

INSTITUTO DE ESPAÑA

---



**ANALES**

**REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA**

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII

CUADERNO PRIMERO

ANALES  
DE LA  
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

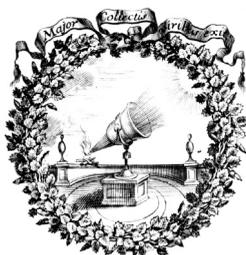
---

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

---

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

# SOLEMNE SESION INAUGURAL DEL CURSO 2011

18 DE ENERO DE 2011

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



Mesa de la presidencia de la inauguración de curso en la Real Academia Nacional de Medicina. De izquierda a derecha:

- Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Excma. Sra. D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Teresa Miras Portugal, Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia.
- Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García, Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Ilma. Sra. D.<sup>a</sup> Belén Prado Sanjurjo, Viceconsejera de Ordenación Sanitaria e Infraestructuras de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás, Académico Secretario General Real Academia Nacional de Medicina.

## MEMORIA DE SECRETARIA 2011

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS  
Académico Secretario General

Cumplo gustoso el encargo de presentar una referencia real de lo acontecido en esta Institución a lo largo del año académico 2010. Seré muy escueto dada la cantidad de actividades realizadas en este curso. Para ello dejaremos el orden cronológico y nos ceñiremos a IX apartados.

### APARTADO I: SESIONES SOLEMNES

La Solemne sesión inaugural del Curso Académico tuvo lugar el día 12 de enero de 2010, en ella el Profesor Francisco José Rubia Vila, pronunció el discurso inaugural titulado «*El enigma de la consciencia*».

En esta misma sesión, se entregaron los Premios anuales de las Fundaciones que administra la Real Academia Nacional de Medicina.

A su vez se entregó la placa de antigüedad académica al eminente Académico numerario, Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez

El día 23 de marzo de 2010 tomó posesión como Académico de Honor el Prof. Ciril Rozman, con el discurso de recepción titulado: «*La vocación de médico*». La laudatio corrió a cargo del Académico numerario, Prof. Manuel Serrano Ríos.

El día 26 de octubre, Su Alteza Real la Infanta Doña Margarita nos honró presidiendo el acto de entrega del Premio Carlos IV de Medicina Preventiva y Salud Pública en su 2ª edición. En esta ocasión fue concedido al Dr. Ciro A. de Quadros, Vicepresidente Ejecutivo del Instituto de Vacunas Albert B. Sabin de Estados Unidos.

El 23 de noviembre de 2010, tomó posesión como Académico de Número el Prof. José Miguel García Sagredo, en el sillón número 29, especialidad Genética Humana, con el discurso «*La Genética Humana, Médica y Clínica en la Medicina: desde la eugenesia a la medicina predictiva*». La contestación de bienvenida la realizó el Prof. Antonio Campos Muñoz.

La Solemne sesión de Clausura del Curso Académico 2010 la realizó, el pasado 14 de diciembre, la Dra. D<sup>a</sup>. María A. Blasco, Directora del Programa de Oncología Molecular del Centro Nacional de

Investigaciones Oncológicas (CNIO), con la conferencia titulada: «*Telomerasa y telómeros como dianas terapéuticas de cáncer y envejecimiento*».

## APARTADO II: CAPÍTULO NECROLÓGICO

— Durante este curso hemos perdido lamentablemente a dos Académicos de Número de esta Real Academia: el día 16 de abril falleció el Prof. D. Vicente Moya Pueyo, eminente experto en Medicina Legal y el día 27 de agosto lo fue el Prof. D. Amador Schüller Pérez, Académico que ha sido Presidente de la Corporación durante 7 años y que en ese momento era Presidente de Honor.

La conmoción que produjeron estos hechos todavía está viva en todos y cada uno de los miembros de esta Academia.

— Señores Académicos fallecidos, miembros de otras Reales Academias de Medicina de España:

- Andalucía Oriental: Excmo. Sr. D. Miguel Guirao Pérez.  
Ilmo. Sr. D. Rafael García Villanova
- Islas Baleares: Ilmo. Sr. D. Antonio Montis Suau  
Ilmo. Sr. D. José María Rivera Pomar
- Asturias: Ilmo. Sr. D. Eloy Rguez.-Valdés Santurio.  
Ilmo. Sr. D. Luis Fdez-Fega Diego (Acad. de Honor)
- Salamanca: Ilmo. Sr. D. José Prieto Aguirre. (Acad. de Honor)
- Sevilla: Excmo. Sr. D. Fco. Javier Aracil Santonja.  
Ilmo. Sr. D. J. Luis López Campos.  
Ilmo. Sr. D. Salvador Morales Méndez.
- Valladolid: Ilmo. Sr. D. Santos de Miguel del Campo.  
Ilmo. Sr. D. Luis Corporales López. Secretario Gral Perpetuo.  
Ilmo. Sr. D. Fernando Fdez. de la Gándara.

### APARTADO III: ACTOS CONMEMORATIVOS DEL 275º ANIVERSARIO DE LA RANM

I Conferencia extraordinaria: «*Las Academias: Recuerdo del pasado y programa de futuro*» por el Prof. Diego Gracia Guillén.

Coincidiendo con esta conmemoración el 19 de enero se inauguró la Exposición «*Olavide y su obra: el comienzo de la Dermatología en España*» en colaboración con el Museo Olavide y de su director el Dr. D. Luis Conde Salazar que introdujo la muestra con una interesante conferencia sobre la obra de Olavide y los avatares del Museo que lleva su nombre.

Igualmente y en el marco de esta celebración tuvo lugar el día 2 de febrero la II Conferencia extraordinaria: «*Hambre, nutrición y crecimiento: una panorámica mundial*», coordinando a un importante panel de expertos el Prof. Federico Mayor Zaragoza.

Intervienen:

Dr. Albert Sasson, Ex Subdirector General de la UNESCO.

Dr. Ramón Clotet, Secretario de la Fundación Triptólemos.

Dra. Mercedes de Onís, Coordinadora de Temas de Crecimiento, OMS.

Concluyen los actos conmemorativos que se llevaron a cabo durante el primer cuatrimestre del año con la Exposición «*Medicamentos de papel, hojalata y cartón: una perspectiva de la publicidad médico-farmacéutica*», celebrada del 9 de marzo al 16 de abril y basada en la colección privada del Prof. Puerto Sarmiento, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

En este marco de celebraciones es de destacar la concesión a la Real Academia Nacional de Medicina —con motivo del 275º Aniversario de su fundación— de la Medalla de Oro de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El acto de entrega de dicha Medalla tuvo lugar el 15 de abril de 2010 en el Salón de Grados de la Facultad, de manos de su Decano, Prof. D. Ángel Nogales Espert.

## APARTADO IV: CICLOS DE CONFERENCIAS

**Conferencias año 2010**

«Las Academias: Recuerdo del pasado y programa de futuro» (I Sesión Científica Conmemorativa 275 Aniversario), por el Prof. Diego Gracia Guillén.

«Presentación de la Muestra dedicada a Olavide» (I Sesión Científica Conmemorativa 275 Aniversario), por el Dr. Luis Conde Salazar.

«Sexualidad de los adolescentes», por el Prof. Juan del Rey Calero.

«Reflexiones sobre la implantación del 'Espacio Europeo' en una Facultad de Medicina», por el Prof. Ángel Nogales Espert.

«Hambre, nutrición y crecimiento: una panorámica mundial» (II Sesión Científica Conmemorativa 275 Aniversario), por el Prof. Federico Mayor Zaragoza.

«La sexualidad para Marañón», por el Prof. José Antonio Clavero Núñez.

«Morfodiferenciación del músculo del estribo. Aportación personal», por el Prof. José Francisco Rodríguez Vázquez.

«Recepción y transducción de señales implicadas en la diferenciación de células madre de la médula ósea humana hasta adipocitos», por el Prof. Enrique Blázquez Fernández.

«Medicina celular y molecular en las lesiones del sistema músculo esquelético (deporte) (Células para curar)», por el Prof. Pedro Guillén García.

«El parkinson y su prevención», por el Prof. Manuel Domínguez Carmona.

«Presencia catalana en la Cirugía del Siglo XX», por el Prof. Vázquez de Quevedo.

«Medicina 2010» (Conferencia-Debate), por el Prof. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández.

«La neurotransmisión desde la otra orilla», por el Prof. Pedro Sánchez García.

«Terapia celular con condrocitos. Del condrocito humano articular al condrocito humano transdiferenciado», por el Prof. Antonio Campos Muñoz.

«El impacto de los avances biotecnológicos en la sociedad de nuestros días», por el Prof. Félix Pérez Pérez.

«Microflora intestinal y enfermedades metabólicas: enseñanzas de los modelos animales», por el Prof. Manuel Serrano Ríos.

«Hormona paratiroidea en la osteoporosis femenina postmenopáusica», por el Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.

«Secuelas orgánicas en el deportista de élite dopado», por el Prof. Manuel Vitoria Ortiz.

«Modulación del sueño REM por neuronas no-GABAérgicas del hipotálamo y prosencéfalo basal», por el Prof. Fernando Reinoso Suárez.

«Bases neuroanatómicas de la acción de las Hipocretinas en el Sistema Reticular Ascendente de Activación: su aportación a la fisiopatología de la Narcolepsia», por el Prof. Miguel Garzón García.

«El entorno de la Primera etapa de la Academia (2º tercio del siglo XVIII): notas codeterminantes para una adecuada valoración», por el Prof. Francisco González de Posada.

«Artroplastia total: las otras superficies: desgaste y osteolisis», por el Prof. Luis Munuera Martínez.

«El poder de las ideologías», por el Prof. Francisco José Rubia Vila.

«Tratamiento de la hepatitis crónica C: situación actual y perspectivas», por el Prof. José María Ladero Quesada.

«PET-TAC en las plataformas translacionales oncológicas», por el Prof. José Luis Carreras Delgado.

«Equipos multimodalidad. Una nueva visión en el diagnóstico por imagen», por el Prof. Luis Lapeña Gutiérrez.

«Origen y desarrollo del lenguaje», por el Prof. José María Segovia de Arana.

«Nuevo enfoque terapéutico de las malformaciones vasculares cerebrales complejas», por el Prof. Gregorio Rodríguez Boto.

«Universidad española y Espacio Europeo: ¿Qué nos trae Bolo-  
nia?», por el Prof. Carlos Seoane Prado.

«Calidad de vida en niños con dolor crónico: ¿Tiene alguna utilidad clínica?», por el Prof. Francisco Reinoso Barbero.

«Adenopatías metastásicas en el cáncer de cabeza y cuello. Diagnóstico y tratamiento», por el Prof. Joaquín Poch Broto.

«Los Síndromes Coronarios Agudos. Diferencias clínicas y terapéuticas», por el Prof. José Ramón Berrazueta Fernández.

«El reto de la supervivencia en cáncer en el adulto desde la perspectiva del clínico», por el Prof. Eduardo Díaz-Rubio García.

«Conocimiento actual de la morfología de la articulación temporomandibular: repercusiones clínicas», por el Prof. José Ramón Mérida Velasco.

«La creatividad pertenece a la persona, no a la enfermedad» (Sesión Creatividad y enfermedad mental), por el Prof. Juan José López-Ibor Aliño.

«Melancolía y creatividad» (Sesión Creatividad y enfermedad mental), por el Prof. Carlos Carbonell Masiá.

«Ver más allá de donde alcanzan nuestros ojos. La esquelotomaquía de Carlos González Rajel», (Sesión Creatividad y enfermedad mental), por D. Calixto Plumed Moreno.

Presentación de la monografía «Utilidad de la PET-TAC en Oncología», por el Prof. José Luis Carreras Delgado.

Presentación de la serie «Monografías de la RANM», por el Prof. Eduardo Díaz-Rubio García.

«Alexitimia, un trastorno masculino y un sufrimiento femenino», por el Prof. Francisco Alonso Fernández.

Presentación del libro de «Fisiología Humana» (4ª edición), por el Prof. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández.

«El diagnóstico microbiológico en las infecciones graves», por el Prof. Gonzalo Piédrola Angulo.

«Indicaciones clínicas de las pruebas de resistencia en la infección VIH», por la Profª. M.ª del Carmen Maroto Vela.

«Cardiac looping. Aportación personal», por el Prof. Juan Jiménez Collado.

«Innovación en cirugía de urgencia diferida en la rotura total de la uretra membranosa», por el Prof. José María Gil-Vernet Vila.

Conferencia «Estado de la Medicina», por primera vez se ha dado una conferencia con ánimo de revisar la actividad de crecimiento e innovaciones que la Medicina en general ha producido en los últimos años hasta la fecha de 2010. La conferencia fue realizada por el Prof. Fernández-Tresguerres con el título «Medicina 2010» y se celebró el día 2 de marzo del mismo año.

Cabe destacar la Conferencia «*Sanidad: las reformas necesarias*», impartida el día 20 de mayo de 2010 por D.ª Ana Pastor Julián, Vicepresidenta del Congreso de los Diputados.

El Ciclo de conferencias: «*Investigación en Salud. Mitos y Realidades*», celebrado durante los meses de febrero y marzo y fue clausurado el pasado 6 de abril por el Prof. José Jerónimo Navas, Director del Instituto de Salud Carlos III, con la conferencia titulada: «*Prioridad en la Investigación en Salud: el impacto científico y el impacto social*».

Este ciclo ha tenido seis sesiones científicas y ha sido coordinado por el Prof. Antonio Campos Muñoz.

