a) *Descubrir el sentido histórico* de la teoría de la relatividad, lo que ésta es como fenómeno histórico;
- b) Hacer ver que sus peculiaridades acusan ciertas tendencias específicas del alma que la ha creado. (Puede recordarse aquí la primera parte de la tan recordada expresión orteguiana del «yo soy yo ...»);
- c) Pero dado que «No es obra de un solo hombre, sino **resultado de la colaboración indeliberada de muchos, precisamente de los mejores**, la orientación que revelan esas tendencias marcará el rumbo de la historia occidental». (Y completar la expresión iniciada en el párrafo anterior con el «... y mi circunstancia»)⁶.

4. Señala lo evidente y trivial, que el triunfo de esta teoría influirá sobre los espíritus, imponiéndoles determinada ruta, para así mejor destacar su sentido histórico: «Lo interesante es lo inverso: porque **los espíritus han tomado espontáneamente determinada ruta, ha podido nacer y triunfar** la teoría de la relatividad»⁷.

5. Prolonga sus líneas más allá del recinto de la Física, subrayando las tendencias generales latentes en ella para descubrir una *sensibilidad nueva*, «antagónica de la reinante en los últimos siglos»⁸.

En resumen, para Ortega la teoría de la relatividad es síntoma inicial de una nueva sensibilidad, manifestación germinal de un tiempo nuevo.

⁵ No hay ninguna teoría física «verdadera». La voz no está utilizada correctamente. Las teorías son «aproximaciones», o «modelos», construidas con conceptos (humanos); serán más o menos correctas, más o menos útiles, mejores o peores representaciones de la Naturaleza. Las ciencias buscan certidumbres, seguridades, no verdades. (Véase al propio ORTEGA en *Ideas y creencias*).

⁶ Palabras de ORTEGA: «Una generación es [...] un nuevo cuerpo social íntegro, con su minoría selecta y su muchedumbre que ha sido lanzado sobre el ámbito de la existencia con una trayectoria vital determinada» y «La generación, compromiso dinámico entre masa e individuo».

⁷ Mi juicio, obviamente, es otro: Porque ha triunfado en la física, porque sus predicciones matemáticas se han confirmado en la Naturaleza, unas tras otras, con colosal éxito ... ha triunfado. El uso de negritas es mío.

⁸ Esta sensibilidad nueva es, por tanto, de Edad, de época, de siglos, ... no de generación en sentido estricto orteguiano.

6. LAS TENDENCIAS GENERALES DE LA RELATIVIDAD

Las tendencias profundas que afloran en la Teoría de la Relatividad, según Ortega, y que facilitan su filiación, son: 1^a. Absolutismo; 2^a. Perspectivismo; 3^a. Antiutopismo o antirracionalismo; y 4^a. Finitismo.

Ortega quiere ver otras dos: a) El discontinuismo en/de lo real; y b) La supresión de la causalidad. Pero estas dos notas son ajenas a la teoría de la relatividad y pertenecen a la física cuántica, a cuyo desarrollo contribuyó Einstein eficazmente, pero nunca acabó por aceptarla.

A continuación destacaré algunas ideas, con expresiones suyas —aunque evitando la reiteración multiplicada de las comillas—, relativas a cada una de las tendencias que detecta.

1.^a ABSOLUTISMO

La realidad relativa [...] es la única que hay, [...] a la vez que relativa, [es] la realidad verdadera, [...] la realidad absoluta.

Para la física de Einstein nuestro conocimiento es absoluto; la realidad es relativa.

La nueva teoría tiene tendencia *absolutista* en el orden del conocimiento.

Es inconcebible que esto no haya sido desde luego subrayado por los que interpretan la significación filosófica de esta genial innovación⁹.

2.^a PERSPECTIVISMO¹⁰

El espíritu provinciano ha sido siempre, y con plena razón, considerado como una torpeza. Consiste en un error de óptica.

La ciencia moderna [la física] padecía un agudo provincianis-

⁹ Esta idea está subrayada por Cabrera con absoluta claridad. Parece posible que no estuviera señalada por aquellos filósofos «profesionales» que «interpretan la significación filosófica de esta genial innovación».

¹⁰ Tiene especial interés en destacar que «desde 1913 expongo en mis cursos universitarios esta doctrina del perspectivismo: en *El Espectador*, 1 (1916), aparece taxativamente formulada. Sobre la magnífica confirmación de esta teoría por la obra de Einstein, véase el apéndice».

mo. La geometría euclidiana que sólo es aplicable a lo cercano, era proyectada sobre el Universo.

La apariencia es una cualidad objetiva de lo real, es su respuesta a un sujeto.

Tiempo y espacio vuelven, contra la tesis kantiana, a ser formas de lo real.

3.^a ANTIUTOPISMO O ANTIRRACIONALISMO

La concepción utópica es la que se crea desde «ningún sitio» y que, sin embargo, pretende valer para todos [...] En el espectáculo cósmico no hay espectador sin localidad determinada. Querer ver algo y no querer verlo desde un preciso lugar, es un absurdo.

La propensión utópica ha dominado en la mente europea durante toda la época moderna.

Lo más grave del utopismo no es que dé soluciones falsas a los problemas —científicos o políticos—, sino algo peor: es que no acepta el problema —lo real— según se presenta; antes bien —desde luego, *a priori*—, le impone una caprichosa forma.

La desviación utopista de la inteligencia humana comienza en Grecia y se produce dondequiera llegue a exacerbación el racionalismo. La razón pura construye un mundo ejemplar —cosmos físico o cosmos político— con la creencia de que él es la verdadera realidad y, por tanto, debe suplantarse a la efectiva. La divergencia entre las cosas y las ideas puras es tal que no puede evitarse el conflicto. Pero el racionalista no duda de que en él corresponde ceder a lo real. Esta convicción es la característica del temperamento racionalista.

La experiencia física es un compuesto de observación y geometría. La geometría es una cuadrícula elaborada por la razón pura; la observación es faena de los sentidos. Toda ciencia explicativa de los fenómenos materiales ha contenido, contiene y contendrá estos dos ingredientes.

¿Debe ceder la observación a las exigencias de la geometría o la geometría a la observación? Decidirse por lo uno o lo otro significa pertenecer a dos tipos antagónicos de tendencia intelectual. Dentro de la misma y única física caben dos castas de hombres contrapuestos.

Una de dos: o la materia cede a la geometría o ésta a aquélla.

Hasta ahora el papel de la geometría, de la pura razón, era ejercer una indiscutible dictadura.

4.^a FINITISMO

«[Esta es la tendencia] más clara y patente».

Mientras el pasado utopista lo arreglaba todo recurriendo al infinito en el espacio y en el tiempo, la física de Einstein —y la matemática reciente de Brouwer y Weyl, lo mismo— acota el Universo. El mundo de Einstein tiene curvatura, y, por tanto, es cerrado y finito. Por todas partes, en el sistema de Einstein se persigue al infinito. Así, por ejemplo, queda suprimida la posibilidad de velocidades infinitas.

Súbitamente, en la física y en la matemática, empieza una marcada preferencia por lo finito y un gran desamor a lo infinito.

Hay evidentemente en esta propensión al finitismo una clara voluntad de limitación.

7. A MODO DE NOTA CRÍTICA COMPLEMENTARIA

En el ensayo de Ortega se hace referencia final a otras dos características fundamentales de las concepciones revolucionarias de la física del siglo XX pero que no pertenecen a las teorías de la relatividad. Escribe: «Otros dos puntos fuera necesario tratar para que las líneas generales de la mente que ha creado la teoría de la relatividad quedasen completas». También en síntesis apretada, serían éstas: a) Discontinuidad en/de lo real; frente al punto de lo continuo que domina el pensamiento de los últimos siglos, este discontinuidad triunfa a la par en la biología y en la historia; y b) Tendencia, la «más grave de todas» a suprimir la causalidad «que opera en forma latente dentro de la teoría de Einstein»¹¹.

¹¹ No es correcta esta afirmación, de ninguna manera. Aquí hay una notable desinformación y la confusión consiguiente.

TERCERA PARTE

EN LA ETAPA QUE CONSIDERA DE «CRISIS DE FUNDAMENTOS»
EN Y DESDE LA FÍSICA

8. «BRONCA EN LA FÍSICA» (1937)

No deseo concluir este esbozo acerca de la presencia de Einstein y de su teoría de la relatividad en la obra de Ortega, con naturaleza de presentización del interesante ensayo «El sentido histórico de la teoría de Einstein», sin dedicar unas líneas a otro breve ensayo de título sugerente, «Bronca en la Física», publicado en el prestigioso periódico *La Nación* de Buenos Aires, en 1937, en cuatro números.

«Bronca» fue el vocablo que utilizó Ortega para caracterizar la situación de la física en los años treinta. Y con la única pretensión de mostrar a un autor más completo en el plano de la fundamentación filosófica de los problemas capitales de la física, quiero destacar este nuevo ensayo junto al que formalmente se refiere este artículo.

Conviene señalar que este nuevo y también breve ensayo es directo, sin rodeos, ... aunque no pueda decirse que sin adornos ni metáforas: es un ensayo de Ortega. Mezcla o reúne en él temas propios de la relatividad con otros propios de la física cuántica; no los ha diferenciado resueltamente en su concepción en el sentido de distinguirlos, separarlos, aclararlos y aclararse. Sólo deseo enumerar y enunciar los problemas que destaca el filósofo.

Primer problema.—Se refiere a la Cosmología, trata de la interpretación o conocimiento del Universo. **¿En qué consiste la Física?**: ¿En observación y de ella, mediante inducción, obtener la imagen del mundo? O más bien, ¿se concibe *a priori* y se deduce formalmente el ser y el funcionamiento del Cosmos?

Segundo problema.—Acerca del **tipo de conocimiento**. El conocimiento de la Física cuántica es **simbólico**. ¿Es esto verdadero conocimiento?

Tercer problema.—El que denomina **«dualidad irracional»** entre conocimiento de la **materia** y conocimiento de su **comportamiento**.

Cuarto problema.—**La física se reduce a pura geometría o cinemática**, pero ha dejado de ser física. Señala el descaro de la hipótesis de universo homogéneo. Este problema se une al primero.

A mi modo de ver son *cuatro problemas*, y lo son de envergadura. Y lo eran ... entonces, y lo son, aunque de distintas formas,... en el presente.

En resumen, Ortega dedicó una atención especial a la ciencia de su tiempo, singularmente a la Física, y de modo relevante a la teoría de la relatividad y a su creador.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias por esta interesantísima conferencia. Me ha motivado lo del físico encerrado en la habitación el siguiente comentario ¿dónde entra Kant aquí?, porque el tiempo y el espacio eran para él formas intuitivas de nuestra percepción pero que no eran existentes en la naturaleza. En segundo lugar, ¿qué significaría si las neurociencias dicen que la visión dualista del mundo es una categoría de nuestro pensamiento pero que no está fuera, en la realidad?

Prof. Alonso Fernández

Quiero expresar mi felicitación al Prof. González de Posada. Creo que nos ha hecho una exposición muy brillante, muy completa, un recorrido muy perspicaz enmarcado en la historia de las ideas; yo diría que hemos asistido, por lo tanto, a una gran enseñanza en este sentido. Pienso que Kant fue un discordante consigo mismo, fue un amante de la razón en la **Crítica de la razón pura**; pero en la **Crítica de la razón práctica** se mostró con una postura irracional, regresiva y sobrenaturalista. Todo lo que había montado de avance en la historia de las ideas, en la **Crítica de la razón pura**, se desdijo en su mayor parte en la **Crítica de la razón práctica**. Kant fue un gran filósofo, ha sido un hito en el desarrollo de la humanidad, porque los filósofos, digan lo que digan, todos son kantianos; sin Kant no existiría la filosofía y la historia de las ideas probablemente habría tomado otros derroteros.

El tema de las creencias tiene tanta importancia que para Ortega y Gasset las creencias nos tienen a nosotros, y en cambio las ideas las tenemos nosotros. Por lo tanto, para nosotros son más

importantes las creencias que las ideas. En este sentido las ciencias psíquicas han establecido como uno de los distritos imprescindibles del ser humano el distrito de la creditividad, donde los contenidos pueden tomar orientaciones muy distintas y que se relacionan muchas veces con la espiritualidad, con la ciencia, etc.

En relación con el raciovitalismo, yo creo que aquí se abre una doble vía, la vía de que la razón vital de Ortega se refiera realmente a la vida o se refiera a la vitalidad en tanto en cuanto es trato del ser humano, porque son dos modos distintos de entender la razón vital y los dos son modos complementarios entre sí y ambos muy fecundos para entender a Ortega. El antiutopismo y al antirracionalismo ¿no lo veríamos un poco al revés, utopismo y antirracionalismo? A mí me parece que lo que es anirracionalista es el utopismo, no el antiutopismo.

En relación con la personalidad de Ortega, que la tenemos que dejar catalogada ya que la personalidad del autor está en la obra, era una personalidad ciclotímica y en uno de sus ascensos inusitados se dice que dijo, criticando o comentando la obra de Einstein: «si todo esto ya lo había dicho yo». ¿Hay algo de cierto en esta afirmación? Es algo que ha corrido mucha tinta y yo no he tenido ocasión de confirmado. En otra exaltación es cuando tiene amores con la argentina Docampo, cuando para él los mejores ciudadanos del mundo están en Argentina, etc. Aparte de esto tiene descensos, y uno de ellos se produce cuando llega a España en los últimos años de su vida. Esto está comentado en un maravilloso libro de Morán llamado «El filósofo en el erial», porque realmente describe los últimos años de Ortega en España, que son años muy depresivos. Cuando se muere Ortega, lo comenta Marañón, se ha muerto una persona que tenía una fe de zapatero en la medicina. Se podrían decir otras cosas de las oscilaciones ciclotímicas de Ortega que llevan la impronta de la genialidad, porque indudablemente yo coincidí plenamente contigo con todo lo que has dicho, y sobre todo, que estamos ante el primer pensador español del siglo XX, el pensador español número uno.

Prof. Campos Muñoz

Quiero felicitar muy efusivamente al Prof. González de Posada por esta excelente intervención que creo que trae a esta Aca-

demia el pensamiento de la física y del propio pensamiento filosófico español a través de Ortega. A mí me ha hecho reflexionar mucho y voy a atreverme a hacer una reflexión en voz alta. En primer lugar, lo que significa el cambio en la física que Einstein más que nadie representa, es también un cambio que se da en la cultura en el primer tercio del siglo XX en otros muchos ámbitos, se da en el arte, el cubismo, las distintas vanguardias, es un cambio radical en la concepción del arte, es un cambio que se da en el mundo de la química y es un cambio que se da en algunas ramas del saber y de la estética, de la política y de muchas manifestaciones del ser y el estar humano en el mundo; sin embargo, en el mundo de la medicina, que es el próximo a esta Academia, esos cambios radicales no existen, no se dan. Yo estaba pensando, a propósito de las reflexiones que nos aporta el Prof. González de Posada, si es porque en la medicina no se dan esos cuatro caracteres que él ha señalado, si es que desde la medicina no es posible el absolutismo, es decir, no hay la posibilidad de un conocimiento absoluto, si es porque en la medicina no se da la perspectiva específica de la que también nos ha hablado porque existe la perspectiva del otro, no sé si es porque en la medicina no se puede dar la antirracionalidad, porque la medicina es una actividad intelectual basada en la razón, o simplemente porque en la medicina no se da la finitud, es decir, esa idea final de la que también nos hablaba; si todo eso no se da, en la medicina no existe ese cambio tan radical que se da en el mundo de la física. A lo mejor la respuesta está, o me ha parecido a mí, en la metáfora final del físico encerrado en una habitación sin ventanas, sin paredes y a oscuras, que puede darse en el mundo físico, pero que es imposible en el mundo de la medicina, porque la medicina no existe sin el otro, es decir, sin el ser enfermo, que es el objetivo final de todo médico.

Prof. Sánchez García

Muchas gracias porque uno siempre aprende mucho de lo que dice el Prof. González de Posada. Soy incapaz de entender la transformación de una partícula en onda y de una onda en partícula. Los dos hombres más grandes que ha habido en el siglo XIX y XX en España fueron don Santiago Ramón y Cajal y don José

Ortega y Gasset. De los dos se ha hablado muchísimo; a don Santiago Ramón y Cajal se le dio el Premio Nobel y sin embargo a Ortega Gasset no se lo dieron, al igual que Unamuno, ¿por qué?

CONTESTACIÓN DEL PROF. GONZÁLEZ DE POSADA

Muchas gracias, en primer lugar, por el interés que han mostrado, tras el lógico cansancio originado por la muy extensa y preciosa intervención del Prof. Lucas y por el intenso y también extenso diálogo posterior. En este contexto quedo gratamente sorprendido por tantas y tan interesantes intervenciones a esta hora ya tan tardía para nuestras costumbres.

Al Prof. Rubia Vila

En la exposición oral he recordado la perspectiva crítica de Ortega relativa al *nuevo* físico posterior a la *crisis de fundamentos* y en el entorno inmediatamente posterior al establecimiento de la física cuántica. Según Ortega el físico actual (como el herrero del cuento que de tanto martillar ha olvidado el oficio) ha olvidado el suyo: la observación y la medida, y ahora se sienta delante de su mesa en una habitación a poder ser con las ventanas cerradas y las luces apagadas con la vana intención de concebir universos teóricos a los que someter el Universo real.

Kant ofrece unas concepciones del espacio y del tiempo como *formas a priori* ¿de la sensibilidad?, ¿de/para el conocimiento?, en radical oposición conceptual con el espacio y el tiempo newtonianos en tanto que *absolutos, verdaderos, matemáticos e infinitos*. Las de Newton y Kant como concepciones teórico-filosóficas-psicológicas son radicalmente distintas, ¡qué duda cabe!, ... pero a la física lo que le interesa propiamente no es lo que pueda decirse lingüísticamente acerca de sus entes (los entes físicos) sino lo que se expresa realmente para ellos en forma matemática; y aquí hemos de reconocer que las consecuencias formales matemáticas de Kant no contradicen en absoluto a las de Newton aunque sean 'aparentemente' tan distintas como que para el inglés espacio y tiempo existen, es decir son físicos, y para el alemán, no son existires sino formas *a priori* de la sensibilidad humana. A los efectos físicos Kant

rubrica lo supuesto por Newton, y por ello, por mi parte, suelo denominar al *sistema* racional de la modernidad *newtoniano-kantiano*. Lo dicho hasta aquí vale en cuanto a lo que expresa formalmente en el ámbito filosófico el antes científico (físico y matemático) Kant, porque en la propia *Crítica de la razón pura*, y en su Primera Parte dedicada a la Estética fundamental, ya habla también con letra pequeña y avanzado el discurso, un tanto sorprendentemente y de todos modos incoherente con sus afirmaciones capitales previas, acerca de la *empíria* de espacio y tiempo. En resumen, estas dos *categorías fundamentales*, espacio y tiempo, siempre han dado problemas y continúan dándolo en estos tiempos de imperio del espacio-tiempo tetradimensional iniciado por Minkowski y ampliado por Einstein.

Por lo que respecta a la visión dualista del mundo, en perfecto acuerdo con el Prof. Rubia, sólo puedo decir que esta visión pertenece al pasado; la de hoy nos presenta que *toda realidad* es primariamente unitaria (y no dual) e intrínsecamente estructural y dinámica. Quiero decir que esto lo han dicho a lo largo del siglo XX las ciencias físicas y biológicas sobre la Naturaleza; en consecuencia, las neurociencias sólo tienen, en todo caso, ciertamente que rubricar que ha sido una categoría de nuestro pensamiento. (Complementariamente, como ampliación de este signo de los tiempos presentes, puede decirse que incluso el *dualismo cuerpo-alma* ha desaparecido propiamente del Catecismo oficial actual de la Iglesia Católica).

Al Prof. Alonso-Fernández

El Prof. Alonso-Fernández dice muy bien que, en algún sentido, todos los filósofos (incluso los formalmente marginales como él y como yo) son kantianos.

Entrar más a fondo en la relación intelectual de Ortega ante el pensamiento y la figura humana de Einstein exigiría al menos otra conferencia, que suelo titular «Ortega: loa, glosa y bronca a Einstein» para marcar etapas y actitudes en la biografía intelectual del filósofo español a la luz de su encuentro y sus escritos en torno a Einstein.

Probablemente el Prof. Alonso-Fernández se refiera a la tesis del perspectivismo de la que Ortega siempre quiso dejar constan-

cia de que él había sido el primero en señalar esta característica de la realidad, ya en el año 1913, en relación (digo yo, parcial) con la relatividad, término lingüístico éste que Ortega consideraba desafortunado.

Y por mi parte, sólo como apostilla, y reconociendo su interés, rebajaría un tanto la condición otorgada al libro *El filósofo en el erial* de Morán.

Al Prof. Campos Muñoz

Las reflexiones del Prof. Campos acercando las revoluciones de la Física del siglo xx al ámbito de la Medicina presentan un claro contraste entre estos ámbitos. La física es *ciencia fundamental* y tiene como ingrediente básico —y formalmente necesario— su expresividad matemática. La Medicina, como bien dice, tiene su objeto —y objetivo— en el ser humano, enormemente más complejo que las partículas elementales, los fenómenos físicos macroscópicos o el Universo, incluso entendido éste como «un todo total único».

Al Prof. Sánchez García

Hemos hablado ya de *dualidad* y de *perspectivismo*. La física clásica ha establecido dos *conceptos básicos* (es decir creación humana —conceptos— que ciertamente tienen referentes en manifestaciones de la realidad): uno, el de cuerpo-corpúsculo-partícula-«punto material» (como hipótesis); y otro, el de onda; y con ellos y sobre ellos se ha construido gran parte de la física que hoy perdura. Propiamente en el proceso que refiere no se trata de «transformación» sino de que la realidad se presenta de una u otra forma según las circunstancias.

Por mi parte, me siento en la obligación de unir el nombre de Leonardo Torres Quevedo a los españoles citados por el Prof. Sánchez relativos a la primera mitad del siglo xx. Y por lo que respecta al Nobel que no consiguieron Unamuno y Ortega, para mí candidatos de talla superior en el marco de la literatura a otros que fueron premiados, ... pero él y yo tendríamos que preguntar al Comité sueco.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Hay que felicitar a los dos conferenciantes de hoy por sus magníficas conferencias. Al Prof. Lucas Tomás, decirle que verdad es que la cara es el espejo del alma, y en la cara el médico observa las expresiones de alegría, tristeza, pena, etc. El médico debe intuir al ver un paciente lo que su cara está manifestando de sentimientos, de afectos, etc. Sigue siendo muy importante la inspección para el diagnóstico del paciente. Si se analiza el lado derecho y el lado izquierdo de la facies humana, es muy raro la facies simétrica en el sentido de la simetría de las dos hemicaras y creo que eso interviene mucho en la expresión facial. En lo patológico el clínico debe estar tiempo suficiente y apreciar en la cara del paciente lo vinculado a la psicología. Le felicito mucho por la aportación que desde hace mucho tiempo está haciendo sobre estos aspectos tan importantes de la estética facial.

No me extraña nada, Prof. González de Posada, el concepto que tienes de la ciencia y de sus muchas aplicaciones. Estudioso de todas estas cosas, mereces que se te felicite una vez más, conocedor de cuanto tú aportas al conocimiento de las cosas, de la física, la química, la biología, las matemáticas, etc.

**SOLEMNE ACTO CONMEMORATIVO
I CENTENARIO PREMIO NOBEL
D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL**

7 DE MARZO DE 2006

PRESIDIDO POR LA EXCMA. SRA. MINISTRA
DE EDUCACIÓN Y CIENCIA
D.^a M.^a JESÚS SAN SEGUNDO GÓMEZ DE CADIÑANOS

Intervenciones:

ACTUALIDAD DE LA OBRA CIENTÍFICA DE CAJAL

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ
Académico de Número

CAJAL Y LA PATOLOGÍA

Por el Excmo. Sr. D. JULIÁN SANZ ESPONERA
Académico de Número

EL LEGADO DE CAJAL A LA CULTURA ESPAÑOLA

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ
Académico de Número

CAJAL EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO
Académico de Número

**NEURONAL NETWORKS IN MOTION
FROM ION CHANNELS TO BEHAVIOUR**

Por el Prof. STEN GRILLNER
Professor-Nobel Institute for Neurophysiology
Karolinska Institutet
Presidente de la Asamblea Nobel

ACTUALIDAD DE LA OBRA CIENTÍFICA DE CAJAL

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Excelentísimas Autoridades,
Señoras y Señores:

Me siento muy honrado de participar en este acto conmemorativo de la concesión del Premio Nobel a D. Santiago Ramón y Cajal.

Entre casi medio centenar de científicos destacados, hablando de la actualidad en cada tiempo de la obra investigadora de Cajal voy a recuperar tres. El primero es el Premio Nobel David Hubel que escribía en 1978: «Su monumental Histología del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados es aún reconocida como el más importante trabajo publicado en todos los tiempos en Neurobiología». El segundo es el gran neuroembriólogo Víctor Hamburger, que escribió en 1980 un larguísimo trabajo sobre Cajal del que leeré algunos fragmentos: «Ramón y Cajal es *el fundador de la moderna neurología*, (...) él trazó y describió la organización del sistema nervioso central de los vertebrados y el hombre hasta los más intrincados detalles (...) su inmenso poder analítico intelectual al igual que su poder de observación. (...) Hay muy pocos problemas de la ciencia actual que no hayan sido tratados por él en una ocasión o en otra (...) es muy difícil ser original en neurogénesis con Cajal mirando sobre nuestro hombro». El tercero es uno de los neurocientíficos más destacados del pasado siglo, Max Cowan, que escribió en la revista *Neuron* en 1998 un extenso artículo comentando la trascendencia de la obra de Cajal en la Neurociencia, del que citaré solo una frase por su importancia para el concepto actual de esta ciencia: «Es una muestra de la genialidad de Cajal que él constata-

ra que no se podía resolver con un sólo método el estudio del sistema nervioso».

Una forma de conocer la actualidad de la labor de un científico es comprobar el número de citas que se hacen de sus trabajos. Cajal sigue siendo uno de los Neurocientíficos más citados, a pesar de que su obra leída se reduce casi exclusivamente a 4 libros, publicados a principios del siglo XX. Pero, es que, además, todos los días manejamos descubrimientos hechos por Cajal hace más de un siglo, que son patrimonio del conocimiento común, sin mencionar a su autor. A mi me sigue asombrando que cuando hablamos, por ejemplo, de la estructura de la corteza cerebelosa o de la retina, sigamos utilizando la misma nomenclatura con las que las bautizó D. Santiago cuando describió estas estructuras en el año 1888, su año cumbre, en dos opúsculos costeados y publicados por él en Barcelona. Igual podríamos comentar de otras muchas estructuras encefálicas.

Con mucha frecuencia podemos encontrar en la literatura reciente nuevos descubrimientos que tienen un claro antecedente en una publicación o reflexión de Cajal, al que, sin embargo, no citan. El último ejemplo por mi detectado es una publicación del número de febrero de 2006 de la revista *Nature Neuroscience* en el que los autores concluyen que «los astrocitos están implicados en el control de la microcirculación local y que uno de sus papeles fisiológicos es procurar la vasodilatación en respuesta a un aumento de la actividad neuronal». Una afirmación, con palabras casi idénticas, había hecho Don Santiago en el año 1913, que los autores no citan. Cajal atribuía este efecto al acortamiento del pie perivascular del astrocito.

También hay en la literatura actual comentarios a afirmaciones de Cajal a veces muy sustanciosos, como los que hace Yuste en el número de noviembre de la revista *Neuron* del año 2005, al comentar una nueva clasificación de las interneuronas neocorticales. Señala que estos nuevos hallazgos confirman la intuición de Cajal, y su discípulo Lorente, de que existen distintas clases de interneuronas, cada una de las cuales participa en diferentes circuitos funcionales. Cita en el texto unas interesantes reflexiones de D. Santiago que, desgraciadamente, no me da tiempo a leer.

Son dos ejemplos de cómo Cajal está presente hoy en la vida neurocientífica. Es verdad que su mayor descubrimiento fue definir la teoría neuronal, sobre la que se cimenta toda la ciencia neurológica, básica y clínica, de los últimos ciento quince años, pero, ade-

más, con motivo de defender esa teoría, hizo otros muchos descubrimientos y formuló numerosas teorías y preguntas que siguen siendo de plena actualidad. Son tres los temas en que fundamentó Cajal su investigación: (1) descripción microscópica de todas las estructuras del sistema nervioso desde los invertebrados hasta el hombre, para comprobar que en todas se cumplía la teoría neuronal, (2) desarrollo del sistema nervioso y (3) degeneración, regeneración y plasticidad en sistema nervioso central y periférico, todas con el mismo objetivo. Cajal deja planteadas preguntas también en otros temas que siguen hoy inquietándonos. A manera de ejemplo: los tres autores más autorizados en temas de aprendizaje y memoria, el premio Nobel Eric Kandel, Larry Squire y Brenda Milner, escribían el 1998 en *Neuron*, atribuyendo a Cajal la primicia de descubrir el sustrato celular del aprendizaje, que: «Santiago Ramón y Cajal, en 1894, propuso que el aprendizaje (...) hace que células nerviosas existentes emitan o hagan crecer nuevas prolongaciones para reforzar sus conexiones con otras células nerviosas, así que sea posible comunicarse con ellas más eficazmente». El aspecto morfológico-estructural de esta afirmación de Cajal sólo ha sido confirmado en mamíferos, muy recientemente, en este principio de siglo.

Prácticamente los ejemplos que he puesto más arriba se refieren al primer tema de investigación de Cajal, que, por otra parte, es el mejor conocido por que de él trata la obra más difundida de Cajal, la «Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados». Pero quizás la mayor parte del protagonismo de D. Santiago en el final del siglo pasado y en el principio de éste, está en la trascendencia de sus trabajos en los otros dos temas.

En relación al segundo tema, neurogénesis y desarrollo del sistema nervioso Cajal se hizo una batería de preguntas clave, que hoy siguen sin estar totalmente resueltas. A una de ellas: «¿de que forma crece el axón para alcanzar su célula diana y el lugar adecuado en esta diana?», dejó que sea el neuroembriólogo americano Caroni quien lo comente con un párrafo de un artículo publicado por él en la revista *Science* en 1998. Decía Caroni: «Al final del siglo XIX, el fundador de la moderna neurociencia, Ramón y Cajal, propuso que el extremo del proceso neuronal de crecimiento, que él llamó cono de crecimiento, es el que toma la decisión de hacer los movimientos precisos para organizar cada red neuronal. Cajal también propuso que el cono de crecimiento explora su entorno guiado por factores de atracción difusibles». Hoy conocemos los factores respon-

sables de muchos de estos mecanismos, pero otros aspectos de las preguntas que se hizo Cajal siguen estando aún presentes.

Una de ellas muy debatida hoy es la que dice: «¿que hace el axón para cruzar al otro lado del cerebro o médula espinal reconociendo y respondiendo a señales de la línea media y del lado contralateral?». Coincidiendo en aspectos fundamentales con Cajal, en los últimos años se han conocido algunas de las señales, moléculas y mecanismos que regulan tales decusaciones.

En relación con el tercer tema, degeneración, regeneración y plasticidad en el sistema nervioso central no quiero dejar de citar algunas de las principales afirmaciones de D. Santiago. En 1913 señala que «la incapacidad regenerativa del sistema nervioso central no es una incapacidad intrínseca del sistema nervioso, sino que son las condiciones fisicoquímicas que envuelven a sus neuronas las que condicionan esta situación, desapareciendo la misma cuando las circunstancias fisicoquímicas adversas desaparecen». Este hecho acaban de redescubrirlo los neurocientíficos en los últimos años del siglo XX y el comienzo del XXI. En 1923 en *Historia de mi labor científica*, resume su opinión con las siguientes frases: «... la creación de retófonos (trofismo) y su orientación a través de los diversos tejidos (tropismo) hállase condicionada por la liberación, en torno a las fibras y células, de fermentos activadores de la asimilación protoplásmica. (...) En condiciones normales, los citados reclamos faltan... en cuanto concurren circunstancias experimentales favorables, la tendencia regenerativa, latente en las fibras de los centros, se despierta y alcanza extraordinaria pujanza». Naturalmente Cajal demuestra estos hechos con argumentos y experimentos muy sugestivos, que han orientado en numerosas ocasiones a los científicos en este comienzo del tercer milenio. Son muchos los laboratorios dedicados hoy día a buscar esos fermentos activadores de que hablaba Cajal.

Cuando se tratan los temas de desarrollo, degeneración, regeneración y plasticidad del sistema nervioso, la cita de Cajal sigue siendo aún obligada, como demuestra una cuidadosa revisión bibliográfica, ya que podemos afirmar que en lo conceptual y en la forma de plantear soluciones Cajal sigue en todos ellos mirando por encima de nuestro hombro. Y en lo que se refiere a regeneración del sistema nervioso hay muchos que afirman «que los conceptos y soluciones están casi tan sin resolver como en la época en que Ramón y Cajal trabajaba para solucionarlos».

Muchas gracias.

CAJAL Y LA PATOLOGÍA

Por el Excmo. Sr. D. JULIÁN SANZ ESPONERA

Académico de Número

Una de las facetas menos conocidas dentro de la actividad científica que realizó Don Santiago, es la de sus aportaciones en el campo de la Anatomía Patológica, puesto que es evidente que su contribución al conocimiento de las estructuras y función del sistema nervioso ha sido extraordinaria. Nadie mejor que él reúne las condiciones precisas para la investigación histológica: técnica irreprochable, tenacidad en el trabajo, una inteligencia privilegiada, marcada con el don de la genialidad, que le permitió hacer interpretaciones que revolucionaron los conceptos sobre la estructura del sistema nervioso, y que hoy día, son la base de la moderna neurofisiología. Las aportaciones que hace Don Santiago a la Anatomía Patológica están estrechamente vinculadas con su carrera docente que inició en 1877 como Profesor auxiliar interino de Anatomía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en donde al lado de su padre y maestro se inició en las técnicas anatómicas, con ocasión de realizar los exámenes del Doctorado en Madrid, ese mismo año, conoce a Don Aureliano Maestre de San Juan, Catedrático de Histología Normal y Patológica de la Universidad Central, que le enseña unas preparaciones micrográficas que le sorprenden y maravillan, y cuando vuelve a Zaragoza, emprende tenaz e irrevocablemente la aventura científica de su vida, el estudio de la histología.

Sin embargo, su primera publicación versó sobre un tema de Patología, que era muy debatido cuando Cajal inicia sus estudios micrográficos: «La Patología de la inflamación», que sería además su tesis doctoral.

En 1867 Conhein había descrito por primera vez el fenómeno de la diapedesis en la inflamación aguda, que era negado por Virchow y los Patólogos francés, que defendían que las células presentes en la inflamación aguda procedían de las células fijas del tejido conjuntivo y no de la sangre. Cajal reprodujo el mismo modelo experimental de Conhein, provocando inflamación aguda flemonosa en el mesenterio de la rana. Demuestra el fenómeno de la adherencia leucocitaria a la pared vascular y la existencia de orificios situados entre las células endoteliales por donde se produce la diapedesis de las células inflamatorias. Para Cajal estos orificios no eran aberturas preformadas ni permanentes, si no que se producen a instancias de las respuestas inflamatoria aguda. Estos estudios sobre la inflamación los realizó en su laboratorio particular con un microscopio que le regaló la Diputación de Zaragoza y mientras preparaba oposiciones a Cátedra.

En 1883 obtiene la Cátedra de Anatomía General y Descriptiva de la Universidad de Valencia en donde permanece hasta 1887, año en que se traslada a la Universidad de Barcelona, pues al cambiar el plan de estudios, se dota en dicha Universidad una Cátedra de Histología e Histoquímica normal y Anatomía Patológica.

En el segundo año de su estancia en Barcelona Cajal realiza sus aportaciones más importantes en el conocimiento de la estructura del sistema nervioso y desarrolla su teoría neuronal. Dos hechos le permitieron hacer estas aportaciones: la modificación del método de tinción cromoargéntico de Golgi, mediante la doble impregnación y la utilización del método ontogénico en sus estudios.

Pero además, al ser Profesor de Anatomía Patológica se inicia en su conocimiento, de forma que en sus memorias escribe: «*Novato todavía en los estudios de Anatomía Patológica, tomé empeño en adquirir conocimientos positivos de esta rama de la Medicina, practicando autopsias e iniciándome en los secretos de la Patología Experimental*». La experiencia que obtuvo en el estudio del material procedente de autopsias y de los análisis procedentes de las clínicas del Hospital, le fueron muy útiles para publicar el libro: «Manual de Anatomía Patológica General» (1890), que fue el primer texto de Anatomía Patológica que se publicó en nuestro país, en el que el autor presenta una revisión actualizada, con ideas e ilustraciones propias, de todos los capítulos que incluye la Patología. Siendo editado y sucesivamente mejorado en las ediciones que publicó en Madrid en 1896, 1900, 1905, 1909, 1918 y 1922, que se continuaron en edicio-

nes posteriores con la colaboración de su discípulo D. Francisco Tello.

En la primera edición de este libro, Cajal hace la primera descripción de unas células que observa en las lesiones sifilíticas y en el estroma de los tumores y que denomina «células cianófilas» y que posteriormente Unna denominó células plasmáticas, nombre que había sido utilizado por Waldeyer en 1875, para describir unas células de citoplasma voluminoso en el tejido conjuntivo normal. Cajal las describe como corpúsculos de pequeña talla, poliédricos o irregularmente redondeados, mononucleados, y caracterizados sobre todo, por la afinidad especial que su protoplasma posee para las anilinas básicas, considerando éstas células como elementos defensivos.

En 1882 obtiene la Cátedra de Histología e Histoquímica normales y Anatomía Patológica de la Universidad de Madrid, vacante por el fallecimiento de Maestre de San Juan, continuando sus investigaciones del sistema nervioso y sus estudios histopatológicos. Dentro de las importantes aportaciones que hizo D. Santiago durante estos años al conocimiento de la estructura y función del sistema nervioso, solo una pequeña parte de su obra, posiblemente la menos conocida, la dedicó al estudio del sistema nervioso vegetativo. En sus estudios sobre los plexos nerviosos del intestino de la rana (1892) y de los mamíferos (1911), identifica la presencia de ciertos corpúsculos nerviosos que describe como «células fusiformes o triangulares de pequeña talla, pobres en protoplasma, del cual parten varias expansiones varicosas, muy largas y de ordinario ramificadas en ángulo recto». Por sus características morfológicas y tintoriales (se tiñen con el azul de metileno y con el cromato de plata) y su relación con las fibras nerviosas, Cajal los considera como neuronas de carácter primitivo que muy posiblemente intervienen en la regulación de la motilidad intestinal. La presencia de estas células en relación con los plexos de Auerbach fue reconocida por otros autores y Dogiel propuso que se denominaran células de Cajal en honor a su descubridor.

Durante muchos años ha existido una gran controversia sobre el origen de estas células pues mientras Cajal las consideraba como neuronas primitivas, Kölliker pensaba que tenían un origen mesenquimal. Este problema se ha resuelto en estos últimos años al demostrarse que éstas células poseen en su membrana un receptor específico de la familia tirosinquinasa, el c-kit que es responsable de su desarrollo y diferenciación, siendo su ligando natural el SCF

(stem cell factor). En 1998 Kinblom y colab., demuestra que los tumores del estroma gastrointestinal tienen un fenotipo similar al de las células intersticiales de Cajal y los estudios citogenéticos demuestran la presencia de diferentes mutaciones (delecciones, sustituciones e inserciones) activadoras del gen C.kitt, en las células tumorales. Actualmente ha sido posible crear una droga de diseño el ST1-531 que inhibe la función del c-kitt y que al cortar esta vía de señalización la conduce a las células tumorales a la apoptosis. Este tipo de terapia molecular representa un claro ejemplo como pueden trasladarse los conocimientos básicos de la biología sobre el cáncer a la práctica clínica.

Tal vez la aportación más importante de Cajal a la Patología han sido sus investigaciones experimentales sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, iniciales en 1905, utilizando el método de plata reducida. En aquel momento existían dos teorías para explicar estos procesos: la de la autorregulación y de la continuidad. La primera aceptaba un proceso de generación discontinua de los axones, con la participación de las células de Schwann en el cabo terminal, que se transformaban y diferenciaban en axones. Cajal propuso la teoría de la continuidad que defendía que las fibras nerviosas neoformadas que aparecen en el cabo periférico, representan simplemente, el crecimiento progresivo de los axones del extremo proximal, al conservar éstos su vitalidad por estar unidos con el centro trófico de las neuronas correspondientes. En sus estudios experimentales Cajal pudo demostrar cómo a los pocos días de seccionado un nervio, muchos axones del cabo proximal emiten retoños, a modo de brotes, carentes de envoltura mielínica que, actuando como arietes empujan las células mesenquimales para establecer diferentes rutas. En las fases iniciales las fibras neoformadas y sus botones terminales carecen de células de Schwann, que aparecen días más tarde.

Posteriormente algunos botones terminales detienen su avance y regresan, extraviándose tanto en el extremo proximal como en el distal, formando grandes ovillos con enormes mazas terminales. A los 10 días los axones jóvenes que no han abortado, penetran en las estructuras del cabo distal, apartando de su camino los restos mielínicos que aún permanecen. El progresivo crecimiento de los axones jóvenes es estimulado por sustancias producidas por las células de Schwann del extremo distal. De esta forma Cajal pudo demostrar de forma definitiva, la validez de la teoría de la continuidad.

En sus estudios sobre la regeneración de las vías centrales, Cajal confirmó la imposibilidad que tienen las fibras nerviosas para regenerarse dentro de la sustancia blanca de la médula espinal, cerebro y cerebelo, debido a la ausencia de células de Schwann. Todas estas investigaciones fueron recopiladas en el libre «Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso» (1913-1914) cuya publicación fue sufragada por los médicos españoles residentes en la República Argentina y que fue traducido al idioma inglés en 1928.

Es indudable que Cajal encontró en la Universidad el cauce para poder desarrollar su labor docente e investigadora y que en una España convulsionada política y socialmente, proclamó su «*Fe robusta en la educación creadora*», y en la igualdad de todos para poder realizar las labores de investigación al afirmar que «*todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro*».

EL LEGADO DE CAJAL A LA CULTURA ESPAÑOLA

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

Excma. Sra. Ministra
Excmo. Sr. Presidente
Excmos. Sres. Académicos
Sras. y Sres.

Es para mí un honor ocupar esta tribuna para participar en el acto conmemorativo que hoy celebramos. Un honor inmenso que debo sólo a mi condición de profesor y profesional de la histología —la disciplina que cultivó Cajal y a ser, como consecuencia de ello, la persona, el académico, que ocupa su sillón en esta Real Academia. Es una responsabilidad que llevo por un lado con un enorme orgullo y por otro con un profundo sentimiento de lo que Kant llamaba culposa minoridad. Un sentimiento que, como explique en mi discurso de Ingreso, consiste en aceptar que D. Santiago dirige y tutela mi entendimiento y que no tengo, en relación con ello, ninguna voluntad de abdicar ni de esa dirección ni de ese tutelaje.

¿Qué hace que Cajal siga vivo en la memoria y en la realidad presente de los españoles? ¿qué hace que numerosas instituciones, incluida en primer lugar esta Real Academia de Medicina, continúen evocando con frecuencia sus distintos aniversarios y hagan rebrotar con periodicidad su figura y su palabra?

Este año, sin ir más lejos veremos cómo numerosas instituciones académicas y científicas van a desarrollar una continua sucesión de actos conmemorativos, vinculados a la concesión del Premio Nobel de medicina en 1906.

¿Por qué ocurre esto? ¿Qué sigue transmitiendo Cajal? ¿qué aporta a la sociedad de nuestros días? ¿Cuál es su legado?

A mi juicio tres son los componentes fundamentales de la vida y de la obra cajaliana que todavía hoy continúan proyectándose sobre la sociedad de nuestros días: su obra científica, su estilo ético y su forma de vivir y de sentir el patriotismo.

Su obra científica y la actualidad de la misma ya ha sido reseñada por el Profesor Reinoso y el Profesor Sanz Esponera y será más tarde proyectada hacia el futuro en la lección conmemorativa que va a impartir el Prof. Grillner. Baste decir, que sus ideas innovadoras y descripciones siguen citándose hoy, de un modo muy significativo, en las revistas científicas. En un estudio que estoy realizando con el Prof. de Documentación D. Evaristo Jiménez Contreras hemos podido comprobar que D. Santiago Ramón y Cajal es el Premio Nobel más citado en los primeros treinta años del Premio que son los que hasta ahora hemos estudiado. Permítanme comentarles que, por ejemplo, en relación con los Premios Nobel de la primera década a Cajal se le cita en 12.664 documentos entre 1945 y 2005, mientras que a Pavlov, el que le sigue, solo se le cita en 4.071, a Ehrlich en 3.305, a Koch en 1.232 documentos y a Golgi en 722.

Si contamos solo las citas en los últimos cinco años Cajal es el más citado de las tres primeras décadas de Premios Nobel, seguido por Otto Warburg, que lo recibió en 1931 y siguió publicando hasta casi los años setenta.

Sería fácil concluir que por el impacto de su obra en la ciencia realizada con posterioridad a 1906, el Premio Nobel de Cajal, ha sido el premio Nobel mejor otorgado.

Si a ello unimos que es más citado que Einstein, Darwin, Claude Bernard o Rudolph Virchow su figura científica crece con el tiempo y se incorpora al olimpo que forman esos grandes hombres que han ayudado a la humanidad a desbrozar y a entender con más claridad el mundo en que vivimos.

Creo que no exagero si afirmo que junto a los «principia matemática» de Newton o el «origen de las especies» de Darwin, entre otras grandes obras científicas, puede colocarse perfectamente «La textura del sistema Nervioso del Hombre y los vertebrados» de D. Santiago Ramón y Cajal. Un libro que junto a la Celestina o al Quijote constituye sin duda una de las más altas cumbres de la cultura española, y universal, de todos los tiempos.

Pero decía también con anterioridad que Cajal nos lega un estilo ético que, a mi juicio, trasciende a una época concreta para incardinarse en la realidad diaria de cada uno de nosotros, en la realidad de cada científico y lo que es más importante en la realidad cívica de cada ser humano pertenezca éste a la sociedad que pertenezca.

Existe en Cajal lo que él llama la religión del trabajo, un trabajo serio, riguroso, que busca continuamente la verdad, con comprobaciones y verificaciones exhaustivas, y con la voluntad de alcanzar esa verdad con independencia de cualquier tipo de obstáculo que pudiera existir en el camino.

Una ciencia basada en hechos definitivos «contra los que, en palabras de Cajal, ni el tiempo ni los hombres podrán nada». Una ciencia, por tanto, muy lejana a esa «ciencia» y esos científicos de hoy, mucho más frecuentes de lo que podría parecer, que ante cualquier atisbo o indicio de posible novedad prefieren propagarla a los cuatro vientos en los medios de comunicación que a comprobar y a contrastar una y otra vez sus hallazgos.

La ejemplaridad social constituye, a mi parecer, el segundo ingrediente del estilo ético cajaliano. Una ejemplaridad que se manifiesta sobre todo en la necesidad de aprovechar al máximo los recursos disponibles o lo que es lo mismo la necesidad de trabajar con lo que se tiene sacando de ello el máximo partido, una virtud que es absolutamente necesaria cuando los medios proceden de los contribuyentes.

No es ocioso nunca repetir a este respecto, para tenerlas siempre muy presentes, las palabras con las que Cajal nos recuerda, aunque sea con un lenguaje algo decimonónico, este principio «Columbro al través de cada moneda recibida la faz curtida del campesino que sufraga nuestros lujos académicos y científicos».

Cuando, como ocurre con D. Santiago, se piensa y se trabaja desde principios como éste, se puede ejercer la crítica, como hizo Cajal, con la autoridad y la fuerza que da un trabajo y una obra hecha sabiendo que los recursos disponibles, aportados por la sociedad a la que uno sirve, han sido aprovechados al máximo.

La solidaridad con los científicos es otra de las características que destaca en el estilo ético cajaliano. Su defensa, por ejemplo, en el discurso del premio Nobel de la importancia que tiene la labor colectiva en el descubrimiento científico citando como hizo a todos y cada uno de sus colegas, de los sabios como él los llamaba, que

habían contribuido con él al descubrimiento de la teoría de la neurona, es verdaderamente admirable. La acogida que da en España a investigadores judíos perseguidos por el nazismo o la intercesión que hace a favor de histólogos italianos perseguidos por el fascismo es asimismo admirable en un hombre de más de setenta años. La vida y la obra de Cajal están preñadas de hechos que prueban hasta la extenuación la exaltación y la defensa de estos altos valores civiles. Que renuncie a parte de su salario por parecerle muy elevado, o a ser conde, senador vitalicio o ministro me parecen anécdotas de menor importancia en su trayectoria biográfica en relación con la defensa de los grandes principios de ética civil que acabo de señalar y que configuran el hilo conductor de toda su trayectoria vital.

El tercer componente del legado cajaliano al que hacía referencia al principio es su modo de sentir y de vivir el patriotismo. Un patriotismo al que el ilustre histólogo hace continúa referencia en sus discursos y escritos. Se trata de un patriotismo que hoy podemos considerar enmarcado, con independencia de la literalidad de los textos cajalianos, en lo que González de Quirós, en un reciente ensayo, denomina patriotismo de virtud. Un patriotismo de ideal cívico que intenta alcanzar la excelencia a través del esfuerzo en una comunidad determinada, la nuestra, a la que nos unen especiales lazos de historia, de amor, de solidaridad y de responsabilidad compartida. El patriotismo de Cajal es, por tanto, un sentimiento virtuoso y moral que tiene por objeto dar a la vida civil de España un sentido y un empuje del que con frecuencia, y por muy distintos motivos, hemos carecido. Un patriotismo que nos dice que, con trabajo serio y voluntad, los españoles sí podemos y debemos tener fe en nosotros mismos, que, con trabajo serio y voluntad, nuestra sociedad puede y debe alcanzar, si se lo propone, las metas más excelsas.

Marañón ha afirmado en esta casa que la Patria no son los hombres que la pueblan ni los vanos afanes de cada día sino la unión de pasado y de futuro que se realiza en cada hombre concreto, la tradición y la esperanza que se funde en la breve inquietud de nuestra existencia mortal. Yo creo que Cajal es una de esas figuras que con su permanente invitación al patriotismo y con el ejemplo de su práctica laboriosa, nos ayuda a unir, en la charnela de nuestro vivir diario, lo mejor de nuestra tradición y lo mejor de nuestra esperanza.

La Real Academia nacional de Medicina rinde homenaje en este acto a la figura de D. Santiago. No sé si al hacerlo la Academia estará contribuyendo un poco más a la mitificación de Cajal, tan criticada entre otros por Ortega. En cualquier caso si mitificar la ciencia bien hecha, el trabajo serio, la voluntad de buscar siempre la verdad, el buen uso de los fondos públicos y el patriotismo como virtud es mitificar Cajal, yo personalmente, como académico y como miembro de esta Institución no tengo ningún inconveniente en hacerlo.

Creo, en todo caso, que, como he escrito en otra ocasión, cualquier homenaje que vayamos a hacer al maestro debería parecerse a aquel otro que en la mañana primaveral del veinte de mayo de 1932 le ofrecieron los alumnos de la Facultad de Medicina de Madrid, cuando acudieron en manifestación desde la Facultad de Medicina, situada entonces en la calle Atocha hasta su casa en la calle Alfonso XII. Ante los balcones de la misma le rindieron, con motivo de su octogésimo cumpleaños, el único homenaje que, por espontáneo y sincero, hizo llorar al maestro.

¡Pero si todos mis compañeros han muerto! ¡Pero si la juventud ya no me conoce! exclamaba Don Santiago una y otra vez tras los cristales.

Al igual que aquellos estudiantes de los años treinta nosotros tampoco hemos conocido personalmente a Cajal, nosotros tampoco hemos sido alumnos directos suyos; pero, sin embargo, al igual que aquellos estudiantes yo creo que, como académicos y como españoles, también intuimos, que detrás de aquellos balcones, tras los cristales, está ejemplarmente representado nuestro mejor estímulo de futuro.

CAJAL EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JIMÉNEZ COLLADO

Académico de Número

Excma. Sra. Doña M.^a Jesús San Segundo, Ministra de Educación y Ciencia

Excmo. Sr. Presidente del Instituto de España

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Excmo. Embajador de Suecia

Excmos. Sres. y Sras.

El primer acto constatable documental de D. Santiago Ramón y Cajal existente en los expedientes académicos de nuestra Corporación, corresponde a una solicitud manuscrita por él presentada para optar al Premio Pedro María Rubio convocado en 1890, al que le fue otorgado mención honorífica.

Posteriormente, presenta un nuevo documento manuscrito para optar a este mismo premio en la convocatoria de 1895, premio que le fue concedido al trabajo «Nuevas ideas acerca del Sistema Nervioso del hombre y los vertebrados», tal y como queda reflejado en el Acta de Junta de Gobierno de 28 de diciembre de 1896.

Muchos son los originales y documentos que sobre D. Santiago atesora esta Real Academia Nacional de Medicina; sin embargo, lamentablemente, las prestaciones en tiempos pasados realizadas a instituciones o encuentros científicos de algunos de estos originales propios, no fueron devueltos, tal y como aconteció con dos de los tres volúmenes manuscritos presentados al Premio Martínez de Molina, al que Cajal junto con su hermano Pedro, optan en la convocatoria del Curso Académico 1901, premio que le fue concedido,

tal y como recoge el Acta de Junta Directiva de 6 de febrero de 1902, y que fueron solicitados en préstamo por algunas semanas para su publicación, autorización dada según consta en Acta de 1 de mayo de 1902. Estos manuscritos al día de hoy no han sido reintegrados y a los que por los herederos del sabio español no nos ha sido autorizado reproducir.

Anunciada vacante de Académico de Número para cubrir sillón de Anatomía y Fisiología normales por el Ministerio de Fomento en la Gaceta de Madrid en fecha 11 de mayo de 1897, Cajal es propuesto por los Académicos Manuel Iglesias y Díaz, Baldomero González, Santiago de la Villa, Alejandro San Martín, Juan Magaz, Conde Magaz, y Marcial Tabeada y de la Riva, para lo cual presenta en fecha 21 de mayo manuscrito su Currículum Vitae.

La votación y elección se realizó en Junta de Gobierno celebrada el 13 de noviembre de ese año de 1897, sesión presidida por D. Matías Nieto Serrano, Marqués de Guadalerzas, y en la que Cajal obtuvo 32 bolas blancas.

La recepción de D. Santiago Ramón y Cajal en esta Real Academia Nacional de Medicina se celebró el día 30 de junio de 1907, en la primitiva sede en la calle Mayor 6, tras haber transcurrido ocho años de su elección para ocupar el sillón n.º 38, vacante por fallecimiento del Prof. Salazar y Alegret, sesión solemne presidida por el Excmo. Ministro de Instrucción Pública, Sr. Rodríguez San Pedro, que le da posesión del cargo conforme a la norma en uso: en nombre de S. M. el Rey Alfonso XIII, que Dios guarde, os confiero la plaza de Académico de Número para la que habéis sido elegido por haber juzgado la Academia que sois digno de este honor. Firmó el Acta de Recepción el Presidente de nuestra Corporación D. Julián Calleja, Conde de Calleja, así como el Secretario Perpetuo D. Angel Pulido.

El discurso de ingreso constituyó una pieza arrancada del trabajo diario del sabio español, que inició justificando con su especial viveza de expresión su tardanza, ya que siempre deseó para tan solemne acto, que su discurso de recepción fuera una tesis doctrinal, punto inflexivo de la línea de investigación y propia experiencia por él seguida durante años. Por ello, retiró un primer discurso redactado que tituló: «Incongruencias e inadaptación del hombre en lo moral, intelectual y físico», al considerar que su contenido no correspondía al sillón de Anatomía y Fisiología por el que había sido nombrado; de igual modo, no consideró adecuado otro basado en

la «Síntesis de la estructura del cerebro», ya que lo había orientado bajo criterio fisio-psicológico, y en modo especial al mecanismo de inducción-hipnosis en el parto rápido e indoloro. Finalmente, presentó el titulado «Mecanismo de regeneración de los nervios»; la lectura de este manuscrito redactado en 62 páginas es un verdadero placer, no sólo por su original y valiosísimo contenido y doctrina, sino por la pureza del lenguaje, precisión y estilo.

El obligado y preceptivo discurso de contestación fue realizado por el Académico de Número Prof. Federico Olóriz, Catedrático de Anatomía, que finalizó después de un amplio y detallado recorrido biográfico con un aserto muchas veces repetido a Cajal: como prueba viviente de lo que puede el talento asociado, al trabajo y a la constancia, al recibirle hoy entre nosotros, yo saludo en el nuevo compañero al héroe de la voluntad consciente y reflexiva.

Cajal, tal y como se recoge en el libro de asistencias a las Sesiones Científicas, fue un asiduo concurrente a nuestra Academia, interviniendo en muchas ocasiones en los temas desarrollados, no sólo de contenido anatómico e histológico, sino incluso de sanidad e higiene. En sus intervenciones insistió y mantuvo firme criterio que las Academias han de ser faro de orientación a través de lo racional hacia lo razonable, en tomar a través de toda investigación y reflexión al hombre y a su entorno.

Cajal fue entre nosotros, una de aquellas personas que tienen conciencia de su mirada amplia y generosa y por eso, cuando se ve en el espejo que todo refleja la Sociedad, su imagen no la deforma la ridícula vanidad, sino el orgullo de la pasión creadora de los nuevos horizontes a los que se entregó.

Fallece el 17 de octubre de 1934 y el día 29 de ese mes, se celebró la Sesión Necrológica bajo la Presidencia del Dr. Gimeno Cabañas, Conde de Gimeno, en la que intervinieron los Sres. Decref, Marañón, Márquez, Tello, Simonena, Mariscal y García del Real, cerrando el Acto Solemne el Dr. D. Gimeno Cabañas.

Pocos conocen como Cajal, con aquel patriotismo y generosidad que le caracterizó —quizás su lección magistral fue esa—, donó en aquella época una cantidad importante como legado testamentario a la Real Academia Nacional de Medicina, de la que hoy somos responsables, para la creación de una Beca que facilitase y apoyara el avance y estudios en Neurociencias.

En nuestra Academia enseñó dos cosas fundamentales: una, que la tradición española es compatible con el espíritu abierto a todo lo

universal, y otra, que más allá de nuestras fronteras nadie regatea el aplauso y veneración a lo español, cuando éste tiene un sentido creador o una solvencia moral indiscutible.

En este cruce del espíritu del pasado y el compromiso del futuro, se deben forjar los talentos y la personalidad académica de esos que aseguraran la continuidad de un noble compromiso e ideal.

Por ello, no es de extrañar que en todo momento y a lo largo de su vida, se forjase junto al científico y artista, el hombre al que el rocío del ente es agostador, el naturalista y poeta, y todo ello, en la que él llamó España plena, musa de sus pensamientos, norte de su espíritu, grabando para la posteridad huella indeleble en la historia de los tiempos.

NEURONAL NETWORKS IN MOTION FROM ION CHANNELS TO BEHAVIOUR

Por el Prof. STEN GRILLNER

Professor-Nobel Institute for Neurophysiology
Karolinska Institute
Presidente de la Asamblea Nobel

Resumen de la Lección Conmemorativa presentada por el Prof. Sten Grillner:

The motor system is the only external output channel of the brain. Various networks at different levels of the nervous system coordinate a multitude of motor patterns, such as eye or hand movements, or those that underlie respiration, locomotion or posture. Together, these networks provide a 'motor infrastructure' that is used by the nervous system to generate the movement repertoire of an organism or a species. Some networks are present at birth, whereas others mature during development to become modified and perfected through learning. Whereas the presence of networks coordinating movements has long been established, the intrinsic function of these networks in vertebrates has only recently started to be unravelled. The lamprey locomotor network is one of the few vertebrate networks that is well understood.

The basic burst-generating core of the network consists of populations of glutamatergic excitatory interneurons, which excite each other through NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) and AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptors. They also activate a group of motor neurons and glycinergic neurons that inhibit antagonistic burst-generating populations. This organization results in alternating activity in groups of motor neurons.

Burst generation and termination in a population is determined

by the background excitatory drive and the different ion channel subtypes that are expressed. Ca^{2+} - and voltage-activated ion channels, such as Ca^{2+} -dependent K^+ channels, NMDA receptors, Ca^{2+} channel subtypes and K^+ channels (Kv3), have an important role. A sensory overlay can also influence burst onset and termination. Local inhibitory interneurons with ipsilateral axons are not required for burst generation but might, under some conditions, influence burst termination. G-protein-coupled receptors contribute to the fine tuning of the network activity, although they need not be activated for burst generation to occur. Some modulator/transmitter neurons are activated as part of the network operation [acting through 5-HT (5-hydroxytryptamine, serotonin), GABA (γ -aminobutyric acid) and metabotropic glutamate receptors], whereas others provide an independent input (including 5-HT, cholecystokinin and peptide YY(PYY)]. They act by modulating different subtypes of ion channels in the soma, or by modifying synaptic efficacy at the pre- or postsynaptic level. For example, tachykinins can produce short or long-term changes.

The detailed analysis of the network has been possible through extensive modelling at the ion channel, cell, network and neuromechanical levels in close interaction with the experimental analyses. Vertebrate locomotion, whether swimming, walking or flying, requires a complex motor pattern involving hundreds of muscles, controlled through brainstem command centres that regulate the level of activity in spinal cord networks, which generate the detailed pattern of muscle activity. The neural control system has been remarkably well conserved through vertebrate evolution.

A continuación le fue entregado al Prof. Sten Grillner el Título y Medalla de Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina.

PALABRAS FINALES DE LA MINISTRA DE EDUCACIÓN Y CIENCIA

Excma. Sra. D.^a M.^a JESÚS SAN SEGUNDO GÓMEZ DE CADIÑANOS

Es un placer participar en este acto conmemorativo del I Centenario de la concesión del Premio Nobel al Dr. Santiago Ramón y Cajal. Mi agradecimiento en primer lugar a esta Real Academia Nacional de Medicina por la invitación, por darme esta oportunidad, y mi felicitación por el contenido de este acto en el que hemos podido todos disfrutar con estas interesantes intervenciones, que nos ayudan a conocer mejor la vida y la obra de Cajal y el trabajo en neurociencia. Al Prof. Grillner mi agradecimiento también por su lección magistral y la felicitación de nuevo por su incorporación a esta Real Academia Nacional de Medicina.

En la persona del Prof. Sten Grillner quiero también reconocer el trabajo del Instituto Karolinska de Estocolmo, el de todos los centros que otorgan el premio Nobel bajo los principios de independencia y universalidad como deseaba su creador Alfred Nobe. Los Premios Nobel son sin duda los más altos honores cívicos del mundo, y una sociedad que apuesta por un futuro mejor debe ser generosa en el reconocimiento de los logros de sus ciudadanos, en el reconocimiento del talento y la dedicación que se convierten en excelencia.

Además de reconocer y estimular a sus receptores, los premios han servido para que los logros científicos, literarios, así como las contribuciones humanitarias sean más ampliamente difundidos y apreciados en todo el mundo. En este año 2006, y hoy especialmente, reconocemos a un gran científico mundial que honra a la investigación española. Permítanme que destaque de Cajal su capacidad para combinar el trabajo intenso, perseverante y profundo en el laboratorio con la difusión y el empuje de la ciencia en nuestro país

cuando apenas era existente. Al carro de la cultura española le falta el carro de la ciencia decía con razón en su tiempo. Uno de sus mayores méritos, también para una Ministra de Educación y Ciencia, fue crear una escuela de discípulos a los que formó, animó e impulsó. Las instituciones que dirigió fueron también semillero fértil para la investigación, la Cátedra de Histología, el Laboratorio de Investigaciones Biológicas de Madrid, el Instituto Nacional de Ciencias Físico-Naturales y la Junta de Ampliación de Estudios alumbraron una generación de investigadores que continuaron el camino abierto por su maestro a pesar de la diáspora que supuso nuestra guerra civil. En sus relgasy consejos sobre la investigación científica Cajal decía: «La fábrica vive en íntima comunión con el laboratorio». Definitiva por todas las razones seguimos recordando hoy a Cajal.

En estos inicios del siglo XXI que en Europa hemos declarado como la época de la construcción de una sociedad basada en el conocimiento. La apuesta del gobierno español por la ciencia es decidida porque creemos que va a ser fuente de bienestar futuro para nuestra sociedad. Somos conscientes de que en nuestra gestión hemos de promover la expansión, el crecimiento en cantidad y calidad de los grupos y los individuos que sean capaces de mostrar sus saberes a la comunidad del conocimiento y contrastar sus resultados a la luz de raseros de máximo rigor y de validez internacional. Los avances realizados en los últimos veinte años en nuestro país nos permite situarnos en un territorio bien abonado. Los esfuerzos que vienen haciendo nuestros científicos por elevar el impacto de la ciencia española han dejado ya nítidas huellas de fertilidad en muchos lugares. Pero este es el momento de hacer corriente lo que aún en algunos casos es excepcional, de regar en los sitios donde se ha plantado las semillas más prometedoras, de generalizar lo bueno, de dejar de hacer de la necesidad virtud y comenzar a hacer de la virtud necesidad. En definitiva, el rigor que aplicamos y exigimos en nuestras disciplinas científicas debe impregnar también nuestra política de ciencia y tecnología. Estamos obligados a definir planes bien delineados y estructurados que construyan sobre nuestras actuaciones de mayor éxito en los últimos veinte años e incorporen nuevas iniciativas que nos proyecten más lejos, y hemos de poner los medios materiales al servicio de estos fines.

Los retos pendientes son numerosos, sin duda, y requerirán importantes esfuerzos también en el gasto público. El gobierno ha

definido por ello una estrategia y un plan de trabajo acordes con la importancia que concede a la I+D+I el desarrollo europeo y español. Fuertemente implicada esta estrategia en el Plan Nacional de Reformas que se deriva de nuestra participación en la estrategia de Lisboa. Queremos contribuir a los objetivos europeos de avance científico y tecnológico y queremos mostrar ya progresos apreciables en ese examen que será en el año 2010, fecha de referencia para los objetivos de las Cumbres de Barcelona y de Lisboa. Para conseguirlo, y como segundo año consecutivo, hemos incrementado nuestro presupuesto en I+D+I en porcentajes que superan incluso el compromiso que adquirimos en la campaña electoral de un 25% anual. Hemos reiterado la promesa de seguir haciéndolo porque en ciencia como en educación sólo los esfuerzos continuados pueden conducir a cimentar trayectorias de auténtico desarrollo de nuestro capital humano y nuestro capital tecnológico.

Por ello, hemos adoptado el año 2010 como la fecha de referencia para el ambicioso programa Ingenio 2010, que fue presentado en julio por el Presidente del Gobierno, y que apuesta, como nunca se había hecho hasta ahora, por la inversión en I+D y en transferencia de tecnología. Líneas de choque novedosas que hemos llamado Cenit y Consolider, por ejemplo, se combinan con programas revisados que aseguran la continuidad del sistema a través de una política general ambiciosa y coherente, de apoyo a la ciencia y a la tecnología, de impulso a los recursos humanos, a las infraestructuras y a los proyectos de investigación. Diversos ministerios colaboramos para impulsar no sólo la creación de conocimiento, sino su difusión y transferencia al mundo productivo. Contamos con una serie de programas que aportan recursos públicos muy importantes que deben servir para apoyar las inversiones privadas en actuaciones de I+D+I. Se busca la creación de masas críticas, de redes y consorcios que permitan favorecer proyectos ambiciosos. Destacaré brevemente sólo algunos ejemplos de los programas, en particular los que corresponde gestionar al Ministerio de Educación y Ciencia, y a los que empezamos a destinar esos recursos más elevados.

En el año 2006 crece un 25% la subvención pública al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y también crece un 25% el Fondo Nacional de I+D. Al aumentar de 300 a 375 millones de euros la financiación disponible en los proyectos de investigación, es posible aumentar la subvención por proyecto, tanto para los grupos de investigación como para las instituciones, a través de los costes in-

directos. Pero también ha permitido que en la convocatoria de diciembre se hayan abierto varias líneas que persiguen atender mejor a un sistema de ciencia y tecnología que cuenta con grupos consolidados, y con otros formados por jóvenes investigadores con propuestas prometedoras que también hay que apoyar. Entre las nuevas líneas de financiación que los presupuestos para el año 2006 abren, se encuentran los proyectos Consolider para grupos de investigación sólidos, con una trayectoria reconocida que actúen en la frontera del conocimiento y reciban en torno a un millón de euros anuales durante cinco años.

Otros programas de Ingenio 2010 también buscan la creación de masas críticas, como es el caso del Programa Centit del Ministerio de Industria, para potenciar la transferencia de conocimiento y los desarrollos tecnológicos a través de la configuración de grandes consorcios públicos-privados. Otra de las novedades del presupuesto, en este caso del Ministerio de Educación y Ciencia, se encuentra en la dotación de un fondo de infraestructuras. Estamos desarrollando con las Comunidades Autónomas un gran mapa a quince o veinte años vista de instalaciones científico-tecnológicas que no necesariamente en todos los casos tienen que ser muy grandes, pero sí singulares en su género. Necesitamos combinar nuestros esfuerzos en infraestructuras como el gran telescopio de Canarias, el supercomputador Mare Nostrum, el buque Hespérides, Sincontron, el túnel de Canfranc, o recientemente el centro que permitirá desarrollar el Diccionario Histórico del Español.

Infraestructuras y centros en definitiva de profundas implicaciones científicas y con un gran impacto sobre el mundo tecnológico; necesitamos combinar estas infraestructuras con una política de atracción, incentivación y reconocimiento de los mejores científicos y tecnólogos, porque nunca podemos perder de vista que la investigación está en la base de todo lo demás. Podría haber ciencia sin transferencia, aunque no nos parezca hoy lo más deseable, no se puede transferir lo que no existe, lo básico sigue siendo tener ciencia, estar en la frontera del conocimiento. En un homenaje a Ramón y Cajal no podemos olvidar que no hay ciencia sin científicos, lo esencial en cualquier política de investigación es el factor humano. No hay probablemente otra actividad donde la persona cuente con mayor intensidad, donde sean más insustituibles el talento, el esfuerzo y la ambición.

Por todo ello, la política de recursos humanos debe seguir ocupando un lugar central en los próximos años como lo ha hecho en

los dos últimos. Ya en el año 2005 hemos iniciado la cofinanciación de novecientos contratos estables de investigadores reconocidos a través del nuevo programa I3 y hemos multiplicado por tres las plazas que en los últimos años se ofrecían para la incorporación de doctores y tecnólogos a las empresas, al mismo tiempo que se han convocado dos mil nuevas plazas de habilitación en nuestras universidades públicas y se ha aprobado el nuevo Estatuto del Personal Investigador en Formación. Si queremos construir una sociedad innovadora debemos hacerlo aprovechando el talento, el esfuerzo y la ambición de nuestros científicos y tecnólogos. Estoy segura que todos los presentes comparten este convencimiento del gobierno de que la apuesta por la educación en todos sus niveles y por la política de I+D+I es la más adecuada para nuestro país. Tenemos una oportunidad única de cimentar un desarrollo económico y social sobre bases sólidas y quemar etapas en nuestra convergencia con otros países europeos. Sé que podemos contar con su colaboración en la búsqueda activa de estos objetivos, y en esta Real Academia Nacional de Medicina que hoy nos acoge a todos, en la que recordamos a D. Santiago Ramón y Cajal, quiero mostrar mi reconocimiento a todos los que dedican su talento y su esfuerzo a una investigación médica que persigue combatir el sufrimiento, y es justamente reconocida por la población, como señalan las encuestas, como el área científica que más ha contribuido a mejorar nuestro bienestar.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE MARZO DE 2006

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

**ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:
RELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO**

**INFLAMMATORY BOWEL DISEASE:
GENOTYPE-FENOTYPE RELATIONSHIP**

Por el Excmo. Sr. D. EMILIO GÓMEZ DE LA CONCHA

Académico de Número

**EL INTERFERÓN Y LA DEFENSA ANTIVIRAL
THE INTERFERON AND THE ANTIVIRAL DEFENSE**

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: RELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: GENOTYPE-FENOTYPE RELATIONSHIP

Por el Excmo. Sr. D. EMILIO GÓMEZ DE LA CONCHA

Académico de Número

Resumen

Las enfermedades inflamatorias intestinales son enfermedades complejas cuya aparición depende de la suma de factores genéticos y ambientales. No tienen una herencia mendeliana, sino que intervienen muchos genes, cada uno con un efecto limitado, y ninguno necesario ni suficiente para la aparición del proceso. Se ha visto que muchos de estos genes predisponen para formas clínicas específicas. Así el alelo HLA-DRB1*0103 predispone para la colitis ulcerosa con afectación de todo el colon y en general de mal pronóstico; y también para la enfermedad de Crohn, pero exclusivamente de afectación colónica con frecuente aparición de fistulas.

El gen IKBL predispone exclusivamente para la colitis ulcerosa, también afectando a todo el colon y de mala respuesta al tratamiento.

El gen NOD2/CARD15 predispone exclusivamente para la enfermedad de Crohn, y en este caso únicamente para la forma ileal, con frecuentes complicaciones estenosantes.

Summary

Inflammatory bowel diseases are complex diseases due to the combination of genetic and environmental factors. Many genes have a limited effect and none is necessary nor sufficient. It has been observed that many of these genes confer susceptibility to specific clinical forms of the disease. So, HLA-DRB1*0103 confer susceptibility to the pancolitis form of ulcerative colitis and also to Crohn's disease but only with colonic localization.

IKBL gene confer susceptibility only to ulcerative colitis, also the pancolitis form and refractory to treatment.

NOD2/CARD15 gene confer susceptibility only Crohn's disease with ileal localization with frequent stenosis.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un conjunto heterogeneo de procesos que se subclasifican en su mayor parte en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Quedan sin embargo un pequeño grupo de pacientes (menos del 10%) con cuadros en los que se superponen características de las dos enfermedades y que se clasifican como colitis indeterminada.

Según sus características clínicas y anatomopatológicas, se han intentado múltiples clasificaciones de estas enfermedades, especialmente de la enfermedad de Crohn. Las más importantes son la propuesta en Roma en 1991 para esta enfermedad, luego modificada en el Congreso Mundial de Gastroenterología de Viena de 1998 (1) y la muy reciente del Congreso Mundial de Gastroenterología de Montreal en 2005 (2). Esta se hizo con la intención de incluir no solo al Crohn sino a toda enfermedad inflamatoria intestinal y también realizar la clasificación no solo por las características clínicas y anatomopatológicas sino incorporando todos los avances de estos últimos años en serología y especialmente en genética.

Finalmente el grupo de trabajo, aún mencionando los nuevos conocimientos en serología y en genética, consideró que existían muchas lagunas y que era pronto para incorporarlos al diagnóstico y clasificación de la enfermedad. Sin embargo, la clasificación se hizo con vistas a facilitar el progreso en el conocimiento de la enfermedad facilitando el estudio de las correlaciones entre genética y serología por un lado y clínica por el otro.

CLASIFICACIONES CLÍNICAS

La clasificación de la enfermedad de Crohn que se mantiene en la actualidad es prácticamente la de Viena de 1998 con algunas modificaciones establecidas en Montreal en el 2005. En Viena se consideraron como parámetros útiles para la clasificación la edad de comienzo, la localización de las lesiones y el comportamiento de la enfermedad. En Montreal, se ha considerado que en cuanto a la

edad de comienzo se debía de establecer un nuevo apartado para los que se inician a edad muy temprana (16 años o menos).

Las localizaciones posibles de las lesiones establecidas en Viena eran ileal (L1), cólonica (L2), ileo-colónica (L3) y de tracto digestivo alto (L4). En Montreal se ha valorado la alta coincidencia de esta última localización con las tres anteriores, de tal forma que un mismo paciente puede ser L4 y a la vez L1, L2 o L3.

El comportamiento del proceso fue clasificado en Viena como puramente inflamatorio (B1), estenosante (B2) o perforante (B3). En Montreal se consideró que la localización perianal con fistulas al exterior no se acompañaba nada más que en un pequeño porcentaje (alrededor del 20%) de fistulas intra-abdominales por lo que no debía ser incluida en el apartado de perforante y se debía de crear un nuevo apartado de perianal que podía coexistir o no con cualquiera de los otros tres.

Quizás el problema más importante en la clasificación clínica de estos enfermos (como también pasa con los de colitis ulcerosa) radica en que no puede realizarse correctamente hasta transcurridos unos cinco, o tal vez mejor diez años, desde el comienzo de la enfermedad para haber dado tiempo suficiente a que la evolución nos muestre la aparición de todas las posibles complicaciones. En efecto muchos enfermos no desarrollan estenosis o perforaciones hasta pasados unos años por lo que su enfermedad puede ser clasificada erróneamente como puramente inflamatoria en un primer momento.

La clasificación de estos enfermos tiene una utilidad que va mucho más allá de la mera descripción ya que la evolución y el tratamiento en los distintos apartados es muy diferente y además se está viendo que la genética también es diferente porque podría hablarse de distintos procesos, todos ellos encuadrados como enfermedad de Crohn (o en su caso como colitis ulcerosa).

La clasificación de la colitis ulcerosa ha dado lugar a menos debate y en Montreal se consideró que debía realizarse en torno a dos parámetros: la extensión y la gravedad de la enfermedad. Según su extensión puede ser: proctitis, distal (si no sobrepasa el ángulo esplénico) o extensa.

En cuanto a la gravedad, fue clasificada como en remisión, leve, moderada o severa. Esta clasificación de la gravedad tiene el inconveniente que fluctua mucho con el tiempo, por lo que nosotros en nuestros trabajos de correlación con la genética hemos preferido, y seguimos prefiriendo clasificar la gravedad en relación con la respuesta al tratamiento.

GENÉTICA DE LA EII

En los individuos sanos existe un gran cantidad de bacterias en el tubo digestivo. Esto produce un cierto grado de inflamación que es controlado por el sistema inmunitario de las mucosas para poder coexistir con esta flora normal del intestino. Hoy se piensa que en sujetos genéticamente predispuestos y con la contribución de factores ambientales las bacterias intestinales inician una inflamación patológica que conduce a la EII.

La mayor presencia de enfermos con EII en familiares de enfermos, muestra la importante influencia de los factores genéticos. Sin embargo numerosos rastreos del genoma no han hallado, como en la gran mayoría de las enfermedades más frecuentes, un gen responsable de la herencia de la enfermedad, por lo que la EII puede encuadrarse dentro del gran apartado de enfermedades de herencia compleja, o poligénicas, en las que múltiples genes colaboran en la susceptibilidad a la enfermedad.

Los rastreos del genoma en EII han dado lugar a la identificación de una serie de loci de susceptibilidad denominados IBD (inflammatory bowel disease) 1 al 9. Estos son regiones genómicas, fragmentos de cromosomas, que contienen un elevado número de genes y en los que cabe sospechar que se encuentran uno, o varios genes de susceptibilidad. Esto es especialmente cierto para IBD3 que se corresponde con el complejo principal de histocompatibilidad o región HLA en la que se encuentran más de 200 genes, casi la mitad de ellos implicados en la respuesta inmunitaria y en respuestas inflamatorias. Los grandes desequilibrios de ligamiento que existen entre estos genes muy cercanos entre sí (y que por tanto tienden a heredarse conjuntamente) hace sin embargo muy difícil saber cuáles son realmente los genes etiológicos, es decir los que causan la susceptibilidad a la enfermedad.

Región HLA (IBD3)

Nosotros comenzamos los estudios de la genética de la EII, hace casi 10 años, como la mayoría de los grupos que se han interesado por el tema, estudiando esta zona IBD3, por ser la mejor conocida. Todo el trabajo ha sido realizado en colaboración con el Departamento de Digestivo del Prof. M. Díaz-Rubio en el Hospital Clínico

San Carlos. En la actualidad estudiamos más de 600 enfermos con EII, todos ellos acuden a consulta y son seguidos en el Departamento de Digestivo, y un número similar de controles.

En aquella época, hace 10 años, existían resultados muy contradictorios en cuanto a la posible asociación entre EII y alelos del gen HLA-DRB1, existiendo datos de que la colitis ulcerosa podía asociarse a HLA-DR2 y la enfermedad de Crohn a HLA-DR1, pero sin que hubiera unanimidad al respecto. Nuestros trabajos, al principio solo en colitis ulcerosa, realizados, no por serología, sino con técnicas de biología molecular que estudiaban directamente el DNA y permitían determinar no sólo los grupos serológicos (DR1 a DR10), sino sus subtipos, nos permitieron ver que dentro de los subtipos de HLA-DR2, existía una asociación muy débil con HLA-DRB1*1501, más intensa con HLA-DRB1*1502, y no existía asociación en absoluto con los otros subtipos de DR2 (HLA-DRB1*1601 y 1602) (3). Esto explicaba la asociación más clara a DR2 en Japón (donde el alelo DRB1*1502 es el más frecuente) y los resultados inconstantes en las poblaciones caucásicas donde DRB1*1501 es el más frecuente y el DRB1*1502 menos frecuente.

También pudimos observar que la asociación más fuerte de la colitis ulcerosa era con un subtipo poco frecuente de HLA-DR1 que es el DRB1*0103. Este subtipo se encuentra en el 2,3% de controles, mientras que aparece en el 10,3% de enfermos con colitis ulcerosa ($p < 0,001$; O.R.=4,21) (4). Otros autores demostraron que este aumento era especialmente importante en los enfermos con colitis ulcerosa extensa y resistente al tratamiento.

Dada la gran cantidad de genes que se encuentran en la región HLA y participan en la respuesta inmunitaria y/o inflamatoria, decidimos investigar si algún otro se asociaba también a la susceptibilidad a padecer colitis ulcerosa. Estudiamos entre otros los genes MICA (que codifica para una proteína de membrana no HLA que sirve como ligando para el receptor NKG2D que está presente en algunos subtipos de células NK y células T), TNF (factor de necrosis tumoral) y IKBL. La proteína codificada por este último es muy similar a la inactivadora del factor nuclear κB ($I\kappa B\alpha$) y muy probablemente tiene la misma función, es decir inactivar al factor nuclear κB que estimula la transcripción de numerosos genes entre otros los del TNF y otras citoquinas inflamatorias.

El gen IKBL tiene un polimorfismo estructural bialélico, con la presencia de timina (T) o citosina (C) en la posición +738 que pro-

voca la sustitución de una cisteína por una arginina en un lugar de fosforilización de proteinquinasa C. Observamos que el alelo IKBL+738(C) estaba aumentado en enfermos con colitis ulcerosa, pero únicamente en aquellos con colitis extensa y/o resistente al tratamiento (IKBL+738(C): controles 6,7%; colitis ulcerosa distal 6,2%; colitis ulcerosa extensa 24,2%; colitis ulcerosa extensa resistente al tratamiento 48%). Para asegurarnos de que el efecto no era debido a un desequilibrio de ligamiento entre DRB1*0103 y IKBL dado sus efectos muy parecidos, estudiamos los enfermos IKBL+738(C) positivos DRB1*0103 negativos y comprobamos que la asociación se mantenía. Se trata pues de dos asociaciones independientes (5). Este trabajo por tanto viene a demostrar que en una misma región, en este caso la región HLA, puede existir más de un gen de susceptibilidad y también que estos genes pueden asociarse con un tipo de clínica determinado y con una mejor o peor respuesta al tratamiento.

Región IBD1 (NOD2/CARD15)

Si bien hasta el año 2001 la atención se había dirigido fundamentalmente hacia la colitis ulcerosa y la región del HLA (IBD3), ese año un importante descubrimiento iba a trasladarla a la enfermedad de Crohn y la región IBD1. Esta región, en el cromosoma 16 había sido repetidamente observada asociada a la enfermedad de Crohn. En ese año, dos grupos de investigadores (6, 7), utilizando tecnologías diferentes iban a localizar el gen responsable de esa asociación. Se trata del gen NOD2 (Nucleotide Oligomerization Domain 2), que posteriormente ha sido rebautizado como CARD15 (Caspase-Recruitment Domain 15), dejando el nombre primitivo para la proteína que codifica. Esta proteína NOD2 forma parte de un subgrupo de receptores denominados PRR (Pattern-Recognition Receptors) que reconocen un pequeño número de estructuras muy conservadas que se encuentran exclusivamente en microorganismos patógenos. Tienen por tanto una función antibacteriana. El ligando de NOD2 es el MDP (Muramil DiPeptido). NOD2 se expresa en monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas y células del epitelio intestinal. En presencia de MDP, NOD2 induce la activación del factor nuclear NFκB y la producción de mediadores proinflamatorios. La expresión de NOD2 en las células del epitelio

intestinal tiene por tanto un efecto protector frente a la invasión bacteriana (8).

Se han descubierto más de 60 variantes alélicas del gen NOD2/CARD15. De ellas 3 fundamentalmente (R675W, G881R y 3020insC) se encuentran asociadas a la enfermedad de Crohn. Estos 3 polimorfismos se asocian con un defecto en el reconocimiento de MDP, una falta de activación de NFκB y falta de eliminación adecuada de bacterias. Esto estimula a los linfocitos T y provoca una respuesta inmunitaria que puede desembocar en la aparición de una inflamación crónica en el intestino (8). Sin embargo hay que subrayar que estas mutaciones no son ni necesarias ni suficientes para producir la enfermedad. Otros factores tienen que sumarse para ello, tanto genéticos como ambientales. Hace 3 semanas el Prof. Lorenzo nos mostró en esta misma casa la importancia de uno de estos factores: el estrés.

Estas mutaciones no aparecen en asiáticos ni en africanos. Nuestro estudio en la población española arrojó datos similares a otras poblaciones caucásicas. En la población sana un 10,7% tenían una mutación y no se encontró ningún individuo sano con dos. En los enfermos con Crohn un 26,5% tenían una mutación, un 3,4% dos y un 2,9% eran homocigotos para una de ellas. El riesgo de padecer un Crohn era pues similar en los que portaban dos mutaciones que en los que eran homocigotos para una de ellas (superior a 30) y en todo caso muy superior a los que solo portaban una (R.R.=4,08) (9).

Una característica muy destacada fue la diferente asociación con la localización de las lesiones: la frecuencia de heterocigotos fue del 33% en los de localización ileal, del 24% en los de localización ileocólica y del 12,5% en los de localización exclusiva en el colon, no existiendo en este último caso diferencia estadísticamente significativa con la población control. Además todos los que tenían doble carga genética (dos mutaciones o una homocigota) tenían afectado el ileon terminal (9). Existe pues una clara influencia de la carga genética (aumenta mucho la susceptibilidad en los que tienen dos mutaciones) y sobre todo se observa que la susceptibilidad es exclusivamente para la afectación ileal. Los ambientes bacterianos muy diferentes en calidad y cantidad de ileon y colon serían responsables de que la enfermedad se presentara en un territorio y no en el otro con esta carga genética.

También se ha descrito que las mutaciones se asocian con una edad temprana de aparición de la enfermedad, y con una evolución grave con aparición de estenosis y fístulas.

La asociación de la enfermedad de Crohn con la región HLA estaba aún sin aclarar. Algunos trabajos habían mostrado una asociación con DR1, pero otros la desmentían. Al estudiar los subtipos de DR1 vimos que existía una asociación con el alelo DRB1*0103, el mismo que se asociaba a colitis ulcerosa. La presencia de este alelo en Crohn (6,6%) era menor que en colitis ulcerosa (10,3%, pero siempre superior a controles (2,3%). Sin embargo al clasificar los enfermos de Crohn según su localización, observamos que la frecuencia de DRB1*0103 solo estaba aumentada en los que tenían afectación colónica y que en estos la frecuencia llegaba a 27,7%. Esto hace que los portadores de este alelo tengan 40 veces mayor riesgo de padecer una enfermedad de Crohn colónica que ileal (10).

También quisimos estudiar las características clínicas de la enfermedad según la clasificación de Viena (puramente inflamatoria, estenosante y perforante) en los enfermos DRB1*0103 positivos. Vimos que aumentaba la asociación con los colónicos perforantes ya que en estos la frecuencia del alelo sube al 42,9%, pero que no se asociaba en absoluto a la aparición de fístulas en los ileales (<1%). Así pues, como en la colitis ulcerosa, el alelo DRB1*0103 suele asociarse en el Crohn a las formas más graves de la enfermedad, pero no determina por sí solo la aparición de fístulas (10).

La asociación a un mismo alelo de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn colónica pone de relieve la existencia de similitudes entre ambas, al menos a nivel genético, que parecen ser más importantes que las existentes entre enfermedad de Crohn colónica e ileal, que en las asociaciones genéticas conocidas aparecen claramente diferenciadas.

Los genes que se asocian a una mayor predisposición a estas enfermedades (CARD15 y DRB1*0103) determinan fundamentalmente la localización del proceso, probablemente por las marcadas diferencias ambientales a las que se ven sometidas las mucosas del ileón y del colon, y menos la forma clínica, aunque suelen aparecer en enfermos con EII de mala evolución y mal pronóstico.

Situación actual

El mapeo genómico con microsatélites permitió hace unos años localizar 9 zonas IBD1 a IBD9 que parecían asociarse a EII. Sin embargo el trabajo de estos últimos 10 años sólo ha permitido pro-

gresos apreciables en las regiones IBD1 e IBD3. Y esto porque son las mejor conocidas. El descubrimiento del gen CARD15 como factor etiológico es una gran lección a este respecto. Dos grupos lo describieron simultáneamente en el mismo número de Nature. Y curiosamente cada uno había llegado al hallazgo por un camino diferente. Los franceses (Hugot et al.) (6) por el camino largo de ir delimitando con microsatélites en la zona IBD1, regiones cada vez más pequeñas que se asociaran a la enfermedad hasta localizar el gen. Los americanos (Ogura et al.) (7) por el camino corto de estudiar directamente el gen NOD2/CARD15 por ser aquel que por lo que se conocía de la función de los genes de la región era el que parecía poder estar más relacionado con un proceso inflamatorio de tracto digestivo. El rápido progreso en el conocimiento del genoma está haciendo que cada vez con mayor frecuencia e intensidad se estudie directamente la asociación de genes que intervienen en la respuesta inflamatoria con la EII.

Por otra parte, el haberse observado en casi todos los casos, que estas asociaciones se producen no con la EII, ni siquiera con la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, sino con subtipos de estos procesos que reúnen unas ciertas características (localización, edad de aparición, gravedad, respuesta al tratamiento...) hace por un lado mucho más interesantes estos estudios, pero por otro lado mucho más difíciles, pues deben hacerse con grandes cohortes de enfermos, perfectamente estudiados y clasificados. Por otro lado, como el efecto de estos genes es siempre muy limitado, no siendo por sí capaces de provocar la enfermedad, sino en colaboración con otros muchos factores, genéticos y no genéticos, hace que la mayoría de estos hallazgos solo puedan darse por ciertos cuando son corroborados por varios grupos.

Un buen ejemplo de la situación actual es nuestro propio trabajo, dado que cada vez estudiamos más genes candidatos, obtenemos más resultados (tanto positivos como negativos), pero estamos siempre a la espera de la confirmación por otros autores. Desde comienzos de 2005 hemos publicado 8 trabajos y tenemos uno más en prensa en revistas internacionales (11-19), de los que no voy a hablar porque no hay espacio para ello y también porque es pronto para saber la importancia que acabará teniendo cada uno de ellos. Baste decir que dos de ellos se refieren a genes de la región IBD5, la más estudiada en la actualidad, dos a la región HLA, donde aún queda mucho por descubrir y otros 5 a genes que no se encuentran

en las regiones IBD, pero que por sus características (función y/o asociación a otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias) pudieran estar implicados.

Finalmente, como dato curioso mencionaremos que una empresa ya ha comercializado un «IBDchip» que estudiando polimorfismos en 60 genes pretende ayudar en la clasificación, la evolución y la respuesta al tratamiento en pacientes con EII. Esto nos parece totalmente prematuro en el momento actual, pues el conocimiento de estas asociaciones está en sus inicios, pero indica cual será el camino en el futuro y donde podrá llegar en un futuro no muy lejano este tipo de estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gasche C, Scholmeric J, Brynskov J et al: A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 6: 8-15; 2000.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 19: Suppl A:5-36; 2005.
3. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Santa-Cruz S, Lopez-Nava G, Figueredo MA, Diaz-Rubio M, Garcia-Paredes J. Positive and negative associations of distinct HLA-DR2 subtypes with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 108: 392-395; 1997
4. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Martinez A, Vigil P, Vidal F, Lopez-Nava G, Diaz-Rubio M, Garcia-Paredes J. Amino acid polymorphism at residue 71 in the HLA-DR beta chain plays a critical role in susceptibility to ulcerative colitis. *Digest Dis Sci* 44: 2324-2329, 1999
5. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Lopez-Nava G, Martin E, Allcock RJ, Conejero L, Garcia Paredes J, Diaz-Rubio M. Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL, a novel potential regulator of NFkB. *Gastroenterology* 119: 1491-1495; 2000.
6. Hugot JP et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 411: 599-603; 2001.
7. Ogura Y et al: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 411: 603-6; 2001.
8. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev.* 206: 277-95; 2005.
9. Mendoza JL, Murillo LS, Fernandez L, Pena AS, Lana R, Urcelay E, Cruz-Santamaria DM, de la Concha EG, Diaz-Rubio M, Garcia-Paredes J. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol.* 38: 1235-40; 2003.

10. Fernandez L, Mendoza JL, Martinez A, Urcelay E, Fernandez-Arquero M, Garcia-Paredes J, Peña AS, Diaz-Rubio M, De la Concha EG. IBD1 and IBD3 determine location of Crohn's disease in the Spanish population. *Inflamm Bowel Dis*: 10: 715-722; 2004.
11. Urcelay E, Mendoza JL, Martinez A, Fernandez L, Taxonera C, Diaz-Rubio M, De la Concha EG. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 11: 1187-1192; 2005.
12. Martin MC, Oliver J, Urcelay E, Orozco G, Gomez-Garcia M, Lopez-Nevot MA, Piñero A, Brieva JA, de la Concha EG, Nieto A, Martin J. The functional genetic variation in the PTPN22 gene has a negligible effect on the susceptibility to develop inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 66: 314-317; 2005.
13. Fernandez L, Martinez A, Mendoza JL, Urcelay E, Fernandez-Arquero M, Garcia-Paredes J, Diaz-Rubio M, de la Concha EG. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 11: 739-743; 2005.
14. Fernandez L, Nuñez C, Mendoza JL, Urcelay E, Fernandez-Arquero M, Taxonera C, Diaz-Rubio M, de la Concha EG, Martinez A. A recombinant haplotype in the major histocompatibility region contains a cluster of genes conferring high susceptibility to ulcerative colitis in the Spanish population. *Inflamm Bowel Dis*. 11: 785-791; 2005.
15. Martinez A, Martin MC, Mendoza JL, Taxonera C, Diaz-Rubio M De la Concha EG, Urcelay E. Association of the organic cation transporter OCTN genes with Crohn's disease in the Spanish population. *Eur J Hum Genet* 14: 222-226; 2006.
16. Urcelay E, Mendoza JL, Martin MC, Mas A, Martinez A, Taxonera C, Fernandez-Arquero M, Diaz-Rubio M, de la Concha EG. MDR1 gene: susceptibility in Spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 12: 33-37; 2006.
17. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martinez A, Taxonera C, de la Concha EG, Diaz-Rubio M. Polymorphisms in interleukin-10 gene according to mutations of NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 12: 443-8; 2006.
18. Garcia-Martin E, Mendoza JL, Martinez C, Taxonera C, Urcelay E, Ladero JM, de la Concha EG, Diaz-Rubio M Agundez JA. Severity of ulcerative colitis is associated with a polymorphism at diamine oxidase gene but not at histamine N-methyltransferase gene. *World J Gastroenterol* 12: 615-620; 2006
19. Nuñez C, Alecsandru DM, Mendoza JL, Urcelay E, Diaz-Rubio M, De la Concha EG, Martinez A. Genetic markers linked to rheumatoid arthritis are also strongly associated with articular manifestations in ulcerative colitis patients. *Hum Immunol* 2006 (en prensa).

INTERVENCIONES

Prof. Piédrola Angulo

Quiero felicitar al Prof. Gómez de la Concha por esta magnífica exposición que ha hecho en tan poco tiempo y tan perfectamente expuesta. Me gustaría saber qué piensa del factor infeccioso de la colitis y sobre todo en la enfermedad de Crohn. Hace unos años se pensaba que las enfermedades genéticas y las enfermedades infecciosas estaban contrapuestas; hoy día ya sabemos que esto no es en absoluto verdad, por ejemplo en las encefalopatías espongiiformes hay un componente genético homocigótico, y hay un componente infeccioso que son los priones. En la evolución de estos nuevos genes que ha estudiado, ha citado que existe una facilitación de la infección por determinados microorganismos. Es curioso que el primer microorganismo que se pensó que estaba involucrado en la enfermedad de Crohn fue el bacilo tuberculoso, pero esto ya se demostró después que no era verdad, y en un paso siguiente entramos en el género yersinia, que es el que en el momento actual más se piensa que pueda jugar un papel coadyuvante en ese problema. Primero se pensó en yersinia enterocolítica y ahora, en el momento actual, hay una cantidad de trabajos sobre yersinia seutuberculosis.

Quería preguntar si han hecho algún estudio microbiológico en todos esos enfermos del Servicio de Gastroenterología y si piensa que puede haber ese componente mixto entre genética y factor infeccioso.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Gómez de la Concha por la conferencia tan clara y diáfana y por lo mucho que hemos aprendido. Quiero preguntarle sobre todo este grupo de genes que ha citado con sus localizaciones, ¿cómo repercuten en la edad de aparición de estos dos procesos, en la precocidad o en la tardanza en aparecer?

Prof. Rodríguez Rodríguez

Quiero felicitarle por la magnífica y competente exposición. Los fármacos competitivos de la TNF α normalmente sabemos que van

muy bien en algunos procesos de Crohn, y nos ha expuesto muy bien cómo pueden alterar los formadores de las proteínas. Conocemos muy bien algunas artritis reumatoides y actuamos con los competitivos del TNF α porque también van muy bien y ya nos ha explicado el polimorfismo que hay en alguno de los procesos. Lo que no entendemos es por qué en algunos procesos de hernias discales, lumbares con una ciática aguda donde hay un proceso neuroquímico, donde hay un proceso neuropático inflamatorio típico, ¿por qué la administración de fármacos competitivos de TNF α por vía intravenosa en dos horas inhiben totalmente el dolor a algunos pacientes en un 40-50% de los procesos, y no sé si es por actuación simple de la inflamación que hay?

Prof. Díaz-Rubio García

Me levanto no sólo para felicitar al Dr. Gómez de la Concha, sino también para mostrarle mi admiración por la capacidad que ha tenido en poner en treinta minutos algo que es realmente complejo, y sobre todo, que es una serie de trabajos muy profundos desarrollados a través de los años en su laboratorio. Nosotros, el Servicio de Aparato Digestivo, tenemos suerte de contar con el Dr. Emilio Gómez de la Concha y todo su grupo para poder trabajar en este sentido, que para nosotros ha tenido una repercusión clínica verdaderamente extraordinaria. Tenemos en nuestro servicio una Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que es pionera en España, y que además tiene un convenio con la Universidad Libre de Amsterdam y trabajamos también con Salvador Peña, que es una persona de referencia en el mundo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las repercusiones que tienen desde el punto de vista clínico los trabajos que presenta de una forma tan modesta y tan sencilla Emilio Gómez de la Concha, son para nosotros fundamentales; en primer lugar porque, aunque hablamos de enfermedad inflamatoria intestinal, son dos enfermedades con características anatomopatológicas totalmente diferentes, la colitis ulcerosa afecta solamente a la mucosa, la enfermedad de Crohn es una enfermedad transmural, que afecta a las tres capas, y realmente, por otra parte, la colitis ulcerosa afecta solamente al colon, y la enfermedad de Crohn desde la boca hasta el ano. Son dos espectros de una misma enfermedad con

un conjunto de elementos monopatológicos muy similares, pero luego con un comportamiento clínico y evolutivo totalmente diferentes.

La descripción y el apoyo de las aportaciones que ha hecho fundamentalmente el grupo del Dr. Gómez de la Concha con nosotros sobre los genes que intervienen, que precipitan o que favorecen la aparición de la enfermedad, a nosotros desde el punto de vista clínico nos da una gran seguridad en establecer el diagnóstico al paciente y en saber que va a haber o no respuesta terapéutica. Esto que antes era prácticamente insospechado hoy día lo sabemos. Algunos pacientes que tienen el gen IKBL nosotros sabemos que son paciente la mayoría de ellos con una colitis difusa, que tienen una mala respuesta y seguramente ya en muchos casos nos planteamos hacer una colectomía radical mucho antes de lo que nos planteábamos hace quince años, con lo cual esto ha sufrido un cambio verdaderamente tremendo.

En relación con el otro gen que ha estudiado, el NOD2/CARD 15 su similitud con todas las enfermedades fundamentalmente ileales también nos ha ayudado a comprender mejor la enfermedad y establecer un mejor pronóstico. Has comentado el papel de la flora bacteriana, que es la gran desconocida y no nos olvidemos que cada uno de nosotros tenemos dos kilos de flora bacteriana donde hay millones de bacterias con unos desequilibrios que son prácticamente desconocidos; algunos dicen que es una especie de huella dactilar que tenemos que es propia de cada uno, que no hay dos floras bacterianas iguales y que muy posiblemente un desequilibrio en esta flora pueda jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Nosotros estamos estudiando también ahora con una beca de la Fundación Mutua determinadas micobacterias en la enfermedad de Crohn y creo que posiblemente en el futuro nos encontremos con alguna sorpresa en relación con la flora bacteriana. Todo este ambiente inmuno patológico que existe responde a factores exógenos, factores ambientales. ¿Crees que la enfermedad inflamatoria intestinal tanto en sus dos expresiones clínicas es una enfermedad genética o es una enfermedad con base genética que responde a un agente externo que en este momento desconocemos?

EL INTERFERÓN Y LA DEFENSA ANTIVIRAL

THE INTERFERON AND THE ANTIVIRAL DEFENSE

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

Resumen

El autor pasa revista a los inductores de la síntesis de los IFNs, de su síntesis y mecanismo de acción, especialmente de su efecto antiviral.

Summary

The author reviews inductors of the interferons synthesis, and his action mechanism, especially of his antiviral effect.