Intervienen:

- D. Humberto Arnés
- D. Gustavo Fuster
- Dr. Evaristo Jiménez Contreras
- D. José Luis de la Serna
- D. José Luis de Sancho
- Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto
- D.<sup>a</sup> Natividad Cuende Melero
- Dr. Rubén Moreno Palanques
- Dr. José Luis Monteagudo Peña
- D. Luis Collado y D. Francisco Rivillas
- D. José Jerónimo Navas

El Ciclo de conferencias: «*Medicina y Humanidades*» celebrado durante los meses de octubre y noviembre fue coordinado por el Prof. Diego Gracia Guillén. Se desarrolló a lo largo de cinco sesiones científicas y contó con la presencia de importantes ponentes en las distintas especialidades.

Intervienen:

- D. Diego Gracia Guillén
- D. José Lázaro Sánchez
- D. Josep María Comellas Esteban
- D. Francesc Borrell Carrió
- D.<sup>a</sup> Rosa Ballester Añón
- D.<sup>a</sup> Adela Cortina Orts
- D. Luis Sánchez Granjel
- D. Fernando López-Ríos Fernández
- D. José Elías García Sánchez
- D. Cristóbal Pera Blanco-Morales

El Ciclo de conferencias sobre «*La Sanidad Militar*», celebrado durante el mes de noviembre consistió en tres sesiones donde se hizo un repaso del pasado, presente y futuro de la Sanidad Militar. El ciclo se realizó con la colaboración de la Inspección General de Sanidad del Ministerio de Defensa.

El Ciclo de Conferencias-Debate sobre Nutrición y las Jornadas sobre Alimentación Saludable para pediatras y médicos de atención primaria celebradas durante los meses de noviembre y diciembre de 2010 en colaboración con el Instituto Danone y bajo la coordinación del Prof. Manuel Serrano Ríos.

Intervienen:

Prof. Serrano Ríos  
Prof. Manuel Bueno  
Dr. Luis Moreno  
Prof. Enrique Casado  
Prof. Manuel Moya  
D.<sup>a</sup> Consuelo López-Nomdedeu  
D.<sup>a</sup> Pilar Cervera  
Dra. Ana Sastre  
Prof. Abel Mariné  
Prof. Rafael Carmnea  
Dr. Francisco Guarner

Asimismo es de destacar la celebración de tres nuevas sesiones del Ciclo de Conferencias «*La aportación de la tecnología sanitaria*», realizado en colaboración con la Fundación Tecnología y Salud, en concreto:

- La 5<sup>a</sup> Conferencia titulada «*Innovación en Neuro-radiología y Medicina Intensiva*» que contó con la participación del Prof. Francisco José Rubia Vila y se celebró el 7 de abril.
- La 6<sup>a</sup> Conferencia: «*Innovación en Diagnóstico In Vitro*», con la participación de la Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Carmen Maroto Vela, celebrada el 17 de junio.
- Y la 7<sup>a</sup> Conferencia relacionada con la: «*Innovación en Nefrología*» con la participación del Prof. D. Alberto Barrientos Guzmán, celebrada el 27 de octubre de 2010.

#### APARTADO V: SESIONES CIENTÍFICAS CONMEMORATIVAS CON OCASIÓN DE DISTINTOS DÍAS MUNDIALES

Sesión Científica Conmemorativa del Día Mundial de la Osteoporosis, fue coordinado por el Prof. Luis Pablo Rodríguez, el día 20 de octubre.

Intervienen:

Dr. Xavier Nogués Solán  
Dr. Esteban Jódar Gimeno  
Dr. Manuel Sosa Henríquez  
Dr. Andrés Peña Arrébola  
Dra. M.<sup>a</sup> Elena Martínez Rodríguez  
Dra. Idoya Barca Fernández

Sesión conmemorativa del Día mundial de la EPOC, coordinado por el Prof. Jose Luis Alvarez-Sala Walter el pasado 17 de noviembre. Ambas sesiones contaron con el patrocinio de Nycomed.

Intervienen:

Dra. Pilar de Lucas Ramos  
Dr. Julio Ancochea Bermúdez  
Dr. José Luis Izquierdo Alonso

Del Día Mundial de la Diabetes, celebrado el pasado 12 de noviembre, con la coordinación de los Prof. Enrique Blázquez y Manuel Serrano Rios, en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes y su Fundación.

Intervienen:

Prof. José Luis Herrera Pombo  
Prof. Luis Pablo Rodríguez  
Prof. Antonino Jara Albarrán

Y finalmente el día 3 de diciembre la Sesión conmemorativa por el Día Mundial de la Discapacidad fue coordinado por el Prof. Luis Pablo Rodríguez bajo el patrocinio de la Fundación Mapfre.

Intervienen:

Prof. Juan Carlos Miangolarra Page  
Prof. José Ricardo Salom Terradez  
Prof. Antonio Álvarez Badillo

#### APARTADO VI: ACTIVIDADES VARIAS:

El pasado 12 de abril y, en colaboración con la Fundación Mutua Madrileña, se presentó el libro «*Fernando de Castro: su vida, su*

*obra*» de D. Marino Gómez Santos. Las intervenciones del Prof. Antonio Campos, del Dr. Fernando de Castro Soubriet y del propio autor de la biografía fueron un merecido homenaje al insigne científico.

A finales del mes de abril y, en el marco de la Semana Europea de la Inmunización, se organizó la Jornada Científica «*Las vacunas, un bien común en continua evolución*» que contó con importantes expertos nacionales e internacionales y donde se analizó el presente pasado y futuro de las vacunas.

Intervienen:

Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García.  
D. Alfonso Jiménez  
Prof. José M.<sup>a</sup> Martín Moreno.  
Excmo. Sr. D. Emilio Gómez de la Concha  
Prof. José María Maratín Moreno.  
Ilmo. Sr. D. José Ramón de Juanes  
Dr. Pierluigi Lopalco  
Prof. Rafael Nájera  
Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero  
Dr. Frances Xavier Bosch  
Prof. Edward B. Hayes

También en el marco de esta Semana Europea dedicada a la Inmunización se mostró en el Patio de Honor de esta Real Academia una exposición dedicada a «*El impacto de la vacunación en España*», muestra que se realizó en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y estuvo abierta al público hasta el 12 de mayo.

Durante los días 5 y 6 de mayo de 2010 se impartió en nuestra sede la VII edición anual del Curso para postgraduados sobre «Fundamentos Moleculares de la Medicina», dirigido por el Prof. Enrique Blázquez Fernández y con la colaboración de la Fundación Lilly.

Cabe destacar la participación de la Real Academia el pasado 11 de septiembre y por segundo año consecutivo en la 5<sup>a</sup> edición de la *Noche en Blanco*. Durante esa noche se abrieron al público las puertas de la Academia pudiéndose visitar una buena parte de sus principales dependencias. Recibimos 3.250 visitantes.

Coincidiendo con este evento y hasta el pasado 15 de octubre organizamos una exposición pictórica en colaboración con la Orden de San Juan de Dios y su centro de salud mental de Ciempozuelos

dedicada a la obra de *Carlos González Rajel* y en particular al género denominado Esquelotomaquia.

En relación con esta exposición se celebró el 21 de septiembre una sesión científica extraordinaria dedicada a la *Creatividad y enfermedad mental* que se conformó en tres conferencias a cargo del Prof. Juan José López-Ibor, el Dr. Carlos Carbonell y del Dr. Calixto Plumed, de la Orden de San Juan de Dios.

Presentación de la edición facsímil de la obra del Dr. Antonio Hernández Morejón: «*Topografía del hospital Militar de Mahón, 1806*». El acto contó con la participación de los Prof. Luis Sánchez Granjel, Alfonso Ballesteros Fernández y del General de División e Inspector General de Sanidad de la Defensa D. Juan Manuel Montero Vázquez.

Se clausuró el curso Académico con la exposición titulada «*En busca de la sonrisa perfecta*». Las piezas expuestas pertenecen a la colección privada del Prof. Javier Sanz Serrulla y pudo visitarse hasta el 15 de diciembre.

Hay que destacar que el pasado 16 de diciembre tuvo lugar el acto de entrega a la Real Academia Nacional de Medicina del Premio Especial de EDIMSA en atención a «sus continuas aportaciones científicas y por su labor divulgadora de la Medicina entre la Sociedad Española».

A todo lo dicho hay que destacar que las Sesiones Científicas ordinarias de los martes han sido 46 Sesiones científicas. Y que, así mismo, se han celebrado 15 Juntas Directivas y 5 juntas de Gobierno.

## APARTADO VII: GRANDES PROYECTOS

### • De la Fundación RANM

En fecha 23 de septiembre de 2010 se procede a la elección de los nuevos miembros para conformar el Patronato definitivo de la Fundación de la Real Academia Nacional de Medicina. Los nuevos Patronos son:

- Prof. José Antonio Clavero Núñez
- Prof. Juan José López-Ibor Aliño

- **Diccionario de Términos Médicos (DTM)**

Los Sres. Académicos han concluido el proceso de redacción de los 25.600 términos principales con definición, que han sido adaptados e incorporados a la base de datos.

Se ha realizado la homologación y revisión de los términos por parte del equipo técnico del DTM y los Sres. Académicos han realizado la validación definitiva de las definiciones.

Finalmente se ha realizado la lectura global del Diccionario por parte de los Académicos designados por la Comisión con el fin de homologar definiciones, detectar carencias y subsanar errores del diccionario.

La entrega a la editorial Panamericana y la conclusión definitiva de la fase de redacción del Diccionario se realizará el próximo 31 de enero de 2011.

- **Museo de Medicina «Infanta Margarita»**

La Real Academia ha acometido la creación de un Museo de Medicina de ámbito nacional, decidiendo por unanimidad, ofrecer a S.A.R. la Infanta Margarita que lleve su nombre, lo que la Infanta ha aceptado muy complacida, habiendo recibido el beneplácito de la Casa Real.

Y paralelamente se están recibiendo numerosas donaciones de particulares e instituciones, cuyo número y mención sería muy denso de exponer en estos momentos. De todas estas piezas se está llevando a cabo una concienzuda labor de catalogación siguiendo las normas y procedimientos homologados a nivel nacional e internacional.

En el momento actual se está buscando el local-contenedor entre edificios singulares de la Ciudad de Madrid.

- **Biblioteca y Archivo**

Se ha informatizado el catálogo de la Biblioteca y se ha hecho accesible vía internet a través de la página web con acceso a más de 75.000 registros bibliográficos.

Se ha concluido el proceso de digitalización de un total de 880 obras cuyos derechos son propiedad de la RANM, pudiéndose visualizar estos a través de Google Books y de la propia página web de la Academia.

El proyecto propuesto por el Prof. Sánchez Granjel y aprobado por la Academia en enero de 2008, se presentan los dos primeros

volúmenes del Catálogo del Archivo Histórico de la Real Academia Nacional de Medicina. Esta herramienta recoge la descripción de más de 3.300 legajos de la primera mitad del siglo XIX.

- **Serie de Monografías Médicas de la RANM**

Se ha presentado oficialmente la publicación de una Serie de Monografías Médicas de la Real Academia bajo la coordinación general del Prof. Eduardo Diaz-Rubio.

El pasado día 28 de septiembre vio la luz el primer volumen dedicado a la «*Utilidad del PET-TAC en oncología*» coordinado por el Prof. Jose Luis Carreras Delgado.

- **Boletín de la Real Academia Nacional de Medicina**

«Actualidad de la RANM», se han publicado el n.º 4 en febrero de 2010, el n.º 5 en junio de 2010 y n.º 6 en diciembre de 2010.

#### APARTADO VIII: ACTIVIDAD INTERNACIONAL

Federación Europea de Academias de Medicina: el pasado mes de marzo tuvo lugar en Bucarest la reunión anual de la Federación Europea, en la que se trató el tema: «Cardiología de translación: mecanismos moleculares» con la participación de los Prof. Rubia Vila y Fernández Tresguerres.

Asociación Latinoamericanas de Academias Nacionales de Medicina. El pasado mes de octubre se ha celebrado en Santiago de Chile la XIX Reunión del Consejo Directivo de ALANAM a la que ha asistido el Prof. Lucas Tomás como representante oficial. En ella se trataron los temas: «Situación de Salud en Latinoamérica» e «Investigación en Medicina y Salud en Latinoamérica». En la reunión técnica se confirmó España como sede de la ALANAM para el periodo 2010-2012. Se votó y eligió al Prof. Manuel Díaz-Rubio como Presidente y al Prof. Miguel Lucas Tomás como Secretario.

#### APARTADO IX: OBRAS Y PATRIMONIO

En el mes de mayo se ha detectado la presencia de humedades en todo el edificio, pero que afectan particularmente al Salón de Actos y la planta sótano.

Se consulta con la Real Academia de Bellas Artes sobre la conveniencia de revisar arquitectónicamente todo el edificio.

La empresa RETINEO obtiene el contrato para estas obras y redacta un dossier exhaustivo al efecto. Las actuaciones se han realizado en una primera fase sobre la estructura de los jabalcones de anfiteatro y se hayan ya concluidas.

En los próximos meses se acometerán el resto de actuaciones previstas.

El Museo Nacional del Prado ha realizado una donación en forma de depósito temporal a esta Real Academia, el cuadro «Centro de vacunación» (óleo/lienzo), del autor malagueño Manuel González Santos (año 1920). El acta publica de recepción fue firmada por la Jefe de Mantenimiento de la Pinacoteca, Sra. Orihuela y por el Secretario General y por el Tesorero, Profesores Lucas Tomás y Escudero Fernández, a las 12 horas del día 21 de mayo de 2010.

Se han seguido indicaciones de técnicas del Museo de Prado para la restauración de cuadros que estaban en malas condiciones: la restauración se ha comenzando por el de Felipe V que preside nuestro Salón de Actos, así como el Retrato de José Celestino Mutis y «El Sacamuelas» de Cutanda.

Se ha elaborado un catálogo técnico con la calificación de todos los cuadros de la Casa.

Madrid, 18 de enero de 2011.