INTRODUCCIÓN

Los interferones (IFN) son un conjunto de glucoproteínas segregadas por diversas células, cuya parte proteica o interferoide que en dominios específicos, forma homodímeros. Los IFNs regulan la síntesis de proteínas (Friedman y cols. 1972, Esteban y col. 1973, Metz y cols. 1975), por lo que modulan la respuesta inmune. Los IFNs activan a células sobre todo a las inmunitarias ampliando sus propiedades innatas antibacterianas, las rickettsias y las clamidias, antiparásitos como toxoplasmas y plasmodios (al menos contra el berghe) y sobre todo antivíricas más las antiproliferativas citostáticas, inmunomoduladoras, diferenciadoras e inhibidoras de genes incluyendo los oncogenes.

En 1957, Alick Isaacs y Jean Lindeman, del Instituto Nacional

de Investigaciones Médicas de Londres observaron que el sobrenadante del cultivo de 24 horas de células de embrión de pollo, al que se había inoculado virus gripal inactivado por ultravioletas, dejaba insusceptibles a la infección con virus gripal a las células a cuyos cultivos se adicionaba. Dedujeron que las células liberaban al medio una sustancia que interfería, con la replicación de cepas silvestres y líticas del virus de la gripe, por lo que la llamaron "interferón". El importante descubrimiento del interferón fue considerado por algunos como un artefacto. La proteína interferoide tiene 165-187 aminoácidos, de los que el 5% son triptófano, el 7,5% arginina y el 11,1% lisina. El INF originario estaba codificado por un gen que hace unos 500 millones de años se duplicó y mutó dando lugar a dos genes que divergían en un 65%, codificadores de los IFN-I y II, que conservan una homología del 30%. Mucho después el gen del IFN-I se fue diversificando dando origen a 20 genes para otros tantos IFN- α , y a 6 para codificar a los IFN- β , agrupados todos ellos en el brazo corto del cromosoma 9. El IFN- α consta de la familia IFN- α , de 12 subtipos, codificados por sendos genes, y por el IFN- $\hat{\alpha}$, codificado por un solo gen. Los productos obtenidos de cultivos celulares contienen un 99% de impurezas. A partir de 1980 la ingeniería genética, utilizando la *E. coli*, permite obtener cantidades ilimitadas de IFNs baratos, de gran pureza, incluso monoclonales. En 1986 la FDA aprobó su uso terapéutico en el hombre. La pegilación ha sido el último avance que amplía la utilización de los INFs.

Según la célula sintetizadora, la estructura química, la antigenicidad, la estabilidad y su mecanismo de actuación se dividen los IFN en tres grupos principales, producidos cada uno preferentemente por determinadas células, teniendo en cuenta que una misma célula puede sintetizar diversos IFN. Los INFs son el alfa o leucocítico, el beta o fibroblástico, que con el omega y el tau de estructura semejante constituyen el tipo I o α/β que reacciona con el receptor de tipo I. El IFN gamma, inmune o de tipo II, es estructuralmente distinto a los IFN I, utiliza receptores del tipo II; está codificado por un solo gen, con 3 intrones, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 que se desreprime en los macrófagos, en los linfocitos Th1 y en las células NK. Dentro de cada IFN, hay variantes en estructura y mecanismo de acción. Las interleuquinas IL29 y la IL-28A/B que sintetizan las células dendríticas mieloides, derivadas de los monocitos son consideradas como INF lambda 1 y 2/3 respectivamente.

Símbolo	Descripción	Sitio de unión	Iniciador
IFNAR1	interferon (Type I) receptor 1	3454	GTGACGCTGTATGTGAGAA
IFNAR2	interferon (Type I) receptor 2	3455	GCCTGATTACACAGATGAA
IFNG	Interferon gamma	3458	CGGAAACGATGAAATATACAA
IFNGR1	interferon gamma receptor 1	3459	AGGGTTGGACAAAAAGAA
IFNGR2	interferon gamma receptor 2	3460	GCATCCCATTACAGATAGAA

Los IFN son muy específicos de especie, aunque conservan cierta actividad en células de especies próximas; así el INF producido por algunos antropoides confiere cierta protección frente a infecciones aparecidas en otros primates.

Los INF son solubles y difusibles pero no dializables. Son estables entre 2 y -70°C y se destruyen a 60°C; la estabilidad varía según la especie productora; la gelatina, las globulinas y el dextrán aumentan la termoestabilidad. Estable entre los pH 2 y 10. Su punto isoeléctrico es 5,2. El burbujeo, la peryodación, la β -propiolactona, las radiaciones incluidas los ultravioleta, la pepsina, la tripsina y la quimiotripsina inactivan a los INFs; la neuraminidasa y la leucina-minopeptidasa disminuyen su efecto; no se destruye por las peptidasas, lipasas, ARNasas ADNasas, ni por las α -amilasas. La sustitución de la cisteína del INF I por serina aumenta la estabilidad. Presentan una ligera antigenicidad en especies diferentes a la productora.

INDUCTORES DE LA SÍNTESIS DE INFs

Los genes codificadores de los interferoides están reprimidos o regulados negativamente, de modo que para que sinteticen IFN deben estar inducidos. Solo las células del trofoectodermo (el primer epitelio del huevo) de las hembras de los rumiantes producen espontáneamente un IFN que activa a receptores específicos de este INF, de las células del endometrio haciéndolas permisibles y nutricias para el embrión.

La mayoría de los virus que infectan a las células son citotóxicos para estas, destruyendo su maquinaria, por lo que no inducen IFN, pero al replicarse los virus se forman siempre virus incompletos que, pueden entrar en otras células sin destruirlas, e inducir la síntesis de IFN. El inductor básico de los IFN, es el ARN bicatenario o ARNd (double stranded), con doble hélice, al menos, entre los

pares de bases 30 a 85, circunstancia que solo se presenta en las células en las que se están replicando virus; es posible que otras moléculas generadas durante la replicación viral induzcan la transcripción de los genes del IFN. Inducen INF los virus ARN inactivados por el calor de 37-57°C o por los UV que hacen mas accesible a su ARN, (los preparados de virus inactivados por el formol como las vacunas, no inducen IFN pues los residuos de formol, inactivan a las proteínas celulares); también pueden ser inductores los virus poco patógenos. Los virus ADN, por mínima cantidad de ARN que producen al replicarse inducen la producción de una pequeña cantidad de IFN. El virus gripal, el vaccinia, el Sendai inducen la síntesis de IFN. El Sendai madura a las células dendríticas y las hace producir IFN α/β , además de TNF- α , IL-28, e IL-29 (Osterlund y cols. 2005). No inducen la expresión de INF, los adenovirus, ni los herpesvirus. Los macrófagos infectados con el coronavirus humano 229E inducen IFN β , pero los infectados con el SARS-CoV inducen poco o nada IFN β , lo cual podría explicar la patogenia del SARS. (Cheung y cols. 2005). El INF producido es la causa de la curación espontánea de las viriasis.

También inducen IFNs, extractos de paredes de bacterias, de hongos (como el statolón del *Penicillium statoniferum* o la helenica del *P. funiculosum*) que contienen mínimas cantidades de ARN bicatenario. En algunos casos las infecciones por bacterias (especialmente aquellas que se replican intracélularmente, como rickettsias, micoplasmas y protozoos pueden estimular la producción de IFN.

Son inductores los polinucleótidos sintéticos siendo el mas eficaz el polirriboinosílico-polirribocitidílico o ácido poliinosínico-policitidílico (poli I:poli C o poli I:C), agonista del TLR3. El poli I:C septuplica en las células epiteliales de la córnea humana, la expresión del ARNm del interferón-beta. Igualmente lo inducen los policarbonatos de bajo pm como el tiloroma, la propanodiamina, las pirimidinas, los colorantes catiónicos y los polímeros aniónicos como el pirano.

El INF II es inducido por los antígenos y por los mitógenos como la fitohemaglutinina, la concavalina A, los complejos antígeno-anticuerpo, la quinacrina, la cicloheximida, el azul de toluidina, el suero antilinfocítico, las citoquinas TNF, IL-1, IL-2, el Colony stimulating factor y hasta los extractos de las plantas comestibles "Trichosantes anquina" y la "L. cilíndrica".

Son también inductores, los factores de crecimiento como el derivado de las plaquetas (PDGF), los estimuladores de colonias (CSF-1), IL-1 y 2, el TNF, y el $\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$. La adición a cultivos de mononucleares periféricos, de antígenos de virus gripales o de ADN- Na^+ de huevas de pescado, o de ARN del *Saccharomyces cerevisiae*, o de 5'-monofosfatos de la 2'deoxiadenosina, o de 2'deoxicidina o de 2'deoxiuridina, aumentan la proliferación de esas células secretoras de $\text{INF}-\gamma$, $\text{TNF}-\alpha$ y de IL-10. El ADN aumenta la secreción del $\text{INF}-\gamma$ inducida por el antígeno, pero no la de las otras citoquinas, mientras que el 5'-monofosfato de 2'deoxiuridina aumenta solo la secreción de la IL-10. En cambio los 5'-monofosfatos de 2'deoxiguanosina y de 2'timosina inhiben el crecimiento inducido por el antígeno, inhibiendo completamente el primero la secreción de $\text{INF}-\gamma$ inducida por virus, mientras que el 5'-monofosfato de timosina no modifica el patrón de secreción de las citoquinas (Holen y cols. 2005).

El $\text{INF}\beta$ a concentraciones bajas puede inducir la producción de $\text{INF}-\gamma$. Las células epiteliales nasales y las bronquiales humanas así como las A549 tratadas con la solución acuosa de los escapes de los motores Diesel aumentan la expresión del gene codificador del interferoide, los niveles de $\text{INF}\beta$ y la cascada de señales inducida por este, aunque aumenta la fijación y la susceptibilidad al virus gripal a las dos horas de la infección (Jaspers y cols. 2005).

Los salicilatos, aumentan la producción de $\text{INF}-\gamma$ "in vitro", y la inhiben las concentraciones elevadas de INFs, tal vez por un mecanismo de retroregulación, los corticoides, la sílice, el amianto, la testosterona, la adrenalina, la histamina y la serotonina. En el organismo humano se encuentran normalmente mínimas concentraciones de INFs.

SÍNTESIS DE LOS INTERFERONES

Los INF I se sintetizan por muchas células eucariotas de reptiles, aves y mamíferos, por las de la membrana corioalantoidea del embrión de pollo y en el hombre por todas las células nucleadas, sobre todo por los fibroblastos, los leucocitos, las células epiteliales y los macrófagos, así como por las células de cultivos de líneas las HeLa, las MCN, la KB, etc. El INF II, es sintetizado por los macrófagos, los linfoblastos y las células NK. Los macrófagos del

hígado fetal, F4/80-positivos DNasa II^{-/-} producen específicamente IFN β , y las citoquinas TNF α y la CXCL10. (Okabe y cols. 2005)

El ARNds se une activándolos, a los once receptores transmembrana de tipo I, Toll-like (TLRs) reguladores de los IFNs, reconocedores de antígenos, especialmente al TLR3 que activado por las helicasas, por medio de sus dominios CARD interacciona con proteínas, activando al factor de transcripción, IRF-3. El complejo IFN-receptor, como el formado por la mayoría de las hormonas y de los factores de crecimiento con sus receptores se agrupa rápidamente en zonas determinadas de la membrana, a las que deprime y profundiza hasta internarse en el citoplasma convirtiéndose en un endosoma de contenido ácido. El aumento del pH del endosoma con cloroquina inhibe marcadamente la expresión del IFN- β en las células epiteliales de la córnea humana, importante defensa innata contra las viriasis ocular.

Este complejo, activa al factor nuclear kappaB (NF- κ B) y al AP1, que inhiben a las proteínas represoras liberando la actividad de los genes operador y estructural de numerosos genes entre ellos los RIG-I (retinoic acid inducible gene I, o Ddx58) y el MdaG5 (melanoma differentiation-associated gene 5, o Ifih1 o Helicard), que codifican helicasas provistas del dominio DexD/H la "Retinoic acid-inducible" o (RI) y la "Melanoma differentiation 5 (MDA5), y los que codifican a las citoquinas proinflamatorias, la interleuquina IL-6, la quimioquina IL-8 (Kumar y cols. 2006), y los interferoides.

Los interferoides se unen a glúcidos por una gluciltransferasa para formar los INF. Los glúcidos tienen glucosamina, galactosa, mucosa y siálico que influyen en la carga eléctrica, dan heterogeneidad y confieren estabilidad a los IFNs. Por eso la neuraminidasa y la leucin-aminopeptidasa disminuyen la actividad del IFN β y sobre todo la del IFN α . Los INFs se liberan al medio desde las células productoras. (Pestka y cols. 1987, Katze y cols. 2002).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INF

Los IFN, actúan contra los virus y las células transformadas indirectamente, promoviendo en las células blanco, la producción de más de cincuenta proteínas efectoras que inhiben la transcripción, la traducción, el procesamiento de las proteínas, y en el caso de los virus, el empaquetado de sus proteínas, y la liberación de los viriones.

Al igual que las hormonas, los enzimas, los anticuerpos, y los medicamentos se señalan varias vías entre el producto y el lugar en el que se describe su acción. Esto no es sino una aproximación intelectual de los resultados experimentales. En el citosol no hay carreteras que sigan los substratos y los enzimas, sino una sopa de ellos que reaccionan de acuerdo con las leyes de la físicoquímica, entre ellas la ley de acción de las masas, y la catálisis, de modo que cada proteína puede intervenir en la red de vías de señales, cada una de las cuales producen respuestas de diferente trascendencia y probabilidad. Además los INF actúan mancomunadamente con el espectro de las citoquinas, el cual varía según la situación. Todo esto hace difícil extrapolar los resultados experimentales a lo que ocurre en los organismos vivos. Además hay vías redundantes, es decir hay proteínas cuya activación se debió a la acción de una proteína activada directa o indirectamente por esta como ocurre con la PKR, inducida por el INF, que a su vez induce a este. En los diversos efectos asignados a los INFs, a la PKR, a la 2-5A sintetasa/RNAasaL etc intervienen múltiples proteínas codificadas por complejos de genes.

Para que los INF actúen tienen que reaccionar desde los espacios extracelulares, en los que difunde desde las células que los han sintetizado, con las subunidades externas, de los receptores de la propia célula productora y a los de las contiguas y paracrinamente a través de los espacios intercelulares o de la sangre a los receptores de las células situadas a distancia haciéndolas insusceptibles a las virus infecciosos, curando al enfermo de procesos como el catarro común y la gripe.

Los INF I inician su actividad reaccionando con el segmento aéreo de su receptor de membrana, específico de los INF-I. El receptor consta, al menos de 2 subunidades transmembrana, una codificada por el cromosoma 6, y otra por la parte distal del brazo largo del cromosoma 21. Casi todas las células eucariotas poseen entre 10^3 - 10^4 receptores de alta afinidad. Se forma un complejo INF-receptor, semejante al que hemos descrito para la síntesis de los INFs.

El INF- γ se puede ligar a dos secuencias muy sulfatadas, de un complejo oligosacárido que rodea a un dominio rico en glucosamina N-acetilada. El sulfato de heparán es un polisacárido altamente complejo, capaz de unirse a numerosas proteínas, lo que le permite integrar señales de ligandos circulantes con sus receptores celulares.

Arrazin y cols. (2005) sintetizaron una serie de productos que mimetizan a los glicoconjugados, uno de ellos formado por dos octosacáridos N-sulfatados unidos entre si por medio de un espaciador de 500 nanometros, cuya afinidad para el IFN es muy grande, inhibiendo la unión del complejo IFN γ con el sulfato de heparán, y la del complejo a sus receptores celulares, con un IC₅₀ de 35-40 nm. Esa molécula también reconoce el dominio del INF γ que se une a la heparina inhibiendo su actividad. Esta molécula es el primer sulfato de heparán sintético cuyo blanco es el INF γ , que permitirá inhibirlo cuando esta citoquina sea patogénica.

Una vez activadas, las dos subunidades del segmento citoplásmico se acercan, se heterodimerizan y fosforilizan por tirosin-quinazas citosólicas; la subunidad primera por la TYK-2 y la segunda, por la JAK 1 al par que se autofosforila y fosforiliza al JAK2 activándolo. Las dos tirosin-quinazas JAK fosforiladas, fosforilan a las tirosinas de las protein-quinazas Janus, STAT1 siglas de "signal transducers and activators of transcription", formada por la asociación de STAT-1a con la STAT-1b, formando homodímeros de dos STAT 1-p fosforilizadas y heterodímeros con la STAT 2-p. En los macrófagos STAT^{-/-} el IFN- β no pueden inducir TLR9.

El IFN- α aumenta la expresión de los receptores Toll-like TLR3, TLR7 y TLR8, del MyD88, del TRIF, y del IRF7 (factor regulador 7 de los genes del IFN) y aumenta la fosforilización inducida por el virus gripal y la unión del IRF3 al ADN.

Los genes de la 2'5'-oligo(A) sintetasa, del IRF7, y del ISG15 inducibles por el INF se expresan en los macrófagos y en otras células F4/80-negativas. Cuando los macrófagos o los fibroblastos embrionarios deoxirribonucleasa DNasa II^(-/-) que han fagocitado células apoptóticas, expresan los genes del IFN β y del CXCL10, la eliminación de los TLR3 y TLR9, o la de sus moléculas adaptadoras (MyD88 y TRIF), no influyen en la letalidad del ratón DNasa II^(-/-). Hay, pues, un mecanismo independiente de activar la inmunidad innata, para que el ADN endógeno no se degrade en los lisosomas. (Okabe y cols. 2005).

Los anticuerpos monoclonales anti-TLR3, no cortan la cascada de los STAT inducida por los IFNs, lo que indica que el INF-I puede actuar por vías en las que no interviene la TLR-3 así como por otras en las que no son necesarias las STAT (Plantanias 2005).

Los oligomeros de STAT pasan al núcleo, en donde reaccionan con el factor IRF-E9 ("interferon regulatory factor-element"), forman-

do un complejo proteico con el ISRE (interferon-stimulated response element-propios para el INF I y para el II-) el cual se une a la proteína p48 ligada al ADN, formando los factores de transcripción ISGF3-a (IFN-stimulated gene factor 3-a).

Similarmente los dos elementos de respuesta, se unen al "IRF-E" formado por la unión del IRF-E1 con el IRF-E2, situado en la región DRR distal del promotor del TLR9. En los macrófagos IRF-E1^{-/-} está disminuida la inducción de TLR9 por el IFN- β . Las subunidades AP-1, así como la c-Jun y la c-Fos, se sitúan en la región proximal del promotor del TLR9 (Guo y cols. 2005). (el IRF-2 se une constitutivamente a dos sitios ISRE/IRF-E en el DRR). El PPR está separado del DRR unos 2.300 pb, que actúan en cis, haciendo que se exprese el genoma del TLR9 crítico para reconocer un ADN no metilado CpG (estudios en macrófagos de ratón). La unión del IRF-E1 a los ISRE/IRF-E, requiere que haya sido tratado con IFN β . El DRR y el PPR están ocupados por un factor constitutivo, mientras que solo en el DRR hay una ocupación inducida por el IFN-beta.

La reacción de los ISRE/IRF-E con el promotor del gen de la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa de 40/46 kDa, activa a este enzima para que sintetice a partir del ATP, 2'-5'oligoadenilatos, oligonucleótidos pequeños, los únicos que presentan la unión 2'-5' en lugar de la habitual 3'-5'. Los oligoadenilatos se unen y dimerizan activando a la RNasa L, cuyo gen en el hombre, el RNASEL situado en el locus HPC1 (hereditary prostate cancer 1 gene) del cromosoma 1q25 (Silverman 2003) al mutar puede determinar algunos cánceres de próstata hereditarios. La RNasa L activada degrada masivamente a los ARN de los ribosomas y al ARNm de los virus y de las células, cuyos productos activan a las caspasas 2 y 9 que activan a la caspasa 8. Una vez que las caspasas se han activado, las mitocondrias liberan su citocromo C al citoplasma, pierden su potencial de membrana y generan radicales libres de oxígeno terminando con la apoptosis que elimina a las células infectadas y a las transformadas. La mitocondria juega un papel central en apoptosis a través de mecanismos interrelacionados que provocan alteraciones en el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, junto con liberación de proteínas que inducen activación de la familia de proteasas, las caspasas y alteración del potencial redox de reducción oxidativa.

La apoptosis inducida por los IFN se puede producir también por medio de la PKR.

Los IFN desreprimen a 100-200 genes, permitiendo que se transcriban a ARNm, que en los ribosomas sintetizarán conjuntos de proteínas efectoras propias de cada IFN (Darnell y Kerr 1994, Stark 1998). Los receptores del $\text{INF}\alpha$ estimulados por el $\text{INF}\alpha$ y los receptores TCR de los linfocitos T, estimulados por el anticuerpo anti-CD3 OKT3, reclutan y activan a las proteínas ZAP70 y Lck que activan al ERK. (Ahmed y cols. 2005). El $\text{INF}\gamma$ por medio del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ fosforiliza al ERK y este induce la expresión del gen del IRF-1. El butirato sódico suprime la inducción mediada por el $\text{INF-}\gamma$, pero no la mediada por el LPS de óxido nítrico y de $\text{TNF-}\alpha$ en la microglia. El ERK parece tener papel clave en la regulación negativa de la producción de óxido nítrico en la microglia estimulada por IFN-gamma. (Park y cols. 2005)

El virus gripal, induce débilmente la secreción de $\text{TNF}\alpha$ de IL-28 y de IL-29 pero si se pretratan las células con IFN- α aumenta espectacularmente esa producción.

El IFN- γ puede inducir la expresión del ARNm del B7-H1, el tercer miembro de la familia B7, en los fibroblastos del dermis, por la vía de la fosforilización transitoria de MAPK, ERK1/2 y PI3K. El B7-H1 es el ligando 1 de la apoptosis; se ha clonado en células presentadoras del antígeno (APCs) y puede constituir una nueva diana para tratar la inflamación.

La inducción está mediada por los factores de transcripción $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ya que la destrucción específica de su sitio de unión abole la inducción. (Lee y cols. 2005). y la formación de proteínas entre ellas las víricas por los ribosomas. (El eIF2B también se agota por eIF-2a fosforilizado).

La subunidad "alfa", la menor del "eukaryotic initiation factor 2" (eIF-2 α), es un heterotrímero cuyas tres subunidades se asocian al guanosin-trifosfato y al iniciador met-ARNt; con el eIF-2 β , el eIF-3 y con otros factores de la traducción forman el complejo de preiniciación de 43S. La fosforilación de la serina 51 del eIF-2 α inactiva al complejo de preiniciación de 43S. El complejo se sitúa cerca del extremo 5' G-cap del ARNm en el ribosoma que se va moviendo hacia el extremo 3' hasta el codón AUG en el que se une el met-ARNt que coloca a la metionina en la posición inicial de iniciación de las proteínas.

Queda así libre el factor de transcripción $\text{NF-}\kappa\text{B}$, dímero descubierto, así como la transcriptasa inversa, por Baltimore. El $\text{NF-}\kappa\text{B}$, de la familia Rel/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$, es uno de los factores básicos de la trans-

cripción activable por las citoquinas proinflamatorias inducidas por virus o por bacterias. (Baldwin 1996, Beg y cols. 1996) Al pasar el NF- κ B, al núcleo, regula la expresión de diversos genes que intervienen en la respuesta inmunitaria, o como antiapoptóticos, permitiendo la supervivencia celular pero también la de genes apoptóticos como demostraron Esteban y su equipo (Lee y cols. 1993-1997, Gil y cols. 1999- 2004, Droin y cols 2004).

EFFECTOS DE LOS INF

Los INFs I y II detienen el ciclo celular entre G_1 y G_2 .

Aumentan la expresión de los HLA I y II y la de la beta-microglobulina

Producen una endonucleasa

Activan a las IL-1 y 2

Aumentan la expresión del receptor de muchas interleuquinas

Aumentan la expresión de los oncogenes

Activan al sistema 2-5 A sintetasa/ARNasa

Aceleran la maduración de las pre NK que pasan a NK a las que el INF además activa aumentando acrecentando su actividad lítica natural, (los anticuerpos anti-IFN suprimen esta función). Las NK destruyen a las células infectadas por virus o tumorales inyectándolas óxido nítrico y al destruir a esas células las estimulan a producir más IFN. El IFN acelera además la regeneración de las células NK agotadas después de haber atacado a las células diana.

Aumenta en los monocitos-macrófagos la fagocitosis, la opsonización, el número de partículas englobadas aunque no estén opsonizadas, los enzimas lisosómicos (hidrolasas, esterases) y proteínas neutralizantes). A la activación de los macrófagos se debe el nombre antiguo de FAM.

El Interferón activa a los linfocitos Th1 y a los Tc

Activa la función de los PMN es decir la fagocitosis, incluso sin la intervención de opsoninas, la lisis oxidativa y la digestión fago lisosómica en los PMN.

Activan a los receptores de la Fc del complemento por lo que aumenta la citotoxicidad dependiente del anticuerpo, aumentando su actividad antivírica y antitumoral.

A concentraciones femtomoleculares, regulan negativamente, la

síntesis de proteínas que bloquean la transcripción, la transducción y la traducción de las proteínas víricas y tumorales. Los INF desreprimen a los genes de las oligoadenilato sintetasas, induciendo a la transcripción de tres 2'-5'-oligoadenilato sintetasas (2'-5'-OAS 1-3), de 40/46 kDa multiplicando por nueve la actividad de su gen.

Inducen la síntesis de proteínas antivirales como la proteinquinasa R y su activación. El IFN-II, quintuplica la expresión y la secreción de la quimioquina antivírica IP10 (inducible protein) y decuplica la actividad del gen A de la resistencia a los myxovirus en las células epiteliales de la córnea humana su actividad antivírica.

Activa al sistema de las 2-5A sintetasa/ RNasa L.

El IFN- γ , baja abruptamente la producción de CCL20 en los fibroblastos de encía humana inducida por la IL-1 β , el TNF- α y por el LPS de la *E. coli*. (Hosokawa y cols. 2005).

Las secuencias inmunoestimulantes (ISS), que contienen motivos CpG tienen actividad antimicrobiana y antitumoral por varios mecanismos, incluyendo la activación de las células NK "natural killer" para segregar INF γ y para ejercer su actividad lítica. Dado que las células NK pierden el receptor TLR9 de las ISS, no está claro como se activan las NK, por las ISS. Marshall y cols (2006) determinaron que la inducción de las NK por las ISS para que produzcan IFN-gamma, depende de que las células plasmacitoides dendríticas (PDCs), segreguen IFN-alfa, que activa directamente a las células NK. Sin embargo análisis posteriores indican que otro factor o factores solubles segregados por las células dendríticas plasmacitoides contribuyen a inducir IFN-gamma. Desde luego el TNF- α contribuye aditivamente de forma significativa a la activación de las NK, mediadas por ISS, en la inducción del IFN-gamma de las NK y la regulación positiva de la expresión del CD69 en las células NK. Esta actividad del TNF α depende, sin embargo de la presencia de factores derivados del PDC como el INF-I, confiriendo a este un importante papel en la inmunidad innata, activando efectores como a las NK y primándolas para que aumenten su activación por factores como el TNF γ .

PROTEINQUINASA R

La PKR, es una proteína de 551 aminoácidos cuyo extremo C-terminal tiene función quinasa sobre la serina y la treonina, ARNds-

dependiente. El gen del PKR está situado en el brazo corto 2p del cromosoma 21. La PKR media la transcripción de numerosos genes, la síntesis de proteínas y regula al desarrollo y la muerte celular constituyendo una prometidora diana terapéutica (Vorburger y cols. 2004). La PKR juega un papel fundamental en defensa del organismo contra las infecciones y contra el cáncer, siendo la proteína antiviral más importante de las activadas por los INFs, contra los virus ADN y ARN, como el VIH, el de la estomatitis vesicular, el de la encefalomiocarditis (Barber 2005), y el virus vaccinia (Esteban y Metz 1973) y como antitumorales y antiproliferativo. Las células que sobreexpresan una mutante dominante negativo inducen tumores en ratones desnudos (Katze y cols. 2002, Gil 2004, Barber 2005). La inoculación de virus herpes o gripal a ratones PKR^{-/-} les produce infecciones graves.

La PKR, se activa por el INF que homodimeriza y autofosforiliza a sus serinas y treoninas, especialmente las situadas en 446 y 451 y a la PACT/ RAX (Patel y cols 1998) unida a los dominios de unión del RNAds gripal y por otras proteínas citosólicas. El citosol contiene también proteínas inhibidoras de la PKR.

La PKR activa a la p53, a la ciclina B1, al PDGF, al IRF-1, al ASK-1, a la vía del STAT-1; también activa a los “receptores de los TNF, los llamados de la “muerte”, los cuales se oligomerizan, atraen a moléculas adaptadoras especialmente a la FADD, activable también por la vía de activación que inician la cicloheximida, la radiación ultravioleta o el peróxido de hidrógeno. (Gil y cols. 2000, 2002, Riedl y col. 2004, Li y cols. 2004).

El PKR fosforila también a la MKK6 (proteín quinasa 6 activada por mitógenos), a los NFAR, (factores nucleares asociados al ARN bicatenario) y regula a la proteín quinasa activada por el mitógeno p38 la MAPK.

La PKR se une a los factores TRAF-2 y TRAF-6 (de la familia del TNF (Gil y cols. 2000, 2004) activando al complejo IKK, (I B quinasa) que fosforila a la proteína inhibidora I B, que es reconocida y degradada por el proteasoma, un complejo con diversas actividades proteasas responsable de la degradación de I B.

La PKR induce apoptosis, mecanismo que elimina a las células infectadas por virus como los vaccinia, VIH, EMCV, Coxsackie etc. y a las transformadas tumoralmente sin originar inflamación.

La caspasa 8 y el complejo formado por la caspasa 9 (identificada por Esteban y cols) con la molécula adaptadora del citoplas-

ma, la APAF-1 y el citocromo C liberado de las mitocondrias lesionadas hidrolizan activándolas a las caspasas efectoras 3,6 y 7. La caspasa 3 aumenta su actividad por el factor de transcripción ATF-3, activo contra el cáncer especialmente contra el colorectal.

La proteína TRAIL se sintetiza al desreprimirse el promotor de su gen. La TRAIL activa intensamente a la quinasa 1 c-Jun N-terminal, o JNK1, pero no a las quinasas extracelulares (ERKs), en las células del linfoma B de Daudi, que induce la apoptosis en las células tumorales, pero no en las normales. Los virus hacen que se exprese el receptor humano de la TRAIL en las células normales, haciéndolas susceptibles a la apoptosis mediada por la TRAIL. En el pulmón del ratón no se expresa la proteína TRAIL, pero si se inocular el animal con el virus gripal se expresa el ARNm de la proteína TRAIL en las células NK a los 4 días y en las T CD4(+) y CD8(+), a los 7 días y que también se exprese el del DR5, un receptor murino de TRAIL, expresión que se normaliza a las 6 semanas de la infección. Si se administra al ratón durante la infección gripal, un anticuerpo monoclonal anti-TRAIL que bloquea al TRAIL, sin matar a las células que lo expresan, retrasa significativamente el aclaramiento del virus en el pulmón. Es decir que el TRAIL desempeña un importante papel en la respuesta inmune a la infección viral. La forma dominante-negativa del JNK1 (dnJNK1) disminuye la actividad del factor de transcripción, IRF-3 que activa los dominios CARD de las helicasas. El inhibidor del JNK reduce a este en las células Daudi y con ello la regulación positiva ejercida por el TRAIL, por el IFN-alfa, anulándose el potencial de membrana de las mitocondrias (DeltaPsim) y de las células anexin-positivas (Yanase y cols. 2005).

La apoptosis inducida por la PKR, se inhibe por las proteínas de choque térmico, por los componentes de la familia Hsp70.

La PKR, cataliza y regula a muchos genes aumenta la actividad de 97 como los que codifican dos subunidades del proteasoma. Nueve de los genes activados codifican proteínas que participan en la adhesión celular, tres son inmunomoduladores y 19 intervienen en el metabolismo y en la señalización. Además, 21 genes están implicados en la transcripción y 11 en la traducción. (Guerra y col. 2006). La PKR, cataliza y disminuye la actividad de 14 genes.

MECANISMO ANTIVIRAL ESPECIFICO. EL FENÓMENO DE LA EVASIÓN

La defensa contra un virus patógeno requiere que el huésped reconozca estructuras del virus, especialmente su “firma” que es su “ARNds”. Los IFN participan en la recuperación de las viriasis. Su acción no depende de efectos citotóxicos inespecíficos sino de la desrepresión de genes celulares. La infección viral se produce cuando se desequilibra el balance entre las citoquinas pro- con las anti-inflamatorias como la IL-10 segregada por las CD4 y sobre todo del escape del virus a la acción de los INFs. La evasión se produce:

1.º Antagonizando al IFN. La proteína gripal no estructural codificada por el gen NS1 del H5N1/97 antagoniza *in vitro*, en modelos animales y en la infección natural, al IFN- α/β al cual resiste.

2.º Regulando negativamente la síntesis de INF. La proteína VP35 del virus Ébola, en su forma trimérica, inhibe al IRF-3 y en consecuencia la producción de IFN- α/β . Para que la proteína VP35 forme trímeros se requiere que su fracción amino-terminal, contenga un motivo enrollado. La pérdida o la mutación de ese motivo altera la trimerización. La fracción carboxi-terminal del VP35, antagoniza al IFN, pero se restablece la función de este si se le fusiona a esa fracción un trímero heterólogo. Para Reid y cols. (2005) la adición del trímero en el extremo amino-terminal, facilitaría la función antagonista del INF.

La NS3-4A, es una serin proteasa del virus de la hepatitis C que inactiva al Cardif lo que bloquea la producción de INF- β . Así el Cardif funciona como un adaptor, que une el receptor citoplásmico dsRNA RIG-I a los programas de iniciación antiviral.

La proteína NS1 integra, de la cepa virulenta silvestre A/Swine/Texas/4199-2/98 abreviadamente TX/98 evita en células de cerdo, la síntesis de IFN α/β agravando la infección, es decir es un factor de virulencia. La presencia de deleciones del NS1 como la pérdida de su extremo carboxílico aumenta la producción de IFN- α/β y el virus TX/98 se presenta atenuado en el cerdo. (Solorzano y cols. 2005)

3.º Inhibiendo a los STAT. Las proteínas V de algunos paramyxovirus que tienen un dominio rico en cisteína, inactivan a la proteína STAT. El virus parainfluenza humano del tipo 4 (hPIV4) es un

rubulavirus, de la familia de los Paramyxoviridae. Nishio y cols (2005) obtuvieron células HeLa que al infectarse expresaban la proteína V hPIV4A que aunque asociada a STAT1, STAT2, DDB1 y Cul4A, no reduce los niveles de STAT1 ni los de STAT2, ni interfiere con la fosforilación de la tirosina por las STAT1 ni por la STAT2 ni con el acúmulo de la STAT en el núcleo inducido por el IFN. Esas células HeLa/FlagPIV4V son muy sensibles a los IFN-beta y gamma, lo que indica que la proteína V hPIV4 no tiene capacidad de bloquear las señales inducidas por el IFN. La pérdida de la actividad antagonista del IFN que tiene la proteína V hPIV4 se debe a los dominios comunes a P/V y a los específicos del dominio V. Al menos las regiones entre los aminoácidos 32 a 45 y 143 a 164 de la V de hPIV4 en el dominio común de P/V y la región entre los aminoácidos 200 a 212, del extremo C intervienen en la incapacidad de evadirse de las señales inducidas por el IFN. Además Nishio y cols. establecieron que las células HeLa infectadas conservaban el hPIV4 es decir no se podían evadir del IFN siendo el único paramyxovirus analizado hasta 2'5 incapaz de evadirse de la respuesta antivírica del INF.

El segmento 7 de los virus gripales A, codifica proteínas de la matriz es decir proteínas estructurales, mientras que la proteína no estructural 7i del ortomixovirus del salmón que tiene un código estratégico similar, no es estructural, sino funcional, antagonizando la cascada de señales que induce el interferón y por tanto la actividad de este. (McBeath y cols. 2005).

4.º Inhibiendo a la PKR y por tanto las secuencias derivadas de su activación y en consecuencia la apoptosis.

El gen VA1-ARN de 90 pb de los adenovirus bloquea la activación de la PKR.

El ADN del virus de Epstein-Barr se transcribe a pequeños ARNs muy estructurados, capaces de unirse y de inhibir la activación de la PKR dependiente del ARN bicatenario en sistemas celulares y acelulares infectados latentemente. Los transcritos inhiben la apoptosis inducida por el INF α que se piensa que es mediada por el PKR. Se sabe que el virus de EB o sus transcritos, solo protegen a las células del linfoma de Burkitt de la apoptosis inducida por el INF α . Ruf y cols. (2005) demostraron que los transcritos del virus de Epstein-Barr son incapaces de inhibir la fosforilación del PKR citosólico o nuclear. El INF fosforiliza igual a la subunidad alfa del

eIF-2alpha, en las células EBV-positivas que en las EBV-negativas; por consiguiente la inhibición que ejercen los transcritos del virus de Epstein-Barr, de la apoptosis inducida por el INF, y potencialmente otros efectos mediados por el PKR, no es verosímil que esté mediado por la inhibición directa de la PKR, como se había pensado. Los genes EBER1 y EBER2 del virus Epstein-Barr, actúan como VA2 de adenovirus.

El VIH-1, tiene la proteína TAT que inhibe al PKR pero la secuencia peptídica TAR la activa.

La proteína 3 de los reovirus unida al ARNds, inhibe a la PKR.

La proteína E2, del virus de la hepatitis C inhibe competitivamente la actividad PKR sobre el factor eIF-2 y sobre la proteína NS5A que unida a PKR interviene en la inhibición de su dimerización.

La proteína ICP3,4,5, de los herpesvirus recluta una fosfatasa que defosforila al eIF-2, el principal antagonista de PKR (Esteban y cols. 2003))

La proteína US11 de los herpesvirus, unida al ARNds, inhibe la acción de PKR.

La proteína LANA2 del herpesvirus humano 8, agente del Kaposi, inhibe la acción de la PKR (Esteban y cols. 2003).

La proteína de 25 KDa codificada por el gen E3L del virus vaccinia se une específicamente al ARN bicatenario, compitiendo con la PKR y con la 2'-5'-A oligoadenilato sintetasa/RNasa para su ligando, restringiendo su activación y por lo tanto inhibiendo la traducción (Chang y cols. 1992, Beattie cols. 1995, Rivas y cols. 1998, Sharp y cols. 1998).

La proteína codificada por el gen MC159L del virus Molluscum contagiosum inhibe la acción de la PKR, (Gil y cols. 2001).

La proteína codificada por el gen A179L del virus de la fiebre porcina africana inhibe la acción de la PKR, (Brun y cols.1990)

La proteína codificada por el gen ORF5 del virus que produce el síndrome respiratorio reproductivo del cerdo (SRRC) (Suárez y cols. 1996) inhibe la acción de la PKR.

Los poxvirus tienen genes cuyos productos pueden bloquear la acción del IFN a varios niveles (Moss y col. 2001,McFadden 2005).

El gen K3L del virus vaccinia codifica un polipéptido de 10,5 KDa que en su región carboxi-terminal presenta una gran homología con el factor de iniciación eIF-2 sobre el cual fosforiliza la PKR, disminuyendo la fosforilación del factor eIF-2 y por lo tanto del

bloqueo de la traducción, inhibiendo la acción de los IFNs (Taniuchi y cols 1990, Beatti y cols. 1995, Hengel y cols. 2005)

La proteína NS1 del virus de la gripe previene la activación de PKR. Quinlivan y cols. (2005) utilizando un plásmido en genética reversa, obtuvieron tres mutantes del virus de la gripe equina en las que los genes de su NS1 codificaban una proteína truncada en su extremo carboxi-terminal, que daba lugar a tres NS1 de diferente longitud. Al contrario de lo que ocurre con los virus de la gripe humana los virus de la gripe equina cuya proteína NS1 es más corta son las menos atenuadas, la atenuación, dependiendo en esos virus, del grado de expresión del NS1. Las mutantes por recombinación tienen alterada su capacidad de inhibir la producción de IFN *in vitro* y no se replican tan eficientemente como la cepa recombinante parenteral en embrión de pollo, en las células MDCK o en el ratón. Las mutantes atenuadas podrían tener utilidad como cepas vacunales atenuadas contra la gripe equina

Quinlivan y cols. habían demostrado que un virus recombinante humano que había perdido el gen del NS1 (delNS1) solo se replicaba en sistemas no productores de interferón, sugiriendo que el NS1 es el responsable de la actividad antagonista del INF.

El virus de la anemia del salmón (ISAV) es un ortomyxovirus del género Isavirus, que consta de ocho segmentos genómicos que codifican diez proteínas. La proteína más larga es codificada por el segmento 7.º el cual como el segmento 7 de la gripe A codifica dos proteínas, una de las cuales procede de un transcrito que pierde un intrón. McBeath y cols. (2005) demuestran que la proteína NS7i es antagonista de la cascada de señales inducida por el interferón. En cambio el segmento 7 de los virus gripales A, cuyo código estratégico es similar, codifica proteínas de la matriz es decir estructurales.

La p58-IPK (Barber y cols. 1994) inducida en la infección gripal y por el choque térmico, inhibe a la PKR. La proteína p67, se asocia a la PKR e inhibe la fosforilación por esta del eIF-2 (Gil y cols. 2000).

5.º Degradando a la PKR El virus de la polio degrada al PKR.

6.º Activando genes virales específicos que transcriben proteínas que inhiben la actividad de la 2'-5'A sintetasa como demostraron Esteban y cols. (1984) para el virus vaccinia

7.º Los alfavirus Sindbis y Semliki forest, tienen un ARNm horquillado de 26S, que le permite iniciar la síntesis de proteínas, soslayando la acción de la PKR, aún en presencia de niveles muy altos de fosforilación del factor de iniciación eIF-2 alfa. (Esteban y cols.)

8.º Activando genes virales específicos que transcriben proteínas análogas a los receptores o a sus segmentos aéreos, del IFN de tipo I (gen B18R), y a los del IFN de tipo II (gen B8R), que al ser excretados de las células compiten con los receptores suprimiendo la actividad del IFN como hace el virus vaccinia (Esteban y cols. 1984)

9.º El antígeno del core (si conserva los aminoácidos de las posiciones 12 y/o 13) y el NS5B (dotado de actividad ARNpolimerasa RNA-dependiente), del virus de la hepatitis C aumentan sinérgicamente la actividad del promotor del gen de la 2'-5'-oligoadenilatosintetasa aunque uno de ellos haya perdido por mutaciones su capacidad activadora lo que sugiere que el core y el NS5B completan entre sí sus déficits. La activación por el NS5B podría deberse a inducción de IFN- β , pero el core no tiene ese efecto, como encontraron Dansako y cols. (2005) en los hepatocitos humanos PH5CH8 no neoplásicas. Así como la asociación NS5B/core activa, el NS3-4A, una serin proteasa del VHC inhibe el sistema del IFN en las células PH5CH8 y por tanto la activación sinérgica de la asociación pueden distraer al sistema de defensa del huésped, conduciendo a una infección persistente.

10.º La osteopontina (OPN) es una citoquina clave para promover la secreción de IL-12 y por esta el desarrollo de inmunidad celular contra los virus y otros patógenos intracelulares aunque no es indispensable para la respuesta inmune contra el virus gripal ni contra el de la vaccinia.

Abel y cols. (2005), infectan ratones OPN con virus gripal y con el vaccinia, sin que se afectaran el aclaramiento vírico, la inflamación pulmonar, el reclutamiento de células T efectoras en el pulmón, ni el estado efector de estas, ya que es normal su producción de IFN-gamma y la actividad lítica de las CTL. Tampoco se afecta la activación y la diferenciación de las TCR vírgenes, de las T CD4⁺transgénicas, por las células dendríticas y contrariamente a informes previos, los ratones OPN^{-/-} responden normalmente a la *Listeria monocytogenes*.

Bibliografía: A disposición de los interesados.

INTERVENCIONES

Prof.^a Maroto Vela

Quiero dar las gracias al Prof. Domínguez Carmona por dos cosas, en primer lugar por esa deferencia que ha hecho de la Señora Académica que nos ha hecho sonreír a todos y realmente es muy agradable y la segunda porque ha sido valiente al escoger un tema muy clásico pero que realmente nos sigue planteando muchísimos problemas. La importancia que tienen los estudios genéticos para el interferón, no solamente para el aspecto de cómo actúa, sino para algo que en estos momentos es muy importante, que es la relación de todos los aspectos genéticos, víricos, etc... con la clínica y con el tratamiento. Nos ha explicado la importancia de los distintos genes en relación a los cuadros clínicos y en relación al tratamiento y a la utilidad de determinados procesos víricos en relación al interferón ocurre exactamente igual.

Todos estamos contentos y sabemos mucho de los antibióticos, pero en este momento lo que más nos interesa es saber cuál es la resistencia a los antiguos o a los clásicos, y con los virus exactamente igual, es decir, ahora ya no importa sólo qué antivíricos hay, sino cómo se produce la resistencia a esos antivíricos, y evidentemente uno de los antivíricos es el interferón. Todos los que han estudiado los cuadros de hepatitis saben que se han utilizado distintas variedades de interferón, recombinantes, etc..., sin ningún resultado. Prácticamente muchos estudios multicéntricos que hemos realizado nos hemos encontrado con que un 70% eran resistentes al interferón y los restantes se hacían resistentes al poco tiempo. Estamos empezando a tener problemas de resistencias y quiero llegar a la importancia de estos temas.

Ha hablado de la proteínquinasa, que sabemos cómo actúa en los virus de la hepatitis C y sabemos por qué se hace resistente y es capaz de unirse a la zona genética NS5 del genoma y hay que estudiarlo. Quiero insistir en el aspecto del estudio de la región ISDR del virus de la hepatitis C y estamos ampliando datos de las mutaciones que se producen en esa región y que precisamente van a darse más en aquellos individuos que tienen un genotipo 1B, que da la casualidad de ser los genotipos que se presentan más resis-

tentes, y que por lo tanto van a tener peores resultados. Dentro de poco estaremos en condiciones de decirles también cuáles son las mutaciones que se producen en determinadas zonas y que van a ser las responsables a la resistencia de los distintos interferones.

Creo que es insistir un poco más en la importancia de los aspectos genéticos de biología molecular en relación a la clínica y en relación al tratamiento.

Prof. Alonso Fernández

Después de la documentadísima conferencia del Prof. Domínguez Carmona le felicito efusivamente porque realmente ha sido muy completa y la discusión de la Prof.^a Maroto, todo ello en un plano bioquímico profundo, y detallado. Tratar el interferón desde una perspectiva psiquiátrica puede en principio producir un sentimiento de incertidumbre y perplejidad, pero realmente el interferón desde el principio de su aplicación a seres humanos se vio que poseía una fortísima acción depresógena; desde los años 70 cuando empezó a aplicarse para el tratamiento de la esclerosis en placa, los interferones naturales se vio que provocan depresión con bastante frecuencia. Luego lo he podido corroborar en varios enfermos que he tenido de hepatitis C tratados con interferón, donde he podido comprobar con mucha frecuencia la presencia de un cuadro depresivo, unas veces un cuadro depresivo desencadenado, otras un cuadro depresivo agravado, otras un cuadro depresivo determinado, y que muchas veces implicaba el diagnóstico diferencial desde el punto de vista etiológico entre cuánto de aquella depresión se podía deber a la hepatitis C y cuánto al propio uso clínico del interferón.

Que el interferón puede provocar depresión estaba contrastado, porque en cuadros muy diferentes a la hepatitis C donde no había el riesgo de depresión el interferón actuaba también en este sentido y además posee unos efectos que son profundamente depresógenos. Lo importante es que ante estos cuadros depresivos asociados a la hepatitis C tratada con interferón, si se les hace frente adecuadamente remite y puede continuar el tratamiento con interferón; si se les deja evolucionar, volverse progresivos conduce con mucha frecuencia a conductas suicidas y muchas veces los efectos psíquicos o somáticos llegan a un límite de irreversibilidad; de manera que yo creo que aquí hay una voz de alarma en el sentido de que en los tratamientos con

interferón hay que prestar una especial atención a la posibilidad de aparición de cuadro depresivo, y si aparece, hacerle adecuadamente frente sin renunciar al tratamiento por el interferón, sin que esto implique una suspensión de este tratamiento.

Desde el punto de vista de la determinación de la depresión por parte del interferón, se sabe que el interferón produce una serie de efectos hormonales y efectos sobre los neurotransmisores que justifican de sobra la acción depresógena del interferón sobre el sistema hipófisis-tiroideo, sobre los neurotransmisores serotonina, dopamina, etc... El interferón no atraviesa la barrera hematomeníngea, de manera que estos efectos no están provocados directamente por el interferón. ¿A qué mecanismo podría deberse esta alteración neuroquímica cerebral en un tobogán profundamente depresivo? La acción del interferón desde el punto de vista psiquiátrico no es monovalente, es muy polimorfa, puede originar episodios psicóticos agudos, tanto es así que fue la base para renovar las investigaciones de la relación de las psicosis esquizofrénicas con los mecanismos de inmunidad. En los tratamientos muy prolongados se puede producir demencia frontosubcortical por atrofia de los lóbulos prefrontales; son demencias moderadas, cuadros excepcionales, también puede ocasionar cuadros maniformes que unas veces pertenecen a la estirpe bipolar y otras veces son reacciones transitorias. Esto tiene un punto neuroquímico muy interesante porque si el interferón actúa inhibiendo la actividad dopaminérgica luego se produce con mucha frecuencia un efecto de rebote de una gran descarga de dopamina, que es la responsable de estos cuadros maniformes que a veces son la avanzadilla de un trastorno bipolar más o menos despertado por el uso del interferón. Las implicaciones psiquiátricas del interferón son muy polimorfas, muy interesantes, pero desde el punto de vista estadístico lo más importante es su asociación, su comorbilidad con el estado depresivo al cual hay que hacerle frente adecuadamente sin necesidad de modificar la dosis ni de suspender el tratamiento con el interferón.

Prof. Rey Calero

Hemos tenido la gran satisfacción de escuchar la Conferencia del Dr. Gómez de la Concha sobre tan interesante tema inmunológico, avalada con trabajos originales, de gran precisión y originalidad. A

continuación el Prof. Domínguez ha abordado el tema de los interferones, que es de agradecer por su precisa actualidad.

Como ha expresado muy bien hay una serie de hitos fundamentales. Empezando por el año 1957, con los experimentos del National Institut del Medical Research de Isaac y Lindeman, cuando encuentran esa glicoproteína termoestable, que interfiere la infección del virus de la gripe.

El segundo hito la consecución de la clonación por Paul Berg, Premio Nobel de Química de 1980, y a continuación Weisman (Zurich) que lo consigue producir en el *E. coli*. Tanto es así que unos 20 años después, en 1999 se consiguieron producir unos 3 kg, con un beneficio económico de 4,000 M de \$.

Los IFN pertenecen al grupo I α producidos por un gran grupo de células, de tipo poligénico, implicados más de 20 genes, entre los que se encuentran el ω y el τ (éste, inhibidor de la *trascriptasa inversa*), ubicados en el brazo corto del cromosoma 6. El INF I β producido en los fibroblastos, por un solo gen en el cromosoma 6. Ambos son una glicoproteína simple implicados en la inmunidad natural. El IFN II γ producidos en los linfocitos Th y NK en el cromosoma 12, que es una proteína más compleja de dímeros, implicados en la inmunidad adquirida.

Los IFN activan las vías de traducción de señales. Tienen 2 caras como el dios Jano, provocando la fosforilización de la *tirosinkinasa*, sobre todo la PKR, macromolécula, como nos ha detalladamente explicado.

Los receptores de dominio celular TYK 2 y JAK 1, son análogos para el tipo I α y β por lo que se pueden potenciar y distinto para el II γ . Los Jak 1 fosforilizan en colaboración con 3 proteínas de peso molecular 113,91,84 denominadas Stat (Signal Trasducers Activate of Trascription). El IFN activa 2 kinasas JAK 1,2 con la fosforilización de Stat 91, produciendo la internalización en la célula y liberar la enzima ff, que induce la síntesis de mas de 30 proteínas, algunas de las cuales impiden la replicación de los virus RNA y DNA, a nivel del ribosoma.

Los IFN ejercen 3 acciones fundamentales:

1. Acción antiviral y antiparasitaria, a través de la oligoadenilatosintasa, Endonucleasa y Ffdiesterasas. También tiene una acción antiparasitaria. En este sentido es de destacar los trabajos de Wietzebin (del Instituto Curie de Paris) con Leishmanias fagocitadas en los macrófagos, en los que los NK estimulados por el IFN

introducen NO en el denominado «beso de la muerte», que es letal para el parásito fagocitado.

2. Producen un efecto modulador de la inmunidad, sobre todo los linfocitos Tc y NK, suprimiendo o intensificando la respuesta.

3. Tienen un efecto antiproliferativo y antitumoral, de aquí su eficacia en combatir ciertos tumores, como el Kaposi por el HHV8, melanoma, tumores de colon, vejiga, etc.

También es importante la capacidad de ciertos virus para escapar de la acción del IFN. Los Poxvirus y Vaccinia interfieren el PKR. El VIH regula la acción por el TAR/TAT, como el HHV8 en el Kaposi inhibe la PKR. El virus de la gripe con el gen NS-1 previenen la actividad del PKR, el virus de la polio la degrada. El VHC el gen E2 es sustrato competitivo de la PKR, y el NS 5A es inhibidor de la dimerización.

Son importantes los efectos de los INF sobre la reproducción. Los trabajos de Imakawa, que estudia cómo se impide la destrucción de la placenta por la trofoblastina de la oveja, y concluye que es similar al IFN α .

El Prof. Domínguez Carmona ha abordado este tema tan amplio y complejo, por lo que le felicitamos dado su gran interés y actualidad. Muchas gracias.

Prof. Díaz-Rubio García

Me sumo a las felicitaciones por la magnífica exposición del Prof. Domínguez Carmona. Quiero hacer una consideración desde el punto de vista clínico que desarrollamos en el hospital. Ha cambiado de una forma radical el tratamiento de la hepatitis en los últimos años, es decir, desde el principio en que utilizábamos interferón linfoblastoide al interferón pegilado que utilizamos actualmente, los efectos secundarios han cambiado de una forma muy importante y, sobre todo, conjuntamente administrado con ribavirina, la respuesta terapéutica ha cambiado en determinados genotipos, el 2 y el 3, aún cuando el 1 es muy resistente. También depende mucho del número de copias, no es lo mismo tener 12.000 copias que 5 millones y actualmente podemos hacer tratamientos más reducidos en el tiempo, y concretamente con el genotipo 3 estamos teniendo resultados positivos hasta un 60-70% entre 4 y 6 meses. Generalmente en estos pacientes consultamos frecuentemente con los psiquiatras

antes de iniciar un tratamiento, tratamos de detectar por el protocolo que tenemos establecido si hay rasgos depresivos en la personalidad del paciente; si hay rasgos depresivos y vemos que puede desembocar en una depresión, primero hablamos con el psiquiatra, exponemos el caso y acometemos el tratamiento. Así y todo, encontramos depresiones aproximadamente en un 30% de los pacientes tratados. La mayoría son depresiones bien llevadas y no ofrecen problemas, pero hay otras que obligan a suspender el tratamiento. Esto es sin duda uno de los mayores problemas que tenemos actualmente con el tratamiento con interferón, con independencia de otros efectos secundarios que nos obligan a suspender el tratamiento, como son la leucopenia, en ocasiones muy grave que aparece en estos pacientes, y la gripe.

El problema de la depresión es grave y no está resuelto, se puede prever en los pacientes con rasgos depresivos y estamos en condiciones de tratar a estos pacientes teniendo presente si se puede desarrollar una depresión. Creo que es una observación clínica interesante y que nosotros podemos corroborar por nuestra experiencia en el Hospital Clínico.

Mi felicitación al Prof. Domínguez Carmona por toda esa textura básica que nos ha puesto desde el desarrollo del interferón hasta lo que sabemos en su intimidad actualmente.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He de felicitar al Prof. Gómez de la Concha y al Prof. Domínguez Carmona y a todos los que han intervenido en una y otra ponencia por la efectividad en sus intervenciones, de gran interés. Estos temas desarrollados hoy son de gran interés para mí, la enfermedad inflamatoria intestinal y los interferones.

Se levanta la sesión.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE MARZO DE 2006

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

**OBESIDAD EN LA INFANCIA.
PREOCUPACIONES ACTUALES**

**OBESITY IN CHILDREN.
CURRENT CONCERNS**

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

**EL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA PIEL (SALT)
SU FUNCIÓN NORMAL Y PATOLOGÍA**

**SKIN ASSOCIATED LYMPHOID TISSUES (SALT).
ITS NORMAL AND PATHOLOGICAL FUNCTION**

Por el Excmo. Sr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR

Académico de Número

OBESIDAD EN LA INFANCIA. PREOCUPACIONES ACTUALES

OBESITY IN CHILDREN. CURRENT CONCERNS

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE CASADO DE FRÍAS

Académico de Número

Resumen

El interés por la obesidad infantil se ha acrecentado en los últimos años en todos los países desarrollados. Suscita gran inquietud el que su prevalencia haya aumentado a lo largo de los últimos 20 años entre 2 y 3 veces. En la población infantil española se estima su prevalencia en alrededor de un 13%. Preocupan, igualmente, toda una amplia serie de patologías que, concomitantemente con la obesidad, se van instalando en la infancia. Tales son la diabetes tipo 2, diversos problemas respiratorios, el síndrome metabólico, la esteatosis hepática, o el pseudotumor cerebri, entre otros. Aceptando con seguridad que, en su origen, las circunstancias que producen el desarrollo de la obesidad infantil son de naturaleza exógena, las posibilidades de una acción preventiva han de ir dirigidas a modificar aquellas, en el sentido de mejorar las formas y modos de la alimentación infantil, así como sus comportamientos sociales y lúdicos.

Summary

In the last years there has been a growing interest in childhood obesity in all developed countries. There is a great concern that its prevalence has raised 2-3 fold during the last 20 years. In the Spanish childhood population the obesity prevalence is estimated around 13%. Of note also, a number of other pathologies develop concomitantly with obesity during childhood. These include type 2 diabetes, a range of respiratory problems, a metabolic syndrome, liver steatosis and pseudotumor cerebri among others. Taking for granted that childhood obesity in its roots is an exogenous disorder, preventive interven-

tions should focus on modifying those ethiologies, improving the ways and nature of childhood nutrition and its social and ludic behaviours.

I. Conceptualmente obesidad es el término que define el aumento de la grasa corporal. Su estimación ha sido, y es, objeto de discusiones. En tiempos pasados se consideraban obesas aquellas personas que, para su edad y sexo, superaban en un 20% el peso que les correspondía. Tal apreciación es claro que resultaba insuficiente, dado que se ignoraba la talla del individuo en cuestión, así como el desarrollo de su esqueleto y masa muscular. Las cosas se han matizado mucho mejor cuando coincidentemente con el peso se ha considerado la talla, y además el sexo y la edad. La relación del peso en kg y la talla en m² es lo que se ha definido como índice de Quetelet o índice de masa corporal (IMC), y es criterio universalmente aceptado para establecer una situación de obesidad. Considerando el sexo y la talla se han confeccionado unas gráficas percentiladas con las que unificar criterios. Se acepta que aquellos individuos cuyo percentil supera el 85 para su edad y sexo son sujetos con sobrepeso, y que aquellos que superan el 95 son obesos.

Otros métodos de valoración, con la pretensión de ser más precisos, han sido también utilizados. Por ser más engorrosos principalmente, y algunos más costosos de aparataje, es por lo que no han tenido difusión para su aplicación en el trabajo clínico diario. Tales ha sido la pletismografía con desplazamiento de aire, la absorciometría dual con rayos X, la estimación del pliegue subcutáneo, etc. La falta de acuerdo en la metodología es la que pudo llevar en alguna ocasión a manifestar que el mejor método para identificar una obesidad sería el de la simple observación del sujeto problema: el que parece obeso, lo es.

Considerando que el IMC es un método de fácil aplicación y suficientemente fiable, es por lo que su determinación debe realizarse en todo niño desde momentos precoces de la vida. Es interesante, y característica, su evolución. En ambos sexos, y durante los cinco primeros años, se asite a una disminución de IMC, produciéndose a partir de los 5 años y medio o 6 años a una remontada que ya va a ser progresiva y definitiva. El hecho tiene su importancia, como se verá más adelante.

II. El interés por la obesidad infantil se ha acentuado enormemente en el curso de los últimos tiempos. Por dos razones fundamenta-

les: por su prevalencia creciente, y por el reconocimiento de la existencia de problemas concomitantes con la obesidad de los niños.

Ha sido observación generalizada la de que la frecuencia de la obesidad en los niños de los países desarrollados ha aumentado extraordinariamente en el transcurso, más o menos, de los últimos 20 años. Abundan las publicaciones sobre prevalencia y todas son coincidentes (USA, Dinamarca, Suecia, Canadá, España, Portugal, etc.): el número de obesos se ha multiplicado por 2 o incluso por 3 (1, 2, 3, 4, 5). La proporción de obesos en la población infantil española ha sido estimada en años recientes, en alrededor del 13% (6, 7, 8). Está claro que en esta variación de la prevalencia no podrán invocarse factores genéticos, que sí que son importantísimos en la etiología de la obesidad en general, pero no en este caso. Los cambios en la genética de poblaciones es imposible que se produzcan en período de tiempo tan corto. Es necesario invocar, sin ningún género de dudas, a factores exógenos como responsables de los cambios producidos. Desde luego, la obesidad cuya prevalencia ha aumentado tiene todas las características de las llamadas obesidades exógenas, entre las que destaca la talla alta, rasgo éste que las diferencia entre otras cosas de las de causa endocrina, genética, metabólica, etc. como pueden ser los síndromes de Cushing, o de Prader-Willi o las glucogenosis, por poner algunos ejemplos.

III. Hasta tiempo muy recientes, y por lo que a la obesidad infantil se refiere, las preocupaciones que existían respecto de la misma, apenas se referían a otra cosa que a sus connotaciones sociales, estéticas o psicológicas. Y no es que no fueran importantes; como lo siguen siendo en la actualidad, pero es que las preocupaciones y su problemática se han ampliado grandemente.

En referencia a los niños pequeñitos, principalmente preescolares, la sociedad en general y los padres en concreto, no se sienten especialmente inquietos por el tema. Casi al contrario; estos últimos piensan que por «bien nutridos», estarán más fuertes, y aquella y estos opinan que el niño con sobrepeso es un niño «hermoso». Se confunde el sobrepeso con la belleza.

Al aumentar la edad, las cosas y los conceptos cambian. En los tiempos que corremos, la belleza corporal se identifica con la delgadez. Las niñas, especialmente las adolescentes, se ven poco atractivas y disgustadas con su propia imagen. Ello las conduce con frecuencia a la adopción de medidas restrictivas y a dietas diversas en

un afán de reducir su peso. Las familias y las propias niñas se preocupan por su adelgazamiento, y no rara vez estas inquietudes se hallan en el origen de graves trastornos nutricionales, aparentemente opuestos, como la anorexia o la bulimia (9).

Por lo que se refiere a los varones, también durante la adolescencia, existen problemas de la índole que consideramos. El niño obeso se ve a sí mismo con desagrado. Su morfología es vista en casos acentuados por el propio sujeto como poco atractiva. Su desarrollo genital, tan apreciado por los niños a esta edad, es poco menos que ridículo en su apariencia. Pero es sólo en apariencia, pues es completamente normal. Lo que sucede es que los genitales externos permanecen auténticamente enterrados en las grandes masas adiposas de la región. Esto hace que, incluso, haya médicos que califiquen a estos niños de síndrome adiposo genital de Frölich. No hay tal cosa pues, insistimos, los genitales son normales, a diferencia de lo que sucede en el síndrome adiposo genital que, característicamente, asocia infantilismo, obesidad y diabetes insípida. No es este el caso. Sí es interesante otro aspecto que conturba a veces, y mucho, al niño obeso. Es el, en ocasiones enorme, depósito de grasa que se establece en torno a las regiones mamarias y que produce el efecto de unas genuinas mamas. En algunos casos existe, además, una verdadera ginecomastia. El hecho se comprende bien si se considera que la aromatasa es una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos, y que es generada en el tejido adiposo. Siendo generosa su producción en el niño obeso, no es extraño que en ciertos casos el hiperestrogenismo resultante pueda producir la referida ginecomastia. No será necesario insistir sobre los sentimientos que se desarrollan en el niño cuando estos cuadros tienen lugar. Su autoestima puede ser muy baja. Añádase a esto que el niño obeso es a menudo aceptado con limitaciones por su entorno. No suele ser amigo o compañero especialmente estimado. Con frecuencia sus compañeros de colegio ni siquiera le llaman por su nombre, sino que lo designan como «el gordo». En este periodo de la vida, dos actividades son de la mayor importancia para el niño: los deportes y los primeros escauceos amorosos. Y para ambas cosas, él mismo y los demás niños le ven mal dotado. En los deportes de equipo es poco participativo, y cuando lo procura, sus compañeros le relegan a los puestos menos brillantes, como pueda ser el de portero de un equipo de fútbol. Por añadidura a la frustración que esto le produce, su actividad física queda limitada respecto a la de

otros niños, retrayéndose en sus relaciones y encontrando satisfacción en actividades más sedentarias e igualmente en la comida. El círculo de la obesidad se cierra sobre él. Por lo que respecta a los primeros escauceos amorosos a que antes nos referíamos, bien se comprende el pobre bagaje que su físico aporta; y el niño, mejor que nadie, lo entiende así también. El impacto que sobre su psiquismo tienen todos estos antecedentes no es desdeñable.

Desde un punto de vista meramente clínico, hasta épocas muy recientes, las preocupaciones iban dirigidas hacia la posibilidad de que la obesidad infantil fuera seguida de una obesidad en la vida adulta, y ésta ya, sí que tendría repercusiones patológicas importantes: enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes, etc. Es por ello por lo que se ha dedicado atención particular a los criterios que permitieran identificar quiénes de entre los niños obesos seguirían siendo obesos cuando adultos. El sentido de esta investigación sería la aplicación temprana de medidas correctoras muy activas frente a la obesidad. Entre los múltiples parámetros valorados en la obesidad infantil con afanes pronósticos respecto a la obesidad posterior, se han mostrado como más interesantes los siguientes:

1. La genética. Los hijos de padres obesos, especialmente cuando ambos lo son, tienen altas probabilidades de llevar adelante la obesidad.

2. La evolución del IMC. Aquellos niños en los que la remontada del IMC tiene lugar antes de los 5 años y medio son candidatos a ser adultos obesos.

3. La edad. Cuando un adolescente es obeso, la posibilidad de que lo siga siendo es grande.

4. Aquellos obesos que tuvieron un peso bajo al nacer pese a haber sido normal la duración de su gestación, tienen un mayor riesgo. Se ha emitido la hipótesis de que una precaria recepción de nutrientes durante el embarazo induciría la puesta en marcha muy precoz, y que se sostendría a lo largo de la vida, de mecanismos metabólicos defensivos frente a la hipoalimentación, como podría ser un bajo metabolismo.

IV. Mas, como antes decíamos, la problemática actual se ha hecho más extensa. Ahora inquieta toda una patología concomitante importantísima que se ha venido reconociendo en el niño obeso. Y además todo el tema de la prevención y el tratamiento, que está lleno de dificultades y variables.

En cuanto a las concomitancias patológicas, varios hechos deben ser destacados:

1. Del mayor relieve es la relación de la obesidad infantil con la diabetes de tipo 2. Hasta hace, aproximadamente, unos 10 ó 15 años, más del 95% de las diabetes infantiles que se veían en la clínica pediátrica eran las llamadas diabetes de tipo I, diabetes ácido-cetósicas, diabetes insulín-dependientes, o diabetes infanto-juveniles, términos con los que se pretendía definir los caracteres más relevantes de estas diabetes de origen autoinmune. Pero hoy resulta que más del 20% de las diabetes infantiles, según la Academia Americana de Pediatría, son de tipo 2. Incluso hay publicaciones en las que se refiere que su frecuencia se ha elevado hasta el 45% (10). A lo mejor, incluso, su prevalencia podría ser superior, pues dado su carácter poco sintomático, debe de haber bastantes casos que pasen indagnosticados (11). Pero lo interesante del problema es que este aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 se ha producido precisamente en aquellos países donde también la obesidad aumentó su prevalencia. Y es por ésta estrecha relación que existe entre ambas, por lo que ambos procesos han sido definidos como epidemias gemelas. De hecho, además, el 80% de los niños con diabetes tipo 2 son obesos. Tan frecuente es esta asociación, que se impone como una exigencia el descartar una diabetes tipo 2 en todo niño obeso, máxime teniendo en cuenta, como arriba decimos, que muchos casos son asintomáticos. El mecanismo a través del que se produce esta asociación es el que constituye la base de toda diabetes tipo 2: la resistencia a la insulina con la consiguiente intolerancia a la glucosa. Estos hechos están presentes en muchos niños obesos y son tanto más acentuados cuanto mayor es el grado de obesidad, mayor la edad del niño y más avanzado su grado de madurez (12).

2. Otro rasgo patológico del mayor interés en los niños obesos, y que constituye otro de los desafíos que hoy en día inquietan, son los problemas respiratorios. El niño obeso, y tanto más cuanto más lo sea, es un individuo con una ventilación pulmonar limitada; ello conlleva una defectuosa circulación pulmonar. Las consecuencias son fáciles de comprender. En un grado importante de obesidad, la oxigenación se ve comprometida e igualmente la eliminación de CO_2 . Hipoxia e hipercapnia son origen de un estado de sopor que describió magistralmente Dickens al referirse al cochero Joe en los «Papeles del club de Pickwick», y es por ello, por lo que los cua-

dros de gran obesidad con compromiso respiratorio han sido definidos como síndromes pickwickianos; en estos, el paciente está adormecido casi permanentemente y no despierta casi nada más que para comer. Los casos más severos, felizmente raros, pueden comprometer seriamente la vida a través de una insuficiencia del corazón derecho. En sus variantes menos acentuadas son causa de ronquidos mientras el niño duerme, así como de crisis de apnea nocturna que se reconocen a menudo como formas de «pavor nocturno», en las que el niño se despierta sobresaltado con una sensación de falta de aire. En su conjunto, aparte de lo referido, y por los mismos motivos sufren frecuentes trastornos escolares: tienen mala atención, se hallan somnolientos en las horas de colegio y no rara vez se retrasan en su educación y aprendizaje.

Otro punto interesante, y que no haremos sino esbozar, es la relación entre obesidad y asma. Es obvio que los niños asmáticos, y por la hiperreactividad bronquial que tienen al realizar un ejercicio físico son niños poco inclinados a la práctica de actividades deportivas o cuando menos de gran actividad física. Y es claro que el sedentarismo es uno de los factores causales de la obesidad. De otra parte, es también significativo el que los niños obesos tienen una manifiesta hiperreactividad bronquial, lo que, como sería de esperar, agrava los cuadros asmáticos cuando obesidad y asma coinciden; no todos los clínicos, no obstante, constatan estas relaciones negativas (13).

3. Un tercer aspecto sobre el que se dirige también la atención hoy en día es el de su relación con la patología cardiovascular. De hecho, el llamado síndrome metabólico: hipertensión, obesidad, hiperinsulinismo y dislipemia se encuentra mejor o peor definido en muchos niños obesos. Y bien sabida es la condición de factores de riesgo de patología coronaria y arteriosclerosis que tienen aquellos.

Numerosos estudios y publicaciones sobre este tema reflejan la preocupación actual. Destacan, entre ellos, algunos de tipo epidemiológico: entre más de 100.000 mujeres estudiadas se ha observado que existe una correlación positiva entre la frecuencia de enfermedad coronaria en su vida adulta y el IMC que tenían a los 18 años; y esto, con independencia de la evolución que el IMC hubiera podido sufrir posteriormente (14).

Otras observaciones han sido de tipo anatómico. En autopsias llevadas a cabo entre individuos de entre 15 y 19 años de edad, se constató que en el 2% de los casos se hallaban lesiones arterioscle-

róticas importantes y que estaban claramente relacionadas con la obesidad y con los restantes componentes del síndrome metabólico (15).

También funcionalmente se han llevado a cabo investigaciones interesantes, en las que se ha probado que la distensibilidad de la arteria braquial en adolescentes obesos se halla claramente disminuida, refrendando la idea de que arteriosclerosis es un proceso que se va desarrollando desde la infancia (16).

Finalmente indicaremos que las investigaciones sobre los componentes bioquímicos del síndrome metabólico, o síndrome X, han sido muy numerosas, y todas ellas coincidentes en los resultados. La hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, el aumento plasmático de los triglicéridos y de las LDL y el descenso de las HDL han sido constantemente observados (12, 17). La incidencia de estos factores de riesgo ha sido analizada de diversas maneras. Así, en el estudio Bogalusa se indica que el 58% de los niños con sobrepeso (IMC superior a p85) tenían un factor cardiogénico de riesgo (18). Otros autores (19), por su parte, observan que solamente un 14,4% de los niños obesos no tenían ni un solo factor de riesgo frente al 79,1% de los niños controles no obesos. De otro lado, constatan igualmente que un 8,9% de los obesos tienen cuatro factores de riesgo, mientras que esto no sucede en ninguno de los niños no obesos. Debe añadirse que, en la mayoría de los casos, existe una correlación entre los integrantes del síndrome metabólico y el grado de obesidad; a mayor obesidad, mayor es el grado de perturbación existente (20).

La detección de los factores de riesgo es interesante que se verifique en todo niño obeso, pues es razonable que, de constatarse, se apliquen medidas radicales con vistas a un control que previniera en la vida adulta la enfermedad coronaria, lo que, dicho sea de paso, no es fácil de conseguir. A efectos de diagnóstico, y como rasgos paralelos a los factores de riesgo, se han estudiado recientemente tres parámetros: la medida del perímetro abdominal a nivel del ombligo y los niveles plasmáticos de grelina y de adiponectina. Por lo que se refiere a la primera, cuando se establece su relación a la talla en cm, y ésta supera la cifra de 0,50, la correlación entre la obesidad y la dislipemia y los niveles de insulina es más precisa que cuando se utiliza como criterio el IMC (21, 22). En cuanto a la grelina y a la adiponectina, su disminución plasmática coincide sistemáticamente con la presencia de factores de riesgo (23, 24).

4. Las alteraciones hepáticas constituyen otro de los cuadros mórbidos concomitantes con la obesidad infantil. Del mismo modo que la diabetes tipo 2 ha emergido coincidente con el aumento de la prevalencia de la obesidad, así ha sucedido con la esteatosis hepática. Tan frecuente se ha hecho esta última que hoy en día es considerada como la alteración hepática más común en la infancia (25). Y seguramente que, con el tiempo, será reconocido un mayor número de casos pues aparte de algún que otro leve dolor abdominal no suele producir otra sintomatología que obligue a consultar al enfermo, de forma que existirán bastantes casos que quedarán indagnosticados. El problema es que su diagnóstico no es fácil. Los estudios bioquímicos suelen evidenciar una elevación de la alanina aminotransferasa (26) y una hipertriglicerinemias (27), pero estos no son criterios absolutamente definitorios. Algo más útiles son las pruebas de imagen, y lo que no parece justificado es que tratándose de un proceso de evolución verosímilmente benigna y de clínica poco aparatosa, se practique una biopsia hepática, única fórmula por el momento, de establecer un diagnóstico preciso y definitivo.

Desde un punto de vista patogénico, el mecanismo fundamental de su producción es el mismo de la diabetes tipo 2: el hiperinsulinismo, que produciría el depósito de grasa en el hígado, a lo que se asociaría un estrés oxidativo y una disfunción mitocondrial, estos últimos responsables de la lesión hepatocelular (28, 29).

Pero el interés que ha suscitado esta patología ha sido el de que sea posible tratarla con éxito mediante una reducción del peso del niño, y la observación de que, aunque raramente, es posible que algunos casos, dejados a su evolución espontánea, puedan finalizar en una cirrosis hepática.

5. El pseudotumor cerebri es otra de las concomitancias de la obesidad infantil advertida últimamente. Su cuadro clínico es el de una hipertensión endocraneal sin signos focales y con unos ventrículos cerebrales y LCR normales. Hasta hace poco tiempo, la obesidad era citada como una más entre las 42 causas conocidas de pseudotumor cerebri (30). Actualmente, lo que se ha observado es que paralelamente al aumento de la prevalencia de la obesidad se ha producido un incremento o también de la del pseudotumor cerebri. Hoy se considera que la obesidad se halla presente entre un 30% y un 80% de los casos de pseudotumor cerebri. El difícil retorno venoso en los obesos sería su principal mecanismo de producción (31, 32, 33).

6. Otras concomitancias patológicas de la obesidad constituyen también hoy en día objeto de interés, pero su importancia es menor o incluso su relación entre sí no se halla definitivamente contrastada. Entre los primeros podría citarse la enfermedad de Blount (tibias varas), el genu valgo o el pie plano; entre las segundas se hallarían los casos de hiperandrogenismo de origen ovárico.

V. Creemos, finalmente que debe hacerse alguna mención, siquiera sea somera, de las preocupaciones etiológicas, preventivas y terapéuticas de la obesidad infantil.

Respecto a su origen, debe manifestarse que la excesiva ingesta calórica y un ejercicio físico limitado son los dos factores esenciales. En dos palabras, se ingiere más de lo que se consume. Partiendo de este postulado, es comprensible que las dos acciones que han de ser acometidas tanto desde el punto de vista preventivo como terapéutico han de consistir en reducir la ingesta calórica disminuyendo la cantidad de lo que se come y mejorando la calidad de los alimentos desde un punto de vista nutricional, y en aumentar el gasto energético. Pero la implantación de estas medidas, de una manera general para la sociedad, y de forma particular para un niño concreto, es empresa muy complicada. Y lo es, porque las costumbres y los hábitos de las gentes hoy en día, van en dirección muy opuesta a aquellas directrices. En síntesis, hay que ir un poco a contracorriente.

En lo que concierne a la actividad física, es obvio que la sociedad actual ha reducido las posibilidades de practicarla de muy varias maneras: hay ascensores o escaleras rodantes por todas partes; la peligrosidad de las calles y las distancias entre los domicilios y los colegios hace que un número grande de niños vayan a estos en coche o en autobús; las enormes ciudades en las que viven infinidad de niños no han desarrollado, con frecuencia, proyectos urbanísticos acordes con las necesidades y áreas de esparcimiento y juegos infantiles; los entretenimientos de los pequeños se han orientado al sedentarismo, hallándose la TV, los ordenadores y los videojuegos a la cabeza de los motivos por los que los niños renuncian a la actividad física. Aunque quizás sea una exageración, al menos para España, hay quien ha afirmado que en USA los niños ven una media diaria de 5 horas de TV. Que este sedentarismo sea el origen de la obesidad infantil por sí solo no parece aceptable, pero sí que ha de considerarse como un factor contributorio interesante (34). En

este orden de ideas, se ha señalado, por ejemplo, que los niños que ven más de 2 horas diarias de TV desarrollan más a menudo obesidad que los que permanecen menos tiempo ante el televisor (35).

Factor mucho más importante que el anterior en la producción de la obesidad es la ingesta de nutrientes. Los niños de nuestras sociedades opulentas no solo están todos ellos posibilitados a comer, en términos generales, tanto como deseen, sino que la elección de los alimentos se ha modificado desafortunadamente hacia productos más calóricos y menos deseables desde el punto de vista nutricional. Así ha sucedido que entre la población en general ha disminuido considerablemente el consumo de cereales, de frutas y de verduras frescas, mientras que va aumentando el de productos ricos en proteínas animales y sobre todo grasas, según informes de la Dirección General de Salud Pública (14-11-2003). A esta situación se ha llegado a través de varias circunstancias: propaganda dirigida a los niños, principalmente a través de TV, sobre alimentos muy ricos en azúcar y grasas, éstas últimas a veces muy poco recomendables cualitativamente hablando (piénsese en la infinidad de productos de bollería industrial que se les da a los niños); horarios escolares y trabajo de los padres fuera del hogar han sido hechos determinantes para que los niños tengan que comer fuera del domicilio familiar (se ha señalado que en los comedores escolares el 35% de las calorías de la dieta que ofrecen están proporcionadas por grasas, y la situación es mucho peor cuando, como ocurre a menudo, los mayorcitos y adolescentes comen en establecimientos de comida rápida, en los que el aporte calórico de las grasas en sus menús puede llegar a ser hasta el 55%; debe tenerse presente que lo recomendable es que el aporte calórico de las grasas no supere el 30% del total de calorías); evolución del precio de los alimentos (concretamente las verduras y las frutas se han encarecido especialmente); costumbre implantada de beber refrescos y bebidas azucaradas con las comidas y fuera de ellas. Este último punto merece mención especial. El Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría indica que los niños escolares y mayorcitos en España pueden tomar de media desde un cuarto hasta más de medio litro diario de aquellas bebidas. La importancia que como suplemento calórico supone esta costumbre es, como se comprende, muy grande (36, 37).

Para terminar, creemos que sería interesante hacer algunas consideraciones sobre el acto de la comida en sí mismo. Pocas veces

se hace referencia al mismo. Y es muy importante, especialmente para los niños obesos. No es cuestión cuando la comida se hace fuera del hogar familiar, aunque los hábitos adquiridos en la casa puedan luego extrapolarse a las comidas externas. Desde luego, es fundamental que, al menos haga diariamente una comida con la familia, y esta comida en casa sea una reunión, una comida auténticamente familiar (5). El acto de la comida, y esto es importante tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad infantil, debe ser principalmente un acto social, en el que los comensales, incluidos los niños, participen en la conversación. Por lo regular, los niños que están desarrollando o han desarrollado una obesidad son taquífagos, comen deprisa y, por ende, comen más cantidad. La conversación hace la comida más sosegada y se come menos. Debe además aconsejarse especialmente a los niños ya obesos que entre bocado y bocado dejen los cubiertos sobre el plato; también esto contribuye a una menor ingesta, al hacerse más prolongada la comida. Lamentablemente, ni mucho menos se cumplen estas recomendaciones. Con frecuencia los niños comen solos ante el televisor, y otras veces también solos, o con la presencia de los padres que les instan a una comida rápida y de la que, antes de haberse constituido una obesidad, se sentirán incluso gratificados si el niño «come bien».

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Kay AP, Fingerhut LA, Duran CR.- Adolescent health chart book, US, 2000. Hyattsville, Maryland, National Centre for Health Statistics, 2000.
2. Padez C, Ferrandes T, Mourao I et al.- Prevalence of overweight and obesity in 7-9 year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002. *Am UJ Hum Biol* 2004; 1: 670-8.
3. Flegal KM.- Epidemiologic aspects of overweight and obesity in United States. *Physiol Behav* 2005, oct 18.
4. Salmon J, Timperio A, Cleland V et al.- Trends in children's physical activity and weight status in high and low socio-economic status areas of Melbourne, Victoria 1985-2001. *Aust N Z Public Health* 2005; 29: 337-42.
5. Vengeler PJ, Fitzgerald AL.- Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ* 2005; 173: 607-13.
6. Serra Majem L, Rivas Venisa L, Aranceta J et al. Obesidad en la infancia y adolescencia en España. *Med Clin* 2003; 121: 725-32.
7. Martinez JA, Moreno B, Martinez Gonzalez A. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev* 2004; 5: 171-2.

8. Alpañil Ballesteros M, Sánchez Marín M, de la Torre V et al.- Prevalencia de la obesidad en niños de 14 años en cuatro centros de atención primaria. *An Pediatría* 2005; 63: 39-44.
9. Fairbum CG, Cooper Z.- New perspectives on dietary and behavioral treatment for obesity. *Int J Obes* 1966; 20: 9-13.
10. Styne DM.- Childhood and adolescent obesity. *Ped Clin N Am* 2001; 48: 823-54.
11. Reinehr J, Andler W, Kapellen T et al.- Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European Caucasian adolescents. *Ex Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 41: 426-9.
12. Yeste D, Betancourth S, Gussinye N et al.- Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Men Clin* 2005; 38: 200-7.
13. Vignolo M, Silvestri M, Parodi A et al.- Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma* 2005; 42: 185-9.
14. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al.- Weight, weight change and coronary heart disease in women: risk within the normal weight range. *JAMA* 1995; 273: 461-5.
15. Mc Gill HJ, Mc Mahan CA, Zieske AW et al.- Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374-9.
16. Whincup PM, Gily JA, Donald AE et al.- Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112: 1789-97.
17. Garcés C., Gutierrez Guisado J, Benavente M et al.- Obesity in Spanish schoolchildren, relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res* 2005; 13: 959-63.
18. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR et al.- Secular increased in relative weight and adiposity among children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997; 99: 420-6.
19. Csabi G, Torik K, Jeges S.- Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Europ J Pediatr* 2000; 159: 91-4.
20. Weiss R, Caprios S.- The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405-19.
21. Janseen I, Katzmarzyk PT, Srinivasav SR et al.- Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors. *Pediatrics* 2005; 115: 1627-30.
22. Hirschler V, Aranda C, Calcagno M et al.- Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 740-4.
23. Park HK, Lee KU, Kim YS et al.- Relationship between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005; 54: 925-9.
24. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K et al.- Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypert Res* 2005; 28: 51-7.
25. Wiechowska A, Feldstein AE.- Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. A review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 636-41.
26. Louthar M, Thersot JA, Zimmerman E et al.- Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 426-9.

27. Roberts EA.- Nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 426-9.
28. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.- Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
29. Yousef W, Mc Cullough A.- Diabetes mellitus, obesity and streatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 17-30.
30. Fejerman N, Fernández Álvarez E.- *Neurología Pediátrica*. El Ateneo. Buenos Aires, 1988.
31. Babikian P, Corbett J, Bell W.- Idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. *J Clin Neurol* 1994; 9: 144-9.
32. Balces LJ, Lin GT, Forman S et al.- Idiopathic intracranial hypertension: relation on age and obesity in children. *Neurology* 1999; 52: 870-2.
33. Kesler A, Fattal-Valevski A.- Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Clin Neurol* 2002; 17: 745-8.
34. Andersen RE, Crespo CJ, Barlett SJ et al.- Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA* 1998; 279: 938-42.
35. Robinson TN.- Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 1017-25.
36. Comité de Nutrición de la AEP.- Consumo de zumos de fruta y refrescos por niños españoles... *An Esp Pediatr* 2003; 58: 584-93.
37. Ikeda JP, Mitchell RA.- Dietary approaches to the treatment of the overweight pediatric patient. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 955-68.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Tan sólo unas palabras de agradecimiento por haber traído un tema de tanta trascendencia que incide con un cambio en las manifestaciones patológicas de la población, sobre todo de los países desarrollados, porque la obesidad y con ella la diabetes tipo II que se asocia con mucha frecuencia, ha dado lugar a una de las epidemias del siglo XXI. Esto es debido a una gran ingesta de calorías, a una falta de ejercicio físico y también a una estrés y a una competitividad que inevitablemente nos lleva a comer más de cualquier cosa, con tal de saciar una situación que se escapa de las manos.

Nosotros que pertenecemos a unas generaciones con muchas perspectivas por los cambios que han ocurrido en nuestro país, tanto políticos, económicos como sociales, también estos cambios inciden en la manifestaciones dentro de la patología médica. Dentro de la diabetes tipo II, que está íntimamente relacionada con la obesidad,

que siempre fue una enfermedad del adulto se ha convertido en parte en una diabetes juvenil, y es pavoroso lo que ocurre en nuestra sociedad con los niños que son diabéticos, que tienen síndrome metabólico, que inician una serie de riesgos y complicaciones vasculares por un periodo de tiempo más largo que cuando la enfermedad empezaba en la vida adulta. La diabetes tipo II es consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina, es relativamente fácil prever que una persona que debuta con una diabetes tipo II 10 ó 20 años antes ha iniciado una resistencia a la acción de la insulina, precisamente por toda esta serie de hábitos, que conlleva también unos intereses económicos importantes. Hay una gran industria alrededor de la obesidad, países que han sufrido esto antes que nosotros tienen programas de todo tipo para luchar contra la obesidad y ésta sigue aumentando, pero también los recursos económicos que se generan como consecuencia de las múltiples facetas o perspectivas que se plantean.

El hombre posiblemente evolutivamente ancestralmente desarrolló aquellos genes que le iban mejor para su situación durante cientos de años y que eran genes de carencia, porque evidentemente nuestro pasado evolutivo no es como el actual; esto es una revolución para determinados países, que no para todos en la actualidad, en los que evidentemente se come más de lo que se necesita y se trabaja menos de lo que es necesario para un normal desarrollo, y como consecuencia de ello ocurre la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo II. Yo le agradezco que haya traído este tema porque es de una gran trascendencia, y lo que es peor, no se ve una salida para poner frente a esta situación, porque entre otras cosas juega el hipotálamo, y comer es como otras cosas, muy agradable.

Dr. Valtueña Borque

Me levanto porque no puedo por menos de agradecerle sinceramente la interesantísima conferencia del Prof. Casado de Frías. Estoy muy interesado desde hace mucho tiempo, hace más de 25 años, cuando el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social tuvo la amabilidad de publicarme una monografía sobre la obesidad infantil, indudablemente no tan documentado como lo ha hecho hoy el Prof. Casado. En aquel entonces existía entonces un cuerpo que ha des-

aparecido, que se llamaba la Inspección Técnico Escolar del Estado, donde yo veía al cabo del año un montón de escolares obesos. En la prensa aparecían noticias y editoriales diciendo que el 10% de los niños españoles estaban afectados de desnutrición y cuando a la obesidad no se la tenía demasiado en cuenta como enfermedad.

En relación con todas las circunstancias interesantísimas que ha descrito el Prof. Casado, yo me pregunto si una epidemia como se ha reiterado aquí, que va en aumento ¿no se podría regular por el Ministerio de Sanidad o las Administraciones Públicas esa cantidad de calorías que toman los niños? Hasta ahora vemos pavorosamente que la obesidad infantil sigue aumentando sin parar y habrá que hacer algo, que no sé lo que es.

Prof. Alonso Fernández

Me sumo a la felicitación de los compañeros que han intervenido porque hemos asistido a una exposición muy completa y además de un problema de la sanidad actual extraordinariamente candente y alarmante. Creo que se ha producido un cambio muy profundo en esta problemática no sólo desde el punto de vista cuantitativo, multiplicando la prevalencia actual por tres la antigua, sino también un cambio cualitativo. En mi experiencia, la mayor parte de los obesos infantiles de antaño obedecían a una fábrica familiar, se generaban en el seno de familias protectoras, donde la madre era una persona muy ansiosa, en la familia se compartía el problema de la alimentación de una forma excesiva, y como consecuencia de esto a los niños se les protegía y se les presionaba para que se alimentasen excesivamente, y el niño recibía toda esta sobrealimentación de una manera pasiva, ingiriéndola, como si fueran moléculas de amor, ya que se le administraba en un ambiente sumamente cariñoso.

Los obesos infantiles de antaño tenían una mentalidad bastante uniforme, porque tenían la mentalidad de los niños sobreprotegidos. El cambio moderno está en que la fábrica psicofamiliar ha sido absorbida, aunque continúe todavía desarrollando sus efectos, por los establecimientos de alimentación y el régimen de vida. Estos niños obesos actuales tienen una mentalidad bastante polimorfa, bastante diversa de unos a otros; quizá lo que comparten es haber sido enganchados por el cebo de estos establecimientos de comida

basura, y una vez que empiezan a desarrollar obesidad, sentirse rechazados por los demás y por la sociedad. Quisiera ver este fenómeno en el seno de la epidemia masiva que se está desarrollando modernamente entre los trastornos de la conducta alimentaria, porque en definitiva, la obesidad infantil es un trastorno de conducta alimentaria, no de alimentación, y la conducta alimentaria lleva a múltiples trastornos de alimentación. Tenemos como referencia en las ciencias de la salud con una orientación preventiva el prestar una gran atención a la historia alimentaria y ponderal de los niños; se sabe que es suficiente que incida un brote de obesidad en un niño para que ya se crea en ese organismo infantil una susceptibilidad especial para desarrollar problemas alimentarios graves. Esto ocurre ya desde el momento del nacimiento, las criaturas que nacen con un peso superior a 3,200 Kg., son criaturas mucho más susceptibles de trastornos alimentarios que las demás.

A mí me parece que las ciencias de la salud no están prestando una debida atención a todos estos factores, y sobre todo además que contamos con dos enemigos muy poderosos, la industria alimentaria con sus establecimientos de comida basura está empeñada en sobrecargar de panículo adiposo a los niños y adolescentes, y el segundo gran enemigo de los trastornos de conducta alimentaria que tenemos es la industria de la moda, las pasarelas empeñadas en llevar los organismos a un estado esquelético. Realmente pienso que las ciencias de la salud no están adoptando una preocupación suficiente sobre estos gravísimos problemas que son los trastornos de conducta alimentaria en la sociedad actual.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Candente, alarmante, profunda... Me sumo a esos calificativos que le acaban de dar a su magnífica conferencia. Nos ha indicado que existe una relación entre la ingesta, entre la energía que absorbemos y la energía que consumimos para que haya un equilibrio en esa masa de la que se habla de los índices, percentiles, etc... También nos ha dicho que aquel niño que es obeso hace poco ejercicio; no sabemos si existe una relación entre ingesta que absorbemos y ejercicio que efectuamos, parece que está claro que a menos ejercicio más masa, a más ingesta infectada más masa, y por lo tanto, obesidad.

Creo que las cosas no son tan sencillas y nos preocupa ese 15% de prevalencia y hay familias en las que los dos niños son gordos, son adiposos, son obesos, pero otros tienen uno sí y otro no. Algunos hablan de genética, pero creo que el problema es más complejo aún. En las Islas Canarias, hace un par de años, al 65% de los niños se les hizo un estudio de masa ósea, masa magra, masa corporal, talla, etc. y se llegó a una conclusión facilísima: aquellos que eran más sedentarios tenían más masa magra, menos masa ósea, más masa grasa, más gruesos, y los que hacían una actividad física eran menos obesos en porcentaje y en número, la cosa estaba muy clara, más actividad física, más ejercicio, menos obesidad.

El sesgo importante se cambió con otro tipo de prueba, la de determinar si esos niños tenían habilidades, destreza, coordinación. Los niños obesos no hacían deporte porque no tenían habilidad y hacían juegos manuales de estar quietos. Lo fundamental es la nutrición y el ejercicio, pero hay muchos niños que son obesos y que su ejercicio y actividad no son competitivos.

Prof. Nogales Espert

Quiero felicitar al Prof. Casado por su conferencia magistral e interesante y ha abordado un tema que nos preocupa mucho a todos, y en especial a los pediatras. Estamos viviendo en un país cada vez más rico y la obesidad es una enfermedad de la riqueza, y hay dos problemas que son fundamentales y soy pesimista respecto a ellos: los atronutritivos de la alimentación y la agresividad de los niños. El tratamiento es muy complicado y nosotros tenemos en el Departamento del Hospital una consulta sólo de niños obesos y van muy mal, ya que anualmente nos hacen un informe de estos niños y la mayoría con casos muy desesperanzadores.

En estos casos la única solución es la prevención y yo echo en faltas campañas verdaderas de prevención, la televisión se mete en las casas y modifica la mente de las personas en cualquier sentido, y no sé cómo las autoridades no insisten en buenas campañas de prevención, que informe, ya que la sociedad no es consciente del riesgo que corren estos niños. La solución es la prevención a nivel de la sociedad, de padres y niños a través de buenas y permanentes campañas de prevención, que desde luego no se hacen.

EL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LA PIEL (SALT). SU FUNCIÓN NORMAL Y PATOLÓGICA

SKIN ASSOCIATED LYMPHOID TISSUES (SALT). ITS NORMAL AND PATHOLOGICAL FUNCTION

Por el Excmo. Sr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR

Académico de Número

Resumen

La piel es un órgano muy extenso que cubre toda la superficie corporal y está compuesta de tres capas: epidermis y anejos, dermis e hipodermis. Su función principal es la de *protección*: protección mecánica, función barrera debido a su relativa impermeabilidad al agua y los compuestos disueltos en ella, protección física (luz solar y termorregulación) y protección frente a agentes vivos.

Esta última función la realiza mediante un sistema linfoide propio llamado SALT formado por células y compuestos humorales con una organización precisa. Sin embargo, este funcionamiento del tejido linfoide puede alterarse produciendo una patología inflamatoria y tumoral.

Summary

The skin is a very large organ which covers all the body surface and it is made up of three layers: epidermis and its appendages, dermis and hypodermis. Its main function is that of protection: mechanical protection, function barrier due to its relative impermeability to water and the components dissolved in it, physical protection (sunlight and thermoregulation) and protection against alive agents.

This last function is carried out through its own lymphoid system called SALT, formed by cells and humoral compounds with a precise organization. Nevertheless this lymphoid tissues functioning can be altered, thus producing an inflammatory and tumorous pathology.

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano muy extenso que cubre toda la superficie corporal y está compuesto de tres capas: epidermis y ajenos cutáneos, dermis e hipodermis. Su estructura es en gran parte filamentosa (queratina, tonofilamentos, desmosomas, colágena, elástica, etc.) su metabolismo es intenso, pues sus células están en continua renovación y su función principal es la *protección*. Esta función protectora es múltiple. Hay una función de "protección mecánica" que le permite defenderse de los traumatismos de diverso tipo; presión, roce, deslizamiento, etc. debido a sus capas celulares más superficiales formadas por células muertas rellenas de queratina. La queratinización, o proceso por el cual se forman estas células córneas queratinizadas, arranca de la capa basal de la epidermis en donde las células matrices vivas se van transformando en células muertas córneas, que se descaman. Es un proceso dinámico continuo y su finalidad es la formación de la capa córnea protectora. Sus células se llaman queratinocitos y constituyen la mayor parte de la epidermis.

Otra función protectora, debida principalmente a la presencia de la capa córnea, es la "función barrera". La piel se muestra bastante impermeable a la entrada y salida, desde y hacia el exterior, de los líquidos orgánicos y las sustancias disueltas en ellos. Esta impermeabilidad no es absoluta y siempre existe algún intercambio que depende de cada sustancia. Pero sin esta función barrera la vida no sería posible, como ocurre en las quemaduras extensas.

La piel también protege de la luz ultravioleta. Mediante la producción de melanina y otras sustancias, impide el paso de las radiaciones UVA y UVB hasta las células vivas de epidermis y dermis responsables de los cambios celulares del envejecimiento y de la carcinogénesis.

Mediante la sudoración promovida por el calor, la secreción ecrina permite el enfriamiento corporal. (1)

Todas estas funciones protectoras mecánicas, físicas y de barrera eran ya conocidas desde hacía mucho tiempo y se pensaba también que esta estructura empaquetada celular era responsable de la dificultad de penetración de los agentes vivos. Ha sido, sin embargo, en los últimos años del siglo XX cuando se ha conocido la existencia en la piel de un sistema inmunitario propio que facilita esta defensa.

El sistema inmunológico general protege el organismo frente a las agresiones externas de sustancias químicas, vivas o no, que tratan de penetrar y alterar el "medio interno" produciendo condiciones incompatibles con la vida. Este sistema está formado principalmente por células originarias de la médula ósea, desde donde emigran a todos los tejidos y líquidos orgánicos y se acumulan en el timo, bazo y ganglios linfáticos.

En el año 1970, Fichtelius y col. sugieren que la piel es un órgano linfoide primario comparable al timo y basan esta hipótesis en el hallazgo de acúmulos linfoides en la piel de fetos y recién nacidos y piensan que los linfocitos T inmaduros llegan a hacerse allí adultos e inmunocompetentes. (2) Pocos años después, Streilein (1978), confirma la existencia de estos acúmulos linfoides cutáneos adoptando la denominación de "*Tejido linfoide asociado a la piel o SALT*" a semejanza de lo que Guy-Grand (1974) habían descrito en el intestino y otras mucosas (GALT y BALT) (3)

Por las investigaciones experimentales realizadas en estos años, se ha podido saber cómo permanecen estos linfocitos acumulados en la piel y mucosas. Los linfocitos maduros y no sensibilizados, pasan desde la sangre a los tejidos tratando de buscar antígenos y sensibilizarse, regresando de nuevo a la sangre y acumulándose en los órganos linfoides periféricos, y esperando allí a los antígenos específicos para destruirlos. En la piel y en la mucosa intestinal ocurre un hecho extraordinario: los linfocitos que se sensibilizan en la piel aunque pasen a la circulación general, se acumulan de nuevo en la piel y suelen ser linfocitos T, y los linfocitos que se sensibilizan en el intestino se acumulan principalmente en el intestino y suelen ser linfocitos B. Uno puede imaginarse que en un adulto toda la piel está salpicada de acúmulos linfoides T esperando a los antígenos específicos para destruirlos, impidiéndoles el paso hacia el interior.

ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SALT

El tejido linfoide cutáneo se compone, fundamentalmente, de varios tipos celulares, moléculas de adhesión y citocinas que funcionan armónicamente para dar autonomía inmunológica a la piel (foto 1).

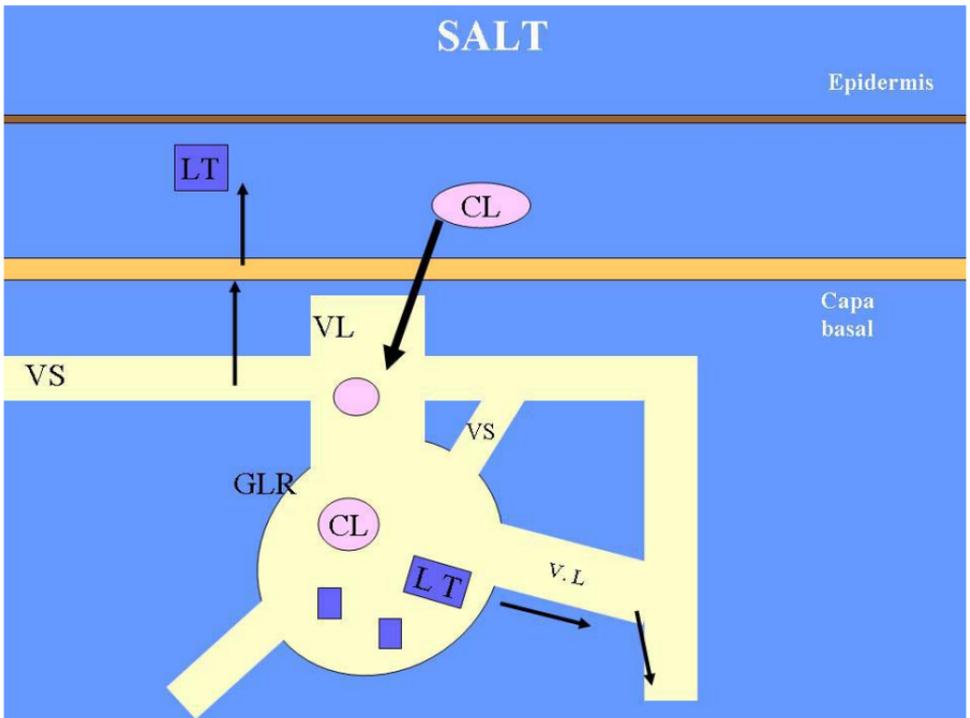


Foto 1.—Esquema del SALT.