## ENTREGA DE PREMIOS

### ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2010

#### **Premio de la Academia**

*Para un tema de libre elección para un trabajo original, que conlleva Medalla, así como la designación de Académico Correspondiente a:*

«Efectos precoces de la Isquemia intermitente subletal del intestino delgado de las funciones del Epitelio en un modelo de trasplante de intestino», presentado por D. Julio Mayol Martínez

#### **Premio Conde de Cartagena**

*Para un tema de libre elección sobre ciencias médicas al trabajo:*

«Etiología y origen celular de la Leucemia Linfoblástica aguda B del lactante con reordenamiento MLL-AF4 o TEL.-AML1», presentado por D. Pablo Menéndez Buján.

#### **Premios Fundación San Nicolás**

##### **Premio de Licenciado para el título de licenciado**

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid a:*

D.<sup>a</sup> Elena Rodríguez González

Recoge el premio, en su nombre, D. Antonio Rodríguez Guisado

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid a:*

D. Guillermo Montalbán Bravo

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid a:*

D.<sup>a</sup> Alba Santos Ortega

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela a:*

D.<sup>a</sup> Carmen Tojo Villanueva  
Ausente

**Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2009-2010.**

*De la propuesta realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid a la Tesis:*

«Perfil de expresión génica y proteica en las fases de progresión de melanoma cutáneo», de la que es autora D.<sup>a</sup> Soledad Alonso García. Ausente

*De la propuesta realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid a la Tesis:*

«Reconstitución inmune y efectos sobre la densidad de la masa ósea del tratamiento CPN con Zudovudina y Lamiduvina junto con Abacavir o Lopinavir / Ritonavir en pacientes con SIDA», de la que es autor D. Pablo Rivas González

**Premios Fundación López Sánchez**

*Premio para el pago de los derechos de expedición del Título de Doctor a los autores de las dos mejores tesis presentadas con menos de cuatro años de antelación a las Tesis:*

«Estudio de las neuropatías ópticas isquémicas anteriores con tomografía de coherencia óptica», de la que es autora D.<sup>a</sup> Inés Contreras Martín

y

«El síndrome de Apnea e Hipoapnea del sueño en la obesidad mórbida con indicación de Cirujía Bariátrica. Prevalencia y características clínicas», de la que es autora D.<sup>a</sup> Asunción Nieto Barbero.

**Premio Doctor Espina y Capo**

*Al mejor trabajo presentado por un médico español sobre el tema Cronopatología a:*

«Envejecimiento del Endotelio Corneal. Cambios morfológicos y cuantitativos asociados a la edad y su repercusión visual», presentado por D. Antonio Mendivil Soto.

**Premio Doctor Peña**

*Al mejor trabajo presentado por un médico español sobre un tema libre de Urología a:*

«Creación de una herramienta de imagen tridimensional para visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata y desarrollo de su aplicación informática (PROSTATE)», presentado por D. José Luis Ruiz-Cerdá.

**Premio Doctor Cardeñosa**

*Al mejor trabajo presentado por un médico español sobre Cardiología a:*

«El polimorfismo Toll-Like-Receptor 2 R753Q asocia un aumento en el riesgo de desarrollo de endocarditis infecciosa», presentado por D. Juan Bustamante Munguira.

**Premio Profesor Rey Calero**

*Al mejor trabajo científico presentado sobre vacunas publicado en lengua española y en revistas de reconocido prestigio:*

«Estudio del impacto de la vacunación antimeningocócica en la Comunidad de Madrid (1997-2005)», presentado por D.<sup>a</sup> Ruth Gil Prieto.

## DISCURSO INAUGURAL



Resumen del discurso del Prof. Juan Jiménez Collado en la inauguración del curso 2011.

### **BIOLOGÍA DEL DESARROLLO E IDENTIDAD DEL EMBRIÓN HUMANO**

La Biología del Desarrollo ha contribuido entre otros hechos a la Ciencia médica con la formulación de numerosas ideas sobre las cuales se funda nuestro concepto de materia viviente y particularmente de la estructura celular; esto no implica que la Teoría celular incida en el estudio del desarrollo, ni tampoco la distinción entre cito-

plasma y núcleo, ni aún el descubrimiento de la carioquinesis, esa extraordinaria ceremonia que regula la mayoría de las divisiones celulares, pero una vez pasados estos límites, las células reproductoras aportan tan excelente material que las leyes fundamentales del desarrollo pueden deducirse rápidamente del conjunto de información que nos dan.

El proceso de autocreación que denominamos Desarrollo Embrionario, ha de ser interpretado como la transcripción del mensaje inscrito en los cromosomas del gameto cuya realización es el paso de potencia a acto en el devenir autoformativo propio de los seres vivos. Esta dialéctica entre potencia y acto, entre promesa y realidad, es en el fondo el marco de la síntesis temporal de la vida y aún más en su inicio; lo potencial es la huella del pasado que lleva implícita en sí la tensión hacia el futuro, la tensión hacia el acto, preámbulo activo de lo que será.

«*Quien vea las cosas desde su comienzo, tendrá de ellas la mejor y más perfecta imagen*», así decía Aristóteles, cuya amplia visión de la naturaleza viviente, se adelantó en mucho a su época.

Mas no sólo advertimos en él un enorme interés por los orígenes, sino también los gérmenes de una interpretación científica al considerar a la sangre menstrual como el material vivificador del embrión humano bajo el influjo del semen masculino; sin embargo, fue quien primero incidió en la antítesis entre preformación y epigénesis, problema destinado a ocupar plaza preeminente en la evolución histórica de la Embriología científica.

Hay un largo periodo de tiempo en que las ideas dadas por Aristóteles, modificadas más o menos en la forma pero no en su contenido son tomadas como principios y fundamento hasta prácticamente el siglo XVII, William Harvey, no escapó del todo al conjuro de Aristóteles y Galeno, pero contribuyó a establecer el concepto fundamental por el que el embrión tiene vida propia, *«pues el pollo en el huevo disfruta de su propia sangre, la cual es generada por los licores contenidos dentro del huevo y su corazón tiene movimientos desde el mismo comienzo y no toma nada, ni sangre ni espíritu de la gallina»*.

El embrión se interpreta e integra, ya en un organismo con propia y autónoma razón de ser. Se niega por tanto la generación espontánea afirmando *«ex ovo omnia»*.

No obstante, el criterio morfológico continuó siendo fundamental pues la Embriología es eminentemente una ciencia de la forma, yo mejor diría de la génesis y transformación dinámica de la forma. La aplicación de la Teoría celular dio mayor profundidad y precisión al estudio del crecimiento tisular, facilitando además la normalización más minuciosa y exacta de sus fases antigénicas.

Una síntesis de estos conocimientos ha permitido establecer las características morfológicas, estructurales y funcionales a partir de la fase de implantación, siete primeros días, hasta el final del estadio somítico, veintinueve  $\pm$  1 día, durante la cual, se forman las cavidades amniótica y vitelina. Aparece la línea primitiva y con ello, la simetría bilateral, se forman las hojas blastodérmicas, se segmenta el cuerpo embrionario en somitos, aparece el esbozo cardíaco y comienzan sus contracciones... etc.

El avance en la Ciencia y en la Biología del Desarrollo especialmente, se realiza de una manera discontinua, por brotes. Cada época se encuentra fuertemente influenciada por unas ideas o hipótesis directrices que son sustituidas por otras que en parte incorporan y que tamizadas por el tiempo bajo un tejer y destejer de la crítica, forjan la unidad de la Ciencia.

En la segunda mitad del pasado siglo, hemos asistido a un mayor y mejor conocimiento del origen de la vida; sin embargo no hay que olvidar que la fecundación o singamia fue observada por vez primera por Hertwing y Hermann en 1875, aunque el eslabón fundamental tal vez lo marcaron Rock y Menkin en 1945 al fecundar «in vitro» el primer huevo humano una vez establecido el patrón morfológico y hormonal de las células sexuales, *dramatis personae* de este acontecer.

Establezcamos aunque sea de modo breve y esquemático los procesos y etapas contrastadas que como verdad biológica dan origen a una nueva vida, verdad biológica que no antropológica ni teológica, que nos permite interpretar y juzgar la muerte de un nuevo ser sin limitación de tiempo.

Sería oportuno recordar el famoso dicho de Terencio «*Homo sum, humani nihil a me alienum puto*», soy humano, nada de lo que es humano lo considero ajeno a mí.

Tanto los espermatozoides como los ovocitos y no óvulos como de modo habitual y no correcto viene en denominarse a la célula femenina, son células altamente selectivas.

En los 3 cm<sup>3</sup> de líquido seminal de cada polución, existen en condiciones normales un mínimo de 200 millones de espermios, de los que sólo uno llegará a fecundar, ya que el resto van quedándose en el camino, aunque viene en considerarse que en el recorrido de los 10-14 cms. que han de realizar a través del útero y los  $\frac{2}{3}$  internos de la Trompa de Falopio, sólo uno de cada 50.000 logra llegar útil en las 5-5½ horas que por término medio tardan en este recorrido. Su sacrificio no es estéril, ya que los no viables o destruidos, ayudan a los supervivientes a seguir su camino ascendente mediante la liberación de hialurodinasa y complejos enzimáticos.

Previamente, el espermatozoide experimenta en el testículo un proceso de maduración con dos divisiones, los espermatozoides secundarios reciben sólo la mitad del equipamiento, división reduccional que transforma la célula diploide en haploide, proceso que se continúa con la presencia de la cola o flagelo.

Los ovocitos originados fuera del embrión —saco vitelino—, llegan a la glándula por movimientos ameboides, presentan de igual modo un proceso reduccional ya que si bien en un feto de cinco meses se contabilizan más de cinco millones de folículos primordiales entre los dos ovarios, cada uno contiene un ovocito inmaduro en fase de dictiotene con oportunidad de ser fecundado en cada ciclo.

Si la mujer por regla general no tiene más de 400 ciclos durante los treinta años que suele durar la vida genital, habitualmente una o dos veces al mes, sólo uno de cada 125.000 llega a tener la oportunidad, romperá la vesícula de Graaf, proceso de ovocitación y no de ovulación y su contenido, el ovocito que no va desnudo sino junto con el complejo tisular, será recibido por la ampolla tubárica. Previamente ha experimentado la primera división de maduración, por la que se reduce a la mitad el número de cromosomas.

Si el ovocito es el adecuado y tiene suerte, en el tercio externo turbárico será fecundado, siendo el resultado final el cigoto o embrión unicelular. Esta nueva formación, cigoto o embrión unicelular, está ya capacitado para iniciar su programa, de tal forma que en dependencia a procesos morfogenéticos, citodiferenciación, crecimiento... en el momento del nacimiento, se habrá «transformado» en 100.000 millones de células, el tamaño habrá aumentado 2 millones de veces y gracias al proceso de muerte programada que tiene lugar en todas sus células, con excepción de las nerviosas, pesará 3,500 gr y no los más de 200 Kg que de otra forma tendría.

Estas cifras que sólo hacen referencia a los procesos de crecimiento son simultáneas y consecuencia con los cambios que sufre este embrión unicelular o cigoto, durante los nueve meses de gestación, tanto en su forma como en su proceso de diferenciación; veremos cómo aparecen los miembros, primero y mejor estructurados los torácicos, tiene cola que luego pierde, posee órganos genitales de uno y otro sexo para luego conservar sólo uno de ellos, tiene brazos antes que mano y mano antes que dedos al principio unidos por una membrana que luego desaparece, se le cierran los orificios naturales para abrirse posteriormente, se cubre de pelo que pierde rápidamente y después de muchos cambios en un medio líquido y a temperatura constante, en la oscuridad de la entraña materna, alcanza el umbral del mundo transformado en un nuevo ser, cuyo parecido no se pondrán de acuerdo los familiares durante tiempo: fiel retrato del padre o de la madre para unos, aunque siempre habrá otros que digan que es imagen viva del abuelo o de un tío.

Una vez producida la fusión, singamia, se inicia una cascada de procesos que codifican el normodesarrollo.

De lo expuesto sintéticamente hasta el momento, aunque más ampliamente expuesto en el manuscrito, considero bajo criterios científicos, que una nueva vida humana empieza en el mismo preciso momento de la fecundación, cuando de dos realidades morfo-

lógicas —gametos—, surge una tercera realidad —cigoto—, cuyo programa genético contenido en los dos pronúcleos, es un nuevo e inquestionable programa de vida humana.

El periodo organogenético embrionario finaliza a los 60 días cuando el embrión tiene 30 mm; a partir de este momento se inicia el periodo fetal, periodo en el que todas las estructuras y órganos están claramente definidos e identificables.

Los estadios programados y ordenados del desarrollo, el cómo y porqué de los fenómenos causales de los mismos, se inician y resumen en la organización del huevo, esa minúscula estructura, simple a la vez que compleja célula que podría pasar por el ojo de una aguja, en la que se encuentra el misterioso enigma de la vida; ante él hemos de pronunciar humildemente «ignoramus» y dirigir la vista hacia el Ser Supremo que nos creó.

Analicemos dentro del tiempo que nos ha sido asignado, la Identidad del Embrión Humano y para ello, nada mejor que dos preguntas: ¿desde cuándo, desde qué momento se ha de aceptar científicamente que el embrión tiene vida? y la segunda: ¿es el embrión una persona humana? y si es así, ¿existen criterios o mecanismos biológicos que puedan determinarlo?

A fin de evaluar a la luz de la razón científica, es obligado aceptar o no, si el embrión humano es vida individualizada desde el momento de la fecundación, valor objetivo y consecuentemente, verdad objetiva.