1. Células de Langerhans (CL)

Fueron descritas por Paul Langerhans en 1868 y durante mucho tiempo se creyó que eran de origen neural. Sólo después de pasar un siglo se ha llegado a saber su papel inmunológico. Proceden de la médula ósea y se encuadran dentro de las llamadas “células dendríticas de Steinman” que se localizan en el timo, bazo, ganglios linfáticos y tejido conectivo intersticial. Las CL serían las células dendríticas localizadas en la epidermis, a nivel de la zona basal y suprabasal. Expresan en su superficie HLA-II, ICAM-1, LFA-3, CD4 y receptores para la porción Fc de la Ig, del C3 y de la IL-1 y CD1 y presentan en su protoplasma los gránulos de Birbeck.

Los precursores de las CL llegan por la sangre a la epidermis en donde se instalan pero pueden encontrarse también en la dermis en forma de células “indeterminadas” que no tienen gránulos de Birbeck.

La función principal de las CL es atrapar a los antígenos, procesarlos y presentarlos a los linfocitos T “helper” (APC). (4)

2. Linfocitos epidermotropos

La inmunización antigénica en ratones a través de su piel, genera una subpoblación de linfocitos T que preferentemente emigran a los ganglios linfáticos que drenan la piel, cuando en realidad tienen la misma oportunidad para emigrar a cualquier otro lecho capilar del organismo. Si la inmunización se hace a través del tracto intestinal, entonces la emigración linfocitaria, fundamentalmente B, se hace hacia las placas de Peyer y a los ganglios linfáticos mesentéricos.

Se ha supuesto que el encuentro entre el antígeno y los linfocitos, en un determinado ambiente celular imprime a estos alguna señal para que posteriormente tengan tropismo hacia el tejido de donde procede el antígeno. Parece ser que el antígeno linfocitario cutáneo (CLA) es responsable de este tropismo.

En la piel suelen ser linfocitos T, CD4+ o CD8+ & β. Se localizan principalmente en la dermis, alrededor de los vasos e incluso emigran a la epidermis.

La mayoría son linfocitos T memoria o están activados. Son raros de ver los linfocitos T inmaduros, los linfocitos T, γδ, TH1+ y los linfocitos B. (5)

3. Células endoteliales de las venas postcapilares

Es el sitio específico por el cual los linfocitos salen de la circulación a los tejidos. Este proceso se debe a la afinidad entre receptores linfocitarios y determinadas moléculas superficiales de las células endoteliales de los vasos (moléculas de adhesión). Una vez fuera de los vasos, los linfocitos emigran a la epidermis y aquí también juegan un papel primordial las moléculas de adhesión entre queratinocitos y células mononucleares.

La expresión de moléculas de adhesión y la quimiotaxis epidérmica está bajo el control de citocinas fundamentalmente de origen epidérmico. (6)

4. Los queratinocitos

Crean un microambiente epidérmico que favorece o se opone al proceso de sensibilización linfocitaria por antígenos externos.

Esta función la realizan mediante la producción de “citocinas” que pueden conducir a la activación, proliferación y diferenciación celular tales como la IL - 1 α , el TNF - α , la IL - 6 y otras más. Pero otras veces tienen una influencia supresora celular como el “factor contra IL - 1.

Estos mediadores celulares no sólo actúan en la epidermis, sino que atraviesan la barrera dermoepidérmica y actúan sobre diversas células dérmicas como macrófagos, células endoteliales, células NK, células cebadas, neutrófilos fibroblastos, etc. e incluso pasar a circulación general con efectos a distancia (fiebre, reactantes de fase aguda).

Por último los queratinocitos podrían ayudar a las CL en su función presentadora (APC) de antígenos y pueden a su vez ser regulados en su actividad por citocinas producidas por los linfocitos T activados (expresión de HLA - II, ICAM - 1, etc.). (7)

5. Moléculas de adhesión

Son estructuras químicas celulares superficiales que primeramente se conocieron en su función de adhesión celular leucocitaria y al endotelio vascular en las reacciones inflamatorias (Cohnhein 1889), pero que a partir de 1980, se conoció su participación en otros fenómenos como son: la presentación antigénica, metástasis, citotoxicidad, activación celular, embriogénesis y organización tisular. (8)

Se dividen en cuatro familias fundamentales:

(A) Supergene *inmunoglobulinas*

- TCR (receptor de las células T)
- HLA - I y II
- CD4
- CD8
- ICAM - 1
- CAM - 1

(B) *Selectinas*

- P Selectinas
- E Selectinas
- L Selectinas
- Sialomucinas
- Otras glicoproteínas

(C) *Integrinas*

- B1 integrinas
- B2 integrinas
- VLA - 4
- LFA - 1
- Mac - 1

(D) *Caderinas*

Son fundamentalmente estructurales (Desmosomas)

6. Citocinas

Son proteínas celulares que al actuar sobre los receptores de otras, alteran su proliferación, diferenciación, activación, migración y secreción.

Hay más de 60 citocinas que se agrupan en diversas familias:

- Interleucinas
- Factores estimulantes de colonias
- Interferones
- Factores de necrosis tumoral
- Quimiocinas
- Factores de crecimiento
- etc. (9)

7. Otros componentes no específicos

Monocitos y macrófagos

Granulocitos

C. cebadas

Complemento, neuropeptidos, fibrinolisina, eicosanoides, prostaglandinas, radicales libres, etc.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SALT

A través de erosiones, ciertos *agentes vivos* penetran en la piel, la colonizan y tienden a invadir el organismo.

- Bacterias (cocos, pseudomonas, micobacterias)

- Virus (Herpes simple, papiloma virus, pox virus)
- Hongos (Dermatofitos y candidas)
- Parásitos (Leishmanias, gusanos, artrópodos)

Para defenderse de estas agresiones, la piel opone su resistencia mecánica (capa cornea) y química pero fundamentalmente una *defensa inmunitaria inflamatoria* por tres vías:

a) *Inmunidad natural*: Mediadores que atraen a las células al foco invasivo especialmente neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, CD8+. Estos mediadores son IL-1, TNF, SP, histamina y trombinas que inducen Selectinas E y P en las células endoteliales que ligan a las células sanguíneas.

b) *Inmunidad humoral específica*: Anticuerpos.

c) *Inmunidad celular específica*: Formada por linfocitos T específicos y macrófagos que destruyen a los agentes vivos intracelulares y actúan a través del sistema SALT. (foto 2)

— Los antígenos son captados por las CL que los copulan con los HLA - II de superficie.

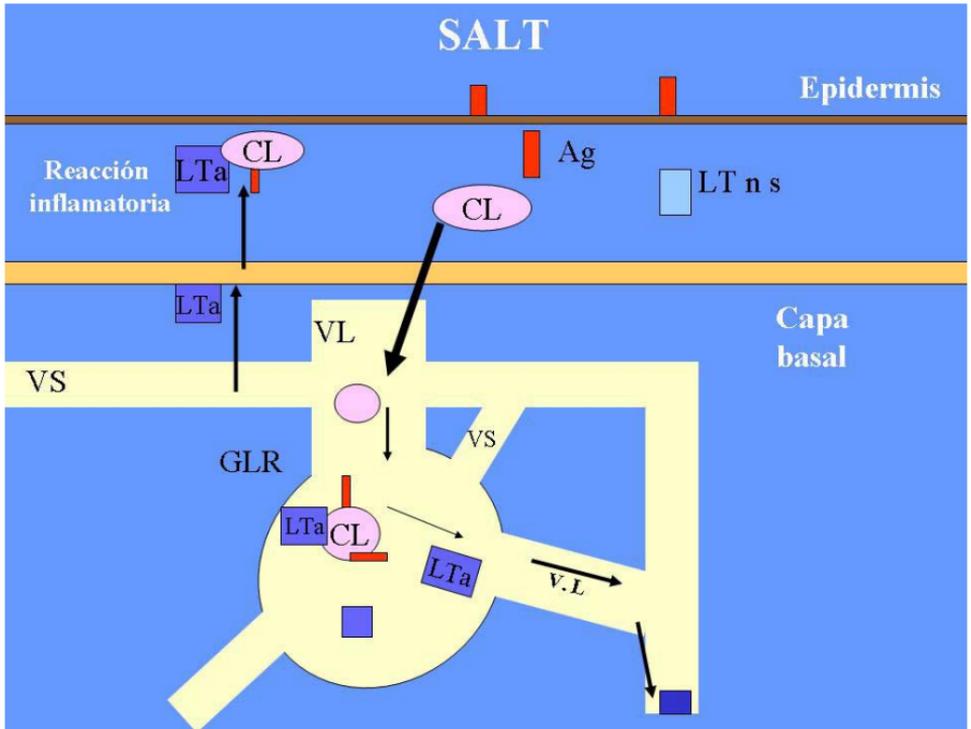


FOTO 2.—Esquema activación del SALT.

Las CL emigran a los gánglios linfáticos en donde *sensibilizan* a los *linfocitos T maduros CD4+* que proliferan y salen al torrente circulatorio y, a nivel de vasos dérmicos, emigran a la epidermis y dermis provocando, cuando encuentran sus antígenos específicos, una reacción inflamatoria defensiva.

— En este ciclo celular de sensibilización y destrucción celular colaboran *citocinas* como la IL - 1, IL - 2, INF y TNF, *esterasas* y *óxido nítrico*, *moléculas de adhesión* como la LFA, ICAM-I, MAC - 1, C3, PI 50, 95 etc. y *macrófagos*. (10)

RESPUESTAS ALTERADAS CUTÁNEAS DEL SALT

A veces puede activarse el sistema SALT y el resultado no es defensivo sino patológico. Se trata de dos situaciones distintas.

1.º Ciertos sujetos al ponerse en contacto con diversas sustancias químicas, activan el SALT y se desencadena un proceso inflamatorio. Es la llamada "*Dermatitis alérgica de contacto*"

Son sustancias inocuas a las que la mayoría de las personas no responden, pues no son tóxicas ni alergénicas pero en algunos individuos, una vez en la piel, se unen a proteínas cutáneas (haptenos + proteínas) y forman un antígeno que es captado por las CL y ponen en marcha el mecanismo mencionado para los agentes vivos. (11) (foto 3)



Foto 3.—*Dermatitis alérgica de contacto*.

2.º Las células linfoides T ubicadas en la piel y residentes en ella, (SALT), pueden dar origen a un linfoma. Estos linfomas se denominan *linfomas cutáneos primarios* y se originan en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico, tras una estadificación completa que incluya un estudio de médula ósea y exploraciones radiológicas. La OMS y la EORTC han clasificado estos linfomas T cutáneos en diferentes formas clínicas, pero la "*Micosis fungoide*" de Alibert-Bazin sigue siendo la más característica. (12) (foto 4).



FOTO 4.—*Micosis Fungoide*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Part II; Biology and Biochemistry of Epidermis. – *Sección A*. Epidermal Structural Proteins, pag. 111. – Part IV, Cutaneous Appendages. Eccrine Sweat Glands, pag. 741. – Part VI. Radiation and the Skin. Nonionizing radiation and the Skin, pag. 910 – Part VII. Principles of Cutaneous

- Pathophysiology (Altered Skin Function). Section A. Temperature Regulation and the Skin pag. 1085. – Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin – Second Edition. Edited by Lowell A. Goldsmith M. D. Oxford University Press 1991.
2. Fichtelius K. E. Groth O. and Liden. – The Skin, a first level lymphoid organ? – *Int. Arch. Allergy* 37, 607, 1970.
 3. Streilen J. W. – Skin-associated lymphoid tissue (SALT): the next generation, “Immune Skin System (SIS)”, Bos J. D. Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida 25, 1990.
 4. Marcel B. M., Teunissen, M. L. Kapsenberg and Lan D. Bos. – Langerhans Cells and Related Skin Dendritic Cells. – Chapter 5, pag. 59 *Jn. Skin Immune System (SIS)*, second edition *Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology* – CRC Press, New York, Edited by Lan D. Bos. 1997.
 5. Carolyn A. Foster and Adelheid Elbe. – Lymphocyte Subpopulation of Skin, - pag. 85 *Jn Skin Immune System*, second edition, by Lan D. Bos CRC Press, New York, 1997.
 6. Krystyna A. Pasyk, G. W. Cherry and M. Malger zata Lakabezok. – Endothelial Cell of Blood and Sympathic Vessels. – pag. 143. In... 1997.
 7. Anthony C. Chu and Lenny F. Morris. –Keratinocyte. – pag. 43. In.... 1997
 8. Brian J. Nickoloff and Tamara Wrone-Smith, - Adhesion Molecules and Inflammatory Cell Migration Pathway in the Skin, pag. 365. Response patterns of the Sis, In.... 1997.
 9. Thomas A. Luger, Stefan Beissert, T. Schwarz and others. –Humoral constituents of the Skin Immune System pag. 207 – 311. In.... 1997.
 10. A. Robledo Aguilar y Teresa Robledo Echarren. – La función inmunológica de la piel, pág. 1 – 9. En *Alergo-dermatología clínica. Mecanismos alérgicos y/o de hipersensibilidad en las enfermedades de la piel.* – A. Robledo y T. Robledo. Ediciones Ergon, S. A. Arboleda 1, 28220 Maja-dahonda (Madrid) 2003
 11. A. Robledo. – Dermatitis de contacto, capítulo IV, pág. 27 –38. En *Alergo-dermatología Clínica.* Ediciones Ergon S. A. Año 2003.
 12. Fernando Gallardo y Ramón María Pujol. – Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarias, Revisión, pág. 473 – 490. En *Actas Dermo – Sifiligráficas*, Octubre 2004, vol. 95, n.º 8.

INTERVENCIONES

Prof. Campos Muñoz

Sólo unas palabras para comentar el interés de estudiar este sistema, que es un sistema que no sólo está vinculado a la piel y a la epidermis, sino que también lo está a las mucosas, de forma que una variedad del sistema llamado SALT es el sistema MALT, el tejido linfoide asociado a las mucosas, que es un tejido más conoci-

do en alguna medida porque hay algunas estructuras que son muy singulares en este sistema MALT, por ejemplo las amígdalas, toda la región amigdalina del anillo de Valdeyer, o todo lo que son las placas de Peyer en el intestino, que se incorporan como parte del sistema MALT y son más conocidos, están más estructuradas y se conoce mejor cuál es su naturaleza histofisiológica, más posiblemente que lo que ocurre en la epidermis. Creo que en la epidermis queda todavía mucho por sistematizar con claridad estas unidades estructurales de naturaleza inmunitaria. Creo que falta una sistematización vinculada a la topografía a modo semejante como ocurre en el sistema MALT en algunos casos.

Quiero resaltar la importancia de la concentración en determinados lugares de la dermis o del tejido conjuntivo que se encuentra por debajo de los epitelios, la concentración de elementos linfoides ante situaciones patológicas graves como son las neoplasias epiteliales, es decir, ante éstas hay una extraordinaria concentración de elementos linfoides bajo la masa de células tumorales que infiltran el tejido conjuntivo y alrededor hay cantidades ingentes de elemento que llegan fundamentalmente de los ganglios linfáticos o son activadas a nivel regional incluso en la misma dirección, y forman lo que clásicamente por muchos histopatólogos se ha llamado la estromarreacción, cuya característica marca la naturaleza propia de los tumores. Durante muchos años se estudió estas características histológicas de la estromarreacción para hacerlo compatible con el propio tumor; dependiendo de cómo fuese la estromarreacción, que no solamente era de elementos linfoides, sino también de organización de la vascularización, etc..., se configuraba la respuesta del organismo al tumor. Insisto en que esto es un capítulo muy importante a estudiar y a sistematizar; en algunos casos que tuve ocasión de estudiar en su día con técnicas muy limitadas que hoy día tendrían que ser complementarias, hay una relación a veces muy clara entre la presencia de algunos tipos de células inmunitarias y el tipo histológico del tumor; por ejemplo, en algunos tipos de tumores de glándula mamaria predominan de forma muy significativa las células plasmáticas, que corresponden al sistema B de defensa, mientras que en otros son elementos linfocíticos de tipo T, y eso va a depender de las variaciones histológicas de los propios tumores.

Este es un campo muy abierto en la investigación del sistema inmunitario, no muy sistematizado, y creo que todavía no somos capaces de englobar sistemáticamente en lo que quizás sabemos

más, que es en la respuesta a nivel ganglional o de los órganos hematopoyéticos y linfoides de tipo primario y secundario.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He de felicitar a los conferenciantes y a todos los que han intervenido en estos dos importantes temas. Uno es la obesidad, que poco a poco está alcanzando en ambientes fisiopatológicos la importancia que tiene actualmente y que seguramente continuará adquiriendo. En segundo lugar, los nuevos aspectos de los tejidos linfoides.

Tengo que felicitar a los dos conferenciantes por exponer en esta Academia no sólo los hechos importantes que conllevan sus comunicaciones, sino dejar bien entrevistado lo que en un futuro inmediato en campos tan trascendentes como es la obesidad y los tejidos linfoides.

Se levanta la sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE MARZO DE 2006

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

**INTELIGENCIA Y SÍNDROME
DE INTESTINO IRRITABLE**
**INTELLIGENCE AND IRRITABLE
BOWEL SYNDROME**

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Académico de Número

**LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
Y LA GUERRA CIVIL (1936-1939)**

**THE NATIONAL ROYAL ACADEMY OF MEDICINE
AND THE CIVIL WAR (1936-1939)**

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

INTELIGENCIA Y SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

INTELLIGENCE AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Académico de Número

Resumen

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno funcional crónico que se caracteriza por dolor abdominal y cambios de ritmo intestinal sin alteración orgánica demostrable. Es un trastorno muy prevalente en los países desarrollados, habiéndose involucrado en su fisiopatología, entre otros, los factores psicosociales (comportamiento de enfermedad, situación social, estrés, acontecimiento vitales, neuroticismo, ansiedad y somatización). Sin embargo ningún estudio se ha realizado sobre la Inteligencia Racional (IR) y Experiencial (IE) o Pensamiento Constructivo (PCG) en pacientes con SII a pesar de conocer que los procesos cognitivos participan en su génesis.

Sobre la hipótesis de que los pacientes con SII tendrían una inteligencia experiencial menor que los sujetos controles, se han estudiado 100 casos de SII y 100 controles, excluyéndose de ambos grupos pacientes con déficit intelectual o enfermedad psiquiátrica en el último año. Los casos de SII se distribuyeron en dos grupos, uno de 50 casos que consultaban habitualmente con el médico y otros 50 que no lo hacían. Todos los participantes completaron tests específicos para evaluar todos los factores psicológicos y la IR y el PCG. Los resultados muestran una alteración de los factores psicológicos en el SII, expresados por los antecedentes de acontecimientos vitales, niveles significativos de ansiedad rasgo y ansiedad estado y un neuroticismo estadísticamente significativo. En cuanto a la IR y IE en el SII, se observó que IR es igual en los pacientes con SII que en los controles. Solo en el grupo de SII que consultaban habitualmente con el médico se observó una disminución levemente significativa del coeficiente intelectual. En cuanto a la IE se observó una disminución significativa del PCG en los pacientes con SII en comparación con el grupo control. De sus componentes existe una disminución de la emotividad y de la eficacia, un aumento del pensamiento su-

persticioso y de la rigidez, siendo el pensamiento esotérico y la ilusión es igual que en el grupo control.

En síntesis, son factores asociados a sufrir SII un mayor neuroticismo y un aumento del nivel de ansiedad rasgo y estado, y de los acontecimientos vitales estresantes, así como una disminución del PCG. Por el contrario serían factores asociados a consultar al médico un aumento de la ansiedad estado, una disminución del PCG y una disminución de la IR. Las implicaciones de estos hallazgos pueden ser fisiopatológicas y terapéuticas, ya que la IE se relaciona con el grado de estrés auto-generado por los acontecimientos "normales" de la vida diaria. Preguntas sin contestar son si podría ser la respuesta biológica a este estrés auto-generado un factor importante en la patogenia del SII o si este estrés podría ser el nexo de unión del SII con el neuroticismo y la ansiedad. En cuanto a la terapéutica, y ya que la IE es modificable, cabría plantearse si la modificación de la IE mediante una intervención terapéutica conllevaría una mejoría de los síntomas del SII.

Summary

The Syndrome of Irritable Intestine (SII) is a chronic functional dysfunction that it is characterized by abdominal pain and changes of intestinal rhythm without demonstrable organic alteration. It is a very prevalent dysfunction in the developed countries, there being involved in its physiopathology, among other, the psychosocial factors (illness behavior, social situation, stress, vital events, neuroticism, anxiety and somatization). However no study has been carried out on the Rational Intelligence and Experiential Intelligence or Constructive Thought in patient with SII in spite of knowing that the cognitive processes participate in its genesis.

On the hypothesis that the patients with SII would have an experiential intelligence smaller than the fellow controls, 100 cases of SII and 100 controls have been studied, being excluded of both patients groups with intellectual deficit or psychiatric illness in the last year. The cases of SII were distributed in two groups, one of 50 cases that habitually consulted with the doctor and other 50 that didn't make it. All the participants completed specific tests to evaluate all the psychological factors and Rational Intelligence and the Constructive Thought. The results show an alteration of the psychological factors in the SII, expressed by the antecedents of vital events, even significant of anxiety feature and anxiety and a neuroticism statistically significant. As for Rational Intelligence and Experiential Intelligence in the SII, it was observed that to Rational Intelligence is same in the patients with SII that in the controls. Only in the group of SII that habitually consulted with the doctor a slightly significant decrease of the intellectual coefficient it was observed. As for the Experiential Intelligence a significant decrease of the Constructive Thought was observed in the patients with SII in comparison with the group control. Of their components a decrease of the emotionality exists and of the effectiveness, an increase of the superstitious thought and of the rigidity, being the occult thought and the illusion is the same as in the group control.

In synthesis, they are associated factors to suffer SII a bigger neuroticism and an increase of the level of anxiety feature and state, and of the vital

stressful events, as well as a decrease of the Constructive Thought. On the contrary they would be associated factors to consult the doctor an increase of the anxiety, a decrease of the Constructive Thought and a decrease of Rational Intelligence. The implications of these discoveries can be physiopathological and therapeutic, since the Experiential Intelligence is related with the stress grade auto-generated by the "normal" events of the daily life. Questions without answering are if it could be the biological answer to this auto-generated stress an important factor in the pathogenesis of the SII or if this stress could be the nexus of union of the SII with the neuroticism and the anxiety. As for the therapy, and since the Experiential Intelligence is amendable, it would be necessary to think about if the modification of the Experiential Intelligence by means of a therapeutic intervention would bear an improvement of the symptoms of the SII.

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno funcional crónico que se caracteriza por la existencia de dolor abdominal asociado a cambios de ritmo intestinal sin alteración orgánica demostrable. Dicha definición no es sino la consecuencia de un acuerdo adoptado por consenso y revisado periódicamente (Consenso de Roma II) (1). Se trata de un trastorno muy prevalente en los países desarrollados (lo padecen entre el 11 y 14 % de la población) del que no se conocen sus causas, que deteriora la calidad de vida de quien lo sufre, no tiene un tratamiento adecuado y genera un gran consumo de recursos. La clínica de la enfermedad bien sintetizada en la definición es sin embargo muy heterogénea. Los criterios diagnósticos del SII son la existencia por lo menos durante 12 semanas o más de dolor o malestar abdominal, que se acompaña de un cambio de frecuencia en la deposición, en la forma de las heces y alivio del dolor o las molestias con la deposición. Además puede aparecer otros síntomas tales como una frecuencia evacuatoria de tres o más veces al día, forma anormal de la defecación (grumosa/dura o floja/acuosa), evacuación fecal anormal (forzada, urgente o sensación de evacuación incompleta, defecación acompañada de mucosidad y distensión abdominal).

El SII afecta a personas de cualquier edad aunque en más frecuencia en los adultos jóvenes haciéndose menos frecuentes su presentación a partir de los 50 años. Es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción variable según los estudios que llega a ser en algunos de 4 a 1.

A pesar de no conocer sus causas sabemos que determinados factores influyen en su génesis o en el desencadenamiento de sus síntomas. Entre ellos destacan, la dieta, determinados factores bio-

lógicos (alteraciones en la sensibilización, motilidad intestinal, sensibilidad visceral, cambios en la flora intestinal y en la regulación neuroéntérica así como infecciones intestinales), y determinados factores psicosociales (comportamiento de enfermedad, situación social, estrés, acontecimientos vitales, neuroticismo, ansiedad y somatización). En cualquier caso la fisiopatología de este síndrome es muy heterogénea.

Sin embargo y al margen de los factores psicológicos (no estudiados en pacientes de nuestro país) ningún estudio se ha realizado sobre la inteligencia en estos pacientes a pesar de conocer que los procesos cognitivos participan en el SII. Hoy sabemos que la inteligencia, tanto la *racional* como la *experiential* participan en la interpretación e integración emocional pudiendo intervenir por tanto en la fisiopatología de la enfermedad o en la precipitación de sus síntomas.

En cualquier caso el SII es un trastorno que repercute seriamente en la calidad de vida de quien lo padece, afecta a su vida tanto personal como laboral y es una de las causas más importantes de consultas médicas.

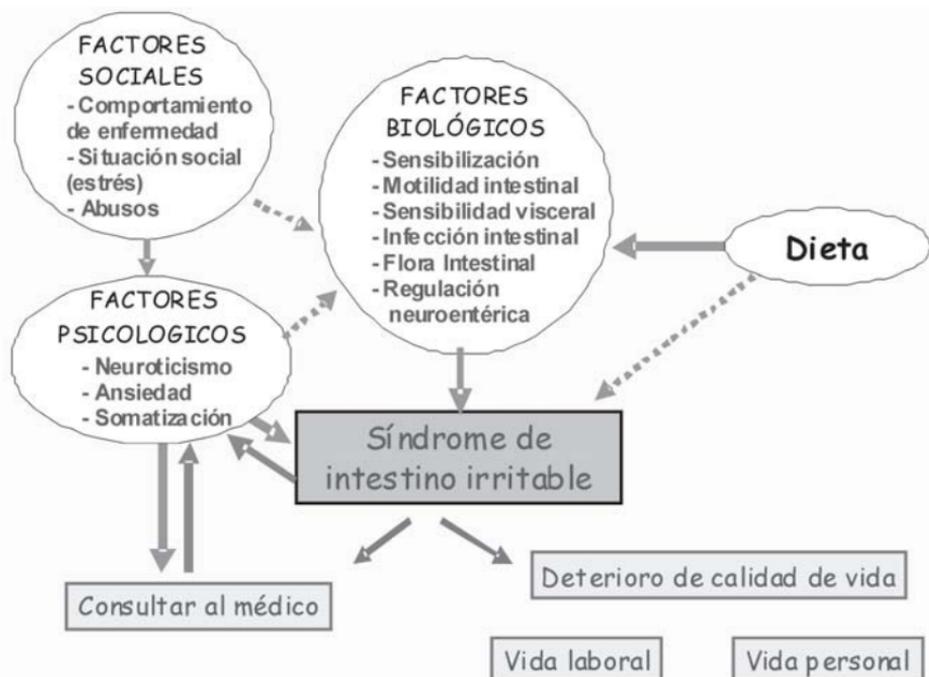


FIGURA 1.—Factores fisiopatológicos que intervienen en el Síndrome de Intestino Irritable.

Drossman (2), preocupado por los problemas biopsicosociales en el SII, propone lo que denominamos modelo biopsicosocial para explicar buena parte de lo que sucede en estos pacientes, estableciendo no una causa única sino la interacción de diferentes niveles, tanto ambiental, celular, tisular, orgánico o interpersonal. En este sentido los acontecimientos que tienen lugar en la infancia (incluyendo los aspectos genéticos, las experiencias y la cultura) pueden influir en los factores psicosociales que aparecen más tardíamente en el individuo, siendo importante conocer la existencia de abusos, situaciones de estrés, apoyo social, o determinados factores psicológicos. Por otra parte la existencia de síntomas y su actitud ante ellos (dolor-enfermedad, experiencia con síntomas similares, etc.) se correlacionaría tanto con el propio aparato digestivo como con los factores psicosociales (Figura 1). Sin embargo este modelo deja sin explicar aspectos tan interesantes como son las relaciones más concretas ni como operan los diversos factores que intervienen.

LOS FACTORES PSICOLÓGICOS Y EL SÍNDROME DEL INTestino IRRITABLE

Al tratarse el SII de un trastorno funcional siempre se ha pensado en que estos factores pudieran tener un papel importante en el desencadenamiento de los síntomas, su interpretación y que intervendrían en la forma de vivir su situación y en la de consultar con el médico. En base a ello la intervención terapéutica sobre estos aspectos podría dar lugar a una mejoría de estos pacientes. Todos ellos son bastante bien conocidos y están bien estudiados aunque fundamentalmente en países anglosajones. De ellos, en los que más se ha profundizado son en la ansiedad, los rasgos de personalidad y los procesos cognitivos conductuales.

La *ansiedad* ha sido uno de los aspectos más estudiados pudiendo concluirse según un reciente meta-análisis (3) que existe una moderada asociación ya que de forma uniforme se encuentran mayores niveles de ansiedad en pacientes con SII que en los controles. Sin embargo debe diferenciarse entre *ansiedad estado* y *ansiedad rasgo*, entendiéndose por la primera el estado emocional en el momento de evaluar a un paciente, y por la segunda la tendencia a experimentar ansiedad ante diferentes situaciones. Existe un estudio en que se demuestra que ambas están aumentadas en el SII (4). La ansie-

dad en el SII es más frecuente que en el hombre (5) y parece relacionarse con su evolución después de 5 años (6). La ansiedad es además un motivo de consultar más con el médico (7,8).

En cuanto al *neuroticismo* (9) se ha puesto en diversos estudios de manifiesto como existe un cierto grado en los pacientes con SII y en lo referente a los *procesos cognitivos conductuales* se ha observado un comportamiento de enfermedad (10), hipervigilancia de síntomas (11), interpretación de la causa de los síntomas (12), mayor estrés por sucesos vitales y más sucesos vitales estresantes (13) y estilos de afrontamiento menos eficaces (14). En cualquier caso el grado de somatización no se relaciona con el hecho de consultar pero sí con un aumento de de recursos diagnósticos. (15).

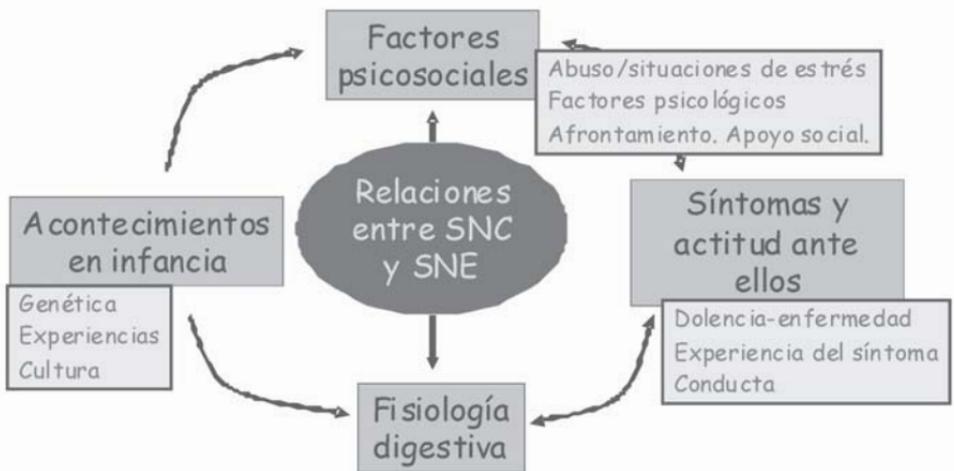
Los *acontecimientos vitales* también han sido estudiados en el SII. En concreto se ha señalado que los pacientes con SII tienen un mayor número de acontecimientos vitales estresantes y un mecanismo de respuesta negativo (16) y que se correlacionan y preceden a los síntomas (17). Por el contrario también se ha señalado que los pacientes con SII sufren el mismo número de acontecimientos vitales estresantes que los controles pero provocan síntomas si cambia el estado de ansiedad (18). Interesantes son los estudios sobre los niveles matinales de cortisol plasmático que parecen mostrar que pudieran ser un indicador de la existencia de de estrés psicosocial (19).

En cualquier caso cabría preguntarse si estas diferencias psicológicas son atribuibles al SII o a que la persona consulte al médico. Hasta donde sabemos los estudios clínicos realizados en las décadas de los 80 y 90 lo relacionan con consultar, mientras que los estudios a partir de los 90 lo ligan con el propio SII. Por otra parte parece correcto preguntarse si ello ocurre igual en nuestra población, con unas bases genéticas, sociales y culturales diferentes, ya que la inmensa mayoría de los datos proceden de poblaciones anglosajonas y muy pocos de poblaciones latinas y por otra parte no existe ningún estudio a este respecto en población española

LA INTELIGENCIA Y EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El porqué de nuestro interés en estudiar los diferentes tipos de inteligencia en el SII parte de la misiva que un día de 1992 recibimos de una de nuestras pacientes en la que decía *"Ahora que sé que el colon se irrita igual que uno mismo, incluso antes de que se sea*

consciente del motivo que nos induce a irritación, lo tengo mucho más controlado. Además resulta sorprendente y divertido tener en alguna parte del cuerpo algo mucho más perspicaz y veloz que nuestra propia inteligencia. ¡Que lección de humildad!” Esto nos hizo pensar mucho sobre el papel que podría jugar la inteligencia en relación con el control de los síntomas, las consultas que realizan estos pacientes y si ello tendría alguna relación con el resto de los factores psicosociales. Sabemos como los procesos cognitivos participan de alguna forma en el SII y por otra parte ningún estudio ha evaluado la inteligencia en este síndrome. La inteligencia tanto racional como experiencial junto a los acontecimientos influyen en la interpretación e integración emocional pudiendo influir de alguna forma en la fisiopatología del síndrome y en la precipitación de los síntomas (Figura 2).



Drossman DA. Gastroenterol Clin Biol, 1990

FIGURA 2.—Modelo biopsicosocial de Drossman (Drossman DA. Gastroenterol Clin Biol, 1990).

La *Inteligencia Racional* IR funciona por la lógica, tiene gran carga genética y no se puede intervenir sobre ella. La *Inteligencia Experiencial* (IE) o *Pensamiento Constructivo* lo hace por asociaciones, tiene escasa o nula carga genética y se puede intervenir sobre ella. El cociente intelectual mide el potencial intelectual (razonamiento abstracto, memoria, fluencia verbal, discriminación perceptiva), está asociado a un sistema de aprendizaje inferencial, opera

por comprensión de reglas y no está vinculado a la experiencia afectiva. Tener un alto cociente intelectual es sabido que no es una garantía de éxito en la vida. El funcionamiento de la inteligencia racional sigue determinadas reglas tales como, es consciente, lento, analítico y lógico. Por tanto los pensamientos dirigidos por la inteligencia racional responden a una planificación a largo plazo.

La *Inteligencia Experiencial* (IE), es el *Pensamiento Constructivo* o el pensamiento de la IE, fue introducido por Epstein (20). En la IE el pensamiento precede a la emoción y hace énfasis en la inteligencia de los pensamientos automáticos y el control sobre la experiencia emocional (en el caso de la inteligencia emocional, algo diferente, las emociones preceden a los pensamientos). El *Pensamiento Constructivo Global* (PCG) se asocia con el éxito en la vida (laboral, social, sentimental, bienestar físico y psíquico) y es independiente de la inteligencia racional (21). Las personas con bajas puntuaciones en PCG tienen respuestas afectivas más negativas y reacciones biológicas más acentuadas al estrés de laboratorio que las personas con puntuaciones altas (22). La puntuación de PCG se relaciona con la frecuencia de varios síntomas físicos, contribuyendo a ello más el estrés auto-generado que el estrés producido externamente (23). Las personas con bajas puntuaciones en PCG tienen más síntomas físicos (incluyendo síntomas digestivos) que las personas con puntuaciones altas (24). Diversos estudios han estructurado el concepto y la medición de sus componentes (21,22,23,24). La *Inteligencia Experiencial*, basada en la experiencia vivida, es automática, rápida, precosciente, relacionada con las emociones y en general es adaptativa. Los estudios de Salovey (25,26), se refieren a la que denominó *inteligencia emocional* y son posteriores al desarrollo del concepto de Epstein y se basan en que la emoción precede al pensamiento haciendo énfasis en el pensamiento inteligente sobre las emociones. En este modelo lo que interesa es el control sobre la expresión emocional.

Los componentes del *Pensamiento Constructivo* son 1) la *Emotividad*, 2) la *Eficacia*, 3) el *Pensamiento Categórico*, 4) el *Pensamiento Superticioso*, 5) el *Pensamiento Esotérico* y 5) el *Optimismo Ingenuo* (22,23,24). 1) La *Emotividad* se relaciona con la capacidad de manejar correctamente los sentimientos negativos. Los individuos tienen bajos niveles de estrés y no se preocupan por aquello que no pueden controlar. 2) La *Eficacia* es el pensamiento orientado a la acción. Piensan en como solucionar los problemas poniendo en

marcha los mecanismos para ello. Son optimistas, aceptan retos, arriesgan y piensan que las cosas saldrán bien. 3) El *Pensamiento Categórico* se refiere a los dicotómicos. Sí o no. Son intolerantes y solo aceptan su punto de vista y no el de los demás. La gente es buena o mala, hay amigos o enemigos, ganadores o perdedores, etc. 4) El *Pensamiento Superticioso* mide el grado de utilización de supersticiones privadas para aceptar resultados desfavorables. Tendencia a defenderse de amenazas más que a conseguir la felicidad. 5) El *Pensamiento Esotérico* se refiere al uso de creencias paranormales o irracionales, en definitiva lo relacionado con las supersticiones tradicionales y 6) el *Optimismo Ingenuo o ilusión* mide el grado de visión ingenua, ilusa o irreal del mundo. Son optimistas sin fundamento. Piensan que si algo sale bien siempre será igual. Tienen una visión simplista de la realidad.

ESTUDIO REALIZADO SOBRE LA INTELIGENCIA Y LOS FACTORES PSICOSOCIALES

La hipótesis de trabajo ha sido que las personas con SII tendrían una inteligencia experiencial menor que los sujetos controles lo cual haría que fueran mas vulnerables a los acontecimientos estresantes. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la Inteligencia Racional y Experiencial así como los factores psicológicos (ansiedad y personalidad) en los pacientes con SII.

Se ha estudiado 100 casos de SII que cumplían los criterios de Roma II y 100 controles, excluyéndose de ambos grupos los pacientes con déficit intelectual o diagnóstico psiquiátrico reciente (menos de 1 año). Los casos de SII se distribuyeron en dos grupos, uno de 50 casos que consultaban habitualmente con el médico y otros 50 que no lo hacían. Todos los candidatos fueron sometidos a diversos cuestionarios: 1) *Datos socio-demográficos*: Cuestionario ad-hoc. 2) *Datos clínicos*: Cuestionario Clínico, GSRS (*Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*). 3) *Gravedad del SII: Functional Disease Severity Index* (Drossman y Patrick). 4) *Calidad de vida*: Genérico: SF-36, Específico: IBSQoL (Drossman). 5) *Caracterización psicológica*: Sucesos Vitales: Listado de acontecimientos vitales de Holmes y Rahe, Ansiedad: STAI, Personalidad: NEO PI, MMPI-2. 6) *Inteligencia*: Inteligencia Racional: WAIS-III, Inteligencia Experiencial: *Constructive Thinking Inventory* (Epstein) (Figura 3).



FIGURA 3.—Representación esquemática del test *Constructive Thinking Inventory* (Epstein).

Los resultados obtenidos, que serán publicado de forma extensa en otro lugar, nos demuestran, tal como estaba comunicado en los países anglosajones una alteración de los factores psicológicos en el SII, expresados por la existencia de antecedentes de determinados acontecimientos vitales, niveles significativos de ansiedad rasgo y ansiedad estado y un neuroticismo estadísticamente significativo. En cuanto a los *acontecimientos vitales* (personales, familiares, laboral-financiero y de salud) solamente estos últimos presentan una pequeña diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control ($p < 0.05$). En cuanto al *perfil de personalidad* (NEO PI-R), el grupo de pacientes con SII tienen un perfil de personalidad diferente a los controles, lo cual indica la existencia de rasgos de neuroticismo. Igual conclusión se obtiene con el cuestionario para el estudio de la personalidad MMPI-2. Los niveles de *ansiedad rasgo* y *ansiedad estado* en los pacientes con SII están aumentados significativamente ($p < 0,001$) en relación con el grupo control. El esquema de trabajo y los resultados preliminares quedan expresados en las figuras (4 y 5).

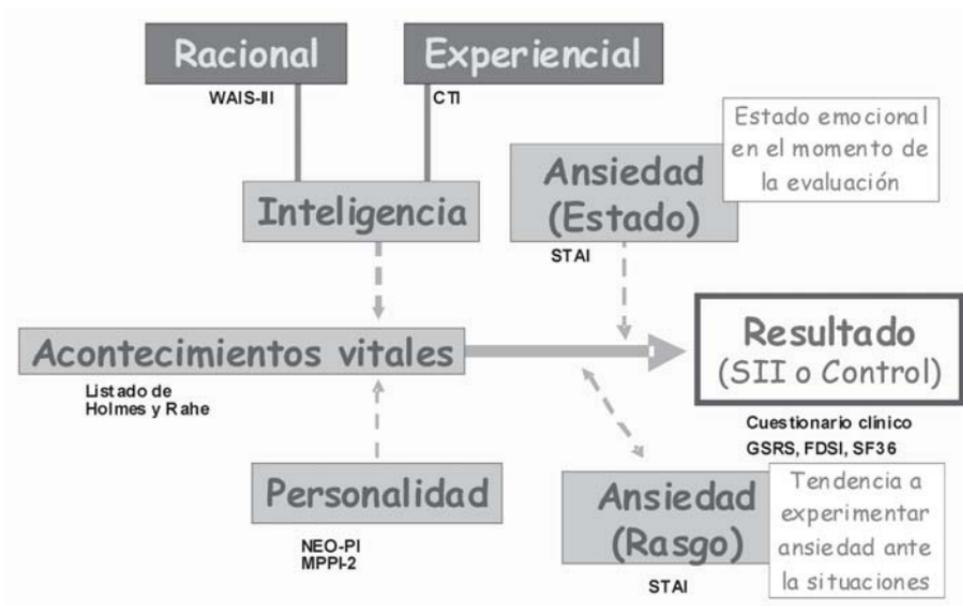


FIGURA 4.—Esquema de trabajo seguido en el estudio.

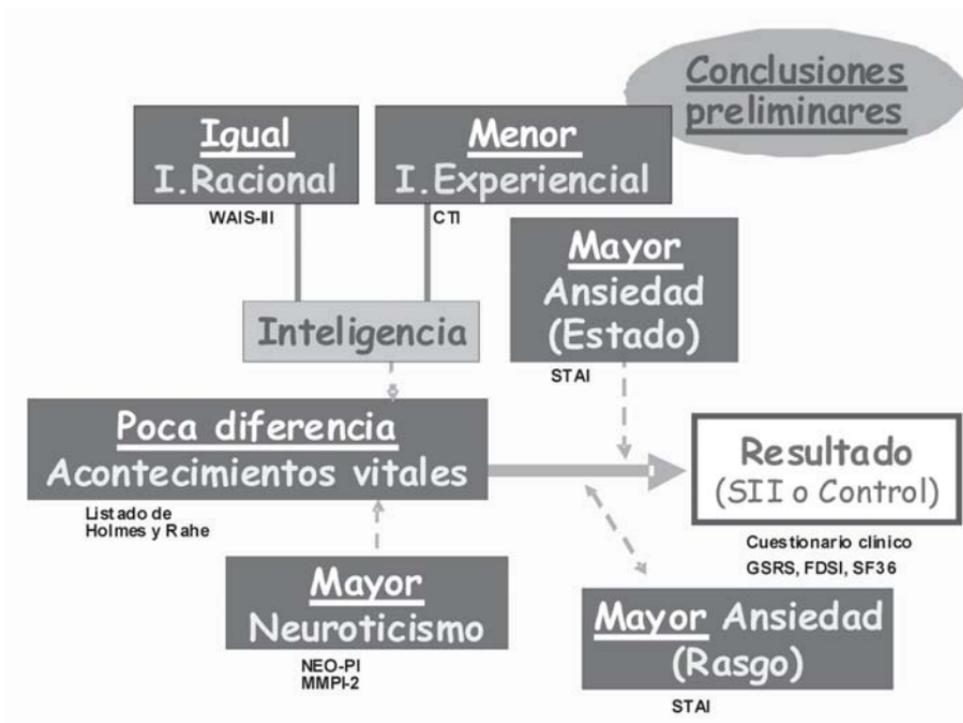


FIGURA 5.—Conclusiones preliminares del estudio.

En cuanto al estudio, primero en el mundo, de la Inteligencia Racional y Experiencial en el SII, nuestro estudio ha puesto de manifiesto que la Inteligencia Racional es exactamente igual en todas sus vertientes (CI verbal, manipulativo, comprensión verbal, organización perceptiva, memoria de trabajo y velocidad de proceso) en los pacientes con SII y en los controles. Solo en el grupo de pacientes con SII que consultaban habitualmente con el médico se observó una disminución levemente significativa ($p < 0.05$) del CI.

Sin embargo en cuanto a la Inteligencia Experiencial (PCG) nuestro estudio demuestra una disminución altamente significativa desde el punto de vista estadístico del Pensamiento Contractivo Global en los pacientes con SII en comparación con el grupo control. De sus componentes existe una disminución estadísticamente significativa de la emotividad y de la eficacia en el SII. Por el contrario existe un aumento estadísticamente significativo del pensamiento supersticioso y de la rigidez, mientras que el pensamiento esotérico y la ilusión se comportan igual que en los controles. La inteligencia experiencia, medida por el PCG, nos indica que los pacientes con SII están caracterizados por: 1) una disminución de la capacidad de manejar correctamente las emociones, 2) un menor pensamiento dirigido a la acción, 3) un aumento del pensamiento supersticioso, 4) una mayor rigidez de pensamiento, 5) igual pensamiento esotérico y 6) igual optimismo ingenuo.

En síntesis, puede deducirse de nuestro estudio que serían factores asociados a *sufrir* SII un mayor neuroticismo, un mayor nivel de ansiedad rasgo y estado, un aumento de los acontecimientos vitales estresantes y una disminución de pensamiento constructivo global. Por el contrario serían factores asociados a *consultar* por el SII un aumento de la ansiedad estado, una disminución del pensamiento constructivo global y una disminución de la inteligencia racional.

Las implicaciones de este estudio pueden ser fisiopatológicas y terapéuticas. Fisiopatológicas en cuanto que la inteligencia experiencial se relaciona con el grado de estrés auto-generado por los acontecimientos "normales" de la vida diaria y cabría preguntarse si podría ser la respuesta biológica a este estrés auto-generado un factor importante en la patogenia del SII o si este estrés auto-generado podría ser el nexo de unión del SII con el neuroticismo y la ansiedad. En cuanto a las implicaciones terapéuticas, y en base a que la inteligencia experiencial es modificable, cabría preguntarse si

la modificación de la Inteligencia Experiencial mediante una intervención terapéutica conllevaría una mejoría de los síntomas del SII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drossman DA. Roma II: The functional Gastrointestinal Disorders, McLean, VA, Dignan Associates, 2000
2. Drossman DA. Personality and psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14(Pt 2):49C-53C.
3. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65:528-533
4. Addolorato G, Marsigli L, Capristo E, Caputo F, Dall'Aglio C, Baudanza P. Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1559-1564
5. Blanchard EB, Keefer L, Galovski TE, Taylor AE, Turner SM. Gender differences in psychological distress among patients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 2001;50:271-2715
6. Fowlie S, Eastwood MA, Prescott R. Irritable bowel syndrome: assessment of psychological disturbance and its influence on the response to fibre supplementation. *J Psychosom Res* 1992;36:175-180
7. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, Xia HX, Lam SK, Wong BC. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:2081-2088
8. Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* 2004;49:1046-1053
9. Blanchard EB, Scharff L. Psychosocial aspects of assessment and treatment of irritable bowel syndrome in adults and recurrent abdominal pain in children. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:725-738
10. Whitehead WE, Winget C, Fedoravicius AS, Wooley S, Blackwell B. Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1982;27:202-208
11. Mayer EA. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med* 1999;107(5A):12S-19S
12. Van der Horst HE, van Dulmen AM, Schellevis FG, van Eijk JT, Fennis JF, Bleijenberg G. Do patients with irritable bowel syndrome in primary care really differ from outpatients with irritable bowel syndrome? *Gut* 1997;41:669-674
13. Bennett EJ, Piesse C, Palmer K, Badcock CA, Tennant CC, Kellow JE. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut* 1998;42:414-420

14. Drossman DA, Leserman J, Li Z, Keefe F, Hu YJ, Toomey TC. Effects of coping on health outcome among women with gastrointestinal disorders *Psychom Med* 2000;62:309-317
15. Spiegel BM, Kanwal F, Naliboff B, Mayer E. The impact of somatization on the use of gastrointestinal health-care resources in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2262-2273
16. Pinto C, Lele MV, Joglekar AS, Panwar VS, Dhavale HS. Stressful life-events, anxiety, depression and coping in patients of irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 2000;48:589-593
17. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-830
18. Ford MJ, Miller PM, Eastwood J, Eastwood MA. Life events, psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987;28:160-165
19. Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O. Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J Endocrinol Invest* 2001;24:173-177
20. S.Epstein. *Constructive thinking: the key to emotional intelligence*, Westport, CT, Greenwood Publishing, 1998
21. Epstein S, Meier P. Constructive thinking: a broad coping variable with specific components. *J Pers Soc Psychol* 1989;57:332-350
22. Katz L, Epstein S. Constructive thinking and coping with laboratory-induced stress. *J Pers Soc Psychol* 1991;61:789-800.
23. Epstein S, Katz L. Coping ability, stress, productive load, and symptoms. *J Pers Soc Psychol* 1992;62:813-825
24. Scheuer E, Epstein S. *Anxiety, Coping & Stress* 1997;10:269-303
25. Salovey P, Mayer JD. *Emotional Intelligence. Imagination, Cognition, and Personality* 1990;9:185-211
26. Salovey, P, Mayer, J.D. What is Emotional Intelligence?. In P. Salovey & D. Sluyter (Eds). *Emotional Development and Emotional Intelligence: Educational implications* (pp. 3-31). New York: Basic Books, 1997

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Mi agradecimiento al Prof. Díaz-Rubio por esta magnífica conferencia, que me ha sugerido una serie de comentarios que quisiera trasladarle. Yo no soy muy amigo del término inteligencia porque me da la impresión de que es un cajón desastre, y en la neurociencia moderna no tenemos ninguna base neurobiológica de lo que se llama normalmente inteligencia, hasta el punto que algunos autores piensan que pertenece a lo que se llama psicología popular, pero que no tiene una base unitaria. Ha citado, y con razón,

al psicólogo de Harvard, Howard Gardner, que dice que tenemos siete tipos distintos de inteligencia, probablemente se quede corto, y antes de Gardner aquí en España Huarte de San Juan, en el siglo XVI, en el examen de ingenios ya había dicho que tenemos distintas facultades, que es posible encontrar unas personas con facultades extraordinarias en un campo pero no en otros, lo cual me lleva a trasladar esto a los llamados tests de inteligencia.

Hay algunos filósofos que dicen que los tests de inteligencia miden que la inteligencia es aquello que miden los tests, es decir, lo ponen en tela de juicio por una razón muy sencilla, porque si realmente la inteligencia es un cajón desastre, es muy posible que en los tests de inteligencia se encuentren facultades muy desarrolladas pero otras menos desarrolladas que se neutralicen mutuamente.

En el caso de Julia, ha mencionado que la humildad y la inteligencia iban unidas; es muy posible que en este caso sea cierto. Me gustaría saber si realmente hay estudios que correlacionan la humildad con la inteligencia, sería interesante conocerlo. Finalmente decirle que lo que esta interesante charla ha demostrado clara y magníficamente es que el sistema entérico es autónomo, generalmente solemos separarlo del sistema nervioso central, pero es una separación completamente artificial.

Prof. Sánchez García

Quiero felicitar al Prof. Díaz-Rubio por una charla magnífica, médica y no médica, humanística en el fondo por la carta de Julia, porque a mí me ha impresionado la última parte, hay que ser humilde. Mis preguntas son las siguientes ¿se ha estudiado este mismo problema en poblaciones que están por ejemplo en conventos que usualmente tienen una gran paz, una gran humildad, la incidencia del colon irritable? Sé que se sufre mucho, porque he tenido personas cercanas que han padecido este síndrome. Tengo la impresión de que la gente del campo que no ha llegado a la ciudad padece muchos menos síntomas de intestino irritable que las personas que viven en las ciudades en ambientes de un cierto nivel cultural, esto es un dato muy importante. Me gustaría saber si se ha hecho un estudio al respecto o si merece la pena hacerlo.

Por último, dado que la ansiedad es un factor de primera magnitud en la aparición del intestino irritable ¿se puede y se debe dar como tratamiento, y de hecho se dan, los fármacos como el lexatin?

Prof. Alonso Fernández

Creo que el Prof. Díaz-Rubio nos ha demostrado que es un verdadero maestro en medicina biopsicosocial, de manera que realmente este postulado de la medicina lo ha desarrollado de una manera práctica, convincente, y con una experiencia personal que lo acredita como un verdadero experto en esta materia. Quisiera hacer dos precisiones distribuidas, relacionadas en parte con el propio trastorno intestinal y en parte con la inteligencia, que son los dos segmentos de la temática de esta charla. En relación con el trastorno intestinal pienso que hay un sector de este tipo de trastornos que es inmensamente psiquiátrico, puede ser un porcentaje del 30-40% y que se distribuye entre una etiología distribuida en tres sectores, determinados trastornos de personalidad, la personalidad clásicamente neurótica, insegura, hipersensible; por otra parte, trastorno de ansiedad y por último cuadro depresivo. Todo ello puede constatarse directamente a través del hallazgo de síntomas relacionados respectivamente con estos tres tipos de causas, y que luego el diagnóstico, por lo general, se puede confirmar aplicando el tratamiento correspondiente a la etiología, por ejemplo, en el caso de los cuadros depresivos. Vemos cómo aplicando el cuadro antidepresivo adecuado y teniendo cuidado de que la medicación correspondiente se administre en dosis muy ligeras y atendiendo a si la disfunción intestinal va hacia la retención o hacia la descarga, y cuando va hacia la descarga el medicamento idóneo es la imipramina en pequeñas dosis; cuando va hacia la retención los medicamentos idóneos son la fluoxetina o la sertralina. Generalmente estos tienen unos éxitos magníficos siempre que vaya acompañado del tratamiento antidepresivo global, y son depresiones larvadas somatotropas.

En el síndrome del intestino irritable nos encontramos con un cajón desastre mayúsculo; en cuanto al neuroticismo, yo diría que es universal, que aquí mismo no hay nadie que esté libre de cierta carga de neuroticismo, y que por otra parte el concepto de neuroticismo es tan amplio, tan flexible, tan elástico, tan diverso de unas escuelas a otras, que se vuelve un concepto difícilmente manejable.

En cuanto a la inteligencia funcional viene a pares, en el sentido que se esgrimen dos tipos de inteligencia contrapuestos; el Prof. Díaz-Rubio nos ha expuesto inteligencia emocional e inteligencia racional. Podríamos hablar de inteligencia verbal e inteligencia

manipulativa, inteligencia social e inteligencia práctica, inteligencia fluida e inteligencia cristalizada, etc... Este concepto de inteligencia emocional que ha calado tanto en el pueblo y que ha calado tan poco en la ciencia psiquiátrica, no encajaría muy bien dentro del concepto psiquiátrico muy clásico, desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico, conceptual, que es la inmadurez emocional; es un concepto que pertenece ya a la psiquiatría clásica, a la psiquiatría clínica, a la psiquiatría práctica, y que todos los clínicos en psiquiatría tienen un concepto de esta noción muy claro, y que es susceptible de modificación, unas veces por métodos pedagógicos y otras por métodos médicos.

Yo me pregunto si a lo mejor la magnífica investigación del Prof. Díaz-Rubio todavía se puede enriquecer más si introducimos los conceptos de los niveles de maduración, especialmente los niveles de maduración emocional.

Prof. Lucas Tomás

Quisiera hacer un comentario a la magnífica conferencia del Prof. Díaz-Rubio, apoyándome en un hecho muy claro, que soy uno de esos cuantos que están en esta sala que son neuróticos, que tienen ansiedad y nada de humildad. Yo tengo un colon irritable, desde los 24 a los 60 años. Lo reconozco y estoy orgulloso de ello, porque he convivido tanto tiempo que soy feliz con él. Identifico cuándo vienen las situaciones tensas antes de que sucedan gracias a mi colon irritable. El aparato digestivo termina en el ano y tengo la sensación de que empieza en la boca y en la faringe, y ahí también se da una situación clínica muy característica, el síndrome de las úlceras imaginarias de la boca; eso se llamó después glosodinia, después síndrome de boca ardiente, y nosotros lo llamamos estomatodinia o estomatopirosis. Podía ser una extensión o un lugar común, porque todos los pacientes que padecen esta enfermedad tienen esa situación psicológica importante. Yo pienso que es fundamentalmente la depresión somatotropa, aparte de la ansiedad, de la somatización. Una gran cantidad de estos pacientes no admiten una enfermedad donde no existen lesiones, se enfadan con el diagnóstico, porque ellos quieren tener una gran úlcera.

¿Se puede extender el concepto de intestino irritable al resto del aparato digestivo? Si es así, me quedaría muy tranquilo porque

entonces toda esta investigación de un valor extraordinario me beneficiaría muy mucho en mi especialidad.

Prof. Martínez Fornés

Felicitar una vez más al Prof. Díaz-Rubio por una conferencia tan lúcida y tan original. El síndrome del intestino irritable es una de las cuatro o cinco enfermedades paradigmáticas de la patología psicosomática, entendiendo por patología psicosomática el arte de poner en orden intimidades conflictivas. Indudablemente, de este capítulo de patología psicosomática hay un porcentaje que son enfermos psiquiátricos; por ejemplo, lo que has recogido muy bien como rigidez de pensamiento muchas veces es un cuadro obsesivo. Me ha llamado la atención ver algunas chicas jóvenes con síndrome de intestino irritable tienen un carácter muy dulce y un temperamento realmente violento y agresivo, que en cierto modo desaguan y evacuan con su colon irritable.

En cuanto al deterioro de la vida les va recluyendo en casa, cada vez se atreven a salir menos, no pueden ir a ningún acto público porque temen que la autonomía del intestino se les rebele. Cuando se trata farmacológicamente con alinérgicos y perferacina les ayuda muy bien en el componente que tienen realmente psicótico. Con eso y una psicoterapia cognoscitiva y una psicoterapia conductual el pronóstico mejora bastante y llegan a ser muy llevadera la enfermedad en cuanto a las deposiciones incontrolables y aceptar su pequeña enfermedad sin que les impida, les deteriore y les secuestre en casa, como yo he visto enfermos que llevan años sin salir de casa.

LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA Y LA GUERRA CIVIL (1936-1939)

THE NATIONAL ROYAL ACADEMY OF MEDICINE AND THE CIVIL WAR (1936-1939)

Por el Excmo. Sr. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Académico de Número

Resumen

La guerra civil (1936-1939) ocasionó en la Real Academia Nacional de Medicina la más grave crisis de su historia. El Gobierno de la República decreta la disolución de las Academias en septiembre de 1936, proponiendo crear un organismo superior, el "Instituto Nacional de Cultura" que reuniría a las Academias Nacionales convertidas en Secciones y férreamente controladas por el poder político; el curso de la guerra privó al proyecto de realidad.

En la España dominada por el ejército tuvo lugar un proceso en cierto modo similar: se crea el "Instituto de España" (enero de 1938) que engloba las Academias sin que éstas pierdan su personalidad. La Academia de Medicina se establece, hasta 1939, en San Sebastián y la gobernó Enrique Suñer con la colaboración de Leonardo de la Peña y Santiago Carro, tres académicos directamente nombrados por el Ministerio de Educación Nacional.

La dispersión de los académicos que habían abandonado Madrid impidió que la Academia desarrollara su tradicional actividad, que no recupera hasta su restablecimiento en Madrid en 1939.

Summary

The Civil war (1936-1939) caused the most serious crisis in the history of the National Royal Academy of Medicine. The Government of the Republic ordered its dissolution in September 1936, and they proposed the creation of a higher organization, "The National Institute of Culture", whose main aim was to join all the Academies that had become sections and that were rig-

idly controlled by the political power; the course of the war stopped this project being carried out.

In the army-dominated Spain there was a similar process; the "Institute of Spain" (January, 1938) was created and it joined the National Academies although each of them did not lose its own personality. The Academy of Medicine was established in San Sebastian until 1939, and was managed by Enrique Suñer, with the collaboration of Leonardo de la Peña and Santiago Carro; the three of them were named by the Ministry of National Education.

The dispersion of the members of the Academy, who had abandoned Madrid, did not allow the Academy to develop its traditional scientific activity, which was not restored until the activity was re-established in Madrid in the summer of 1939.

La guerra civil, iniciada en julio de 1936, supuso en la vida española una catástrofe con efectos políticos y sociales que se prolongan, tras su término, en un régimen de gobierno personal durante cuatro décadas. En la Academia la guerra y sus consecuencias provocaron el más triste episodio de su historia. De lo que aconteció en los tres años de contienda sólo hay una sumaria referencia en la *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina* (1984) de Valentín Matilla; lo que realmente sucedió permiten recuperarlo un libro de Actas y cuatro carpetas con documentos halladas en la Biblioteca de la Academia y que han sido incorporadas a su Archivo.

Las dos Españas que se enfrentaron en campos de batalla y en sórdidas represalias en las retaguardias están presentes en las actividades de la Academia, fraccionando el cuerpo académico, separando el integrado por quienes se hallaban en Madrid en julio de 1936 y los que por la diáspora veraniega o peripecias personales, algunas arriesgadas, pudieron reunirse en diciembre de 1937 y reconstruir una renovada Academia que tuvo su sede en San Sebastián hasta la conclusión de la guerra.

El estudio de esta etapa, breve en años, exige, para ser entendida y valorada históricamente analizar lo que aconteció en la Academia con anterioridad a 1936 y lo que vivió en la década que sigue a la finalización de la contienda. La limitación de tiempo que impone una comunicación obliga a reducir la exposición a los años 1936-1939; la valoración de causas y consecuencias será desarrollada en un capítulo de la *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*, en curso de ejecución.

Dos partes se deslindan en lo que ahora será tema de exposición; atañe la primera a la vida de la Academia en su sede de la calle de

Arrieta; en su segunda parte se recompondrá la historia de la Institución en San Sebastián desde diciembre de 1937.

El Gobierno de la República, por Decreto que firma Manuel Azaña y refrenda Jesús Hernández, ministro de Instrucción Pública el 16 de septiembre de 1936 dispone la desaparición de todas las Academias Nacionales. El preámbulo del Decreto justifica tan drástica decisión por la nueva situación creada por la guerra: “la honda transformación que está experimentando toda la vida de nuestro país, se lee en el Decreto, obliga a suprimir o a modificar radicalmente en su función instituciones que, habiendo tenido su razón de ser en otras épocas de la historia de nuestro país, han quedado anquilosadas o no están en consonancia con la marcha de la vida social de hoy”. El cuerpo del Decreto, en sus ocho artículos, tras ratificar la disolución de las Academias, entre ellas la de Medicina, atribuye al Ministro la custodia de sus edificios y el cese en ‘sus funciones’ de todos los miembros de las mismas. El artículo segundo dispone la creación de un “Instituto Nacional de Cultura” al que se incorporan como Secciones las suprimidas del Instituto; los puestos de gobierno “se proveerán por designación del Ministerio”.

El número de miembros de cada Sección no sería inferior a quince ni superior a veintiuno, y serían “designados libremente por el Ministro”; “las vacantes que se produzcan después de constituirse el Instituto”, añade el texto del Decreto, “se proveerán por elección dentro de cada una de sus Secciones”. El curso de la guerra impidió convertir en realidad el proyecto pero no evitó el cierre de la Academia de Medicina y la pérdida de su condición de académicos de quienes la constituían.

Lo que el Decreto de 1936 refleja de desconfianza ante la Academia queda ratificado por declaraciones de la ‘Agrupación Profesional de Médicos Liberales’. Esta Asociación, que existía con anterioridad a la guerra, solicitó del Ministerio de Instrucción Pública autorización, que le fue concedida, para organizar en el edificio de la Academia unas reuniones científicas que se celebraron entre marzo y junio de 1937; lo que aquí importa recordar, pues ratifica, más crudamente, lo que se opinaba en la España republicana, es lo que los directivos de la Asociación expusieron en una proclamación de principios que encabeza el primer número de un *Boletín* que recogía los trabajos leídos en aquellas reuniones: “La ‘Agrupación de Médicos Liberales’”, se lee en su texto, “celebra su primera reunión

en un local histórico, como es la Academia de Medicina de Madrid, que representa lo viejo, lo podrido e inepto que se liquidó el 18 de julio de 1936"; en los médicos jóvenes, se añade,"no revivirá más la antigua Academia de Medicina. Si hubiésemos de hacer su crítica, ésta sería tan severa como despiadada...; son los momentos actuales de tan valor como para perderlo en críticas inútiles. Tampoco se lo merece siquiera la antigua Academia de Medicina".

El desenlace de la guerra devolvería a la Academia su sede madrileña pudiendo reanudar en ella la actividad que mantuvo, de modo simbólico, en su exilio de San Sebastián.

Documentos recuperados en el Archivo de la Academia, pero todavía no catalogados, permiten conocer la vida de la Academia en los meses de julio a septiembre de 1936, en los que se recibieron solicitudes de dictámenes sobre accidentes laborales, un cometido que venía cumpliendo la Comisión de Medicina Legal y Laboral. La última notificación que remite la Academia al Ministerio de Instrucción Pública, la firma Nicasio Mariscal el 9 de septiembre, todavía como Secretario perpetuo, dando noticia del fallecimiento de don Amalio Gimeno y Cabañas, Presidente de la Academia, con indicación de que el entierro tendría lugar el día 10 partiendo de su domicilio en la calle Génova. El 28 del mismo mes, quien en esta fecha era 'encargado de la custodia de la Academia' envía al Subsecretario del Ministerio escrito de don Vicente Gimeno, que todavía se encontraba en Madrid, la disposición testamentaria de su padre que legaba a la Academia 'libros, documentos y objetos', cuya entrega se ignora si fue cumplimentada.

El mismo día de la firma del Decreto que disolvía las Academias Nacionales, el Subsecretario del Ministerio notifica al que nombra como Director de la Academia, que el edificio y el patrimonio de la Institución quedaba "bajo la custodia directa del Ministerio del cual pasará a depender también todo su personal administrativo", añadiéndose que los miembros de la Academia "cualquiera que sea su carácter o título de su designación cesarán en sus funciones". Otro oficio del día siguiente, dirigido a quien ahora se titula Presidente, "le constituye responsable de la custodia de todos lo bienes y pertenencias de esa Academia entre tanto pueda formalizarse su entrega al Ministerio mediante el oportuno inventario"; "para la custodia exterior del edificio", concluye el texto que se cita, "este Ministerio destacará varios números de milicianos". En escrito de 28 de septiembre aquél cometido se encomienda a dos milicianos

del 5º Regimiento. Conocemos sus nombres: Jesús García Dávila y Miguel Ubeda Pueyo.

El desalojo de quienes tenían habitación en el edificio de la Academia no tuvo lugar hasta el mes de octubre de 1937; en su oficio de 28 de dicho mes la Delegación de Madrid del Ministerio de Instrucción Pública notifica al encargado de la Academia la orden de desalojo “de las personas que han residido en ella con sus familiares”. En respuesta de la misma fecha el ‘habilitado’ de la extinta Academia hace relación de quienes en ella tenían domicilio: Nicasio Mariscal como Secretario perpetuo ‘hasta la supresión de la Academia’ y los porteros Román Rodrigo Andrés, Juan Ranzán Dinal y José Guerrero Lebrón.

Este recuerdo de la Academia en Madrid hay que completarlo con una referencia a la vida de los académicos que compartieron el drama de la guerra, fugaz o de modo permanente hasta 1939, en la capital en la que todos tenían su residencia oficial. No contabilizando a los que el cierre veraniego de la Academia alejó de Madrid y los que en el transcurso de la guerra pudieron trasladarse a ciudades dominadas por el ejército alzado en armas contra el gobierno de la República, en el resto del cuerpo académico hay que establecer diferencias entre los que abandonan Madrid, exiliándose en Francia, y el grupo, más numeroso, que permaneció en la Villa hasta el final de la guerra.

Antes de concluir el año 1936 abandonan Madrid para establecerse en Francia los académicos Gregorio Marañón y Teófilo Hernando; ambos regresarían en 1943.

Nada favorable podían esperar los médicos que se consideraban liberales sin ataduras políticas. A Marañón la República le privó de sus puestos hospitalario y docente y sobre sus bienes impuso embargo que no recuperaría hasta años después de su retorno a España. Parecida peripecia vivió Teófilo Hernando, desprovisto también de sus bienes y pérdida de la cátedra en 1937, puesto docente que no le devolvió, concluida la guerra, el nuevo orden político.

Distinto fue el comportamiento personal de Carlos Jiménez Díaz, académico electo que había renunciado a aquella distinción en 1934 y acabaría por aceptar al hacer su ingreso como numerario en 1956. El 17 de julio de 1936, cumpliendo su programa veraniego, Jiménez Díaz marcha a su finca ‘La Cabrera’, pero regresa a Madrid en el mes de agosto y cumple labor profesional en el hospital de Chamartín. En el otoño del primer año de guerra la disculpa de una con-

ferencia en Londres le permite abandonar España estableciéndose en París. La autoridad republicana le priva de su cátedra, por abandono del servicio en 1937.

No contabilizando a quienes han sido objeto de mención individualizada, los restantes académicos viven en Madrid los años de guerra ocupados en cometidos profesionales y esporádicas presencias en la Facultad de Medicina para impartir los cursos que se dieron para habilitar como médicos a alumnos próximos a su graduación. Muy poco se sabe de cómo vivieron los años de asedio de la capital, con el peligro añadido en los que eran conocidos por actitudes ideológicas diferentes de las que se impusieron en Madrid desde el inicio de la guerra.

Laureano Olivares, y es demostrativo su caso, con conocida vinculación al Bloque Nacional que había liderado Calvo Sotelo, se sustrajo a posibles represalias afiliándose en noviembre de 1936 a la CNT. Ser decano accidental de la Facultad de Medicina en 1937, y es ejemplo contrario, le supondría a Jorge Francisco Tello graves sanciones, docentes y académicas.

Distinta es la historia de la Academia que se recrea en San Sebastián, donde ejercía dominio el Gobierno de Burgos. En diciembre de 1937 el poder político acepta la propuesta del ministro de Educación Nacional, Pedro Sainz Rodríguez, de crear una Institución que se denominaría 'Instituto de España' y que englobaría las Academias Nacionales, propósito en la intención semejante al proyectado, y no realizado, por el Gobierno de la República en septiembre de 1936. Para la ejecución del propósito se designan 'comités de organización' con el cometido de reunir a los académicos que tenían su residencia en el llamado territorio nacional. Dio vida real al 'Instituto' un Decreto de la Jefatura del Estado, el 427, de 8 de diciembre de 1937.

El texto del Decreto se desglosa en seis artículos. El primero fija la fecha del 6 de enero de 1938 para la reunión de las Academias Nacionales en el Paraninfo de la Universidad de Salamanca, acto que haría oficial el 'Instituto de España' y en el que prestarían juramento los académicos y que suponía aceptación de los principios ideológicos que iban a regir la vida nacional concluida la guerra.

El artículo tercero del Decreto concede el breve plazo que limitan las dos fechas citadas para que cada Academia proceda a establecer el Comité que realice la agrupación de sus miembros actuando bajo la supervisión del Presidente de la Comisión de Cultura. La

organización de las Academias incluye 'la calificación de actuación de cada miembro', fórmula que encubre su depuración política. Resulta comprensible que el Gobierno de Burgos considerase la creación del 'Instituto de España' maniobra política con valor internacional, pues mostraría la existencia de vida cultural que contrarrestase la desarrollada en la España republicana.

Cumplimentando lo dispuesto en el Decreto 427, de 8 de diciembre, y en la Orden de 17 de diciembre de ese año, los integrantes del Comité de organización de la Academia de Medicina, también denominado 'Mesa', compuesto por Enrique Suñer Ordóñez, Leonardo de la Peña Díaz y Santiago Carro García, tres académicos de designación gubernamental, celebraron en Burgos el 26 de diciembre reunión aceptando el cometido y autoridad que se les atribuía; y en una segunda sesión, también celebrada en Burgos el día 27, se compuso la lista de los académicos que prestarían juramento en el acto de constitución del Instituto.

Esta primera relación de académicos la encabezan los integrantes de la 'Mesa' e incluye a los académicos Antonio García Tapia, Antonio Simonena Zabalegui, José Goyanes Capdevila, Francisco de Castro Pascual, Antonio María Cospedal y Tomé, Tiburcio Alarcón y Sánchez-Muñoz, José Alberto Palanca y Martínez Fortín, Obdulio Fernández y Rodríguez, Fernando Enríquez de Salamanca, José Casares Gil y Ramón Luis y Yagüe. Un acto posterior, el 5 de enero, permite sumar a esta relación los nombres de Vicente Gimeno Rodríguez-Jaen y Pedro Cifuentes y Díaz.

El acta de la reunión de 27 de diciembre recoge los nombres de los académicos fallecidos con posterioridad a julio de 1936: Amalio Gimeno Cabañas, que era Presidente de la Academia en la fecha de su disolución, Eugenio Piñerúa y Álvarez, Tomás Maestre y Pérez, Manuel Martín Salazar y José Madrid Moreno. Sobre la provisión de estas plazas vacantes y la de Carlos Jiménez Díaz, la 'Mesa' acordó "dejar toda decisión a la Academia una vez constituida". En aquella reunión se decidió establecer la residencia de la Institución en la ciudad de San Sebastián, en el Palacio de San Telmo. Enrique Suñer, requerido por obligaciones políticas, residió alternativamente en Burgos, sede del Gobierno, en Vitoria, sede del Ministerio de Educación Nacional, y en San Sebastián. Santiago Carro, para cumplir su cometido de Secretario, se alojó en el hotel María Cristina de la capital guipuzcoana y Leonardo de la Peña, que dirigía el hospital militar de Medina del Campo, acabaría delegando sus

obligaciones de Tesorero en el académico Ramón Luis y Yagüe, con residencia en San Sebastián.

La reunión de 5 de enero de 1938, celebrada en Salamanca, a la que asisten, con los integrantes de la 'Mesa', Francisco de Castro, Enríquez de Salamanca y Obdulio Fernández, y en la que excusan su presencia García Tapia, Simonena y Tiburcio Alarcón, acepta la designación de Enrique Suñer para dirigir la Academia con el título de Director por el Jefe del estado, con el asesoramiento de Carro y Leonardo de la Peña, según Decreto de 5 de diciembre. Suñer asume el puesto académico que había dejado vacante la muerte de Amalio Gimeno, y con la retórica que imponía el espíritu de la época, lo asume "por deber de disciplina".

La 'Mesa' procedería a articular el funcionamiento de la Academia, con decisiones que se adoptan en Juntas de Gobierno y de la Directiva, obtener subvenciones de la Administración y la posible ordenación de 'capitales y rentas' de sus Fundaciones, eligiendo como habilitado a quien era Oficial de la Secretaría Francisco Javier Cortezo y Collantes, que se encontraba en San Sebastián. La 'Mesa' se compromete a solicitar del Instituto de España 'salvoconductos' para el libre tránsito de los académicos 'dentro de la España liberada'. La reunión de 5 de enero concluye con las decisiones que la cortesía y el momento político obligan a adoptar: se agradece al Alcalde de Salamanca y al Rector de la Universidad la acogida que ha dispensado a la Academia y, 'con entusiasta aclamación', se dirige a Franco el siguiente telegrama: "Al celebrar Real Academia Nacional de Medicina primera reunión plenaria acuerda aclamación enviar a Vuestra Excelencia respetuoso saludo testimoniándole calurosa adhesión y ferviente deseo de servir con eficacia subidísimos ideales de la auténtica España".

Se hace preciso recordar la dispersión de quienes se integraban a la renacida Academia, pues sirve para explicar la imposibilidad de cumplir una efectiva actividad científica. Un documento recuperado para el Archivo, fechado en Burgos el 27 de diciembre de 1937 y que firma Santiago Carro, sitúa en Santiago a Tiburcio Alarcón y a Casares Gil, en San Sebastián a García Tapia y Luis y Yagüe; Cospedal tiene su residencia en Logroño y Simonena en su casa familiar de Pamplona; José Goyanes reside en Salamanca pero pronto se marcha a Canarias donde vive hasta su muerte en Santa Cruz de Tenerife; Castro Pascual tiene domicilio en Benavente, Palanca en Valladolid y Obdulio Fernández en Burgos; Leonardo de la Peña

y Pedro Cifuentes en Medina del Campo y Enríquez de Salamanca en Ávila. En fechas posteriores el académico Pedro Ara se vincula temporalmente como catedrático a la Universidad de Salamanca y Juan Manuel Díaz del Villar se encuentra en Castuera, donde vivió meses de zozobra hasta la conquista de la localidad por el ejército. Francisco Luque Beltrán, académico numerario desde 1939, reside en Fuenterrabía; Mariano Gómez Ulla, tras su liberación, se encuentra en Santiago. Todos cumplen cometidos asistenciales en hospitales militares.

De la salida de Madrid de estos académicos no hay detalles precisos. De Enrique Suñer hay noticia, no confirmada documentalmente, que al iniciarse la guerra halló refugio en una Embajada y consiguió ser evacuado a Francia, hallándose en San Sebastián posiblemente el mismo año 1936. De su filiación ideológica da testimonio claro su libro *Los intelectuales y la tragedia española* (Burgos 1937), que aquí no corresponde examinar pero que ayuda a explicar fuera designado por el Gobierno de Burgos para presidir, con el rango de Director, la Academia que se reorganiza dentro del Instituto de España.

Fidelidad ideológica también bien atestiguada la tenían los otros miembros de la 'Mesa'. De Casares Gil hay noticia de que se hallaba en 1936 en Marruecos; Pedro Cifuentes llega a Valladolid en enero de 1939 y de Castro Pascual se sabe que en diciembre se encuentra en la 'España liberada'. Leonardo de la Peña estaba en el balneario de Ledesma en julio de 1936 y como catedrático se presentó en septiembre en el Rectorado de la Universidad de Salamanca antes de pasar a dirigir el Hospital militar de Medina del Campo. Pedro Ara y Sarriá, académico desde 1936, tras su adscripción, ya mencionada, a la Universidad de Salamanca, establece su residencia en Sevilla y posteriormente en Vigo. Enríquez de Salamanca se halla al iniciarse la guerra en Ávila y presta servicio en el hospital de aquella ciudad y más tarde en los de Burgos y Valladolid. Díaz del Villar hizo relato de su experiencia de la guerra en carta a Santiago Carro de 7 de agosto de 1938.

Un acta de 16 de julio de 1938 ofrece lista de los académicos que hasta tal fecha habían cumplido el obligado trámite de juramento al nuevo orden político. En Salamanca, el 6 de enero de 1938, en el acto de constitución del Instituto de España juraron con los tres miembros de la 'Mesa' de la Academia, García Tapia, Vicente Gimeno Rodríguez-Jaen, Palanca, Cifuentes, Obdulio Fernández,

Enríquez de Salamanca y Luis y Yagüe. En San Sebastián, el 19 de febrero del mismo año, prestan juramento Cospedal y Tiburcio Alarcón, y en Vitoria, en la sede del Ministerio de Educación Nacional, lo hacen el 31 de marzo Simonena, Pedro Ara y Francisco Luque.

De todos los académicos llegados en el transcurso de la guerra al territorio bajo dominio del Gobierno de Burgos, fue José Goyanes el único sometido a depuración por denuncia de Leonardo de la Peña y Enríquez de Salamanca, según le cuenta a Santiago Carro en carta de 19 de julio de 1938; aunque superó el trance y mantuvo relación con las autoridades de la Academia no llegó a cumplir el trámite del juramento. Nicasio Mariscal, reintegrado a su cargo de Secretario perpetuo, le recordó en julio de 1939 no haber contestado al requerimiento que le había hecho Santiago Carro, a lo que contestó Goyanes “que de momento no podía suscribir la declaración jurada que le envió”. En 1941 una Junta directiva dispuso que el nombre de José Goyanes no figurase en el *Anuario* de la Academia.

Entre el 16 de enero de 1938 y el 8 de julio del siguiente año la Junta directiva celebró catorce reuniones a las que nunca asistió Leonardo de la Peña, sustituyéndole, queda apuntado, Luis y Yagüe como Tesorero. La Junta de gobierno fue convocada en el mismo periodo en cuatro ocasiones. El primer acuerdo de la ‘Mesa’ fue recomponer el ordenamiento institucional vigente en 1936. Quien era en 1936 Vicepresidente de la Academia, Antonio María Cospedal, sólo recupera el cargo concluida la guerra, fecha en que también retorna a la Secretaría Nicasio Mariscal.

Los documentos recuperados para el Archivo permiten completar la información que ofrecen las Actas. En una nómina manuscrita de académicos numerarios de 1936 figuran como electos José María Villaverde, asesinado en Madrid el verano de 1936, Mariano Gómez Ulla y Carlos Jiménez Díaz, del que se señala había renunciado al puesto académico. Otro documento indica se mantienen las Secciones establecidas por los Estatutos, y se añade una de ‘Medicina y Farmacia Militar y Naval’, simple concesión al clima bélico marcado de la renacida Academia. La Institución recobra, se ha señalado ya, el título de Real pero pierde el de Nacional. En el cuerpo académico siguen diferenciándose las categorías de numerarios y corresponsales nacionales y extranjeros. Como se proponía el ‘Instituto Nacional de Cultura’ proyectado por el Gobierno republicano, en la Academia de San Sebastián también se pretende redu-

cir, amortizando plazas, la nómina de académicos numerarios “para llegar sucesivamente a la cifra de 21” y similar propósito, tampoco cumplido, se quiso imponer en el cuerpo de académicos corresponsales. Sí se mantuvo la posibilidad de nombrar ‘Académicos de Honor’. Para todos los académicos del Instituto de España se creó un carnet y se sometieron a estudio cuestiones de ‘tratamiento y protocolo’.

La actividad académica se desarrollaría, deseo que prácticamente no llegó a cumplirse, en sesiones científicas que serían públicas, y Juntas directivas y de gobierno, a las que se impuso secreto en sus deliberaciones y acuerdos. Habría sesiones solemnes, la inaugural del año académico, y necrológicas y extraordinarias, estas últimas para la recepción de académicos numerarios. En este boceto organizativo de la Academia se descubre el propósito de mantener, en lo fundamental, lo establecido por los Estatutos y el Reglamento de orden interno vigentes en 1936. La diferencia, y era fundamental, es la no reaparición de una auténtica Junta directiva elegida por los académicos, y que el Gobierno de Burgos, como pretendía hacerlo el de Madrid, la reemplaza por tres académicos nombrados por el poder político.

En la primera reunión de la Junta directiva se trataron cuestiones económicas a resolver ante el Gobierno de Burgos y solicitar un préstamo al Banco de España por importe de 50.000 pesetas y la garantía de los bienes de la Academia, las rentas y depósitos de las Fundaciones que en aquella fecha habían sido incautadas por el Gobierno de Madrid; se comprende que en tal situación aquella solicitud no fuese atendida. Las dietas de los académicos se tasaron en 25 pesetas para los académicos con residencia en San Sebastián y en 100 pesetas para quienes tuviesen que acudir desde otras ciudades. El acto de juramento estaba subvencionado con 200 pesetas.

Con excepción de la primera reunión, las restantes de la Junta directiva se celebraron con la asistencia de Enrique Suñer y Santiago Carro, incorporándose a las últimas Luis y Yagüe. El acta de julio de 1938 incluye una detallada liquidación de ingresos y gastos, en la que se confirma que el único apoyo de la Academia era la aportación semestral de 8.339 pesetas que figuraba en los Presupuestos del Estado.

Concluida la guerra Luis y Yagüe se traslada a Madrid en el mes de mayo y el mismo mes el académico Vicente Gimeno, que se había incorporado a una columna de Orden y Policía. La última

reunión de la Junta directiva en San Sebastián, en el mes de julio de 1939, recoge disposiciones dictadas por el Ministerio de Educación Nacional a cumplir, ya en Madrid, en el gobierno de la Academia: los académicos “que se hayan encontrado en zona liberada últimamente podrán incorporarse a reserva de que presten lo más pronto posible el juramento”, el establecido por el Instituto de España, y “quedar habilitados para la asistencia a reuniones y el ejercicio del cargo académico mediante una promesa escrita de juramento”. Este trámite lo cumplió el mismo mes de julio Nicasio Mariscal, con lo que retornó a su cargo de Secretario perpetuo. La Academia notificó a las autoridades de San Sebastián el traslado de la Institución a Madrid agradeciendo la hospitalidad recibida de la ciudad.

En el transcurso de 1938 y hasta enero del siguiente año se celebraron, lo repito, cuatro Juntas de gobierno de las que dan noticia las actas de las mismas y las complementan documentos recuperados para el Archivo. En ninguna llegaron a estar reunidos todos los académicos ya incorporados al Instituto de España. Hay prueba documental de una Junta celebrada en San Sebastián el 31 de Enero de 1938 que no figura en el libro de Actas y de la que se conserva la citación y el orden del día, ignorándose qué académicos asistieron a la misma; de ella importa destacar el propósito de designar corresponsales extranjeros y representantes en Congresos a celebrar en Roma y Lisboa.

A la Junta de 12 de febrero asistieron, con Suñer y Carro, García Tapia, Vicente Gimeno y Palanca; se excusaron Simonena y Castro Pascual. En aquella reunión Suñer propuso el nombramiento de Luque y Beltrán para la plaza que había quedado vacante con la muerte del Conde Gimeno. Vicente Gimeno sugirió posponer la elección a una previa información con los académicos ausentes, pero prevaleció la opinión de Suñer y Luque quedó designado académico electo. La Junta de gobierno no volvió a ser convocada hasta el mes de julio, en la que nuevamente estuvo ausente Leonardo de la Peña, asistiendo con los otros miembros de la ‘Mesa’ Cospedal, Goyanes, Vicente Gimeno, Pedro Ara y Luis y Yagüe. Se proyectó, sin que el propósito alcanzara realidad, reanudar la vida científica de la Institución.

En sesión de octubre de 1938, una reunión de la Junta recoge un informe sobre las gestiones realizadas para salvar la vida del doctor Gómez Ulla detenido en Barcelona. En la última Junta de Gobierno celebrada en San Sebastián en enero de 1939, se propu-

so, y obtuvo aceptación unánime, el nombramiento de académico numerario de Mariano Gómez Ulla.

La preocupación que la Academia mostró por algunos de los académicos que la guerra retuvo en Madrid se materializó en una carta de 27 de julio de 1938, que firma Enrique Suñer, dirigida al Ministro de Asuntos Exteriores del Gobierno de Burgos solicitando recurriera a la vía diplomática para que organismos internacionales, “por el bien de la humanidad”, consiguieran que pudieran abandonar Madrid los académicos Laureano Olivares, Francisco Decref y Ruiz, Francisco Criado Aguilar y Nicasio Mariscal, quienes por su orientación ideológica podían hallarse en peligro. En Juntas directiva y de gobierno la Academia mostró asimismo su preocupación por el doctor Gómez Ulla que se supo había sido condenado a muerte en Barcelona; en la carta indicada Suñer pide al Ministro gestiones para obtener “la condonación de la última pena, según nuestras noticias, al ilustre cirujano militar D. Mariano Gómez Ulla”. Por su parte la Academia cursó solicitud similar a distintos organismos científicos europeos. La realidad superó a las esperanzas pues Gómez Ulla se supo se encontraba en Santiago el 6 de febrero de 1939; hay noticia, no confirmada documentalmente, que Gómez Ulla fue canjeado por el médico vasco doctor Bago. El nombramiento como académico de Gómez Ulla se notificó telegráficamente al Ministro de Educación; que esto se hiciera explica el interés político por aquella nominación, y lo confirma un párrafo de la carta colectiva que se remitió a todos los académicos con solicitud de voto afirmativo pues, se especificaba, “hay interés desde las más altas instituciones del Estado”, deseo que se amplía, ahora con cierta gratuidad, “hasta el último de los buenos ciudadanos”. Gómez Ulla no realizaría su incorporación a la Academia hasta el 29 de abril de 1942.

La labor institucional de la Academia en San Sebastián quedó limitada a la inauguración del año académico de 1939, el acto de incorporación del doctor Luque Beltrán y un homenaje a los académicos fallecidos desde julio de 1936. Francisco Luque Beltrán recibe la medalla el 29 de noviembre de 1938 en acto celebrado en San Sebastián y que presidió el Ministro de Educación Nacional. Al discurso de tema clínico del nuevo académico contestó Enrique Suñer quien no desaprovechó la ocasión para incluir en la protocolaria respuesta una acusación a quienes pretendían hacerse perdonar anteriores confesiones ideológicas: “el doctor Luque”, dijo

Suñer, "estuvo donde estuvimos siempre los españoles amantes de la patria: en contra del infierno marxista y republicano y al lado de nuestra gloriosa Historia". Esta denuncia, que hace recordar lo que escribió en *Los intelectuales y la tragedia española*, pronto tendría realidad al iniciarse la depuración de los académicos que vivieron la guerra en Madrid o se exiliaron.

El 30 de enero de 1939, en el salón de actos del Instituto 'Peñaflorida' de San Sebastián se celebró la solemne inauguración del año académico. Tras la lectura por Santiago Carro de la preceptiva Memoria, el tradicional discurso académico fue sustituido por el recuerdo de los académicos fallecidos.

La dispersión de los académicos y las dificultades de desplazamiento impuestas por la guerra no permitieron a la Academia reanudar las que tradicionalmente se llamaron 'juntas literarias'. La única celebración programada fue un curso de 'Extensión Cultural Médica' del que dan noticia las Actas y los documentos recuperados para el Archivo; se celebró durante los meses de enero y febrero de 1938 y en él intervinieron, con los académicos García Tapia y Vicente Gimeno, los profesionales vascos Benigno Oreja, Miguel Vidaur y Victoriano Juaristi, y los doctores Vicente Carulla Riera y Ramón San Vicente. La conferencia inaugural del curso la dictó el cirujano norteamericano Enstmann Sheehan, de quien hizo presentación Santiago Carro destacando la importancia de la labor que realizaba en los hospitales de guerra. La Academia autorizó al doctor Blanco Soler a dictar un curso de lecciones de Endocrinología.

No desatendió la Academia sus relaciones con los académicos corresponsales y, en una fecha que no precisa la documentación consultada, nombró académicos corresponsales. La Academia recordó, con elogios a su obra, el fallecimiento del doctor Georgue Marinesco que había ostentado el título de académico de Honor.

Santiago Carro en la 'Memoria' de actividades de 1938, la única que redactó, resumió la actividad de la Academia desde su establecimiento en San Sebastián, agradeció el apoyo de las autoridades de Burgos y de la capital guipuzcoana, concluyendo con la que era obligada exaltación de los valores que se defendían en los campos de batalla.

A los tres meses de componer Santiago Carro esta 'Memoria' la Academia recuperaba su sede de la calle de Arrieta. El Presidente, que firma como Director, lo comunica el 15 de abril de 1939 al ministro de Educación Nacional, detallando los destrozos que la

guerra había ocasionado en el edificio. Consta no haber sufrido expolio la Biblioteca, habiendo desaparecido algunos documentos bancarios conservados en al caja fuerte y que ocasionaría grandes desvelos a la Academia justificar jurídicamente la titularidad de lo perdido. En la misma fecha se solicita la ejecución de las reparaciones que se consideren urgentes, petición que es contestada favorablemente por la Secretaría del Ministerio el 22 del mismo mes. Conservando todavía la sede de San Sebastián, el 10 de julio se notifica al Ministro de Educación el traslado de la Academia a su sede de Madrid y en otro oficio se repone en su cargo de Secretario perpetuo a Nicasio Mariscal, a quien había sustituido en los años de guerra santiago Carro.

Desde el verano de 1939 se inician los procesos de depuración de los académicos que vivieron la guerra en Madrid o se habían exiliado, en cumplimiento de las disposiciones dictadas por el Decreto de 21 de enero de 1939 y la Ley de Responsabilidades políticas y de depuración de funcionarios públicos de 9 de febrero del mismo año. Con fecha del mismo mes y año, una Orden del Ministerio de Educación y Ciencia disponía la separación definitiva de sus puestos docentes a los catedráticos de la universidad de Madrid y académicos Manuel Márquez Rodríguez, José Sánchez Covisa y Teófilo Hernando. Sorprende que en esta relación no figuren Gustavo Pittaluga y José Giral.

Relatar lo que supuso el cumplimiento de aquellas disposiciones en el cuerpo académico corresponde a etapa histórica posterior a la que aquí concluye.

INTERVENCIONES

Prof. Perezagua Clamagirand

Mi aportación es continuación de algo que hemos estado hablando ya el Prof. Sánchez Granjel y yo antes, y naturalmente celebro el haber escuchado esta magnífica conferencia como todas a las que nos tiene acostumbrados. Realmente la politización a la que llegó esta Institución en aquellos años locos 30 fue terrible, y la prueba es que tanto nuestra Facultad de Medicina de la Universidad Central como en esta Real Academia se habían dividido políticamente de una forma ideológica los miembros que pertenecían a ella.

Nos ha comentado cómo el Prof. Márquez, Catedrático entonces de Oftalmología, y algunos más, tuvieron que cesar en sus funciones y luego exiliarse, y cómo otros que realmente habían pertenecido al bando contrario fueron los ganadores de la guerra y los que ocuparon este espacio. Comentaba antes con el conferenciante el caso concreto del Dr. Gómez Ulla y cómo en algunas memorias de Serrano Suñer, se oponía radicalmente al ingreso en la Academia de este señor que lo daba por traidor, curiosamente. Decía que el nombre del Hospital Gómez Ulla no debía ser ese, sino el del Dr. De Leito, Teniente Coronel Médico entonces, y que se dejó fusilar antes que los milicianos sacaran al General López Ochoa, aquel que la revolución de Asturias de 1934 entrara en Oviedo, los milicianos se lo llevaron, le cortaron la cabeza y le decapitaron.

Prof. Jiménez Collado

Muchísimas gracias por la conferencia que nos has dado. Hemos hablado muchas veces que la historia es un libro que hay que leer y releer en muchas ocasiones para conocerlo y no repetir los errores pasados. Hay un hecho que lo tengo siempre impreso y es que el ansia de poder y de controlar la supervivencia de una sociedad es en política el primer postulado de la supervivencia, y eso no se dijo en el año 31, 36 ni 39, eso lo ha dicho hace muy poco tiempo Mitterrand, y cada cambio de política educativa conlleva un cambio en toda la estructura. Las Academias Nacionales dependían de un Ministro, que pasó luego a depender de un Secretario de Estado y que ahora va a depender de un funcionario. No sé si es una depuración en tanto en cuanto a la calidad o una involución a la calidad. La acción del Instituto de España se hizo porque hubo una época en la que había personas en un arraigo político adquirieron la titulación de médico cuando no llegaron a ella como salvaguardia de un valor de vivencia personal. Estos hechos pasados, hechos que tienen una connotación, pero que realmente desde el punto de vista de la historia, de conocerla, es válido, pero no se puede juzgar ni se puede valorar en estos momentos lo que se dio en una época tradicional, en una época donde se vio derramamiento de sangre y quiera Dios que jamás se vuelva a repetir en nuestro país; valorar la historia es muy difícil, incluso se puede hacer un doble prisma de valoración; por ejemplo, los Catedráticos que sacaron sus

Cátedras tuvieron que ir a la calle Alfonso XII, pagar 25 pesetas, y firmar un documento en el cual se adherían a los principios fundamentales, y si no, no les daban la Cátedra. Si somos tan puros ahora, ¿por qué no lo fuimos antes no firmando ese documento?

La historia hay que acaptarla a un momento en que la supervivencia manda sobre la cordura y a veces el interés es superior a la decencia.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE DE HONOR

No me puedo sustraer a felicitar a los dos conferenciantes de hoy pese a la hora. Lamento que nuestro Presidente no haya podido estar hoy aquí por encontrarse enfermo. El Prof. Díaz-Rubio ha hecho una conferencia que ha sido una preciosidad, la ha expuesto divinamente, muy bien diseñada, y es toda una esperanza de confirmación de datos que ha preparado, coordinado con lo que ha explicado respecto a las lesiones propias del Síndrome de Intestino Irritable y que están diseñadas todas las posibilidades de recogida de datos con colaboración de psiquiatras, psicólogos y gente de su departamento. Nos ha explicado qué es el Síndrome del Intestino Irritable, lo que es la clínica carente de síntomas objetivos, un dolor siempre pertinaz y con erradicación de toda clase de documentos adicionales es como se define el síndrome de una manera ideal.

Ha hablado de la patogenia del mismo, incorporando en ella los factores de ansiedad y la propia alimentación. Toda esta conferencia ha sido la presentación de lo que va a ser en su día un libro completo al respecto y que tenga una justificación objetiva. Le felicito efusivamente porque creo que no se pueden hacer las cosas mejor y más deprisa.

Respecto al Prof. Sánchez Granjel, soy testigo especial de verle en esta Academia hurgando por todos los rincones de la biblioteca con toda clase de libros, haciendo un trabajo de investigación propio de su disciplina, exhaustivo, y la consecuencia del mismo ha sido la presentación que ha hecho de todo el periodo de la Academia entre los años 1936 y 1939, y que es una presentación que no existía en la literatura de una manera específica y en ella se vislumbran personajes que ya están en la órbita de alguno de nosotros por la edad. Todo esto es concordante con lo que la gente

conoce de esas épocas y esta Academia estuvo al margen de todo el proceso bélico.

Ha expuesto esta conferencia perfecta y metódica, resultado de una investigación de la historia del a Academia.

Felicito a los dos conferenciantes de hoy muy cordialmente, también en el nombre de nuestro Presidente.

Se levanta la sesión.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. JOSÉ LUIS PUENTE DOMÍNGUEZ**

DÍA 4 DE ABRIL DE 2006

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

Académico de Número

INTERVENCIONES:

- Prof. Carro Otero
- Prof. Sánchez Granjel
- Prof. Domínguez Carmona
- Prof. Jiménez Collado
- Prof. Díaz-Rubio García

DISCURSO NECROLÓGICO EN MEMORIA DEL PROF. PUENTE DOMÍNGUEZ

Por el Excmo. Sr. D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

Tengo el honor de representar a la Real Academia Nacional de Medicina en este triste acto de homenaje a José Luis Puente Domínguez, muy ilustre universitario y muy ilustre Académico, que ha fallecido después de haber cumplido con sus múltiples funciones de manera ejemplar y perseverante durante toda su vida.

Mis primeras palabras deben ser dedicadas a su mujer Trini y a sus hijas: María, Matusa, Bea, Ana, las gemelas Trini y Teresa, Mónica y Paula para hacerles llegar la condolencia de todos nosotros por el tristísimo acontecimiento a la par que nuestro reconocimiento de la categoría, personalidad y bondad de este hombre al que todos admirábamos y queríamos. Todas estas mujeres tuvieron la dicha de compartir con su padre y marido sus cortos tiempos libres, sobre todo en Sangenjo, con las tertulias y comidas familiares. Ahora todas saben muy bien la clase de Embajador que será, como lo fue siempre, el mejor aval para todo lo que determine el Destino. De José Luis se podía decir, como el poeta “De conocer el dolor de sentir tanta ternura”.

No es la primera vez que en circunstancias como las actuales me complace decir que la Vida y la Muerte son una misma cosa, como el río y el mar son una misma cosa.

También suelo recordar mi respeto por la soledad que siempre rodea estos actos ha sido siempre una constante. El elemento de que estoy hecho. El hilo (como persona) de que estoy tejido, es la soledad, decía Ortega.

Laín cita a Zubiri cuando dice "en la verdadera soledad están los otros más presentes que nunca". Vivir humanamente es saber estar solo: saber convivir.

Nuland (1933) "Si hay un Dios, está tan presente en cada uno de nosotros, como lo estuvo el origen de la Tierra".

Bilke escribió: "¡Oh Señor, da a cada uno su propia muerte; aquella que dimana de la vida, en la que conoció el amor, sentido y desesperación.

Antes se creía que el arte de morir era dejar que sucediera tras los síntomas. Morir en paz de Dios. El sufrimiento significaba resignación. El consuelo se lograba con la oración y la familia. Creo que nuestra época no es la del arte de morir, sino de salvar la vida. La muerte pertenece al moribundo y a quienes le aman.

Aunque el momento de la muerte suele ser tranquilo y con frecuencia está precedido de una piedosa inconsciencia, la serenidad se paga normalmente con un precio terrible, hasta que se llega a este punto.

En la muerte sólo hay aflicción. Sus breves respiros y treguas siempre son fugaces, de tal forma que los padecimientos no tardan en sucederse. Sólo el desenlace aporta paz, y a veces alegría. En este sentido, se puede decir que el momento de la muerte está revestido, con frecuencia, de dignidad, pero rara vez el proceso de morir.

La dignidad que buscamos en la muerte puede hallarse en la dignidad con que hemos vivido nuestra vida. El arte de morir es el arte de vivir.