El desarrollo embrionario, tomado como unidad conceptual, como manifestación del mecanismo ontogénico, es un conjunto de unidades integradas que se proyectan hacia una realidad autoestablecida y determinada, distinta aunque armónica en sus fases organogenéticas, tanto a nivel morfológico, molecular como bioquímico; en consecuencia, su estudio e interpretación nos evidencia que el embrión humano no es un conjunto celular proyectado como vida humana en potencia, sino un ser biológicamente humano pleno de potencialidades que se van haciendo realidad a lo largo de su propio programa y ciclo vital.

El primer dato incuestionable evidenciado, es que en el momento de la fecundación, los dos gametos, dos sistemas celulares teleológicamente programados, procedentes de los padres, forman una nueva entidad biológica, el cigoto o embrión unicelular, que lleva en sí un nuevo proyecto-programa individualizado, esto es una nueva vida.

El centro biológico de esta nueva unidad, es el nuevo genoma del que está dotado el cigoto, reconocible a nivel citogenético en los cromosomas que contienen un diseño y proyecto hacia un fin definido bajo información esencial y permanente. Es este genoma el que identifica al embrión unicelular como biológicamente humano y especifica su condición e individualidad.

Por tanto el cigoto es y actúa como un ser ontológicamente unitario con precisa identidad, orientado y determinado genéticamente hacia un fin definido una vez iniciada a la vez que regulada su capacidad intrínseca por un potencial morfogenético original, autónomo y secuencial.

Este nuevo sistema que no es una suma de dos sub-sistemas, habida cuenta de la pérdida en sus dos gametos fecundantes de parte de su propia individualidad, es ahora una nueva unidad intrínsecamente determinada, codificada y orientada si se dan las condiciones precisas para lograr su fin último mediante continua interacción con su ambiente celular y extracelular, contenido en sí mismo por propiedades biológicas inherentes al propio ser.

Este embrión humano ha adquirido y es poseedor de estructuras, formaciones y caracteres del ser humano, procesos que no eliminan la fase anterior sino que la integra y desarrolla de modo armónico y controlado en un determinismo orientado hacia una finalidad proyectada.

Esta nueva vida humana, incorpora en sí misma una especificidad biológica de la que no se puede disponer sin límites y cuya dignidad señala a su vez, los límites del poder o dominio por parte de otros.

En 1923, Don Santiago Ramón y Cajal en una de sus intervenciones en esta Real Academia Nacional de Medicina, refiriéndose a los que denominaba como depredadores de las ciencias de la vida decía «es inocente confiar en persuadirles, porque toda verdad exaspera a los mantenedores del error».

¿Podremos decir mañana lo mismo?

El embrión humano en este estadio no es un ser inerte, sino que su devenir se rige por una finalidad intrínseca; es un ser vivo, organizado, una realidad distinta a la madre, que crece y tiene su propio metabolismo, regula y establece su corporalidad; es una unidad autónoma capaz de avanzar en su desarrollo a lo largo de un sendero epigenético de progresiva, irreversible e irreplicable autoorganización; decir por ello que el embrión es sólo de la madre o parte

sólo de ella, es una interpretación falsa, errónea frente a la realidad de la ontogénesis.

No otra cosa y desde una perspectiva jurídica ha afirmado nuestro Tribunal Constitucional, sobre la realidad de la vida que así dice: «*es un devenir que comienza con la gestación y genera un tertium existencialmente distinto de la madre*», o sea, «*un nuevo y distinto ser humano vivo y viviente a respetar*», derecho básico sobre el que se apoyan todos los demás derechos.

Según el informe Warnock, es sólo a partir del 14 día después de la fecundación, cuando al embrión se le reconoce carácter humano, realidad morfogénica punto de llegada de un proceso ininterrumpido, ordenado y secuencial que se inicia con la formación del cigoto; no aparece de repente, de modo sorpresivo y aislado, independiente, discontinuo y sin correlación integradora con el único programa, insisto único, del proceso diferenciativo vital.

Consideramos que este criterio así formulado, objetivo e innegable biológicamente, ha sido por algunos cuestionado, sin base ni fundamento ontológico, habiéndose propuesto el término de «pre-embrión» al periodo gestacional previo a la línea primitiva, esto es, al estadio de preimplantación al que niegan la individualidad y personalidad biológica; es por ello, que admiten la «legitimidad científica y social» de poder actuar sobre él, eliminándolo, destruyéndolo, al valorarlo como fase o periodo sin sujeto, pretendiendo así explicar que en esta fase inicial del desarrollo embrionario, estaríamos ante una realidad distinta a un ser humano con vida.

Craso error, del no ser no puede venir el ser; de lo que no tiene potencialidad de llegar a ser, no es posible llegar a ser. *Ex nihilo nihil. De la nada, nada viene.*

Hemos visto y establecido que nada es anterior al embrión; en el estadio que precede al embrión sólo hay un espermatozoide y un ovocito; sabemos y ya lo hemos comentado que sólo en la fecundación, estas células se transforman en un cigoto que es un embrión unicelular: estamos pues ante el embrión de una sola célula que se desarrollará a embrión preimplantado iniciando un camino único e irreversible del que emergen formas, estructuras, sistemas... etc., tanto morfológicas como molecular nuevos antes inexistentes.

Por lo tanto, la definición de preembrión que se quiere usar en base a «determinados postulados e interés nunca onto-biológicos» no es más que una ficción legal, un artificio ligüístico que no tiene fundamento científico ni ético en cuanto es utilizado para destruir una vida naciente.

En este momento, considero interesante recordar el célebre texto de Tertuliano: *«dado que matar es siempre prohibido, es también ilícita la destrucción del embrión durante el periodo en que la sangre se transforma en un ser humano. Prevenir el nacimiento es lo mismo que una muerte precoz y no hay diferencia si alguien mata la vida ya nacida o lo hace interrumpiendo la vida ya dirigida al nacimiento y en proceso de desarrollo; es ya hombre aquel que lo será...» homo es, et qui est futurus.*

En pleno siglo XIII en el Códice de las Siete Partidas, el Rey Sabio dice: *«Mientras está la criatura en el vientre de su madre, hágase cuanto le favorece y evítese cuanto le pueda perjudicar».*

Más recientemente la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas ha dictaminado: *«...el primero de los derechos humanos es el derecho a la vida. El ordenamiento jurídico ha de proteger ese derecho de los que van a nacer, los más inocentes e indefensos de todos los seres humanos...»*

Cuando la realidad científica nos dice que es un cuerpo humano por proceder de dos gametos humanos, es lógico, yo diría obligado, aceptar, que ahí existe una persona humana, ya que todo cuerpo humano tiene de suyo carácter personal. Ser persona humana interpreto, quiere decir tener naturaleza humana, proceso que se desarrolla de modo gradual, no considerando al embrión como un «objeto temporal producible y manipulable» con fases arbitrariamente fijadas con ausencia de criterio científico para así destruirlo, sino como un ser vivo orientado a una finalidad y unitotalidad.

El embrión como persona, no es parte de un fragmento sino totalidad.

*La vida humana es el supuesto ontológico sin el que los restantes derechos no tendrían existencia posible, dice nuestra Constitución.*

## HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. JOAQUÍN POCH BROTO



Conforme a lo establecido en Junta Directiva en fecha 21 de septiembre de 1999 y en continuidad a la iniciativa en su día asumida de testimoniar y agradecer sus enseñanzas y ejemplo, hoy nos toca honrar al Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Joaquín Poch Broto, que recibe de manos del Excmo. Sr. Presidente, Prof. D. Manuel Díaz-Rubio García, la placa conmemorativa.

## **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia  
 Ilma. Sra. Viceconsejera de Sanidad de la Comunidad de Madrid  
 Excmas. y Excmos. Sras. y Sres. Presidentas y Presidentes de las Reales  
 Academia de Medicina de Andalucía Oriental y Principado de Asturias

Excmas. e Ilmas Sras. Académicas

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos

Señoras y Señores

La Real Academia Nacional de Medicina da comienzo, un año más, a sus actividades, en las sin faltar a las establecidas históricamente, se imbricaran otras con nuevos retos. El Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomas, Secretario General, ha dado lectura en su informe a aquellas que realizamos el año que acaba de terminar, y como hemos oído, han sido muchas, de índole diferentes y de gran calado.

Hemos superado los 275 años de nuestra historia, 277 para ser exactos, y la Real Academia vive momentos ilusionantes y trascien-  
 de a la sociedad como una Institución llena de vida. Los Académicos que a lo largo de la historia formaron parte de ella son nuestra mejor tarjeta de presentación, de la misma forma que los Académicos presentes son la gran garantía de la excelencia de nuestros trabajos. La pátina que inexorablemente el tiempo va dejando, ha impregnado de un estilo, de un saber hacer y pensar, que no hace sino acrecentar nuestra admiración por nuestros compañeros. Ellos son sin duda los artífices de todo lo bueno que esta Real Academia puede dar a nuestra Medicina y la sociedad.

No podemos dejar de olvidar a aquellos compañeros que hoy ya no están con nosotros. El Sr. Secretario General ha dejado constancia de los Sres. Académicos fallecidos. Junto a nuestro sentimiento de pesar por la ausencia de todos ellos, permítanme un recuerdo especial a los profesores D. Vicente Moya Pueyo y D. Amador Schüller Pérez que ocuparon los sillones números 19 y 15 respectivamente de esta Real Academia Nacional de Medicina. En los últimos días nos ha dejado también el profesor Santiago Tamames Escobar que ocupaba el sillón número 4, y el profesor Luis Munuera Martínez, Académico Correspondiente de Honor. Todos ellos, con su ejemplo y recuerdo, como todos los que nos abandonaron a lo largo de nues-

tra historia, no hacen sino comprometernos más en nuestra labor cotidiana.

Felicitemos vivamente al Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado por el apasionante discurso que acaba de pronunciar sobre la biología del desarrollo e identidad del embrión humano. Una exquisita pieza científica de gran calado, además de valiente, que nos lleva a un conocimiento más profundo de nuestra propia esencia. Nuestras felicitaciones profesor Jiménez Collado por su magnífica conferencia. Igualmente emocionados nos sentimos con el reconocimiento como Académico Senior, que esta Real Academia hace a nuestro compañero y Vicepresidente el Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, el cual a pesar de su juventud es uno de los más antiguos Académicos en nuestra Institución. Enhorabuena profesor Poch Broto.

Debemos expender nuestra felicitación a todos los premiados y al nuevo Académico Correspondiente, D. Julio Mayol. Sin duda es un día alegre para ellos, pero también un día en el que habrá un antes y un después. El pasado año, en el acto inaugural, decía que «un premio, no puede considerarse solo un reconocimiento y una alegría momentánea, ya que es en parte una pesada losa que llevará el galardonado a partir de ese momento en su vida, y que le obligará a autenticarse como merecedor de él». Igual sucede en el caso del ser Académico Correspondiente. Es un honor, sin duda, pero el grado de compromiso que adquiere uno al recibir la Medalla es tal, que el no cumplimiento del compromiso contraído, se convierte imperceptiblemente en una mancha dentro de una brillante carrera académica y profesional. Dr. Julio Mayol, esta Real Academia, convencida de sus capacidades, espera de usted la entrega en la excelencia, a la vez que le desea una larga y fructífera vida académica.

En el curso que comienza afrontamos nuevos retos henchidos de ilusión. Por fin a lo largo del año tendremos en nuestras manos el Diccionario de Términos Médicos en el que tantas expectativas ha puesto la Real Academia. Esta obra, sin duda singular como se comprobará en su momento, es producto del esfuerzo de multitud de Académicos y del equipo lexicográfico con el Excmo. Sr. D. Hipólito Durán a la cabeza. Todos ellos serán merecedores de los mayores elogios que en su día realicemos. Pero, el diccionario no acaba aquí. Diríamos, que empieza aquí. La experiencia acumulada, nos lleva al planteamiento de una segunda edición, ya en marcha, a la que se añadirán multitud de términos panhispánicos, y en el que colaborará además las Academia de Medicina Latinoamericanas.

La ALANAM, Asociación Latinoamericana de Academia de Medicina, de España y Portugal, ha distinguido en mi persona a la Real Academia Nacional de Medicina. Hemos asumido su presidencia para el próximo bienio, no solo con gran ilusión y como un honor, sino que además nos proponemos trabajar en profundizar en un proyecto que nos una de forma más manifiesta. Haremos el diccionario panhispánico de términos médicos, pero ya hemos propuesto trabajar en otros temas de interés global, que a todos nos preocupa profundamente, como es la situación de la obesidad y de las vacunas en el mundo. A ellos, sumaremos otros muchos de interés común, y que conformarán un encuentro de todas las Academia de Medicina, no solamente de la ALANAM, sino del resto de las Autonomías españolas. Este encuentro se realizará en Cádiz en octubre de 2012 coincidiendo con los actos del Bicentenario de la Constitución de Cádiz, que tanto significado tiene para los países latinoamericanos.

El Museo de Medicina Infanta Margarita comienza a ser una realidad. Hoy mismo, en una reunión de trabajo celebrada en esta Real Academia, hemos informado a SAR la Infanta Margarita de la marcha del proyecto. Los trabajos se encuentran muy avanzados, de la misma forma que lo están las gestiones para poder disponer de un contenedor adecuado. El flujo de donaciones para el Museo continúa gracias a la labor de nuestro Académico-Coordenador de Donaciones, el Profesor Luis Pablo Rodríguez. La comisión académica sigue realizando un encomiable trabajo, se ha comenzado con la catalogación según el sistema internacional DOMUS, y el equipo técnico trabaja con gran profesionalidad y entusiasmo en el plan Director y en el plan museológico y museográfico. En el último trimestre del año, ante la imposibilidad de inaugurar nuestra sede central, el Museo de Medicina Infanta Margarita comenzará su andadura con muestras itinerantes en diversas ciudades españolas, sin que por ello dejemos de realizar las exposiciones temporales que hacemos en nuestra sede. Una muestra de su importancia es la que hoy abrimos a todos. Una fantástica exposición sobre microscopios, denominada *La lente que cambió el mundo*, colección privada del profesor Eliseo Carbajal, que de alguna forma, por su expreso deseo, va a quedar vinculada a la Real Academia, y al que debemos un especial agradecimiento.

La Real Academia, seguirá con sus actividades, no solo las clásicas sesiones científicas de los martes, sino otras muchas que realizaremos con otras instituciones y nuestra propia Fundación. Profun-

dizaremos, en los debates, ciclos de conferencias, mesas redondas, días mundiales, monografías, tecnologías sanitarias, discusiones de temas actuales, etc. Nos adaptaremos con rapidez a los nuevos Estatutos de nuestra Real Academia que verán la luz en las próximas semanas, de la misma forma que lo estamos haciendo con la nueva configuración del Instituto de España. Hemos retomado la relación con las Reales Academias de Medicina de las diferentes Autonomías, y hemos encontrado una voluntad profunda de trabajar en común, respetando los principios institucionales de cada una de ellas. Hoy los problemas y reacciones asociativas surgidas antaño han pasado a la historia. Es pues momento de agradecer a todas las Reales Academias de Medicina del territorio español, su espíritu de unión y reconocimiento a la Real Academia Nacional de Medicina, de la misma forma que queremos dejar expreso el apoyo que a ellas le daremos.

Acabamos, no sin antes señalar que uno de los retos a los que nos enfrentamos, al igual que el resto de la sociedad, es el de la comunicación, en el cual es nuestra intención profundizar. Hemos adecuado la difusión de nuestro quehacer diario, tanto en papel, a través de nuestro Boletín, diligente y excelentemente dirigido por el Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, así como de la página web, que hemos modernizado, y que el número de visitas nos habla de su buena aceptación. Profundizaremos en una distribución más profunda de lo primero y un visionamiento mayor de la segunda mediante las alianzas estratégicas necesarias.

Nos encontramos un mundo nuevo en muchos aspectos, y no podía ser menos en el campo de la comunicación. Internet nos ha transformado de alguna manera, y debemos estar alerta y aprovechar el potencial que nos muestra. Vivimos en lo que sido denominado «la era de las búsquedas» un fenómeno imparables al que no podemos ni debemos dar la espalda. Si existe algún acuerdo global, es que en la era digital, si hay algún concepto común a todos es «lo social». Casi 400 millones de personas usan diariamente las redes sociales, una herramienta de intercomunicación que sigue creciendo de forma progresiva y a la que pretendemos incorporarnos, demostrando con ello nuestra flexibilidad y compromiso, con el matrimonio entre lo científico y lo social.

Terminamos. Sras y Sres Académicos, muchas gracias por el gran trabajo que han realizado en el año que ha acabado. Sin duda que sin él no habiéramos podido consumir tantos proyectos como uste-

des han oído al Sr. Secretario General. En el año que comienza les necesitamos de nuevo, para hacer posible tantos planes como tenemos en marcha. Quiero además, agradecer a los miembros de la Junta Directiva el esfuerzo continuo que hacen en su trabajo, asumiendo en ocasiones responsabilidades que no siempre son bien comprendidas. (Igualmente al Excmo. Sr. Secretario General, profesor Miguel Lucas Tomás, que con sus desvelos hace posible que todo funcione de forma correcta). No queremos ni podemos olvidar a todos aquellos miembros del equipo de gestión, con el señor Gerente, D. Francisco Fernández a la cabeza, al personal de servicios, y los que trabajan en esta casa tanto en el diccionario como en el museo u otros proyectos. Su capacidad de sacrificio, ilusión y renuncia, hace posible que muchos de nuestros proyectos sean hoy una realidad. Por mi parte, me reafirmo en que mi dedicación a la Real Academia no faltará, pues a ello me comprometí en su día. Saben bien los que me conocen, que la palabra compromiso y trabajo es inseparable de mi mismo.

Sras. y Sres. Académicos, y todos los presentes en este acto. Les deseo un feliz año, lleno de salud, éxitos en su trabajo diario, así como en lo personal. Y también para esta Real Academia Nacional de Medicina, la cual cumplirá con rigor sus objetivos, y podamos decir dentro de un año que lo conseguimos en el marco de la excelencia.

Muchas gracias.

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE ENERO DE 2011

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

**BIOMARCADORES EN PATOLOGÍA TUMORAL**  
***BIOMARKERS IN TUMOR PATHOLOGY***

Por el Ilmo. Sr. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Académico Correspondiente

**Resumen**

El proceso de transformación tumoral requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas, en un proceso que suele ser de años y, donde cientos de genes pueden estar involucrados. Esta enorme complejidad puede entenderse mejor gracias a los trabajos de Hanahan y Weinberg, donde proponen que lo más importante es la alteración funcional de diversas vías bioquímicas (senescencia, apoptosis, señalización celular y autonomía de crecimiento,...), donde muchos genes pueden estar implicados. Todos los avances moleculares se van traduciendo en el estudio de los denominados biomarcadores. Estos factores, que pueden ser desde alteraciones genéticas, proteínas, microRNAs,... son básicos para el estudio de la enfermedad neoplásica en todas sus fases. Desde la valoración del riesgo a tener un determinado tipo de tumor, con más de 30 genes que ya se sabe se pueden heredar mutados y aumentar la probabilidad de desarrollar tumores (colon, mama, tiroides,...), a los factores que pueden servir para la detección precoz serológica de tumores incipientes y especialmente también para perfilar tratamientos más específicos. Continuamente se están descubriendo nuevos factores/biomarcadores que pueden ser dianas terapéuticas o asociarse a pronóstico o resistencia a determinados tratamientos. La combinación de tratamientos específicos para cada paciente, de forma estratificada, en función de las alteraciones moleculares está suponiendo un avance muy significativo en la supervivencia de algunos tipos tumorales y ha abierto una gran esperanza para el futuro de la Oncología.

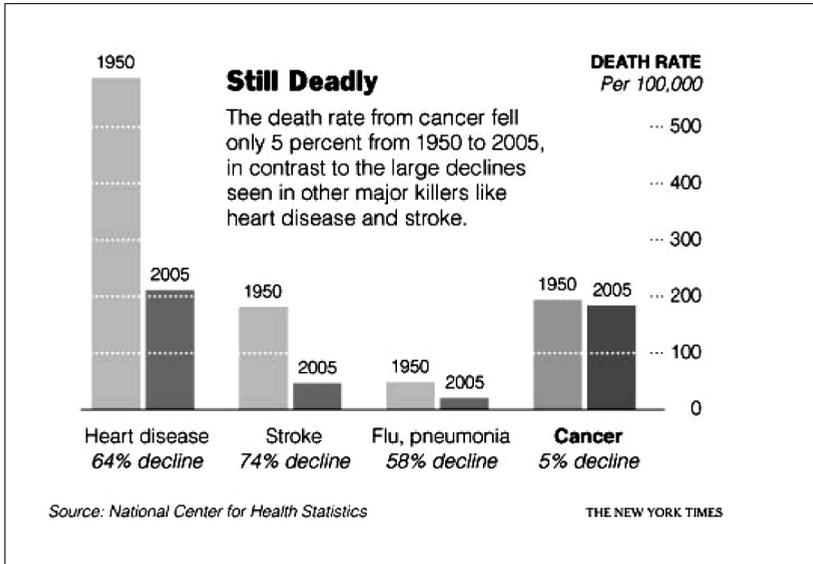
## Abstract

The process of malignant transformation requires the accumulation of multiple genetic alterations, a process which is usually years, where hundreds of genes may be involved. This enormous complexity is best understood through the work of Hanahan and Weinberg, which suggested that the most important functional impairment of various biochemical pathways (senescence, apoptosis, cell signaling and growth autonomy, ...), where many genes can be involved. All molecular advances are translated in the study of biomarkers. These factors, which range from genetic alterations, proteins, microRNAs, ... are basic to the study of neoplastic disease in all its phases. From risk assessment to have a certain type of tumor, with more than 30 genes already known to be inherited mutated and increase the likelihood of developing tumors (colon, breast, thyroid, ..), factors that can serve for serological screening of early tumors and especially also to outline more specific treatments. Continually new factors / biomarkers are being discovered, that may be therapeutic targets or associated with prognosis or resistance to certain treatments. The combination of specific treatments for each patient, in a stratified manner according to the molecular alterations, is assuming a very significant advance in the survival of some tumor types and has opened a great hope for the future of Oncology.

## INTRODUCCIÓN

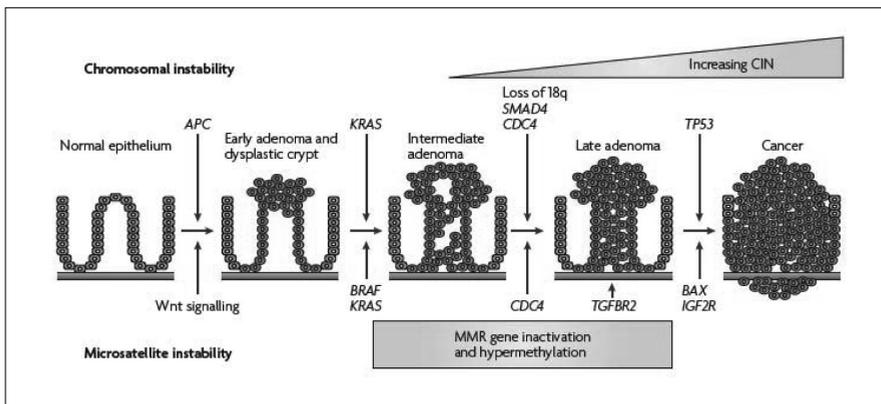
En la actualidad, la patología tumoral representa ya la primera causa de muerte en varios países occidentales, y se estima que más del 30% de la población va a desarrollar algún tipo de tumor maligno. Aunque se han producido avances muy significativos en el conocimiento de la biología tumoral, todavía un alto porcentaje de tumores tienen un pronóstico malo y, de hecho, según los datos del Instituto Nacional de la Salud Norteamericano del año 2009, sólo se ha observado un descenso de la mortalidad atribuible a cáncer en un 5%, en el periodo comprendido entre los años 1955 y 2005. Un ejemplo muy importante es el cancer de pulmon. El cáncer de pulmón es la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo, con una incidencia en el entorno europeo de 52 casos/100.000 habitantes/año y con una mortalidad de 49/100.000/año. Es casi tres veces más frecuente en varones que en mujeres y en aproximadamente el 90% y 80% de los mismos se asocia al consumo del tabaco en varones y mujeres, respectivamente. La mortalidad sigue siendo muy elevada, de más del 80-85%, aunque los porcentajes y probabilidad de mortalidad varían en función del tipo de tumor y especialmente, del estadio inicial de diagnóstico. No obstante, incluso en fases ini-

ciales, en estadios I, hay una tasa de mortalidad superior al 20-25% a los cinco años.

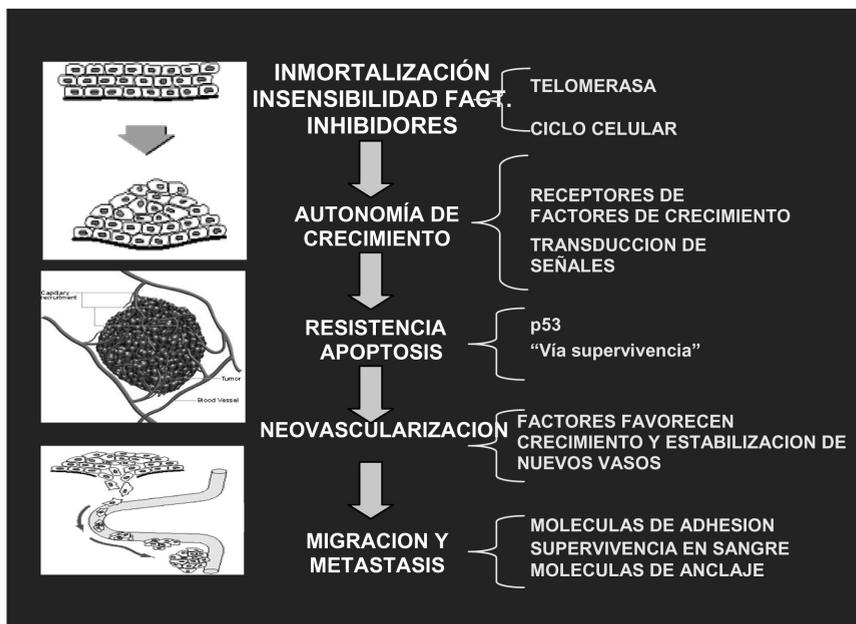
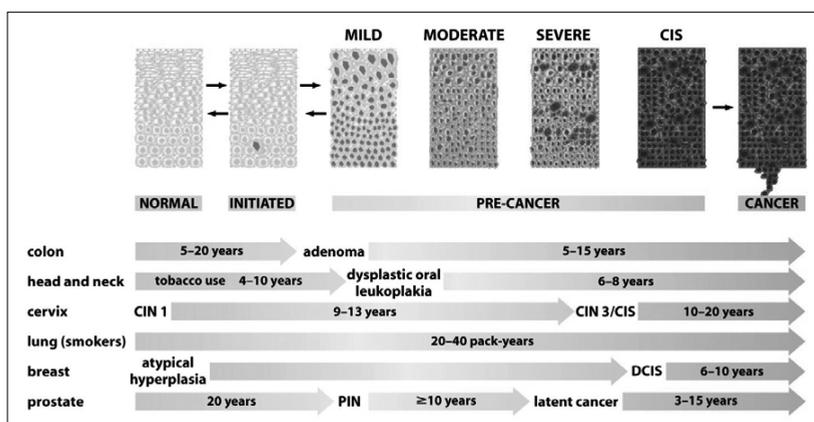