La honestidad y la gracia de la vida que se extingue dan la medida real de cómo morimos "Estoy cansado de estar vivo" (Luis Compte). Los que quedamos somos gentes devoradas por la presión de la verdad.

Es la utopía no alcanzada y, acaso, nunca alcanzable, la que mantiene al hombre en la esperanza y en la tensión para la consecución y realización del ideal. No importa demasiado que se alcance el ideal de la persona religiosa o de la comunidad religiosa. Importa sobremanera que se mantenga la tensión hacia él. Es esa tensión la que día tras día realiza progresivamente a la persona. Jacques Maritain dice "Cuando decimos que un hombre es una per-

sona no queremos decir sólo que es un individuo, que lo son un átomo o una espiga de trigo, una mosca o un elefante. El hombre es un individuo que se rige con la inteligencia y con la voluntad. No existe solamente de modo físico, sino que sobreexiste espiritualmente en conocimiento y en amor, de tal forma que, en algún sentido, es un universo por sí, un microcosmos. Más adelante dice "La persona humana posee estos caracteres, en que en definitiva el hombre, esta carne y estos huesos precederos, que un fuego divino hace vivir y obrar, existe desde el útero al sepulcro. Por otro lado, la existencia misma de su alma, que domina el tiempo y la muerte. Es el espíritu la raíz de la personalidad. Carlos Valverde declara acercarse mucho a esta síntesis.

CONSIDERACIONES SOBRE LA MUERTE

La muerte es el acontecimiento más doloroso y dramático. Realidad inevitable para todos. Nuestra vida en la sociedad occidental nos ha permitido vivir épocas de especial cuidado social con el acontecer de morir. En las enfermedades acompañaban los familiares, también las oraciones; la voluntad del enfermo cobraba un valor mítico, los episodios de entierros, funerales, etc., han sido una constante en los ritos de la muerte.

En los últimos años hay un cambio paulatino al que se adhiere casi toda la Sociedad y que se inició por el área sajona, más o menos. Se caracteriza por no hablar de enfermedades ni con el enfermo ni con la familia; no se mantienen a los enfermos en su domicilio, sino en el hospital; se habla de la muerte digna, que no se sabe en que consiste; se utilizan los tanatorios para aislar en lo posible el cadáver nada más morir; en el mismo tanatorio se reciben los familiares y amigos y allí se hacen prácticas religiosas, aunque el ambiente no es a este respecto sugerente. Con frecuencia hay que hablar con los enfermos y sus familias de la Eutanasia, para no sufrir enfermos y enfermedades. En realidad, muchas de estas cosas están aceptadas o sugeridas por los familiares para ahorrarse incomodidades y sufrimientos.

Por las mismas razones podemos referirnos a los cementerios modernos o a la costumbre de la incineración avalada por muchas familias seguida de la dispersión de las cenizas por territorios relacionables con la persona muerta.

Todos estos hechos son sociológicos. Pero ante nuestro Académico desaparecido nos incumbe hacer referencia al hecho humano. Todos, y él, sabíamos de este acontecer, lo cual nos invita a que reflexionemos sobre el mismo.

Platón, bajo la impresión de su maestro Sócrates, define la Filosofía como la preparación para la muerte. Con la muerte, el alma se libera de la cárcel del cuerpo y vuela hacia las realidades ideales. De igual manera pensaban los neoplatónicos posteriores.

Los epicúreos, atomistas y materialistas hacían lo posible por suprimir todo temor a la muerte, ya que ella nos libraba de todos los sufrimientos, dolores y males, ya que, según ellos, no existe nada más después de esta vida. La muerte llega cuando el Logos lo determina.

A lo largo de la Edad Media, los cristianos siguiendo las enseñanzas bíblicas ven la muerte de forma angustiada, como consecuencia del pecado original, mejor como castigo, pero en cierta manera, deseable por la confianza en la resurrección y la feliz vida eterna.

Hegel, en su síntesis de todos los saberes ve a la muerte con abstracción. El hombre es Negatividad encarnada. Así se le comprende en su especificidad humana, capaz de separar la "esencia" de su conexión natural con la "existencia". La Negatividad es la nada que puede manifestarse como muerte.

Los vitalistas del siglo XIX y XX han hecho de la muerte un objeto particular de su reflexión filosófica. Aquí es lícito citar a Schopenhauer y también a Kierkegaard, si bien ha sido Nietzsche el que por mucho que se quiera exaltar la figura del superhombre, también éste se hundirá en el fracaso de la muerte, aunque para aliviar esto haya recuperado el mito griego del eterno retorno.

El hombre quiere la vida eterna, tiene tendencia a la eternidad. Quiere el retorno de todas las cosas: volver al mismo sol, la misma tierra. No a una tierra análoga o mejor, sino a la misma.

En un sentido opuesto figura el existencialismo pesimista de Jean Paul Sastre y de Albert Camus. El primero escribe que la muerte - no es mi posibilidad de no realizar ya mi presencia en el mundo, sino la aniquilación, siempre posible de mis posibilidades-. Si tenemos que morir, la vida no tiene sentido porque los problemas no tienen solución. Es absurdo el nacer y el morir. De estas apreciaciones, que comparte Camus, se deduciría que la actitud lógica del hombre sería el suicidio como una huída para no comprometerse. Creemos muchos que es preciso vivir y luchar aunque no hubiera esperanza.

También Martín Heidegger habló de la muerte: “La muerte en cuanto el fin de “ser ahí” (el hombre) es la posibilidad más propia, absoluta y cierta, y en cuanto tal, indeterminada e insuperable del “ser ahí”. La solución no está en el suicidio. Hay que afrontar la vida sabiendo que la muerte vacía todas las posibilidades, proyectos y trabajos que pueden hacer de la existencia una vida sin esperanza.

Miguel de Unamuno meditó mucho sobre la muerte. Sentía terror a perder todo lo sensible y material. Pero esto no le llevó a desesperar de la vida, sino a querer vivir siempre.

Marx y los marxistas, basándose en Hegel, veían la muerte como un tributo que el hombre debe pagar a la especie. Parece una victoria del género sobre el individuo, pero el individuo es un ser genérico determinado, y en cuanto tal, mortal.

Los filósofos contemporáneos no ven este problema con el dramatismo de Nietzsche o de los existencialistas, sino que para ellos, la muerte es la consecuencia de la finitud de todo lo material. No hay nada humano que defina mejor la finitud que perecer.

Según nuestro criterio, la muerte, en lenguaje fisiológico, se anuncia como irreversible no al pararse el corazón, que puede ser reanimado, sino con la paralización del cerebro, que es el “ultimum vivens”. Heidegger dice, en un sentido muy lato, que la muerte es un componente esencial de la vida humana. Pero más bien es que estamos destinados a la muerte, lo que implica la fragilidad de la vida. Sólo morimos una vez, sin retorno a la vida sobre la Tierra. Las enfermedades, la vejez, etc., no son la muerte, sino una preparación para la misma.

Ante la circunstancia de la muerte se pueden tener dos actitudes: aceptar que la muerte es el final de todo y en este caso, la vida carece de sentido y representa un vacío total, o bien enfocar con optimismo absoluto que la muerte es la apertura dolorosa pero necesaria para la inmortalidad y la plenitud. Se puede tomar partido por la actitud pesimista o más bien seguir a la razón, que nos lleva a un sereno optimismo. La evolución nunca ha fracasado. Su mayor éxito ha sido poner al hombre sobre la Tierra. La evolución está programada y querida por un Dios último y personal, que por ser personal no puede ser más que amor. La evolución no puede explicarse de otra manera que por la conciencia de que necesita un Ser Supremo, que es el fundamento y la causa de toda realidad. Gracias a El podemos serenamente confiar en la realidad.

Con este sentido optimista, la muerte, pese a su dramatismo y dolor, es el cumplimiento y plenitud de la vida. En el mecanismo evolutivo, la muerte fisiológica es un elemento fundamental. Que nos significa una destrucción total de la persona. Parece razonable rechazar el poder absoluto y total de la muerte por ser incompatible con la evolución y con el amor.

Por el hecho de que el hombre es algo más que materia, más que una realidad espacio-temporal, se comprende que puede pasar a otro género de vida no espacial y en el que no tiene lugar el concepto de tiempo unívoco como tenemos en la Tierra, y sí se da una posesión plena de la verdad, del bien y del amor.

La muerte como una conclusión total banaliza la vida, la vacía de todo valor. Unamuno dice: "Si al morírseme el cuerpo que me sustenta, al que llamo mío para distinguirle de mí mismo, que soy yo, vuelve mi conciencia a la absoluta inconsciencia de que brotara, y como a la mía les acontece a la de mis hermanos todos en humanidad, entonces no es nuestro trabajo linaje humano más que una fatídica procesión de fantasmas que van de la nada a la nada".

La consideración de una vida ulterior en que se restituya toda justicia devuelve el gusto por la vida y da lugar a toda esperanza. Sin esperanza no hay vida humana ni gusto de vivir.

La vida humana no termina con la muerte. Los cristianos creemos en la pervivencia post mortem, por la revelación de Jesucristo. Además disponemos de la Teología de la muerte y la Filosofía de la muerte como de otras realidades humanas.

La Filosofía escolástica tradicional decía que la muerte suponía la separación del alma y del cuerpo. Admitida la inmortalidad del alma, hay una separación del cuerpo y del alma más o menos violenta, y lo que fue el cuerpo queda en el cementerio y el alma, por ser inmortal queda en un estado "no natural".

Hay una aparente paradoja entre la muerte real de la persona y la pervivencia del alma. Rahner piensa que con la fórmula "separación del alma y del cuerpo". Con la muerte el alma permanece unida, participando en la configuración de la totalidad del mundo, y sobre todo en cuanto éste es fundamento de la vida personal de los otros como seres corpóreos-espirituales. Esta relación pancósmica habría sido inherente siempre mediante el cuerpo. Después de la muerte sería más autorizada y más amplia.

Es pues, según el pensador alemán, una cierta vinculación del alma con el mundo a través del cuerpo antes de la muerte. Para Rahner

la muerte significaría, por un lado, un acto en que la persona toma posesión plena de sí misma al entrar en comunicación con el Fundamento una plenitud de la realidad personal libremente realizada.

La seguridad de morir sin saber el día ni la hora da a la existencia una seriedad y una responsabilidad que no tendría de otra forma. El no saber qué ocurrirá después de la muerte nos obliga a una vida éticamente correcta.

Es en la muerte con lo que se alcanza la desposesión total, pero ello ofrece la posibilidad de la perfecta posesión. Es el poder transformador de la muerte. Hace que la vida pueda verse como una peregrinación hacia un encuentro con la Plenitud que sólo la libertad humana puede frustrar si se niega a aceptar el Amor.

Todos tenemos tendencia a vivir, a vivir siempre, no una vida sin término en la Tierra, que carecería de sentido y de motivaciones, sino a una vida distinta, en la que alcancemos una Plenitud y con ella una felicidad. Nuestro espíritu es extraño: tiene un sitio aquí en el mundo, pero su esencia está hecha de aspiraciones a la trascendencia, de esfuerzos hacia un destino desconocido, de esperanza y atractivo por una realidad que presiente.

En todos sus actos de voluntad el hombre siempre quiere más: más verdad, más bien, más amor, más ser. Unamuno lo llamaba "hambre de inmortalidad". Esto conlleva el temor a "dejar de ser". La muerte nos pone así ante el misterio del bien y del mal. No convierte la vida en nada, sino como acto supremo del hombre convierte la vida en la posibilidad de alcanzar la plenitud del ser a la que aspiramos siempre. Hay también la posibilidad de una frustración total por una opción de la libertad.

Supuesto que no existe la reencarnación ni el eterno retorno (teorías sin base de fundamento), la muerte nos descubre el sentido lineal e irreversible de la historia de cada uno y de la historia universal. El Cosmos va hacia un equilibrio, energético o muerte térmica, pero antes la vida humana sobre la tierra será imposible. Aparece así el error de los que hacían de la misma Historia el significado exclusivo de la propia historia singular.

La vida tiene un sentido trascendente que se consume en la inmortal plenitud de la Verdad, el Bien y el Amor. Aquí en la Tierra debemos esforzarnos en realizar cada vez más y mejor la Verdad, el Bien y el Amor. No rechazamos el hacer una historia humana cada vez mejor, sino la absolutización de la Historia. Solo la Trascendencia da a la acción y a la persona humana un valor absoluto.

Cuando Fuerbach acusaba al Cristianismo de arrastrar a la evasión de este mundo por aspirar a otro, demostraba no haber entendido el sentido de la vida y de la muerte con la perspectiva cristiana.

No hay amor humano digno de este nombre que no constituya, a los ojos del que lo piensa, una prenda y una semilla de inmortalidad, pero exige una universalidad fuera de la cual está al borde de corromperse. Esta comunión universal no puede apoyarse más que el Tu absoluto. Una supervivencia de personas es inaplicable sin un Ser último y plenificante que sea Amor.

La muerte nos muestra de manera irrefutable la igualdad de todos los hombres. Nos despoja de todo a todos y nos pone de cara a la Trascendencia, solos con nuestra responsabilidad individual. Por todo esto se ha dicho que la muerte es maestra de la vida.

José Luis Puente Domínguez entró en esta Academia el 21 de mayo de 1991, obsequiándonos con un bello discurso sobre "La Enseñanza de la Cirugía", al que tuve el honor de contestar en nombre de la Corporación por tener el mismo oficio.

No pude menos entonces, como ahora, de subrayar que este personaje se salía de la norma, entre nosotros universitarios, al ser tres veces Catedrático, de Anatomía, de Histología y de Cirugía, tres disciplinas fundamentales en los estudios de Medicina.

Sin apearse de la humildad que siempre tuvo, elevó la Cirugía en su tierra a los más altos fines, creando en torno suyo una Escuela de Cirugía, de la que han salido Catedráticos como J. Potel, M. Cainzos, F. Reyes, todos ellos ejemplares y de gran prestigio. Yo he llegado a proclamarme muy amigo de estos hombres entrañables. No menos consideración merecen otros discípulos de Puente como J. J. Llopis, A. Villanueva, G. Pintos, R. Alsina, G. Calzadilla, G. Abraldes, M. Iglesias, J. García, V. Pose, C. Madalena, G. Goyanes, L. Guerrero, R. Vaamonde, F. Seara, R. Conde, B. Regueiro, M. Villalobos, C. Masa, M. Varela, A. Díaz, J. Castro, C. Ferreiros, D. Suares, R. Domínguez, P. García Ciudad, R. Abraldes, V. Ruiz, J. Coya, L. Baltar, H. Piñeiro, M. Lorenzo, J. García Iglesias, D. Cardama, F. Amigo, J. González Betancur, G. Espinosa, L. Mosquera, R. Segade, M. Bustamante, J. Paredes, R. Ramil, M. Moreno Orbe, G. Fontán, D. Sanjurjo, A. Fernández, L. Díaz, G. Ortiz, J. Alcalde, F. Nica, F. Cid, M.L. Micuca Caulonga. A todos los discípulos podemos darles nuestro amor pero no nuestros pensamientos, porque ellos tienen sus propios pensamientos. Podemos esforzarnos en ser como ellos, pero no al revés, porque la vida no retrocede ni se detiene.

Independientemente de sus alumnos, muchos de ellos citados más atrás, El Prof. Puente Domínguez formaba parte de un grupo de Catedráticos que integraban en la Universidad tareas comunes y publicaciones bien integradas, y de paso, eran entre sí muy solidarios. Con nuestro hombre mi amigo Beltrán de Heredia, Catedrático de Valladolid, Lafuente Chaos, de Madrid, Cruz Caro, también de Madrid y varios otros, constituían un grupo de profesores eminentes y de gran repercusión en la Universidad.

José Luis Puente ha representado para Galicia una fuente de saberes de diversas materias, explicadas con rigor creativo, que han facilitado a múltiples colegas muy selectos integrarse en la Universidad y mantener distintos focos de sabiduría, siempre en crecimiento y renovación. A esto hay que añadir la categoría humana que ha difundido el Maestro y ha prendido maravillosamente en sus discípulos. Puente daba como su maestro de una manera veraz porque daba de sí mismo.

Galicia, tierra de Santiago, desde el siglo XI tierra de peregrinos de todas las procedencias, donde se honra al Apóstol continuamente, tierra de solemnidad universitaria por haber tenido origen en Escuelas Monásticas y Catedralicias.

José Luis Puente y varios de sus compañeros y discípulos han sabido transmitir y fomentar una herencia universitaria firme ante las veleidades de los tiempos y gracias a ellos y otros antepasados la Medicina de Galicia, y en concreto la de Santiago de Compostela, se codea con lo mejores centros del mundo.

En la vida de José Luis Puente, sin duda, ha influido su condición de nieto de un Profesor de la Escuela de Artes y Oficios, dedicado al dibujo, e hijo de un Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina de Santiago y Cirujano Jefe del Hospital Provincial. Su condición de cirujano y profesor tienen cumplida justificación. De las dificultades de la vida nació su comprensión por todas las actividades existentes. De su gran talento y humanidad surgió su humildad y su sencillez.

Por consejo e influencia de su padre estudió Anatomía desde el internado, haciéndose Ayudante Auxiliar a los 22 años. Además de esto, ayudaba a su padre en las tareas quirúrgicas como Médico Adjunto.

En el año 1943-1944 se trasladó a Viena becado por los alemanes y trabajó durante un año y medio con Permkopf, teniendo oportunidad de ver con frecuencia a Finsterer, circunstancia que fue favorecida por el temor de los judíos a ciertas represalias.

Debo hacer un paréntesis para referirme a la información que el propio José Luis en su día me explicó con gran detalle: su padre fue Cirujano del Gran Hospital de Santiago desde 1906 hasta su jubilación, ayudando a Jacobo Caldelas, eminente doctor con una gran capacidad técnica e inquietud científica.

Al puesto de cirujano de número o profesor de sala se accedía después de ser médico interno y pasando unas oposiciones muy rigurosas. Eran oposiciones a cirujanos de Hospitales Provinciales, con más de 200 temas y ejercicios prácticos de diagnósticos y práctica de alguna operación. Siempre tuvieron en España mucho prestigio los titulares de estas plazas. La formación de Puente se puede deducir de la constancia que su padre tenía durante muchos años de visitar a dos eminencias francesas como el Prof. Gosset y Víctor Pauchet, que practicaba cirugía abdominal y ginecológica. En Galicia había mucho bocio y el padre de Puente iba con asiduidad a Berna para ver a Kocher y a Berlin para seguir las operaciones de Sauerbruch, a la sazón en la cima de la cirugía.

La tesis de su padre se refería al tratamiento de los abscesos de hígado por vía transtorácica (1910). Ya se hacía mucha cirugía por aquellos tiempos. También me explicaba el Prof. Puente el funcionamiento de sus hospitales. El de Santiago (Gran Hospital Real, que así se llamaba) hoy es el Hostal de los Reyes Católicos (que lo crearon en 1502). La descripción que hacía Puente de tales hospitales era concordante con los vividos en provincias en el mismo tiempo, aportando su recuerdo y su crítica.

Un hospital norteamericano, durante los años 30, según un artículo publicado en 1889 por el Prof. Charles Welch en el famoso Masachuset General Hospital de Boston. Con 100 años de existencia hospital de referencia por los alumnos de la Harvard Medical Scholl. Disponía de grandes salas donde se alojaban 20-30 enfermos, estando los más graves separados por sábanas a manera de biombo. Una estufa había para calentarse en el centro de la sala.

Al pie de cada cama colgaban unas tablillas con el pulso y la temperatura. La cama del enfermo era el lugar donde se aprendía un postoperatorio y también se iniciaba el estudio del enfermo. Ochenta años después, R. H. Barlett, cirujano eminente, dedicó un libro a las técnicas de la enseñanza de la Cirugía y escribió "el lugar de la clase es sólo uno, la cama del enfermo".

Recuerda el Prof. Welch que casi no tenía aparatos en 1939. Un solo aparato de rayos X para todo el Servicio de Cirugía y una mesa

para hacer los enemas de contraste a los pacientes. Había época sin aspiradores en el quirófano, ni electrocardiogramas ni máquina alguna. Cuando operaba Finsterer en Viena tampoco disponía de medios suficientes. La anestesia la hacían las enfermeras. Muchas de estas situaciones que eran comunes a diferentes hospitales europeos eran comentadas por Puente en nuestras nostalgias.

Puente se refería a los tratamientos al uso en estas épocas. Las fracturas se trataban como en Boston, mucho yeso y camas con sistema de extensión muy variables. Había muchas osteomielitis agudas y crónicas que requerían múltiples operaciones dolorosas. Igualmente hernias, apendicitis, cirugía anal. Se operaban cánceres de estómago y úlceras, menos cánceres de recto y pocos de colon por su difícil diagnóstico. Muy frecuentes las infecciones tuberculosas de distinta localización. Bocios frecuentes en Galicia y abscesos y flemones, adenitis. También frecuente cirugía ginecológica. Mucha patología de la mama y urología con endoscopia. Nada que no fuera habitual en distintos hospitales españoles con buenos médicos.

Dejando a un lado mis conversaciones con Puente y prosiguiendo con sus datos biográficos, recordemos que Puente volvió a España desde Alemania con su tesis doctoral y algunos trabajos más. La tesis fue dirigida por Permkopf aunque la hizo con Boehler. La tesis trataba del tratamiento de las fracturas con clavos intramedulares y ello era especial en esa clínica donde el tratamiento de las fracturas se hacía excelentemente con métodos conservadores. También en el manejo de aparatos para los huesos Puente era muy hábil.

El desaparecido Académico fue Catedrático de Anatomía a los 28 años, por unanimidad, en Salamanca. A ello, según él, le valió saber el alemán. De Salamanca pasó a ser Catedrático de Histología en Santiago de Compostela y desde entonces, con el paso del tiempo, fue introduciéndose en la Cirugía, hasta que le encargaron de una de las cátedras por unanimidad del claustro. Por estas fechas, colaboró intensamente con el Prof. D. Alfonso de la Fuente Chaos, eminente Catedrático de Madrid, con el que realizó algunos trabajos científicos. Después de un periodo de trabajo muy intenso se presentó a oposiciones a cátedras de Cirugía, que ganó con el número uno. Otro que entró de Catedrático en la misma oposición fue otra personalidad de la Cirugía española, el Prof. Gomar, de Valencia. El padre de José Luis, inductor y maestro de su hijo, lloró durante días, según recuerdan testigos.

La carrera de Medicina la terminó en 1942 en Santiago de Compostela, obteniendo Matrícula de Honor en todas las asignaturas. Premio Extraordinario en la Licenciatura en 1943. Sobresaliente por unanimidad en el grado de doctor en Madrid, año 1944 con su tesis "La cavidad medular de los huesos largos".

Fue alumno interno por oposición para la Cátedra de Anatomía y Ayudante de Cirugía del Hospital Provincial de Santiago en el Servicio del Dr. Puente Castro, su padre, desde 1939 a 1942.

Puente Domínguez disfrutó una Beca de la Fundación Baltar para Oporto; otra de Investigaciones Científicas para Lisboa, y otra Anatomiche Geselohaf para Berlín. El Prof. Puente pasaba muchos veranos en diferentes lugares; para su formación estuvo en Heidelberg, Lyon, Oxford y Viena, donde permaneció año y medio.

José Luis Puente organizaba cursos de extensión y de formación de temas en los que tenía información y experiencia. Antes de ser Académico de nuestra Real Academia Nacional de Medicina había organizado 16 Cursos de Neurocirugía, 18 de Patología Digestiva y 20 de Patología de la Mama. Alguno también de infecciones Quirúrgicas.

Hizo cursos en el extranjero en Mendoza (Argentina) y en Puerto Rico sobre Actualización Médica; en Niza y Oporto sobre Gastroenterología. Tuvo el Prof. Puente mucha actividad en trabajos clínicos y experimentales con la colaboración de sus ayudantes, entre los que sobresalían los actuales Profesores Potel, Cainzo y Reyes, con los que ha tenido amistad y admiración de siempre.

En otro lugar están consignados los ayudantes de Puente Domínguez. Si he omitido alguno en esta referencia que me perdonen, porque mi idea ha sido incluirles a todos. El Prof. Alfonso de la Fuente congregó en torno suyo a un grupo muy selecto de Profesores de Cirugía entre los que figuraban José Luis Puente y José M.^a Beltrán de Heredia, que trabajaron mucho para elevar y mantener el nivel de la disciplina de Patología y Clínica Quirúrgicas.

Los trabajos que hizo Puente Domínguez fueron clínicos y de investigación experimental, estando en su preferencia el aparato digestivo y la mama. A la Cirugía General dedicó 23 trabajos, casi todos ellos con la colaboración de sus discípulos, especialmente Potel y Cainzos. En el corazón y vasos aparecen 12 publicaciones; en la cirugía de cuello, 8 publicaciones, 6 al tiroides; en el aparato digestivo aporta 95 publicaciones. Merece mención especial la dedicación de nuestro hombre a la patología biliar con trabajos especiales so-

bre litogénesis. La categoría que tenía Puente en aparato digestivo tiene un prestigio que guarda parejas con el que tenía como ser humano. También se ha ocupado de trabajar en problemas de la Neurocirugía con la envidiable colaboración del Prof. Reyes.

Nada de particular tiene que Puente tuviera trabajos de Anatomía donde los planteamientos de investigación desbordaban a las frecuentes informaciones de anomalías morfológicas o variantes de las mismas. También a Puente le interesó mucho la mama, contando con más de 15 trabajos con descripciones escrupulosas anatómicas, y como todas sus publicaciones en inglés, francés, portugués y español. Siempre Puente representó el desvelo por enseñar y por dar a sus discípulos oportunidades para que aprendieran y se formaran como profesores y cirujanos competentes. Los enormes progresos habidos en las diferentes técnicas quirúrgicas está, muchas veces, la diferencia generacional y no es difícil hacer la previsión de que la incorporación de nuevas técnicas con nueva tecnología seguirá marcando las diferencias.

En la deshumanización cuenta el menosprecio hasta la pérdida de los dos caracteres más importantes del hombre: el amor al saber y el sentido del bien. Decía Ortega "El hombre de hoy, por el superdesarrollo a que ha llegado la técnica, se ve dotado de una capacidad, en principio limitada, pero que le hace olvidar lo que efectivamente es, y que puesto a vivir de la fe en la técnica y solo de ella, corre el riesgo de que se le vacíe la vida". Puente Domínguez no se dejaba afectar por esto, sino que siempre difundió la concepción humana de nuestro trabajo como médicos y profesores universitarios.

Por lo que se refiere a libros o capítulos de los mismos publicados, en 1982 publicó "La infección de la herida operatoria" con Cainzos y Potel. En el libro de Anatomía del insigne Académico ya fallecido Orts Llorca, ha escrito capítulos del sistema renal, neurovegetativo, mama, cerebelo y núcleo rojo. En el libro de Anatomía de Gómez Oliveros escribió en 1962 la cavidad medular de los huesos largos.

También colaboró en el libro de Böhler en 1943 sobre "Das cavum medullares morenkchoneg". En el año 1977 colaboró en el libro de Patología Quirúrgica de De la Fuente Chaos escribiendo la patología biliar y de la mama. También la patología mamaria ha sido escrito por Puente en el libro de Balibrea. El profesor desaparecido escribió diversas traducciones del inglés y del alemán, además de dirigidas más de 30 tesis doctorales y más de 15 tesinas.

Viendo este trabajo con atención queda suficientemente claro que Puente se pasó la vida estudiando y trabajando sin parar. Al contestar en su Discurso de Ingreso en la Academia ya puse yo en cuestión el ocio que decía disfrutar con su barco. Más bien era una forma de estudiar al aire libre.

El malogrado Prof. Puente Domínguez ha sido un profesor y un maestro cabal. Cuenta con el placer de haber formado algunos Catedráticos como Joaquín Potel Lesquereux, Francisco Reyes Oliveros, Antonio Cimadevila Covelo, M. Cainzo y otros muchos profesores de distintos niveles, todos ellos eminentes profesores que han cumplido con las viejas exigencias de la Universidad Española. Yo les confieso que es realmente increíble el orgullo que se siente cuando un discípulo alcanza niveles de excelencia.

Estoy seguro de que Puente desde allá lejos se sentirá orgulloso de todos ellos. Personalmente he conocido la felicidad que se siente cuando un discípulo alcanza sus objetivos en la vida y les diría que esta felicidad es tanto mayor cuanto más alto nivel han alcanzado y no digamos cuando uno se siente superado por alguno de sus discípulos.

José Luis Puente era un hombre sigiloso, de apariencia humilde, pero de dimensiones extraordinarias en todos los sentidos, especialmente como hombre. Era dialogante, sabía escuchar y opinar siempre con moderación, francamente un tipo muy atractivo dentro de su seriedad. José Luis se hacía querer. Fue un buen amigo. Cuando el corazón del amigo calla, nuestro corazón continúa escuchándole.

Formada parte de 6 Sociedades Científicas, de las cuales tres eran internacionales y fue siempre puntual con los compromisos contraídos en las relaciones científicas. Ha contribuido a la fundación y forma parte de comités, consejos y editoriales de otras seis revistas. Es miembro de 4 Academias, siendo de Honor en dos de ellas, la de Orense y la de Lugo. Ha obtenido el Premio Virgili, el Premio de Cirugía de la Sociedad Catalana de Cirugía en 1987. Es Presidente de Honor de la Sociedad Gallega de Patología Digestiva, Miembro de Honor de la Sociedad de Cirugía Española en 1987, Medalla de Oro de la Sociedad de Cirugía Española de Aparato Digestivo en 1986.

Ha dictado todas las conferencias para las que ha sido requerido en un alarde de lo que puede ser la Extensión Universitaria. Decía Laín en la muerte de Rof Carballo "Puesto que la vida es un

bien, nadie lo ve tan de cerca como los médicos; envejecer sin enfermedad mayor es un privilegio, que como casi todos los privilegios, éste tiene un reverso, el hecho inexorable de ver como en torno a uno van desapareciendo las personas que más próximamente le rodeaba.

Desde que hizo su ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina el subrayaba dos fechas especiales: en 1986 la jubilación forzosa y anticipada y en 1987 la concesión del Premio Virgili por la Sociedad Catalana de Cirugía, que recibió junto al profesor americano L. M. Nyhus, al que le concedieron el Gimbernat. En 1992 le otorgaron la insignia de Oro de la Universidad de Santiago de Compostela.

En 1996 la Asociación de Médicos Gallegos que viven fuera de Galicia (ASOMEGA) constituida ese mismo año, le concedió el Premio Novoa Santos. Vino el Presidente Fraga a imponérselo en la Casa de Galicia de Madrid. Fue Socio de Honor de la Sociedad Española de Cirugía y de la Sociedad Española de Digestivo.

Siempre tenía la cabeza llena de proyectos hasta el final de sus días. Hasta el último septiembre seguía bajando al hospital donde trabajaba con el microscopio investigando la "citometría de flujo" como factor pronóstico en el cáncer de mama y colon, valorando la malignidad de los tumores con el tamaño y forma de las células tumorales. Ello suponía para José Luis recoger a tiempo en el quirófano los tumores, ponerlos en los portas, leer, apuntar y seguir a los enfermos. Todo, antes de tener su propio cáncer de colon.

Termino ya con mi intervención, pero quiero hacer una recomendación previa: recordáis bien que José Luis disfrutaba mucho con vuestras comidas y tertulias, sobre todo en Sangenjo. Allí os acurrucábais todas en torno a él, que se comportaba como un patriarca al que hacíais muy feliz hablando de cosas. Debéis seguir haciendo lo mismo, porque el va a estar con vosotras. Únicamente hay que cambiar de tema. En lugar de hablar de cosas, debéis hablar de él y así, madre e hijas, seréis más felices y sabréis mejor el gran tipo que era. Incorporad con vosotras al resto de familiares y todo irá mejor.

Siempre cumplió muy bien con los problemas de la Academia, y todos nosotros le admirábamos y queríamos, por lo que esta sesión necrológica está llena de su espíritu, que seguimos compartiendo todos y con el que podemos iluminar una oración por su alma.

He dicho.

INTERVENCIONES

Prof. Carro Otero

He de comenzar esta intervención por fuerza breve agradeciendo a la Junta de Gobierno de esta Corporación el honor que nos hace a los gallegos, a la Real Academia de Medicina de Galicia, que tuvo la suerte de tener como compañero inolvidable a D. José Luis Puente, de participar y traer la voz de Galicia a esta Sesión Necrológica.

Tuve la suerte de ser su discípulo en la formación básica de la carrera, en los tres años de Patología y Clínica Quirúrgicas. De él recordaré siempre, como todos los que hemos sido sus alumnos, la capacidad didáctica perfecta, la síntesis apurada que muchas veces concretizaba en un aforismo, siempre dentro de una formación sólida y de una formación de lo fundamental. El trato con los alumnos era correcto, teñido de proximidad, y esto tanto sucedía con quienes acompañaban su devenir en la actividad clínica en el Hospital Clínico de la Universidad de Santiago. Hospital que tuvo ara José Luis una precursión en el tan Ilustre Gran Hospital Real de Santiago, paradigma de los Hospitales españoles en su época, fundado en 1501 y concluido en 1511, recibe enfermos desde 1509 y allí va a recibir toda la tradición médica de una ciudad más que milenaria, con presencias vivas de la medicina en todos los tiempos y la influencia de las mejores escuelas europeas que aportaban sus saberes a través de la interinformación del Camino de Santiago.

Allí aprenderá la Cirugía directamente de su padre, que es a su vez heredero de los saberes de D. Jacobo Caldelas, un cirujano interesantísimo, que hace el tránsito del siglo XIX al XX, y por tanto, portador de las nuevas técnicas operatorias, al menos en lo que hace al paso de la antisepsia y la asepsia, reseca D. Jacobo el primer estómago en Galicia, hace una gastrectomía total, que en sus tiempos pasó a los medios populares de comunicación. José Luis Puente con esa excelente formación que luego precisa y amplía en sus estancias en otros lugares del extranjero, será un cirujano general a la usanza de los tiempos, pero incorporando en todo momento los progresos más granados de la cirugía mundial, y yo todavía siendo un muchacho recuerdo el eco que se hacía en la ciudad con las primeras intervenciones cardiacas del Prof. Puente con su

colaborador y discípulo, el Prof. Gonzalo Pintos a finales de la década de los años cincuenta.

José Luis Puente tiene la buena visión y la generosidad de crear las primeras cátedras especializadas de cirugía para algunos de sus más distinguidos colaboradores. El primero será el Prof. Reyes Oliveros, mi predecesor en la Real Academia de Medicina de Galicia como Presidente; creará para él la Cátedra de Neurocirugía, enriqueciendo así a Galicia con esa posibilidad didáctica de aprendizaje. Más tarde creará la Cátedra de Urología para Antón Cimadevila, Potel va a ser su sucesor directo en la de Cirugía General, donde él destacará como gran cirujano digestivo, sobre todo en la patología hepatobiliar y como excelentísimo especialista en mama, que será una de las razones que determinan la concesión del Premio Virgili en 1987. Fue un premio de consolación, porque cuando una puerta se cierra, una ventana se abre. Poco tiempo antes había sufrido un injusto desprecio que presencié, cuando en 1986, jubilado forzosamente a los 65 años, no es votado por el claustro universitario de Santiago para Profesor Emérito, con el escándalo mayúsculo de la clase médica gallega y española. La maleta que él aportó con sus innumerables méritos no fue ni siquiera abierta; se trató de una decisión política, que hizo que sobre él se vengasen personas absolutamente desconcedoras de sus méritos médicos a todas luces notorios. La Universidad más tarde restituyó el honor nunca manchado, en ese aspecto, del Dr. José Luis Puente.

Puede decir, que además de alumno y profesor en la Facultad, le he seguido como tantos, soy natural de Santiago como él, en su devenir general que él prolongaba fuera del hospital en el Sanatorio San José, fundado por su ilustre padre, y que él mantuvo abierto todo el tiempo que pudo hasta la crisis de los sanatorios, fruto de las circunstancias de la época. Aguanta aquello y a su personal de una manera excelente haciendo una tarea gentilísima y ejerciendo allí aquella medicina humanitaria en todo orden con la parquedad de sus minutas y la generosidad. No se extrañen de que con él aparezca un fenómeno propio de cualquier persona bien nacida, la devolución, porque el amor, con amor se paga.

Pasé a tener otro nivel de contacto con D. José Luis más tarde a raíz de ingreso en la Real Academia de Medicina de Galicia en 1976; va a estar 30 años como Académico, será allí titular del sillón de Cirugía General, la Academia hace en Santiago una sesión extraordinaria fuera de su sede en La Coruña, desplazando en bloque a sus

Académicos a Compostela, donde él tenía sus raíces. Será en el nobilísimo salón artesonado del Antiguo Colegio Mayor Universitario de Fonseca, el primero que tiene la ciudad, en donde se celebra el acto. Desde entonces he tenido el gusto de servirle contribuyendo a la organización del mismo, para proveer una recepción cívica de la Academia al nivel que ésta se merecía al desplazarse a la ciudad, y lo hice por el amor al recipiendario D. José Luis. La recepción solemne en el Ayuntamiento, la cena que se sirvió a continuación nos dieron a todos el placer de servir a institución y persona.

Su discurso de ingreso allí fue «Los problemas fundamentales de la cirugía»; en nuestra Corporación llegó al fin de sus días siendo Vocal Primero de la Sección de Cirugía, número seis en el escalafón a enero de 2006. Algunos Académicos son discípulos suyos, no sólo en la Universidad; el propio Prof. Potel Esquerés, y otro que sin tener carrera universitaria, la tuvo en la milicia como médico militar distinguidísimo, el Dr. Adolfo Rey Seijoo, general de brigada médico y Director General de Sanidad del Ejército del Aire.

No fue D. José Luis ignorado en su patria. Santiago de Compostela no le sintió ajeno, y además de las distinciones recordadas por el querido Hipólito Durán, he de decir que el mereció ser agraciado con la Medalla Castelao de la Xunta de Galicia del año 1990; esa medalla es la equivalente a la Orden Civil de Alfonso X El Sabio a efecto autonómico; tiene como perfil el premiar a personas de obra meritoria en los campos artísticos de la literatura o doctrinales. Él es Medalla Castelao de 1990. También su ciudad lo distinguió concediéndole la Medalla de Oro de la Ciudad al Mérito Cultural y recientemente, en el año 2004, la Academia Médico-Quirúrgica Compostelana le otorgó su Medalla de Oro.

Hasta el último momento, D. José Luis se mantuvo agarrado a la vida. Recibí su llamada telefónica y una tarjeta unos días antes del pleno del 15 de diciembre donde teníamos que renovar la Junta Directiva, preocupado por cómo y a quién había de votar, porque pretendía que su voto fuera un voto útil. Estaba asimismo inmerso en trabajos de investigación de citometría de flujo en los cánceres de mama, de colon y de esófago.

Se enfrentó sin duda a la última singladura con la resignación y la serenidad de un cristiano enriquecido en ese momento trascendente con el valor de las buenas obras que podía presentar ante Dios en sus manos, y con la confianza puesta en su misericordia. Que Dios lo tenga en su gloria.

Prof. Sánchez Granjel

No podía callarme en nombre de Salamanca, una etapa breve de la vida profesional y personal del Prof. Puente la pasó en esta ciudad. En aquellos tiempos por la Universidad y la Facultad de Medicina de Salamanca pasaban muchos profesores, aprendíamos pronto a saber a quiénes teníamos que recordar y a quiénes podíamos olvidar. La verdad es que al Prof. José Luis Puente lo recordamos. Algunos compañeros del claustro mostraron su pena por perder a aquel gran profesor. Yo les dije que comprendía que un gallego quisiera retornar a su patria, y personalmente quiero recordar la amistad que me unió, breve, pero que no fue olvidada y en estos momentos recuerdo que una de las últimas ocasiones que tuve de verle fue en San Juan, donde coincidimos en aquellas breves temporadas y en esta Real Academia Nacional de Medicina le vi en dos ocasiones, donde ya había perdido muchas de las ilusiones y aquel humor que tenía.

En nombre de la Facultad de Medicina de Salamanca quiero recordar a este gran compañero que fue el Prof. Puente Domínguez.

Prof. Domínguez Carmona

La emoción y el recuerdo de las palabras de nuestro Presidente Honorario, las del Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia han hecho mella en mí. Para mí el Prof. Puente, desde que llegué a Santiago hace muchos años, fue un amigo, un compañero, un maestro, aunque mi disciplina no tenía nada que ver con la suya pero sintonizábamos siempre.

He pertenecido siempre a la Universidad Complutense de Madrid, a la cual tengo muchos afectos, pero no son menos los que tengo con la Universidad de Santiago, donde estuve 11 años. Quiero hacer aquí un cántico a la vida universitaria que teníamos en aquella ciudad, donde todos participábamos y comulgábamos de un mismo espíritu de promover la sabiduría. Todos éramos amigos y la comunicación entre nosotros era extraordinaria.

He aprendido mucho del Prof. Puente y le estoy muy agradecido por sus enseñanzas, y recuerdo cómo explicaba la técnica de la palpación de la mama; otro motivo de gratitud con el Prof. Puente

es que me operó de apendicitis y afortunadamente para los dos salió muy bien.

Prof. Jiménez Collado

La vida es un ir de paso y envejecer y morir es su argumento innegociable.

Tuve la suerte de conocer a José Luis Puente Domínguez allá por los años 50 cuando redactó el capítulo Aparato Urogenital del cuarto fascículo de la obra que por aquellos años iniciaba el Prof. Orts Llorca, su Anatomía Humana, capítulo hoy vigente al que sólo a través de los años y en la última edición, se le han añadido algunas microfotografías, no modificándose o ampliando en ningún apartado o línea, el texto original.

Alumno interno en aquella época, colaborábamos en la realización de esquemas y dibujos, algunos recogidos en el texto, y a los que el Prof. Puente Domínguez con el rigor adumado de la escuela alemana de Penkoff, corregía con delicadeza y bondad. Era severo en su disciplina, riguroso en sus saberes, pero muy cercano al corazón de los otros; la bondad era en él previa a todo su ser.

En su compromiso vital, mantuvo siempre un despliegue continuo de humanidad, una totalidad radiante de afectividad, un querer perderse en el destino de la amistad.

Gallego de pura cepa, siempre hizo público ejercicio de su condición y raíces.

La vida se encargó de colocar en el plano profesional, científico, universitario y académico al Prof. José Luis Puente Domínguez.

Profesionalmente, con un especial don de habilidad y ejecutoria clásica, sabedor de técnicas y procedimientos quirúrgicos, abordajes en muchas ocasiones espectaculares realizados con un preciso y milimétrico conocimiento anatómico.

En el plano científico, el siempre anhelo de la curiosidad por la verdad.

En el ámbito académico, un porte y un ejemplo de creación abierta al lenguaje de la inteligencia.

Como universitario un amor inmenso, rayano en la embriaguez por el tiempo y el espacio de la enseñanza. Escasos pero vitales para la suerte de la Universidad, están aquellos, y José Luis fue uno de los que siempre ejerció este compromiso, que ennoblecen hasta el

esplendor el arte de la docencia, dotados para ver más allá del tiempo inmediato y volubles apariencias, los que penetran el sentido positivo del a Ciencia y hacia ella educan y orientan sin ser aparentemente conscientes de ello.

Orgulloso de su maestro anatómico Penkoff, fiel a su sentido unitario de verificar los conocimientos con sus propios ojos, siempre mantuvo que el equilibrio en la labor docente había de orientarse hacia el reconocimiento del hombre como integrador de saberes y de ciencias; para José Luis, la Universidad por su propia vocación universitaria no puede asumir la fragmentación de la materia más que reaccionando a ella, articulando los saberes por medio de la interdisciplinariedad.

José Luis fue una de las personas que tuvieron conciencia de su mirada amplia y generosa, orgulloso de la pasión creadora de los nuevos horizontes a los que se entregó con pasión y cariño.

Hoy, su recuerdo es cariño y homenaje, hoy hemos elevado una oración por su eterno descanso y en la intimidad de nuestros corazones grabamos aquella súplica nuestra:

Danos la paz, acerca a ti los hermanos
abre acequias de amor en los secanos
y pon agua de eterna vida en ellas,
tú que tienes el viento y las estrellas
señor de los señores en tus manos.

Recibid Trinidad y familia, con nuestro respeto, siempre amistad y cariño, nuestro más sentido pésame.

PALABRAS FINALES DEL VICEPRESIDENTE, D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Quiero, en primer lugar, excusar la ausencia de nuestro Presidente, el Prof. Schüller y hacer algunos comentarios o reflexiones sobre lo que hoy hemos escuchado aquí. Realmente hoy la Academia está como el sillón 45, con una banda de luto que todos llevamos en nuestros corazones. Por otra parte, también nos ha permitido disfrutar, dentro de la tristeza, recordando la figura de José Luis Puente Domínguez, querido compañero, que hoy ya no está con nosotros en nuestras sesiones. Siempre queda la pena profun-

da de no haber podido seguramente disfrutar tanto como cuando escuchamos en una sesión como la de hoy todo lo bueno que hay en él.

Creo que el discurso necrológico del Prof. Durán es una pieza verdaderamente fantástica del sentimiento que tiene esta Academia sobre el Académico fallecido, sobre su personalidad, sobre su obra científica, con independencia de la reflexión sobre la muerte tremendamente interesante que ha hecho, que la lleva del plano sociológico en el que hoy estamos imbuidos y del cual estamos totalmente embadurnados, al plano humano que tan olvidado está en los últimos años. Creo que es un discurso para leerlo tranquilamente y es una pieza muy meritoria porque la muerte llega a todos, antes o después, sin saber cuál es la fecha, sin saber lo que nos espera, pero sí sabiendo lo que tenemos que hacer para llegar con dignidad a esa muerte, tanto desde el punto de vista humano como del sociológico.

El Presidente de la Academia de Galicia, obviamente con un conocimiento más del día a día con él, nos ha hecho una serie de comentarios de lo que era la figura personal y científica del Prof. Puente Domínguez. Le agradezco al Presidente que nos acompañe, que esté con nosotros y que nos haya expuesto la realidad de una persona buena, una persona trabajadora, una persona universitaria, una persona que quería a todo el que lo rodeaba. Yo siempre digo que para que una persona pase a la historia se necesitan determinadas condiciones como la obra científica, que en el caso del Prof. Puente Domínguez existía sin duda; la creación de escuela, y tenemos la ocasión de contar aquí con sus discípulos; el reconocimiento de la sociedad científica, que lo tuvo, fue incluso Presidente de la Asociación Española de Cirujanos allá por el año 1982 y su profunda colaboración con la Sociedad Española de Patología Digestiva; y por último, el reconocimiento de la sociedad civil, que también lo tuvo.

A la familia de José Luis Puente Domínguez debe quedarle en su corazón que es una persona que pasará a la historia dentro de lo que vulgarmente se llaman los inmortales; él estará ahí por todo lo que aportó a la ciencia y a la sociedad tanto científica como civil.

Le conocí en el año 1965, cuando acabé la carrera. Ese año se celebró el Congreso de Patología Digestiva en Oviedo, y allí mi padre me presentó al Prof. Puente Domínguez, donde me contó que había estado en Heidelberg en la clínica quirúrgica. Desde ese año

lo he visto en muchos congresos, y era una persona que se distinguía porque era un hombre atípico dentro de los cirujanos que formaban parte de la Sociedad Española de Patología Digestiva, porque trataba temas como las vías biliares, todo tipo de tumores, la diverticulosis..., tenía una presencia continua en todas las mesas redondas, era un hombre siempre de profundas referencias.

Quiero decir algo en nombre de la Academia que para mí, como Académico que soy, ha supuesto algo trascendental en mi vida Académica, y ha sido la exquisita moralidad de nuestro personaje. Puente Domínguez ha sido un tipo formidable, y hace ya más de dos años que pidió a la Junta Directiva pasar a la situación de Académico Supernumerario. Él tenía una moral muy estricta y decía que no podía seguir ocupando un sillón porque venía a esta Academia muy de vez en cuando. Es un hombre que se aplicaba a sí mismo el reglamento, los estatutos. La Junta Directiva siempre le animó a seguir, que no se preocupara, que era muy importante su presencia en esta Real Academia Nacional de Medicina, y él insistió, como consta en el archivo de esta Real Academia, en sucesivas peticiones que hizo por escrito para pasar a la situación de Supernumerario. En la Junta de Gobierno celebrada hace un año se le concedió esa petición; petición que hacía con una ilusión añadida, que era poder asistir a la votación y a la investidura del sillón que pudiera ser ocupado por otro cirujano que no fuera él, y que él pudiera estar presente. Desgraciadamente esto no ha sido posible. Es una persona de una calidad moral muy superior a la media que estamos acostumbrados a ver.

Reitero la reflexión del plano humano, él no quería ser Académico Numerario, pero sí Supernumerario. Esta es la grandeza más importante para mí, la enseñanza y el testamento que ha hecho el Prof. Puente Domínguez en estos últimos meses a esta Real Academia. Algo que debe hacer pensar a todos, que cuando la vida nos es difícil conducirla por el camino del ya no puedo más, debemos dejar paso a los nuevos. Él seguía con todas sus prerrogativas obviamente como Académico Supernumerario, y en la última votación de otra plaza de cirugía que había sido convocada, él ejerció su derecho al voto.

Reconocer ese valor humano y moral por encima del científico. Esta Academia siente mucho la ausencia de Puente Domínguez, quedará grabado en nuestros corazones, aquí no se olvida a nadie, esto es una de las grandezas de las Academias y estamos en una

Institución donde los nombres que van desapareciendo de los sillones quedan grabados en el aire que se respira en la Academia y en el corazón de todos los Académicos y de las generaciones que vendrán y nos sustituirán a todos nosotros.

A la familia el profundo pésame de la Academia, lo hago también en nombre del Presidente, y en nombre de todos los Académicos.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE ABRIL DE 2006

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

**EL LÍMITE BIOLÓGICO DE LA DONACIÓN
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO:
LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL
REINA SOFÍA DE CÓRDOBA**

**BIOLOGICAL LIMITS FOR LIVER
TRANSPLANT DONATION:
THE EXPERIENCE FROM THE HOSPITAL
REINA SOFIA OF CORDOBA**

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS PERA MADRAZO

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Sevilla

**REFLEXIONES SOBRE LAS MEDICINAS
NO CONVENCIONALES**

**SOME REFLECTIONS ON
UNCONVENTIONAL MEDICINA**

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO SÁNCHEZ GUIJO

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Sevilla

**EL LÍMITE BIOLÓGICO DE LA DONACIÓN
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO:
LA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL
REINA SOFÍA DE CÓRDOBA**

**BIOLOGICAL LIMITS FOR LIVER
TRANSPLANT DONATION:
THE EXPERIENCE FROM THE HOSPITAL
REINA SOFIA OF CORDOBA**

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS PERA MADRAZO

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Sevilla

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático constituye la única terapia efectiva para el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales, de carácter agudo o crónico. En las últimas décadas se han conseguido optimizar los resultados del trasplante hepático. El resultado ha sido la obtención de cifras de supervivencia del receptor e injerto en torno al 90% y 85% en el primer año postrasplante, respectivamente. A lo largo de los últimos 20 años, el tipo y el número de indicaciones para trasplante se han ido incrementando de forma progresiva y pertinaz.

Desafortunadamente, el número de donantes de cadáver es limitado, y muy lejano de satisfacer esta demanda creciente. En España, país con la cifra más elevada de donación del mundo (hasta 40 p.m.), la divergencia entre el número de inclusiones y el de trasplante conlleva una relación de 2:1. En definitiva, existe una desproporción creciente entre el número de candidatos potenciales y de donantes disponibles.