## GENERALIDADES PATOLOGÍA MOLECULAR TUMORAL

En el estudio de la patología tumoral es importante el destacar 2 importantes premisas. La primera, la gran variabilidad y heterogeneidad tumoral existente, distinguiéndose más de 250 tipos dife-



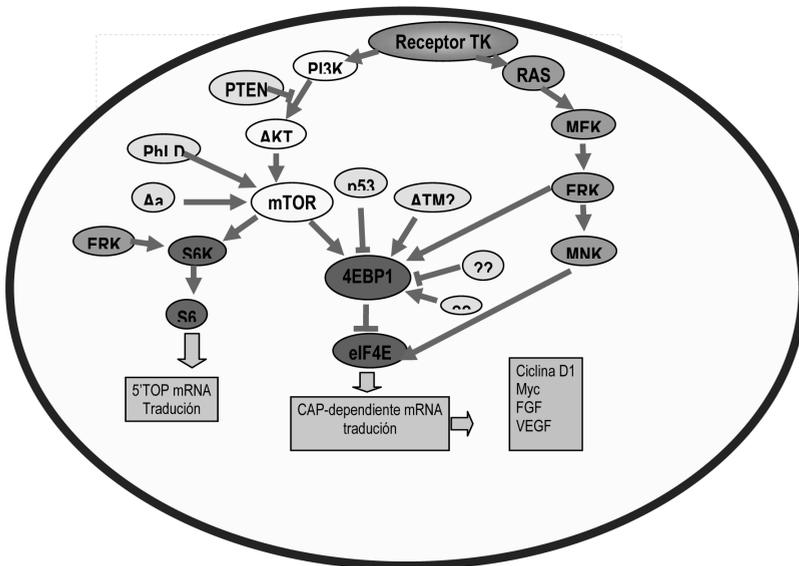
rentes de tumores con características clínico-patológicas distintivas y cientos de variantes. En segundo lugar, el ingente número de alteraciones moleculares que se están describiendo asociadas al desarrollo de los tumores, conociéndose en la actualidad ya casi 1000 alteraciones moleculares, cientos de alteraciones epigenéticas y más de 700 microRNAs. Asimismo, es importante recordar que la formación de un tumor maligno es un proceso lento, que requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas, que van en paralelo y



subyacen al progresivo desarrollo de alteraciones anatomopatológicas con signos crecientes de malignidad, desde hiperplasias, displasias, adenomas, carcinomas in situ, infiltrantes y metástasis.

En el complejo bosque de alteraciones moleculares, hasta varias decenas por tumor, hay que distinguir aquellas alteraciones genéticas que son centrales o pivotaes para el desarrollo del tumor, es decir que impulsan la proliferación celular y que se llaman «drivers», de todas aquellas alteraciones genéticas acompañantes, y que se piensan juegan un papel muy secundario en el desarrollo del tumor y que se llaman pasajeras o «passengers». El diferenciar cuales son las alteraciones genéticas que son realmente centrales, de aquellas que son secundarias, es una enorme tarea que se está realizando en la actualidad. Para el conocimiento de la biología tumoral, es importante subrayar el gran avance conceptual que supusieron los trabajos de Weinberg, que ayudan a entender mucho mejor la transformación y progresión tumoral. Básicamente, las células tumorales tienen que tener alteradas las grandes vías bioquímicas celulares, como la vía de señalización celular, el ciclo celular, la apoptosis, la invasividad y angiogénesis.

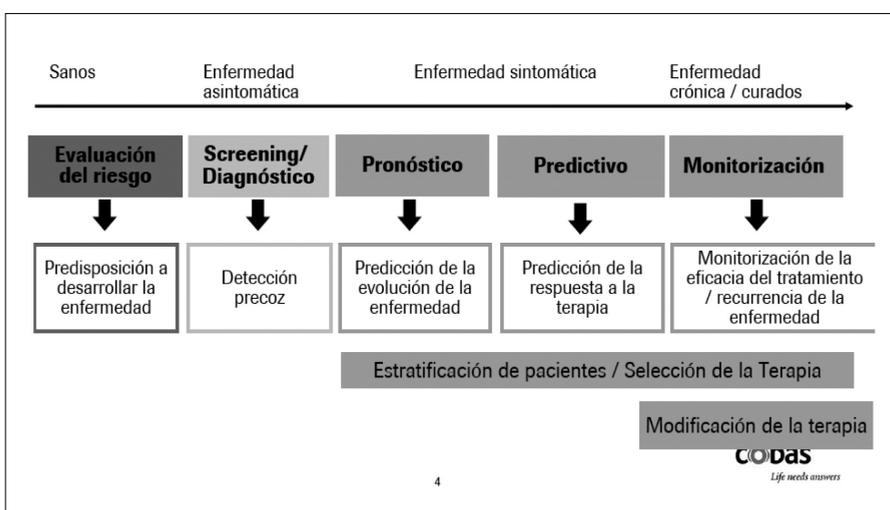
En cada una de estas vías, hay decenas de alteraciones que pueden estar implicadas y que varían de un tumor a otro. Dentro de las grandes vías bioquímicas, que siempre están alteradas en cáncer, la



que más se está estudiando en la actualidad es la vía de señalización celular que incluye los factores de crecimiento y receptores, que a través de múltiples factores intracelulares, transmiten la señal proliferativa hasta el núcleo o a los ribosomas. Dichas vías son complejas y constan de múltiples factores, que de forma encadenada van transmitiendo la señal. Asimismo dichas vías están interrelacionadas y pueden influenciarse mutuamente en el control de la señalización. Las vías principales son las de los receptores epidérmicos que transmiten la señal vía la ruta del gen Ras, B-Raf, MAP kinasas, MNK..., así como la de la activación de la ruta de la PI3K, AKT y MTOR. Otras vías como la de Stat 3 están menos caracterizadas en la actualidad. Dichas vías, por un lado transmiten la señal al núcleo, activando factores de transcripción y por otro lado van convergiendo en factores como el MTOR y el EIF4E que van a controlar la síntesis proteica. Lo importante de estas vía es que siempre van a estar activada en los tumores malignos y que la señal proliferativa desencadenante puede venir de alteraciones oncogénicas de receptores de membrana, como el EGFR, pero también de alteraciones de la vía intracelular como mutaciones del K-RAS, B-RAF, PI3K, PTEN, ...

## BIOMARCADORES

Dada la complejidad de la transformación tumoral y los lentos avances terapéuticos que van logrando, es evidente la importancia



que van a tener los biomarcadores, tanto a nivel de diagnóstico, como dianas terapéuticas y como factores predictivos de respuesta, tanto positivos o negativos, a los diversos tratamientos. Un biomarcador puede definirse, según el NIH, como una característica medible objetivamente y evaluable como indicador de normalidad biológica, proceso patológico (presencia o pronóstico), o marcador de respuesta a un tratamiento. Un buen biomarcador, tiene que estar basado en la evidencia científica, ser reproducible y haber sido validado en diferentes modelos clínicos y experimentales. Asimismo es muy importante entender su papel bioquímico con el objeto de integrar la información que nos aporta en los contextos clínicos correspondientes. Por último, un buen biomarcador requiere que el estudio en pacientes pueda ser realizado con una alta sensibilidad y

**Table 2** Cancer biomarkers that are currently in clinical use.

Tumor marker	Cancer type	Year of discovery and reference	Application based on ASCO and/or NACB recommendations
Alfa-fetoprotein	Germ-cell hepatoma	1963 <sup>5</sup>	Diagnosis Differential diagnosis of NSGCT Staging Detecting recurrence Monitoring therapy
Calcitonin	Medullary thyroid carcinoma	1970s <sup>81</sup>	Diagnosis Monitoring therapy
CA125	Ovarian	1981 <sup>7</sup>	Prognosis Detecting recurrence Monitoring therapy
CA 15-3	Breast	1984–5 <sup>83,84</sup>	Monitoring therapy
CA 19-9	Pancreatic	1979 <sup>85</sup>	Monitoring therapy
Carcinoembryonic antigen	Colon	1965 <sup>86</sup>	Monitoring therapy Prognosis Detecting recurrence Screening for hepatic metastases
ER and PgR	Breast	1970s <sup>87</sup>	Select patients for endocrine therapy
HER2	Breast	1985–6 <sup>88,89</sup>	Select patients for trastuzumab therap
Human chorionic gonadotropin- $\beta$	Testicular	1938 <sup>90</sup>	Diagnosis Staging Detecting recurrence Monitoring therapy
Lactate dehydrogenase	Germ cell	1954 <sup>91</sup>	Diagnosis Prognosis Detecting recurrence Monitoring therapy
Prostate-specific antigen	Prostate	1979 <sup>92</sup>	Screening (with DRE) Diagnosis (with DRE)
Thyroglobulin	Thyroid	1956 <sup>93</sup>	Monitoring

especificidad y además obviamente que tenga un impacto clínico significativo en el pronóstico y evolución.

El estudio de los biomarcadores se puede extender a todas las fases del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tumoral. De hecho, se pueden ya estudiar marcadores tumorales asociados con la **evaluación del riesgo** a padecer un determinado tipo de tumor. En este sentido ya se conocen más de 30 alteraciones genéticas que se pueden heredar de padres a hijos y aumentar la probabilidad de desarrollar un tipo de tumor.

En segundo lugar, podemos distinguir aquellos biomarcadores que se pueden detectar en sangre, plasma u orina y asociarse con fases muy incipientes del desarrollo de los tumores, en pacientes todavía asintomáticos. En este apartado, el estudio de biomarcadores es todavía frustrante pero hay unas enormes expectativas a corto y medio plazo. En la actualidad, se siguen todavía utilizando marcadores como el CEA, PSA que fueron descritos hace más de 40 años. No obstante y gracias a los grandes avances de la proteómica, es de esperar que se describan nuevos biomarcadores a corto plazo.

Una vez la enfermedad es sintomática, es importante encontrar marcadores que podemos llamarles de tipo pronóstico es decir biomarcadores que se asocian a la evolución de la enfermedad *per se* y también describir marcadores que llamamos de tipo predictivo, es decir cuya expresión se asocia a la respuesta a algún tratamiento específico. Dentro de los biomarcadores de tipo pronóstico, a nivel molecular, varían según el tipo de tumor, siendo en general los más representativos los estudios de mutaciones de p53, K-RAS, b-RAF y los marcadores proliferativos. En el caso del diagnóstico del cáncer de pulmón, hoy por hoy, lo más importante sigue siendo el tipificarlo correctamente desde el punto de vista anatomopatológico y, añadir aquellos factores moleculares que pueden ser pronósticos *per se*, dianas terapéuticas o predictivos de respuesta a los tratamientos actuales. En este sentido, en los adenocarcinomas, son más frecuentes las mutaciones de EGFR, del K-RAS y otros genes como el LKB1 y BRCA-1. Otras alteraciones genéticas como el ALK y B-RAF también son más frecuentes en los adenocarcinomas. En los carcinomas escamosos, destaca la frecuencia de mutaciones del gen P53 y también de factores de la ruta de señalización como la PI3K, PTEN y otros como P16 y mic. En el subgrupo de los carcinomas de células pequeñas, las alteraciones mejor caracterizadas son del gen del retinoblastoma y las alteraciones del ciclo celular y de diferenciación

celular acompañantes. En los tumores de colon, también es fundamental el establecer el correcto diagnóstico anatomopatológico y el TNM, grado de malignidad y algunos marcadores moleculares que se van asociando a pronóstico destacando la inestabilidad microsatélites con mejor pronóstico y respuesta a platinos e Irinotecan, la delección de DCC y smad4 (18q) y peor pronóstico, las mutaciones de P53 (17p) y respuesta QM (5-FU)....Asimismo, destacan los recientes trabajos de células circulantes y de microRNAs como el miR-21.

### **DIANAS TERAPEUTICAS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA ANTITUMORAL**

En relación con los factores predictivos de respuesta, podemos distinguir aquellos factores que son dianas terapéuticas, como el HER2 en cáncer de mama, el c-Kit en los tumores de estroma gastrointestinal, el BCR-ABL en leucemias mieloides crónicas, el EGFR en cáncer de pulmón y de colon, los receptores hormonales de estrógenos y progesterona en cáncer de mama y el receptor CD20 en los procesos linfoproliferativos B. El estudio de dichos factores está asociado a tratamientos específicos y por tanto su caracterización y análisis es fundamental como parte del estudio anatomopatológico. En este sentido, destacar que el estudio de estos marcadores no siempre se realiza con la misma metodología y, por ejemplo, como para diagnosticar algunas dianas terapéuticas hay que realizar estudios específicos de mutaciones, como con el EGFR en cáncer de pulmón o el C-Kit, como en otras dianas hay que realizar estudios de sobreexpresión de proteína o de amplificación génica, como con el HER-2 en cáncer de mama y, en otros tumores, como en cáncer de colon, la respuesta a los tratamientos específicos contra el EGFR, no se asocian ni con mutaciones, ni con amplificaciones, ni con sobreexpresión del receptor sino probablemente con aumento de los ligandos del mismo.

Por último, es de destacar, que para optimizar los escasos inhibidores conocidos en la actualidad, es importante el conocer las vías bioquímicas donde están implicadas las dianas terapéuticas y por ejemplo, recordar que en la vía de cell signalling, donde están la mayor parte de las dianas conocidas en la actualidad, como los receptores de membrana, hay múltiples factores que llevan la señal oncogénica de la membrana al núcleo o a los ribosomas, incluyendo las vías del K-RAS, BRAF, la vía de la PI3K, PTEN, AKT, MTOR,...

En estas vías también pueden haber mutaciones de alguno de estos genes y, por tanto, estar activadas constitutivamente, e inducir proliferación celular independientemente del estado de activación o inhibición del receptor de membrana. En cáncer de pulmón, hoy por hoy, la diana terapéutica mejor caracterizada es el EGFR, dado que se han observado respuestas significativas con inhibidores como el Gefitinib en un porcentaje relevante de tumores. Tras identificar los pacientes que habían respondidos a dichos inhibidores, se constató que la inmensa mayoría eran tumores de tipo adenocarcinoma, en pacientes no fumadores y la mayoría, en mujeres. Asimismo se constató que la respuesta terapéutica está en función de la presencia de determinadas mutaciones del gen EGFR, especialmente en los exones 19 y 21. Es interesante el resaltar que la asociación con respuesta a inhibidores específicos varían de una diana terapéutica a otra y así como en el caso de pulmón se asocia con mutaciones de exones muy concretos del EGFR, en cáncer de colon no hay correlación con dichas mutaciones ni con amplificación génica, sino probablemente con aumento de los ligandos. En otro tipo de tumores, como en cáncer de mama, se asocia con amplificaciones del gen Her2 y no con mutaciones del mismo. Como se ha descrito en publicaciones recientes, el tratamiento con inhibidores antiEGFR, en pacientes con dichas mutaciones, aumenta el período libre de enfermedad varios meses, con valores significativos. No obstante, como suele suceder, ya se han detectado otras alteraciones que confieren resistencia a dichos tratamientos, como las mutaciones en el exon 20 (790 M) que confieren resistencia a inhibidores como el Gefitinib. Por tanto, en la actualidad, se están desarrollando nuevos inhibidores que sean capaces de contrarrestar estas otras mutaciones que surgen durante el desarrollo y progresión de la enfermedad. Asimismo, se están encontrando mutaciones en otros genes, que pueden conferir también resistencia, como el c-met, translocaciones del gen ALK,... De hecho, en relación con el ALK, ya se han descrito respuestas clínicas relevantes en un grupo de tumores con esta translocación, con inhibidores específicos de dicha quinasa.

Otro ejemplo relevante es en los tumores de colon, donde un tratamiento establecido en pacientes con tumores avanzados es con anticuerpos antiEGF. Sin que haya sido todavía demostrado la relación con aumento de ligandos del dicho receptor si que al menos se sabe que otras mutaciones en la ruta de señalización confieren resistencia. En los tumores de colon, sabemos que hay mutaciones de

K-RAS en más del 40% de los tumores, y que la presencia de las mutaciones del K-RAS confiere resistencia a los tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR. Asimismo, aunque todavía no clínicamente validados, se entiende puede pasar lo mismo con mutaciones de otros genes en estas vías. Hoy en día, ya está aprobado por la FDA y por el EMEA europeo, el estudio del K-RAS a nivel de cáncer de colon como paso previo a la aplicación clínica de anticuerpos monoclonales contra el EGFR. Obviamente dichos tratamientos, en tumores con mutaciones del KRAS van a ser muy poco eficaces, tienen un alto coste y presentan efectos colaterales en los pacientes.

Para terminar, indicar que existen asimismo otras vías de investigación intentando estudiar la diferente respuesta individual de los pacientes a los mismos tratamientos, con tumores de características semejantes, diferencias individuales que se piensa están en relación con los niveles de genes de reparación y algunos polimorfismos genéticos. En este sentido niveles de mRNA de genes como el BRCA1 y ERCC-1, que se asocian con resistencia a tratamientos con platinos y no a taxanos, pueden ayudar a perfilar protocolos de quimioterapia clásica y de radioterapia más individualizados.

## REFERENCIAS

1. CHIN, L and GRAY, JW. «Translating insights from the cancer genome into clinical practice». *Nature* 2008, 452: 553-563.
2. GIORDANO, TJ; MD, PhD. «Molecular Profiling and Personalized Predictive Pathology Challenge to the Academic Surgical Pathology Community». *Am J Surg Pathol* 2006, 30: 402-404.
3. HANAHAN, D; WEINBERG, R. «The hallmarks of cancer». *Cell* 2000 Jan 7; 100(1):57-70.
4. HUNT, J, MD. «Med Molecular Testing in Solid Tumors. An Overview». *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132:164-167.
5. MOCELLIN, S; RICCARDO ROSSI, C; TRALDI, P; NITTI, D and LISE, M. *Molecular oncology in the post-genomic era: the challenge of proteomics*. Trends in Molecular Medicine 2004, 10:24-32.
6. ROSAI, J. «Why microscopy will remain a cornerstone of surgical». *Pathology Laboratory Investigation*, 2007, 87:403-408
7. SAWYERS, CL. «The cancer biomarker problem». *Nature* 2008, 452: 548-552.
8. KARAPETIS, CS; KHAMBATA-FORD, S; JONKER, DJ; O'CALLAGHAN, CJ; TU, D; TEBBUTT, NC, et al. «K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer». *N Engl J Med* 2008; 359(17):1757-65.
9. VAN CUTSEM, E; KOHNE, CH; HITRE, E; ZALUSKI, J; CHANG CHIEN, CR; MAKHSON, A, et al. «Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer». *N Engl J Med* 2009; 360(14):1408-17.

## INTERVENCIÓN DEL PROF. GARCÍA SAGREDO

Quiero unirme a la felicitación por la extraordinaria exposición que ha realizado el Prof. Ramón y Cajal adentrándose en el proceloso oceano de los biomarcadores, donde son numerosos los genes implicados, realizándola de forma muy didáctica y de facil comprensión.

Me gustaría hacerle dos comentarios y una pregunta.

Está claro que la utilidad del análisis de los biomarcadores es muy grande pero supone una sobrecarga de los Servicios Centrales hospitalarios como es Anatomía Patológica en los tumores sólidos y Genética, tanto citogenética como genética molecular, en los tumores hematológicos. Nosotros realizamos seguimientos del tratamiento de hemopatías malignas, lo que requiere un aumento del personal de Genética, que no conseguimos a pesar del ahorro en los costes de un tratamiento eficaz y monitorizado.

Los biomarcadores de efecto temprano o con carácter predictivo son los genéticos respecto a genes de alta predisposición, también hay otros en genes de baja predisposición que aun estan por desarrollar. Además, hay otros biomarcadores a nivel epidemiológico como son los que desarrollaron los citogenetistas y en los que nosotros hemos contribuido. Estos son los biomarcadores de inestabilidad cromosómica como, inicialmente, el de las roturas cromosómicas, posteriormente el de las traslocaciones estables y, actualmente, el de los micronúcleos que son indicadores de inestabilidad cromosómica y de defectos en los genes de reparación, lo que se traduciría en predisposición al cancer.

Estos han sido los dos comentarios, ahora, la pregunta. Hace dos semanas se ha publicado un trabajo sobre reordenamientos cromosómicos en tumores sólidos que lanza la hipótesis de la «cromotripsis» y que ha merecido un editorial en *The Scientist* con el título de «acueste sano y levántese con un cáncer». Parece que repentinamente ocurriría una rotura de un cromosoma en múltiples trozos que posteriormente se repararían con una ordenación errónea. Este hecho va en contra de algunos biomarcadores de efecto temprano. Me gustaría que comentara algo en este sentido.

Muchas gracias.

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 1 DE FEBRERO DE 2011

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

**LA CÉLULA GIGANTE  
EN LOS SEUDOTUMORES MAXILARES**  
***GIANT CELL IN MAXILLARY  
PSEUDOTUMORS***

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número y Secretario General

**HISTORIA Y POESÍA EN EL OCASO BIOLÓGICO  
DE LA MUJER: MENOPAUSIA Y ANCIANIDAD**  
***HISTORY AND POETRY IN WOMEN'S BIOLOGICAL  
TWILIGHT: MENOPAUSE AND OLD AGE***

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

Académico Correspondiente



**LA CÉLULA GIGANTE  
EN LOS SEUDOTUMORES MAXILARES**  
*GIANT CELL IN MAXILLARY  
PSEUDOTUMORS*

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS  
Académico de Número y Secretario General

Co-autores

Dr. JAVIER SANZ SERRULA  
Dra. MÓNICA DE LUCAS  
Dr. IGNACIO DE LUCAS

**Resumen**

Se hace un estudio de lesiones aparentemente tumorales que aparecen en los maxilares y que no son tumores propiamente dichos. Estas lesiones son silentes aunque producen deformidad y, tal vez por eso, es preciso hacer el diagnóstico temprano con biopsias u otros procedimientos. El estudio por imagen puede ser muy característico o, por el contrario, puede ser complejo e inespecífico y no aportar todo lo que de él se puede esperar para el diagnóstico. La diferencia entre las imágenes radiolúcidas y las imágenes radiopacas que producen el querubismo-displasia fibrosa, demuestran los dos extremos en los que el juicio diagnóstico por imagen puede ser o no significativo. Debemos destacar la presencia de células gigantes de naturaleza osteoclástica en la mayoría de estas lesiones pseudotumorales.

**Abstract**

A research on lesions apparently tumorous that appear on jawbones and are not exactly tumors is developed. These lesions are clinically silent, although they produce deformity and, perhaps because of that, an early diagnosis with biopsy or other procedures is needed. The image research can be very characteristic or otherwise, it can be very complex, non specific and not

provide everything expected to make the diagnosis. The difference between radiolucent and radiopaque images that produce the querubism-fibrous displasia, prove both extremes in which the diagnosis judgment made by image can or cannot be significant. We have to highlight the presence of giant cells with an osteoclastic nature in most of these pseudo tumorous lesions.

## INTRODUCCION

Estas lesiones no son exclusivas, pero se encuentran de forma preferente en los huesos maxilares, zona central o periférica. También pueden aparecer en los tejidos blandos gingivales, en las zonas maxilares edéntulas y, de forma rara, en otros huesos largos de la economía.

La identificación por imagen de estos procesos es, a veces, compleja y precisan técnicas más depuradas. El estudio histológico también precisa técnicas especiales, así como conocimientos cualificados en patología oral al mezclarse muchas estructuras morfológicas en diferente momento de diferenciación. Además está la presencia de material osteoide, dentinoide, cementiforme, etc., que son difícil de clasificar.

El estudio de consenso de la OMS, realizado en el año 2005, ha venido a esclarecer en mucho este tema y a dar fundamentos para técnicas diagnósticas posteriores.

Los llamados seudotumores, son lesiones de aspecto tumoral clínico, radiográfico etc. que no se corresponden con estructuras histológicas tumorales propiamente dichas, sino que son una mezcla de alteración y disfunción de estructuras óseas, dentarias, vasculares y neurales que, en ocasiones, son secundarias a procesos sistémicos como el hiperparatiroidismo y en otras encontrando inesperadas células gigantes, especialmente de tipo osteoclástico, y otras que aparecen con mayor actividad o tamaño de lo que se podía esperar.

Estas lesiones no pueden llamarse tumores, tienen unas características clínicas de asintomatología, se podrían encontrar a lo largo de una exploración o bien dando alteraciones bilaterales como el querubismo.

El comportamiento en todas ellas es benigno, pero el crecimiento y deformación que pueden producir es importante.

Por todo ello seguiremos la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud para estudiar siete entidades, que son consideradas como seudotumores específicos de los maxilares.

La célula gigante es una célula multinucleada, de tamaño mayor de lo normal y que tiene un origen complejo, una actividad generalmente clástica cuando está próxima al hueso y la mayoría de las veces aparece acompañando o participando en un proceso inflamatorio o un proceso reactivo de otra naturaleza.

Estas células con características plurimorfas tienen una morfología irregular, incluso en diferentes momentos del proceso y tiene una significación que muestra la potencialidad de su actividad cualquiera que sea en el proceso en el que se encuentra.

Generalmente esas células proceden de células normales del tejido conectivo-mesenquimal-hemopoyético. Se trata de variaciones, metaplasia, de las células de donde se originan y que se conforman morfológicamente según su actividad.

El origen principal debe estar en linfocitos, macrófagos, fagocitos, etc., etc., todas células de actividad importante. La función de la célula gigante es aumentar la función específica de la célula de la que surge. El ejemplo más claro es cuando adopta una actividad funcional de osteoclasto, tiene entonces una capacidad de participar en los procesos destructivos en el hueso sin ser un osteoclasto propiamente dicho.

Su carácter reactivo la hace ser participadora en los procesos crónicos en los que se encuentra implicada y, en el caso que nos ocupa, participa de forma intensa en los procesos crónicos de ciertas lesiones que aparecen en los maxilares y que dan sensación clínica y radiográfica de ser tumores de naturaleza lítica capaces de producir imágenes sugestivas de pompas de jabón y otras propias de tumores del área máxilofacial.

## **FIBROMA OSIFICANTE**

Se trata de una lesión compuesta por un tejido fibrocelular con materiales mineralizados en distinta fase de maduración. Existe una forma de fibroma osificante juvenil y otra de tejido pseudo amartoide.

Se ha descrito también con los nombres de:

1. Fibroma cementificante.
2. Fibroma osificante juvenil activo.
3. Fibroma cemento osificante.

Epidemiológicamente, aparece entre los 20-40 años y tiene predilección por el sexo femenino. La edad influye también en las variaciones histológicas que pueden llegar a dar subtipos diferentes. La presencia de este proceso entre los 10-11 años aumenta considerablemente el rango de aparición del mismo.

Clínicamente, se trata de un proceso lítico del hueso, de carácter expansivo que se localiza fundamentalmente en el cuerpo mandibular, tercio posterior. En el maxilar superior se localiza especialmente en los seno paranasales. La radiografía muestra una lesión radio transparente en la que hay áreas radiopacas (fig. 1).



FIG. 1

Microscópicamente es una lesión muy característica. Esta compuesto de tejido fibroso con densidad variable. Existen zonas mineralizadas con material de tipo óseo y cementiforme. La presencia de materia cementaria hace que se pueda describir como fibroma osificante o que se llame fibroma cemento osificante. Cuando la lesión está próxima a las zonas dentarias se complica más el diagnóstico histológico.