BASES PARA EL EMPLEO DE DONANTES SUBÓPTIMOS

Existen varias formas de incrementar el pool de donantes disponible. Algunas, como el xenotrasplante, son terapias que hoy por hoy son experimentales. Otras van teniendo un crecimiento de carácter aritmético en zonas con tasas de donación muy bajas. Dentro de este grupo se incluyen los trasplantes con hígado reducido, tipo split y de donante vivo relacionado. Una forma mucho más ventajosa de afrontar el problema de la donación consiste en el empleo de órganos procedentes de donantes considerados de «baja calidad» por sus características clínicas y/o biológicas. Son los denominados donantes «subóptimos», «marginales», «limítrofes» o de «calidad inferior», frente a los denominados donantes «óptimos», que se venían utilizando hasta ahora. Esta práctica, potenciada en todos los equipos de trasplante del mundo, ha permitido duplicar e incluso triplicar el número de trasplantes realizados, con cifras de supervivencia de paciente e injertos aceptables.

La definición de donante hepático marginal es compleja y no se acepta uniformemente por los profesionales dedicados al trasplante de hígado. Un injerto hepático es marginal cuando ocasiona en el receptor mayor riesgo de pobre función inicial o de no función primaria del injerto; también pueden incluirse aquéllos que condicionan una pérdida tardía del mismo (1). De forma general, un factor se considera como «marginal» o «subóptimo» si ocasiona una disfunción del injerto, independientemente de su grado. Según esto, el número de factores de riesgo considerados como tales puede ser elevado, pudiendo combinarse varios de ellos en un mismo donante. En la tabla 1, se reflejan la mayoría de los factores que pueden influir en la disfunción del injerto y susceptibles de considerar a la hora de ampliar el pool de donantes. En la presente revisión vamos a centrarnos en aquellos relativos al donante, sin considerar otros tan importantes que dependen de diversos momentos del postoperatorio y del receptor. De los factores del donante, algunos como la edad o la esteatosis, han sido ampliamente estudiados; el resto no han suscitado el interés que se merecen, y de forma casi excepcional, se han documentado los resultados obtenidos con la combinación de varios de estos factores (los denominados donantes «supermarginales»). Sin embargo, este tipo de donantes son aceptados, muchas veces con insuficiente revisión crítica, por todos los equipos de trasplante hepático.

TABLA 1
FACTORES DE RIESGO POTENCIALES ASOCIADOS
CON LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO (1)

DONANTE	PERIOPERATORIOS	RECEPTOR
Edad	Isquemia caliente	Edad
Sexo	Complicaciones técnicas	Estado clínico
Raza	Uso de hemoderivados	Insuficiencia renal
Peso		Retrasplante
Causa de muerte cerebral		Uso de vasodpresores
Días de UCI		
Uso de vasopresores		
Tiempo de isquemia fría		
Hipernatremia		
Esteatosis		
Injertos parciales		

Un donante con algún factor de riesgo de los anteriormente mencionados puede considerarse «útil» siempre que demuestre que las supervivencias de receptor e injero sean similares a las obtenidas con hígados de donantes sin dichos factores marginales. Sin embargo, en la literatura médica se registran resultados muy variables. Las razones de esta disparidad son diversas y pueden resumirse como sigue:

1. Existe una falta de comunicación real de resultados por los organismos encargados de la asignación y distribución de hígados. Si se consulta la información facilitada por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) puede sorprender la ausencia de datos sobre la eficacia de los donantes hepáticos marginales en términos de supervivencia. De igual forma, U.N.O.S., sólo registra resultados con respecto a los factores de riesgo más estudiados, la edad del donante y el tiempo de isquemia fría.

2. No existen estudios prospectivos y randomizados respecto al empleo de donantes de riesgo. La mayoría de los estudios existentes son retrospectivos y univariantes. Los pocos estudios multivariantes publicados adolecen de presentar tamaños muestrales suficientes. A ello debe unirse, la ausencia de consenso sobre los límites de cada factor de marginalidad, y por consiguiente, su diferente estratificación.

3. La mayoría de los factores considerados como marginales han

sufrido una «evolución» pareja a la desproporción creciente entre el número de receptores y el de donantes. Hace 20 años era frecuente rechazar un donante de más de 50 años; posteriormente, el límite se amplió a 55, 60, 65, 70 y por algunos a 80.

4. Los estudios sobre el coste-beneficio resultante del empleo de donantes de riesgo son prácticamente inexistentes. Existen estudios sobre los años de vida útiles que proporciona un hígado por término medio, pero no de cuántos proporcionan estos hígados marginales, y menos su impacto económico.

5. Finalmente, a medida que la escasez de órganos se ha convertido en la norma en todos los países del mundo, la utilización de donantes que acumulan varios factores de riesgo (donantes «super marginales») es una práctica frecuente, sin que se haya establecido la proporción en que participa cada uno de ellos en la función hepática postrasplante. En la serie del Hospital Reina Sofía de Córdoba se observa un cambio drástico en la política de aceptación de donantes marginales antes y después del año 2000. El porcentaje de donantes subóptimos aceptados antes de este año era del 59%, mientras que después del mismo un 78% de los trasplantados recibieron un órgano procedente de un donante marginal. Asimismo, el número de trasplantes con donantes que acumulaban al menos dos factores de riesgo era del 28% antes del año 2000, siendo del 48% después de este año (1).

ESTUDIO EVOLUTIVO DE LOS DONANTES SUBÓPTIMOS EN EL HOSPITAL REINA SOFÍA DE CÓRDOBA

En 1992, se inició en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Reina Sofía de Córdoba un estudio prospectivo que trataba de dar respuesta a la escasez de donantes mediante el empleo de hígados considerados hasta entonces como «subóptimos» o «marginales», y por tanto, rechazados en base a criterios clínicos no contrastados en estudios comparativos. Hasta entonces, se trataba de optimizar los resultados de supervivencia de receptor e injero seleccionando los donantes. El resultado fue, como se vio después, un rechazo injustificado de hígados que hubieran funcionado adecuadamente, y lo que es más grave, la muerte de un 25% de candidatos a trasplante en lista de espera. El inicio del estudio en el año 1992, después de 4 años de iniciado el programa de trasplante, obedecía a dos razones fundamentales:

- Hasta esta fecha no se habían empleado con carácter generalizado los donantes subóptimos.
- Era preciso para analizar los resultados del trasplante hepático que no influyera el factor «curva de aprendizaje». Para ello se comenzó este estudio cuando el número de trasplantes en la unidad rondaba la centena.

El estudio trataba de dar respuesta a 4 preguntas fundamentales, que se han ido respondiendo secuencialmente. Por razones éticas, este estudio no ha podido randomizarse. Salvando estos aspectos, la distribución de hígados subóptimos se realizó de forma uniforme entre los receptores, de manera que los receptores de hígados subóptimos presentaban características estadísticamente equivalentes a los de hígados convencionalmente óptimos (en relación a características demográficas, grado de urgencia, etiología, parámetros bioquímicos preoperatorios, duración y tipo de técnica de implante y monitorización anestésica).

Otro aspecto concierne a la definición de criterios considerados como subóptimos. Si bien en el año 1992 se produjo una liberalización de criterios de selección de donantes, a medida que los resultados con los mismos eran adecuados, tales criterios se fueron modificando —«expandiendo»—. Así, la edad límite para considerar un hígado como marginal comenzó siendo de 50 años, y actualmente es de 65 años; el límite de la dosis de dopamina era de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, y hoy de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o cualquier dosis de adrenalina o noradrenalina; etc... Es decir, los criterios para considerar un donante como subóptimo no son estáticos sino evolutivos. En la tabla 2 se recogen los factores considerados de riesgo en nuestra serie.

1. Establecer si la supervivencia de injerto y de receptor estaba influenciada por el empleo de donantes subóptimos (2)

El primer estudio realizado en nuestra serie demostró que el empleo de donantes subóptimos no difería respecto a la supervivencia de injerto y de receptor con la mayoría de criterios, excepto en dos casos:

- Los donantes en los que se habían empleado dosis elevadas de dopamina, presentaban igual supervivencia de receptor ($p=0.12$), pero peor supervivencia del injerto ($p=0.04$):

TABLA 2
FACTORES DE RIESGO EN EL DONANTE EN LA SERIE
DEL HOSPITAL REINA SOFÍA.

CRITERIOS ACTUALES DE DONANTES SUBÓPTIMOS:

- Edad > 65 años
- Isquemia > 14 horas
- Dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, o cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o dobutamina
- Sodio plasmático > 155 mEq/l
- Hipotensión mantenida más de 1 hora con presión sistólica menor de 60 mmHg
- Estancia en UCI > 4 días
- Bilirrubina sérica > 2 mg/ml
- ALT > 170 U/l
- AST > 140 U/l
- Esteatosis > 60%

- Los donantes con dosis elevadas de sodio plasmático, presentaban similar supervivencia del receptor ($p=0.09$), y peor supervivencia del injerto ($p=0.03$):

Además, en estos dos grupos de donantes subóptimos, la no-función primaria era similar respecto a los hígados óptimos, pero la disfunción retardada del injerto (DNF) era mayor en los dos grupos comentados.

2. Aclarar si el empleo de donantes subóptimos alteraba la política de distribución y asignación de órganos («allocation») en función del carácter electivo o urgente del trasplante hepático (3).

El segundo estudio de esta línea trataba de analizar el factor «urgencia» del trasplante hepático, para establecer criterios de asignación y distribución de hígados subóptimos. En definitiva, se trataba de dar respuesta a qué política seguir en la distribución de hígados subóptimos en función de tres posibles opciones:

- Distribuir los órganos en función de la secuencia de la lista de espera.
- Utilizar donantes óptimos en receptores electivos y donantes marginales en trasplantes urgentes.

- O impedir la confluencia de donantes marginales en trasplantes urgentes, para evitar la superposición de dos grupos de riesgo añadidos.

El empleo de donantes subóptimos en el grupo de trasplante urgente no afectó la supervivencia del receptor y del injerto en este estudio. Sin embargo, en el grupo electivo, los hígados de donantes inestables e hipernatrémicos presentaron peores supervivencias del injerto y mayor necesidad de retrasplante en el primer mes postoperatorio. En el estudio multivariante, los hígados de donantes con dosis elevadas de dopamina presentaron un riesgo 2 veces mayor de perder el injerto y los donantes hipernatrémicos de 4 veces más respecto a los hígados de donantes óptimos.

3. Estudiar la posible influencia de los distintos factores subóptimos en el desarrollo intraoperatorio del trasplante hepático y sus posibles consecuencias en la monitorización y manejo anestésico de los receptores (4, 5).

Este apartado de la línea de trabajo concierne al establecimiento de las influencias que los hígados de donantes subóptimos con niveles elevados de bilirrubina, AST y ALT tienen en la fase de revascularización del trasplante hepático, y por ende, sobre el manejo anestésico del mismo.

Se consideraron donantes con alteración de parámetros de colestasis aquellos en los que la bilirrubina sérica estaba por encima de 2 mg/dl (n=67); AST mayor de 140 U/l (n=71); ALT mayor de 170 U/l. Para la bilirrubina se acepta como incrementada por encima de 1.5 mg/dl en el donante. El empleo de donantes subóptimos con niveles elevados de bilirrubina, AST o ALT séricas no presentó diferencias en la fase de revascularización respecto a factores hematológicos, metabólicos y renales. Sin embargo, el empleo de donantes subóptimos colestásicos demostró producir severos cambios en el sistema cardiocirculatorio y respiratorio del receptor. Estos cambios fueron especialmente patentes en el caso de donantes con bilirrubina o AST elevados, y menos fuertes en el caso de exceso de ALT.

El empleo de hígados de estos donantes ocasiona en la fase de revascularización:

- Una disminución de: gasto cardíaco, del índice cardíaco, del volumen sistólico, del índice de volumen sistólico, del trabajo

sistólico del ventrículo izquierdo, y del trabajo sistólico del ventrículo derecho y de su índice.

- Un incremento de: la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y de la resistencia vascular sistémica.

La interpretación de estos datos apunta al desarrollo tras la revascularización del injerto del desarrollo con este subgrupo de hígados subóptimos de un fallo de bomba derecho e izquierdo, sin poderse precisar si este fenómeno es sincrónico o si el fallo derecho es consecuencia del izquierdo.

El empleo de hígados de donantes con bilirrubina, y AST elevadas conduce a:

- Descenso de: diferencia arterio-venosa de oxígeno, consumo arterial de oxígeno, índice de oferta de oxígeno, presión arterial de oxígeno y consumo de oxígeno.

Se produce por tanto, una depresión respiratoria que afecta directamente al intercambio alveolar y a nivel de los tejidos periféricos. Esta alteración respiratoria puede ser primaria o ser consecuencia del fallo de bomba.

Sin embargo todas estas alteraciones se corrigen durante la anestesia sin que tenga repercusión en la supervivencia del receptor y del injerto.

4. Analizar la fisiopatología de la lesión de preservación como base del efecto sobre el injerto ocasionado por los donantes marginales (6).

En este estudio se partió de la hipótesis de que algunos factores de riesgo del donante ocasionaban mayor pérdida de injertos a través de una lesión de preservación más grave. En un estudio multivariante, cinco factores influían de forma independiente en la aparición de dicha lesión de preservación, y por tanto, de una mayor lesión por isquemia-reperfusión: la esteatosis >30%, la edad, el tiempo de isquemia fría, la estancia en UCI y el empleo de dopamina a dosis >15 µg/Kg/min. A partir de este modelo, podía aplicarse una fórmula de predicción de la lesión de preservación que un injerto presentaría conocidos los factores del donante.

5. Revisar las políticas de asignación de órganos en base al empleo de donantes marginales (7).

Para dar respuesta a este apartado, se utilizó la variable más influyente en la aparición de lesión de preservación (la esteatosis, con una OR de 3.5) y el sistema MELD para la asignación de órganos. El primer resultado que se obtuvo (y que todavía no había sido aceptado por la comunidad de trasplante hepático) fue que el MELD era capaz de predecir la evolución postoperatoria de los receptores, de forma que aquellos con MELD elevados tenían una probabilidad inferior de sobrevivir en nuestra serie. Asimismo, la supervivencia del injerto era inferior a medida que el contenido de esteatosis aumentaba, hasta el punto que por encima de 60% su empleo era prácticamente prohibitivo. La combinación de ambos parámetros, MELD y esteatosis, demostró que en los pacientes de alto riesgo (MELD>20) el empleo de hígados con esteatosis>30% conducía a una proporción no justificable de pérdidas de injerto.

6. Analizar el resultado que se obtenía cuando en el donante confluían varios factores considerados como subóptimos, y establecer un score que permitiera servir de guía para aceptar, rechazar o modificar la asignación de hígados (1, 8).

Una conclusión general de lo expuesto hasta ahora es la dificultad que encuentran los equipos de trasplante en el momento de aceptar un donante hepático en función de los parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen del mismo y, especialmente, cuando se combinan en él varios de los factores considerados como marginales. Consecuentemente, la asignación de estos órganos es compleja en función de la naturaleza de los posibles receptores. Un procedimiento sencillo para facilitar la toma de decisiones en un donante con varios factores de riesgo consiste en la elaboración de un *score*. La metodología que seguimos en nuestra serie para la elaboración de un score ha sido publicada previamente. Se trataba de conseguir un sistema útil para ayudar en la aceptación de un donante en base a criterios puramente clínicos. En estudios preliminares demostramos que 2 variables, el empleo de dosis elevadas de inotropos y la hipernatremia del donante, presentaban un riesgo más elevado de pérdida de injerto en el primer mes postrasplante en análisis univariante y multivariante. Con esta información, 5 variables fueron puntuadas con el valor 1: donantes de más de 60 años, estancia en

UCI superior a 4 días, tiempo de isquemia fría superior a 13 horas, episodios de hipotensión prolongada y niveles elevados de bilirrubina y/o transaminasas. Las dosis elevadas de inotropos y la hipernatremia superior a 155 mEq/L fueron incluidos con el valor 2. El score del donante se obtiene por el sumatorio de los scores individuales de los factores de riesgo presentes.

Con este score se realizó un análisis de supervivencia del receptor y el injerto. Respecto a la supervivencia del receptor no se obtuvieron diferencias significativas entre los scores 0, 1, 2, 3, 4 ó más. Sin embargo la supervivencia del injerto fue inferior a medida que se avanzaba en el score, de forma que la supervivencia con scores por encima de 3 estaba seriamente perjudicada (supervivencia score 0: 98%, 96% y 92% al mes, 3 y 6 meses, respectivamente; score 3 71%, 66% y 60%, respectivamente, $p=0.045$; score 4 o más; 60%, 50% y 50%, respectivamente, $p=0.012$).

Este sistema de score tiene la ventaja de calcularse fácilmente y de basarse en parámetros clínicos y de laboratorio perfectamente identificables en el momento de aceptación del donante.

En nuestra serie la aparición de no función primaria del injerto (PNF) es un fenómeno relativamente raro; sin embargo, la aparición de una disfunción retardada que precisaba retrasplante en el primer mes postrasplante (delayed non function; DNF) se incrementaba a medida que el score lo hacía. Así, con scores de 4 ó más, la tasa de DNF y, por tanto, de retrasplante, alcanzaba el 40%.

Existe una correlación positiva entre la aparición de lesión moderada-grave del injerto y la disfunción del injerto dentro del primer mes postrasplante en función del grado de score. Con los scores bajos (0 y 1), incrementos importantes en el riesgo de lesión de preservación se acompañan de pequeños incrementos en el riesgo de disfunción del injerto; con scores intermedios (score 2), la lesión de preservación y la disfunción del injerto se incrementan de forma proporcional; finalmente, pequeños incrementos en el riesgo de lesión de preservación se acompañan de importantes disfunciones del injerto en los scores altos (scores >3).

El problema más complejo en la asignación de un donante marginal es, una vez que se ha decidido su utilización, determinar qué receptor va a beneficiarse con mayor probabilidad del mismo. En este sentido, debe determinarse si un donante «supermarginal» (alto riesgo) debe implantarse en un receptor de bajo riesgo (divergencia de riesgo) o en uno de alto riesgo (convergencia de riesgo). Hemos

realizado un estudio reciente con carácter retrospectivo en el que se comparan la supervivencia del receptor e injerto para cada categoría MELD en función del score del donante. Con MELD bajos (<9), los donantes con scores 0, 1 y 2 pueden utilizarse de forma segura, mientras que el empleo de donantes con $\text{score} > 3$ presentan supervivencias del injerto peores. Con MELD intermedios (10-19), la supervivencia del injerto puede agruparse en tres categorías: riesgo de disfunción bajo (scores de donante 0 y 1), riesgo intermedio (score 2) y riesgo elevado (score 3 ó más). Finalmente, con aquellos candidatos en peor situación clínica ($\text{MELD} > 20$), el empleo de donante con scores 1 y 2 presentan un riesgo de disfunción intermedio, mientras que los $\text{scores} > 3$ conllevan un índice de disfunción inaceptable. Según estos resultados, es preciso utilizar el principio de divergencia al asignar los donantes marginales: los hígados de donantes de alto riesgo no deben utilizarse en receptores de alto riesgo (MELD elevados). Sin embargo, este esquema de asignación es adecuado en condiciones óptimas de disponibilidad de órganos. En aquellas comunidades con escasez importante de donaciones (y por tanto, un sobreuso predecible de donantes supermarginales), el score MELD funciona parcialmente. Existe consenso de que aquellos donantes con un exceso de acúmulo de factores de riesgo sean sistemáticamente rechazados. El problema es más difícil de resolver con aquellos injertos con scores intermedios.

CONCLUSIÓN

El empleo de donantes considerados como subóptimos es una práctica segura que permite incrementar las opciones de un receptor en lista de espera, que de otra manera podría estar condenado a morir de no obtenerse un órgano a tiempo. Cifrado en el número absoluto de órganos obtenidos (y por tanto, de trasplantes realizados) esta política es superior (aunque no excluyente) al obtenido con otras formas como el split o el donante vivo. Sin embargo, quedan por establecer de una forma definitiva cuáles son los límites reales a la donación de órganos: qué factores han de tenerse en cuenta y en qué medida; cómo deben asignarse tales órganos en función de la tasa de donación y del riesgo objetivo del receptor; qué política de asignación es la más eficaz, eficiente y equitativa; en definitiva, cuáles son los elementos de juicio objetivos (y cuantita-

tivos) que debe manejar el responsable de la aceptación de un donante para obtener los resultados mejores para un receptor concreto. La solución no es fácil, antes bien, es extremadamente compleja a la vez que retardadora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briceño J. Score para hígados marginales. *Med Clin Monogr.* 2006; 7(5): 32-6.
2. Briceño FJ, López-Cillero P, Rufián S, Díaz-Iglesias C, Solórzano G, Padillo J, De la Mata M., Pera C. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997; 29; 477-480.
3. Briceño FJ, Pera-Rojas C, Pera C. Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 440-442.
4. Briceño J, Pera-Rojas, Lluch M, et al. Intraoperative assessment of liver transplantation with marginal liver grafts. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 903-5.
5. Briceño J, López-Cillero P, Fraga E, Pera C. Results of liver transplantation in a spanish group: a report from the Cordoba Unit. En: Cecka JM, Terasaki PI. *Clinical Transplants 2001*. UCLA Immunogenetics Center, 1000 Veteran Avenue, Los Angeles, California 90095. 2002; págs: 187-194.
6. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver transplantation injury. *Transplantation* 2002; 74(4): 522-6.
7. Briceño J, Padillo J, Rufián S, Solórzano G, Pera C. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transplant international* 2005; 18: 577-583.
8. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transplant International* 2000; 13 (suppl 1): 249-252.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

Quiero felicitar al Prof. Pera, al que conozco hace muchos años cuando opositamos juntos hace más de treinta años a nuestras cátedras respectivas. El departamento del Prof. Pera en Córdoba ha sido uno de los servicios pioneros en el trasplante de órganos en nuestro país, no sólo de hígado sino también ha sido servicio de referencia en el trasplante pancreático.

Quiero agradecerle muy sinceramente el haber traído este tema a la Academia, que creo que es de un extraordinario interés, porque pone de manifiesto que a pesar de que en España el índice de donantes es muy alto con respecto a la población general, sigue existiendo penuria en cuanto a órganos a trasplantar. Se están buscando soluciones a trasplantes de órganos óptimos o en muy buen estado, y se ha iniciado la división del hígado para obtener de un solo hígado dos receptores, el trasplante de donante vivo, e incluso el trasplante en dominé, el quitar a un paciente un determinado órgano óptimo y poner ese órgano a otro paciente, y a ese paciente que ha resultado donante darle un trasplante nuevo.

Prof. Durán Sacristán

Quiero aprovechar la oportunidad para presentar al Prof. Carlos Pera. Este Catedrático es un personaje significativo en el concierto de la cirugía general. Es un cirujano general puro, competente, cualificado mucho en vías biliares.

Quiero significar el valor que tiene que un Catedrático de provincias completo y convencido de su función haya hecho escarceos y avances en las especialidades más cualificadas, como es la del trasplante hepático, del cual tiene una gran experiencia como demuestra el hecho de que hay un eje Barcelona-Madrid-Córdoba establecido con documentación suficiente para que se sepa y todo el mundo conozca la categoría de Carlos Pera. Ha hecho un estudio sobre los trasplantes mínimos o subóptimos, como lo ha estudiado de una manera práctica, clínica e investigadora. Tiene un montaje de investigación puntero y de una gran productividad.

Le conozco hace mucho tiempo y he creído siempre en él y toda su trayectoria ha sido significar y avalar el criterio que tomé de él hace muchos años. Cuando los microtrasplantes o trasplantes subóptimos pueden crecer, y el que los hace estudia sus posibles fracasos, sus posibles isquemias, sus posibles degeneraciones y su posible evolución en el tiempo, indica que no es un cirujano solo, sino un cirujano investigador y actualizado para las cosas importantes de la cirugía actual. Cuando se ve que hace una enumeración de todos los pacientes señala que sus indicaciones están basadas en datos patogénicos fundamentales y en una experiencia suscribible. Creo que ha presentado una conferencia excelente y que todos aquí sali-

mos con la convicción de que los trasplantes hepáticos con donantes subóptimos pueden ser un gran remedio en la clínica y como no son tan nocivos para el receptor como en otras ocasiones, ese trasplante en vida será muy útil y tendrá un porvenir mucho mayor de lo que ha anunciado.

Prof. Seoane Prado

Mi comentario y mi pregunta vienen desde la remota posición de un especialista muy alejado de la cirugía y de los trasplantes. Quiero agradecerle la claridad con la que ha expuesto su trabajo y que nos ha permitido seguirlo con absoluta perfección. Hay un aspecto que parecía tener bastante importancia que es la determinación analítica de los fosfoésteres ¿con qué técnica y sobre qué muestra se hace esa determinación?

REFLEXIONES SOBRE LAS MEDICINAS NO CONVENCIONALES

SOME REFLECTIONS ON UNCONVENTIONAL MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO SÁNCHEZ GUIJO

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Sevilla

Resumen

Las Medicinas No Convencionales (MNC), constituyen un grupo heterogéneo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, de utilización creciente y mayoritariamente complementarios con los de la Medicina Convencional (MC), de fundamentos científicos no suficientemente demostrados y con los efectos curativos del médico y placebo de las terapias prescritas, presentes en cualquier relación médico enfermo, sensiblemente potenciados.

La relación entre ambas Medicinas, tiende a una relación integrativa, en base a motivaciones doctrinales y de optimización de los procedimientos. Es necesaria la Regulación del ejercicio de las MNC, proceso lleno de dificultades que exige un debate abierto, en el que institucionalmente las Reales Academias de Medicina deben estar presentes.

Summary

Unconventional Medicine (UM) spans a variegated group of diagnostic and therapeutic procedures in growing use most of which supplement those of Conventional Medicine (CM). Few such procedures, however, have a solid scientific foundation; rather, they rely heavily on the healing ability of the physician and placebo, which they exploit through the doctor-patient liaison.

For doctrinal and procedural reasons, the two types of medicine are following an integrating path. The practice of UM requires appropriate regulation. The process, which is anticipated to meet with many difficulties, may be easier to complete if institutions such as the Royal Academies of Medicine are engaged in the effort.

INTRODUCCIÓN

Las Medicinas No Convencionales, constituyen un grupo heterogéneo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, con ideas y doctrinas variadas sobre la Salud y la Enfermedad y algunas de ellas entroncadas en Tradiciones Médicas seculares.

Siguiendo al profesor Rozman, se puede clasificar la Medicina en dos categorías: la Medicina Convencional (MC), con base científica sólida, y las Medicinas No Convencionales (MNC), cuyos fundamentos científicos no están suficientemente demostrados, sin que se pueda negar su existencia.

Estas MNC reciben además otras denominaciones, destacando entre ellas en la literatura anglosajona y a partir de la década de los 70 del siglo pasado el de Medicinas Alternativas y Complementarias (MAC). Buscando de nuevo como referencia la MC, las MAC expresan su uso “en lugar de” o “además de” la MC.

La relación entre las MC y las MNC, ha sido durante mucho tiempo de indiferencia y a veces de crispación; en los últimos años se promueve una relación de aproximación e inclusive de integración. En nuestra proximidad, la Organización Médica Colegial (OMC), en la serie de documentos especiales, ha publicado los documentos XII y XIII, en Diciembre de 2004, titulados respectivamente “Medicinas Alternativas y Terapias Medicas no Convencionales” y “Ética de la Práctica de la Acupuntura” que recogen esta nueva relación.

Es previsible a corto y medio plazo un debate abierto sobre las MNC. Estimular la participación activa en este debate, tanto a nivel personal como institucional, es el objetivo de estas reflexiones, sometidas a la servidumbre inevitable de la subjetividad.

CONCEPTUACIÓN, CONTENIDOS Y PRINCIPIOS BÁSICOS DE LAS MEDICINAS NO CONVENCIONALES (MNC)

La relación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que integran las MNC no está definida, aunque hay fuertes coincidencias y en gran medida equiparación, en las relaciones publicadas. Así ocurre con las dos que se presentan:

ABC of complementary medicine

What is complementary medicine?

Catherine Zollman, Andrew Vickers

BMJ VOLUME 319 11 SEPTEMBER 1999 www.bmj.com

Common complementary therapies

- Acupressure
- Acupuncture*
- Alexander technique
- Applied kinesiology
- Anthroposophic medicine
- Aromatherapy*
- Autogenic training
- Ayurveda
- Chiropractic*
- Cranial osteopathy
- Environmental medicine
- Healing
- Herbal medicine*
- Homoeopathy*
- Hypnosis*
- Massage*
- Meditation*
- Naturopathy
- Nutritional therapy*
- Osteopathy*
- Reflexology*
- Reiki
- Relaxation and visualisation*
- Shiatsu
- Therapeutic touch
- Yoga*

*Considered in detail in later articles

OMC Noviembre 2004 MEDICINAS ALTERNATIVAS

SERIE DE DOCUMENTOS ESPECIALES OMC
DOCUMENTO XII

"MEDICINAS ALTERNATIVAS
Y TERAPIAS MÉDICAS
NO CONVENCIONALES"

OMC

Acupuntura
Acupresión
Aeroterapia
Aromaterapia
Fitoterapia
Hipnosis
Homeopatía
Irídodiagnos
Masaje terapéutico
Moxibustión
Naturopatía
Osteopatía
Practoterapia
Quinesiológia
Quiropráctica
Reflexología
Shiatsu
Somatoterapia
Tai-Chi
Yoga
Zonoterapia

En la publicada en el Documento XII de la OMC, están subrayadas las seis variantes más conocidas y utilizadas.

Frente a la heterogeneidad de concepción y contenidos, las MNC en mayor o menor grado, presentan una homogeneidad de principios básicos que quedan condensados en los seis siguientes:

- 1) Concepción holística de la enfermedad con participación somática y psíquica.
- 2) Interpretación de la enfermedad como resultado de la oposición entre: fuerza que ataca, destructora, y otra que repara, individual o idiosincrásica (*vis medicatrix naturae*).
- 3) Consideración de la enfermedad como desequilibrio, debido a modificaciones por exceso o por defecto de la energía vital. (el concepto de Qi en la M. Tradicional china).
- 4) Diagnóstico poco tecnificado con utilización generosa de la exploración clínica.
- 5) Terapéutica con dos orientaciones:
 - Estimular la Fuerza Reparadora.
 - Estimular la Participación activa del enfermo.
- 6) Prevención con base fundamental en actividad física, alimentación sana variada y equilibrada, y ausencia de tóxicos.

La utilización de las MNC es destacada y creciente en el bloque de Países Occidentales y también en España, según los datos de encuestas referidas a la década de los noventa del siglo pasado y primeros años de la 1ª década del siglo XXI.

Entre las variables relacionadas con la utilización de MNC, en un estudio nacional de EEUU publicado por Astin J.A. en JAMA en 1998, se subrayan los siguientes:

- 1) Utilización de forma conjunta con las MC. Sólo el 4,4% de usuarios de MNC lo hacían de forma exclusiva.
- 2) Padecimiento de determinados procesos: enfermedades crónicas y degenerativas, enfermedades irreversibles (fundamentalmente oncológicas), y trastornos funcionales en pacientes somatizadores.

En el mismo estudio, entre las variables no relacionadas con la utilización de MNC, se subraya la siguiente:

- Descontento o frustración ante expectativas excesivas. Sólo el 4,4 % de usuarios de MNC de forma exclusiva señalado anteriormente, lo hacen por descontento con la MC.

En cuanto a las motivaciones que inducen a la utilización de las MNC, también en un estudio de perspectiva nacional de EEUU, publicado por Eisenberg DM y Col, en Ann. Intern. Med. en 2001, se señalan dos:

- 1) Percepción de la eficacia. El 79% de los usuarios de ambos procedimientos, refieren mejorar más con el uso conjunto.
- 2) Mínima yatrogenia de las MNC, que se liga a circunstancias excepcionales, tales como: imperfecta esterilización de las agujas en acupuntura o a la manipulación desajustada de la osteopatía y quiropraxia. No obstante, el uso de hierbas medicinales, sobre todo concomitantemente con medicamentos, si tiene una valorable yatrogenia como ha señalado el Boletín de Información Terapéutica del SNS en su número 6 de 2003.

¿Por qué son eficaces las MNC? Desde el punto de vista científico, experimental o de validación terapéutica, no se han demostrado o los datos son contradictorios, ni el fundamento científico de los procedimientos terapéuticos no convencionales, ni la evidencia obtenida de efectos específicos de estas terapias obtenidas de los ensayos aleatorizados.

El efecto curativo del médico y el efecto placebo de las terapias prescritas están presentes en cualquier relación médico-enfermo. Ambos efectos están muy potenciados en las MNC y a ambos se atribuyen en gran parte la eficacia de estas medicinas.

En síntesis, las MNC son medicinas utilizadas mayoritariamente como complementarias a las MC, por pacientes aquejados destacadamente de un grupo de procesos, en base a la eficacia y seguridad de estas terapias, aunque esta eficacia no se ha podido hasta el presente fundamentar en valores científicos, y considerando en todo caso el efecto placebo, muy potenciado en las terapias no convencionales como generadoras de la misma.

RELACIONES ENTRE LAS MEDICINAS CONVENCIONALES (MC) Y LAS MEDICINAS NO CONVENCIONALES (MNC)

La relación entre las MC y las MNC han experimentado una inflexión, pasando de una actitud beligerante de las MC frente a las MNC por considerarlas sin fundamentación científica, a una actitud de aproximación e integrativa de las dos, que se abre paso con dificultad.

Esta actitud integrativa tiene las siguientes motivaciones:

- 1) Para evitar y prevenir la yatrogenia indirecta de las MNC, referidas a:
 - Retrasos diagnósticos.
 - No uso de remedios eficaces.
- 2) Para incorporar a la MC terapias que se evalúen como eficaces y útiles.
- 3) Por la igualdad de objetivos de las MC y las MNC, y la falta de antagonismo y exclusividad de sus principios básicos.

Los principios básicos vigentes de la MC son los siguientes:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Concepción de la enfermedad como desorden orgánico y como modo humano de vivir.2) Papel patogénico en la enfermedad de reacciones inespecíficas (inflamación y Síndrome general de adaptación) y de reacciones específicas (reacción inmunitaria) ante las agresiones etiológicas. |
|--|

- 3) Desequilibrio homeostático del Medio Interno y del binomio SN Simpático y SN Parasimpático en la fisiopatología de la enfermedad.
- 4) Clínica (Diagnóstico y Tratamiento) centrado en el paciente y no en la enfermedad.
- 5) Participación del paciente en la toma de decisiones a través de su autonomía y bajo el mandato ético de PRIMUM NON NOCERE.
- 6) Prevención a través de hábitos saludables de vida proclamadas por la Dirección General de Salud Pública.

La consideración comparada de estos Principios Básicos de la MC con los de las MNC antes expuestos, refleja sus similitudes, por encima de la fórmula con que se expresan.

La actitud integrativa debe desembocar en una Regulación del ejercicio de las MNC. En un Documento de la OMC sobre Regulación de las Medicinas Alternativas publicado en la revista de la OMC en Febrero de 1993, se proponen cuatro objetivos en el proceso de regulación, ordenados en el tiempo:

A) Evaluación:

- * Definir, mediante la realización de los estudios precisos, la eficacia y riesgo de cada técnica, asegurando la utilidad y seguridad de las que se ofrecerían a la población y erradicando las que fuesen inútiles y/o peligrosas.

B) Ordenación:

- * En función de los estudios realizados, definir cómo debe ser articulada con las técnicas médicas tradicionales para beneficiar del mejor modo a la población.
- * Una vez definida la técnica y su articulación en el seno de las demás disciplinas médicas, regular las condiciones de su ejercicio y establecer el marco y los requisitos necesarios para su docencia.
- * Por último, normalizar su uso en el contexto de la sanidad española.

El panorama actual tiene dos polos:

Por un lado, el progresivo desarrollo de las MNC, evidenciado:

- a) por el incremento de usuarios,
- b) por la promoción de las MNC, creando Agrupaciones y Asociaciones, programando Cursos de formación, Titulaciones y

Certificados y organizando Congresos y Reuniones a niveles nacionales y supranacionales, y

- c) por la inclusión de las MNC en la cobertura de determinados Sistemas Nacionales de Salud.

Por otro lado, la valoración de la regulación actual es variable.

La regulación en España es precaria y contradictoria. Está vigente La Real Orden sobre Naturismo Médico de 1926, en la que se dispone que la profesión de Naturópatas como rama especial de la Medicina, sólo puede ser ejercida por quien posea el título de Doctor o Licenciado en Medicina y Cirugía, y que en ningún caso pueden funcionar clínicas ni establecimientos dedicados a consultas y métodos naturistas, sin estar dirigidos por un Doctor o Licenciado en Medicina y Cirugía.

Un Real Decreto de 1990, en relación con el Impuesto sobre Actividades Económicas, contempla en la Agrupación 84, las Actividades de Naturópatas, Acupuntores y otros profesionales parasanitarios. Parece contrastado que las MNC son frecuentemente practicadas por profesionales no médicos, e incluso no sanitarios, por el simple hecho de tener en regla una licencia fiscal.

La Jurisprudencia de los Tribunales de Justicia acerca de aspectos de la práctica de las MNC, refleja la problemática generada tanto en el orden civil como en el penal, con especial atención al tipo de usurpación de funciones.

En cuanto a la situación en Europa, en 1997 el Parlamento Europeo elaboró un informe sobre MNC y solicitó a la Comisión un estudio comparativo de las diferentes situaciones nacionales, para evitar disfunciones ante la apertura de fronteras, dada la diferencia entre los países en regulaciones parciales, en permisividad de ejercicio para médicos y no médicos y en autorregulaciones profesionales, cuando no hay una regulación específica.

La Organización Médica Colegial (OMC) a través de sus Órganos Colegiados (Asamblea General y Comité Central Deontológico), ha postulado la necesidad de una regulación. Con los Documentos Especiales de la OMC señalados al principio, contribuye a regularizar procedimientos de MNC, limitados al ejercicio por médicos. En el Documento XXII difunde una tabla sobre "Criterios de Baremación para el Visado de Capacitación de Terapias Médicas No Convencionales en los Colegios Oficiales de Médicos". Y en el Documento XXIII sobre "Ética de la Práctica de la Acupuntura", regula aquellos aspectos deontológicos particulares que conlleva su práctica.

Es necesario y urgente, activar el proceso de regulación y, con los objetivos señalados como meta, Evaluación y Ordenación, mantener un debate abierto que haga posible la regulación a pesar de sus dificultades. La Regulación de forma parcial y progresiva, individualizando métodos y procedimientos de las MNC, se postula como la estrategia más eficaz en la superación de estas dificultades.

Con esta meta de fondo, se estima necesario la colaboración sin prejuicios de ambas Medicinas en la Fundamentación Científica de las MNC como piedra angular de la regulación, como requisito previo a la ordenación docente y profesional. Y como actitudes favorables a la regulación se estima, por parte de las MNC, aceptar la complementariedad y el riesgo de la iatrogenia indirecta, y por parte de las MC, evitar las descalificaciones globalizadas y revisar la relación médico-enfermo de su práctica clínica actual, reajustándola con la introducción de lo que se ha llamado por contrapunto a la Medicina Basada en la Evidencia, la Medicina Basada en la Afectividad.

Creo que institucionalmente, las Reales Academias de Medicina por su Excelencia, deben estar presentes en este debate, aportando su cualificado y maduro criterio.

BIBLIOGRAFÍA

1. MEDICINA NO CONVENCIONAL. **C. Rozman**. Medicina Interna. Farreras-Rozman 14^o Edición (Ediciones Harcourt S.A.) Capítulo 17, páginas 96-98. Año 2000.
2. COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE. **Adam Perlman, MD, MPH, Guest Editor**. The Medical Clinics of North America. Vol 86, n^o 1. January 2002.
3. MEDICINAS ALTERNATIVAS Y COMPLEMENTARIAS. **Director invitado: Miquel Bruguera i Cortada**. Humanitas - Humanidades Médicas. (Editada por Fundación Medicina y Humanidades Médicas). Vol 1, n^o 2. Abril- Junio 2003.
4. MEDICINA ALTERNATIVA FRENTE A MEDICINA CIENTIFICA EN UN AREA BASICA DE SALUD. ¿UN FENOMENO EMERGENTE?. **Carretero JL y cols**. Medicina Clínica . Vol 117, n^o 11, 439. Octubre 2001
5. CONSUMO DE HIERBAS MEDICINALES Y MEDICAMENTOS. **Sanfélix y cols**. Atención Primaria Vol 28, 311 – 314. 2001.
6. WHY PATIENTS USE ALTERNATIVE MEDICINE. RESULTS OF A NATIONAL STUDY. **Astin JA**. JAMA 279; 1548-53; 1998.
7. PERCEPTIONS ABOUT COMPLEMENTARY THERAPIES RELATIVE TO CONVENTIONAL THERAPIES AMONG ADULTS WHO USE BOTH:

- RESULTS FROM A NATIONAL SURVEY. **Eisemberg DM, y cols.** Ann In tern Med; 135; 344-51; 2001.
8. RIESGOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES EN USO CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS. **Serrano Ruiz A y cols.** Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 27. n° 6. 2003.
 9. LA REGULACIÓN DE LAS MEDICINAS ALTERNATIVAS. **C. Cruz** Revista de la OMC n° 25. Enero- Febrero 1993.
 10. MEDICINA BASADA EN LA AFECTIVIDAD. **Albert J. Jovell** Medicina Clínica (Barcelona), Vol 113, n° 5, 173-176. 1999.

INTERVENCIONES

Prof. Domínguez Carmona

Esta tarde hemos tenido la oportunidad de escuchar dos magníficas conferencias de un contenido y una importancia trascendentales. En relación con el tema de la medicina alternativa, el decir que hay otro tipo de medicina a mí me produce un disconfort, porque no hay más que una medicina, la medicina que cura; lo que caracteriza al médico no son las técnicas ni los conocimientos, sino que ante un enfermo, antes de aplicar su actividad profesional, después está mejor. El pensar que haya un médico que haga abortos a mí me parece contra natura. Lo mismo me parece un médico el cual a sus enfermos no va a conseguir una curación; se sabe la curación o la mejoría aplicando unas técnicas de evaluación en la cual se observa la diferencia con y sin, y simplemente con eso se deduce si vale o no vale.

En el conjunto de las medicinas no convencionales o alternativas está la fitoterapia que tiene una eficacia de orden mínimo. A la homeopatía no se la está tomando en serio y hay que demostrar que puede cambiar la enfermedad, pero sigo pensando que es una estafa a la sociedad.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Sánchez Guijo por la magnífica exposición que ha hecho, con una claridad muy difícil de superar, ha hecho referencia a todo tipo de campos dentro de la medicina alternativa, ha seguido una línea directriz, dentro de lo polémico que es este tema, totalmente conciliadora, y en orden a como llevan las

autoridades internacionales en el campo de la asistencia sanitaria actualmente. Los problemas vienen del pasado y hay mucha ignorancia en estos campos, y por estas vías se producen malentendidos y conflictos, como aquí se ha señalado.

Quisiera señalar que la preocupación por la utilización de este tipo de medicinas alternativas por parte de las autoridades sanitarias y por las instituciones docentes es clara; por ejemplo, la Universidad Complutense de Madrid, a través de la Facultad de Medicina ha organizado varios simposiums, reuniones y sesiones de trabajo en relación con esta cuestión. Esta Facultad de Medicina ha propiciado reuniones con asistencia de autoridades de los países orientales donde las medicinas alternativas se manejan con mucha más profusión, con asistencia de embajadores y médicos de China, Taiwán y Corea.

El problema es extraordinariamente complejo porque hay medicinas alternativas que tienen unas líneas que apuntan a que pudieran verificarse sin tardanza por qué han tenido éxito secularmente, es decir, la fundamentación. Posiblemente, conforme la medicina progresa en su conjunto se verá más luz en alguno de estos campos y nos explicaremos el por qué del éxito de estas medicinas alternativas. Quizás el problema más grave que has señalado es la repercusión profesional, puesto que las medicinas alternativas en el campo de la asistencia sanitaria y sobre todo en el campo profesional de los propios médicos repercuten extraordinariamente. Estos profesionales que ha enumerado que se podían inscribir en las listas de hacienda en la última edición eran 26.000 en toda España, y esto genera un problema que compromete la organización asistencial en uno y otro sentido; no se exige el título de médico y caemos en una situación de charlatanismo, se toman todo tipo de enfermos, se universalizan, cuando este tipo de medicina debería estar restringida a cierto tipo de tratamientos, que tuviera una indicación clara y concreta de enfermos crónicos. Esta medicina alternativa universaliza la asistencia a todo tipo de enfermos, y da pie a que cometan errores y les condenen los tribunales.

¿Qué pasos concretos creen que se deberían dar en este campo puesto que es mucho mejor que nosotros vayamos por delante y tratemos de dar unas líneas de conducta organizativa, lo mismo que ha hecho la Organización Médico Colegial? ¿Qué pasos se podrían dar de inmediato para progresar en este campo y acabar con la lacra de los 26.000 no médicos que se dedican a hacer de curanderos con la protección de la cédula fiscal?

Quiero reiterar mi felicitación por el contenido de la conferencia, la manera de exponerlo, y la línea conciliadora que ha seguido y que no muchos la mantienen.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Felicito al Académico Pedro Sánchez Guijo porque siempre traer un tema que pueda conllevar tanta controversia tiene su valor. Le conozco perfectamente porque hace tiempo que se dedica a estos campos en Andalucía.

La Federación de Academias Europeas habló hace tres años de medicinas alternativas y estuvimos hablando de la acupuntura dentro de las medicinas alternativas y las conclusiones están recogidas en nuestros anales.

Una cosa es medicina convencional y otra cosa son medicinas, remedios, medios curanderos o alternativos. Si nos remontáramos al siglo XVII-XVIII y viéramos algunas cosas de los medios que utilizaban los médicos ahora nos sonrojaríamos, incluso la forma que consideraban la etiopatogenia de algunas enfermedades. Eso no quiere decir que hagamos verdad aquello que sabemos que no lo es. En este momento no es válido que se mezcle la quiropraxia con la osteopatía o con la cinesiología. Se ha publicado recientemente en una revista científica cómo se ha demostrado que la quiropaxia para el dolor no sirve absolutamente para nada. El año pasado hubo un juicio por una actividad quiropráctica, de manipulación vertebral, en Barcelona, donde una persona quedó para pléjica.

Existe la acupuntura y existen trabajos en los que aumentan las endorfinas, la aguja fría efectivamente suprime la contractura de algunas fibras musculares, y está perfectamente demostrado. Lo importante es basar la medicina en la evidencia científica de resultados y conclusiones y lo debemos acatar porque es nuestra mejor actuación como médicos.

Prof. Sánchez García

Casi todos los medicamentos tienen una propiedad universal, es el efecto placebo; están las medicinas convencionales y las no convencionales. El efecto terapéutico en última instancia es el efecto

placebo más el efecto farmacológico. En las medicinas no convencionales se utiliza el efecto placebo. Cuando exista evidencia científica que apoye a las medicinas alternativas, creeré en ellas.

Prof. Durán Sacristán

Felicitar al Prof. Sánchez Guijo porque ha dado una conferencia concisa, clara y muy eficaz. Recordarles a ustedes que esta Academia ha estudiado el problema de las medicinas alternativas recientemente en dos o tres conferencias muy buenas. En la reunión de la Federación Europea de Academias Nacionales de Medicina ya se habló en su día de este tema y las conclusiones a las que llegaron es que había un desconcierto total al respecto, sobre todo en Europa, donde unos países la conocían y otros no.

Las objeciones que se suelen hacer de que es una medicina muy antigua no sólo deterioran el desprestigio que estas medicinas puedan llegar a tener, sino que lo acentúan, porque una medicina que tenga historia hace un estudio epistemológico cabal.

Me adhiero a las sugerencias que el Prof. Sánchez Guijo ha dicho, que son muy ricas y muy variadas. Puede llegar el momento de que se establezca el conocimiento de las medicinas alternativas de una manera científica y rigurosa, y para eso el estado tiene que dar un paso al frente resueltamente y después crear la investigación de esas medicinas, el estudio fisiopatológico de los problemas que esa medicina resuelve, la patogenia, la sintomatología y la aplicación terapéutica de las mismas. Debemos utilizar todos los medios necesarios para que el paciente pueda curarse; creo que esto puede organizarse desde la autoridad central. Se crea inicialmente la posibilidad de que se estudien y se debatan los problemas de las medicinas alternativas, se estudia la forma de que eso pueda ser enseñado y por quién debe ser enseñado, y pasa a ser una parte más de la medicina activa coordinada y normal.

Prof. Campos Muñoz

Felicitar al Prof. Sánchez Guijo que conozco desde hace mucho tiempo, por la capacidad de síntesis que ha tenido en exponernos un tema muy complejo, muy difícil y hacerlo desde una perspecti-

va absolutamente académica. El sistema para ver si una técnica o un fármaco puede utilizarse en la especie humana está establecido, es decir, tenemos ensayos clínicos perfectamente claros, con una serie de fases que todos conocemos, y cuando hay técnicas nuevas existen las agencias de evaluación de tecnologías que hacen ensayos tutelados en distintos hospitales o centros. Creo que no hay que inventar nada, sino simplemente aquello que sea nuevo, a la hora de aplicarse a un ser humano, debe tener las garantías de no producir evidentemente ningún tipo de patología.

¿Qué papel deben tener las Facultades de Medicina en las medicinas alternativas? La medicina científica convencional es muy cara, muy costosa, y los países europeos que aportan y dan esta medicina a sus ciudadanos gastan una importante cantidad de fondos a la hora de financiar esta medicina convencional. Para algunos, fomentar, estimular directa o indirectamente una medicina alternativa es mucho menos costosa y es una forma de invertir menos en gasto sanitario, y esto está ocurriendo en muchos países, sobre todo en los países del este. La medicina alternativa para sustituir lo que sería un gasto importante en inversión en relación con la medicina convencional.

Prof. Poch Broto

Felicitar a los dos conferenciantes que han participado hoy. Fui compañero de los dos en la Universidad de Córdoba y han demostrado que siguen manteniendo un nivel extraordinario. Fui muy feliz en aquellos años compartiendo la docencia y las labores de una Facultad que en aquellos momentos estaba naciendo, y para mí, por lo tanto, esta sesión ha significado una satisfacción especial.

Las medicinas alternativas son uno de los capítulos muy importantes y muy bonitos de las ediciones del Harrison, que es un libro reconocido en medicina interna. ¿Cuál podría ser nuestra obligación como médicos académicos donde lo que nos caracteriza como médicos científicos es el método que empleamos para curar? Hipócrates probablemente curaba poco, pero tenía un método del que nos sentimos herederos. No podemos olvidar que la estupidez es un subproducto del cerebro humano y es misión de los que se pretenden inteligentes el tutelarla, es decir, que no se desborde.

La medicina alternativa es importante para los que la ejercen, para los pacientes y para nosotros los médicos que frente a ella tenemos la obligación de tutela.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicito a los profesores Pera Madrazo y Sánchez Guijo por sus magníficas intervenciones. Magnífico todo cuanto han dicho, recordado y enseñado.

Muchas gracias a ambos. Se levanta la sesión.