La distinción con la displasia fibrosa es difícil según el grado de concentración del material mineralizado. La variación llamada fibroma osificante trabecular juvenil es una forma independiente que

contiene bandas de material osteoide con áreas osteoclásticas y zonas lacunares. Hay zonas de mitosis celulares más abundante de lo normal así como células gigantes multinucleadas, áreas hemorrágicas y otras de aspecto pseudoquístico.

Tipos:

Tipo osificante Trabecular Tipo Osificante «Psamomatoide»
--

La variación fibroma osificante psamomatoide juvenil se caracteriza por la presencia de cuerpos especiales «psammoma» simulando especulas óseas. El estroma tiene variaciones múltiples con depósitos de colágenos de forma muy irregular. Las zonas de material mineralizado pueden confundirse con depósitos de cemento. También se encuentran áreas más basófilas y alteración del hueso laminar, similar de quiste óseo aneurismático.

Hay que destacar que el origen histogenético de estos procesos es el ligamento periodontal.

Genéticamente hablando hay anomalías múltiples, alteraciones del cariotipo con modificaciones en los cromosomas 46, X y otros que merecen ser estudiados más a fondo.

El pronóstico es bueno si se hace una extirpación quirúrgica conservadora con legrado cuidadoso (fig. 2).

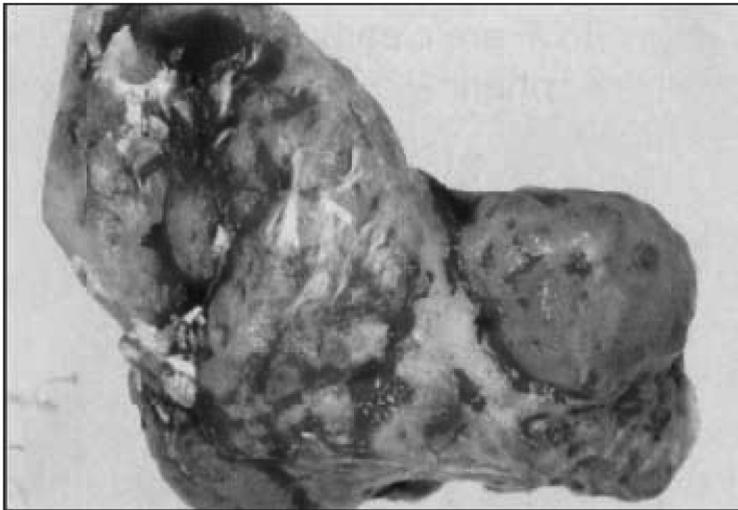


FIG. 2

## QUERUBISMO

Es un proceso caracterizado por el aumento de tamaño de los maxilares de forma bilateral y simétrica. Especialmente en la zona de el maxilar inferior, dándole al paciente una imagen típica de angelote. Afecta en la infancia y en la temprana adolescencia para detenerse y remitir con la madurez sexual.

Epidemiológicamente hablando es una enfermedad que se transmite de forma autosómica dominante afectando al 100% de los hombre y más del 70% de las mujeres. También aparecen casos aislados. Puede aparecer en niños alrededor de 1-2 años y los cuatro años, o también en la pre-adolescencia.

Clínicamente se trata de un crecimiento de los huesos maxilares de forma bilateral y simétrica, fundamentalmente afecta a la mandíbula. Cuando afecta al maxilar superior y se aproxima a la zona de los ojos es cuando da una característica facial de angelote. Todas las áreas de los maxilares pueden estar afectadas pero fundamentalmente es la mandíbula la que se afecta de forma más importante, empezando por el ángulo y llegando a los folículos dentarios y alterando la posición de los mismos. Se prolonga por la rama ascendente. Las tuberosidades son las zonas de más afectación en el maxilar superior.

La imagen radiográfica es radiolúcida múltiple, multilocular y bilateral. La tabla interna y externa generalmente está «conservada» pero en lagunas zonas se observan áreas de lisis. En enfermos mayores se observa la presencia de tejido fibroso reactivo con formaciones nuevas de tejido óseo de aspecto esclerótico. La tomografía computarizada y la ortopantomografía dan unas imágenes características a la vez que muy llamativas (fig. 3).

En el estudio anatomopatológico, la disposición del tejido fibroso y la disposición de células gigantes, de aspecto osteoclástico, dan un aspecto en ocasiones difícil de diferenciar de la lesión central de células gigantes. Tal vez en este caso hay mayor actividad de depósitos de hemosiderina en estoma muy fibroso. Una presencia importante de vasos con depósitos perivasculares puede ser lo que pueda diferenciar de la lesión central de células gigantes (fig. 4).

Cuando se termina la adolescencia las lesiones remiten y desaparecen las áreas radiolúcidas.

Genéticamente hablando el Querubismo es una enfermedad familiar, autosómica dominante, en relación con el cromosoma 4 P 16.3. Uno de los últimos estudios una serie larga de 12 familias han mos-



FIG. 3

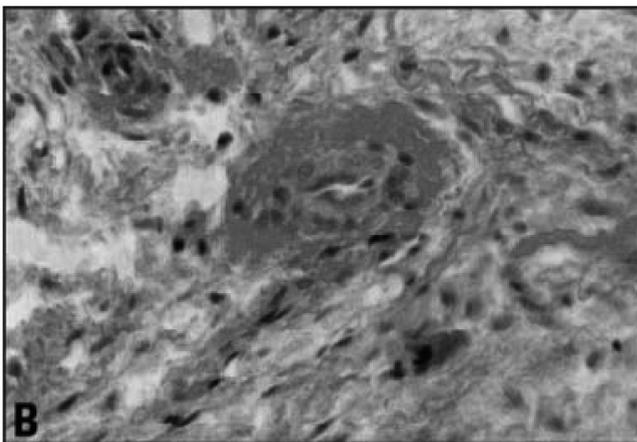
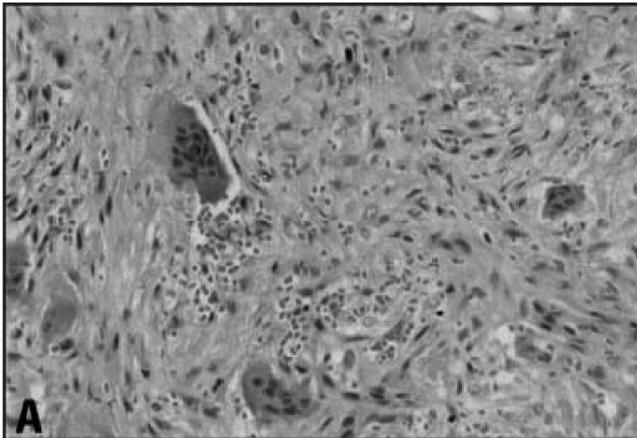


FIG. 4

trado la mutación de un gen identificado como el SH 3 B P 2. No obstante, la razón de las mutaciones está todavía en discusión.

El pronóstico está en relación con la edad y solamente en los casos en los que haya interferencias en la función masticatoria debe hacerse cirugía.

## **LESION CENTRAL DE CELULAS GIGANTES**

Es un proceso benigno, con una capacidad variable de proliferación osteolítica en la que fundamentalmente se observa la presencia de células gigantes a modo de osteoclastos, así como proliferación de tejido fibroso, áreas hemorrágicas importantes y depósitos de hemosiderina. Todo ese conjunto aparece rodeada por un área conectiva fibrosa y refuerzo óseo delimitante.

### **Localización**

Sin duda es la mandíbula el lugar de preferencia de este tipo de lesión. La parte posterior de la mandíbula y la rama ascendente es lugar de preferencia llegando incluso a llegar al cóndilo mandibular. Más raro es la presencia en el maxilar superior en la zona próxima a los senos maxilares. No es raro encontrar una localización múltiple de esta lesiones, pero cuando esto sucede habrá que tomar en consideración un diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo o el síndrome de Noonan.

Epidemiológicamente hablando lo más frecuente es la presencia de esta lesión en pacientes alrededor de los 30 años, con una incidencia de uno por un millón de población y año. Por el contrario el Tumor de Células Gigantes óseo afecta a personas por debajo de los 20 años, en cualquiera de los casos, el sexo femenino tiene mayor predilección.

Clínicamente se trata de un proceso con poca sintomatología, o asintomático que se encuentra a lo largo de una exploración radiográfica. En otras ocasiones el aumento de tamaño llega a producir movilidad en los dientes y pueden aparecer áreas de dolor o parestesia. Este último síntoma precisa de inmediato diagnóstico diferencial con algún proceso neoplásico maligno. También puede haber signos de obstrucción nasal cuando se da en el maxilar superior.

Se trata de un proceso expansivo, radiolúcido, o mixto. Son poco frecuentes las opacidades en la zona, así como la posibilidad de que sean múltiloculares. El aumento de tamaño zonal no es muy notorio y siempre se produce por lisis de la tabla externa. Hay destrucción de las raíces dentarias. Algunas ocasiones se puede observar formaciones que dan un aspecto trabeculado (fig. 5).



FIG. 5

Histológicamente, la lesión está constituida por una cavidad llena de tejido fibroso o fibromixoide, muy vascularizado y con áreas hemorrágicas, depósitos de hemosiderina y acúmulos agrupados de granulocitos y de linfocitos y con menos frecuencia células plasmáticas. En la zona más hemorrágica y vascularizada suelen aparecer acúmulos de células gigantes de tipo osteoclásticas. En todas las células de este conjunto puede haber aumento de mitosis. Hay áreas en las que morfología es prácticamente superponible con la de los tumores castaños de hiperparatiroidismo y precisa la determinación de los niveles de paratiro-hormona para hacer un diagnóstico diferencial, sobre todo cuando las lesiones son multifocales (fig. 6).

Genéticamente, se cita un estudio de localización en la zona distal de una falange en el que se a podido identificar la traslocación del cromosoma X y del cromosoma 4.

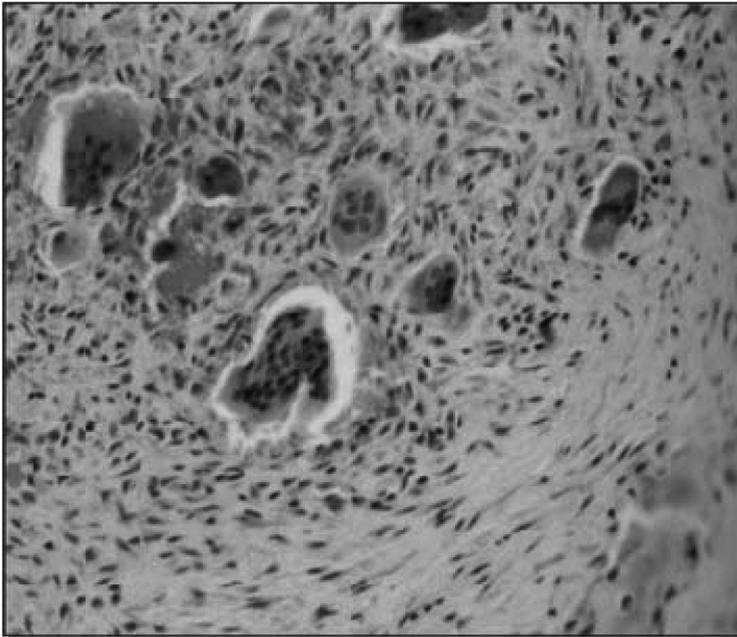


FIG. 6

No hay datos histológicos que predigan si la lesión ha de ser o no recidivante. El tratamiento debe dirigirse a una enucleación meticulosa. En el caso de recidiva debe plantearse la extirpación quirúrgica con márgenes óseos suficiente. Como tratamiento médico se habla de la aplicación de corticoides intralesionales, calcitonina vía intranasal y también se ha invocado el tratamiento antiangiogénicos con Interferón Alfa. Los resultados son discutibles.

### **DISPLASIA ÓSEA**

Se trata de procesos idiopáticos localizados en las zonas periapicales en los tejidos maxilares y en otras zonas óseas. Se describen también con el nombre de:

1. Displasia cementaria periapical.
2. Displasia ósea periapical.
3. Displasia focal cemento óseo.
4. Displasia focal cemento periapical.

Epidemiológicamente hablando existe predilección por las mujeres de raza negra y edad media.

Clínicamente se dan con más frecuencia en la mandíbula y afecta al hueso próximo a los dientes por lo que parece aceptable la denominación de displasia ósea periapical. La localización parece que es exclusiva en el área de los maxilares. Cuando ocurre en la parte posterior del cuerpo mandibular puede llamarse displasia ósea o displasia cemento ósea.

Hay formas que se dan con bilateralidad e incluso en cuatro cuadrantes. Cuando se da en gente muy joven el crecimiento es mayor de lo habitual y suele llamarse cementoma gigantiforme familiar, que está ligado un factor cromosómico dominante diferente con variable expresión que afecta a varias personas de la misma familia. En el caso de la displasia ósea periapical solo se identifica a lo largo de una exploración radiográfica, los dientes mantienen la sensibilidad pulpar. No existe sintomatología y el crecimiento de los maxilares es nulo a excepción de la forma cementoma gigantiforme.

La imagen radiográfica es radiolúcida con áreas de radiopacidad y otras mixtas. La radiopacidad es mayor conforme es mayor la edad del paciente por lo que el estudio radiográfico está en función del momento de la exploración. Es una lesión que imita a todas las displasias (fig. 7).

Histológicamente, consiste en la presencia de un abundante tejido celular fibroso con cemento. El nuevo tejido duro puede envolver la raíz del diente e introducirse también en el hueso (fig. 8).

En el momento actual de la histogénesis de este proceso se considera dependiente de alteraciones de ligamento periodontal.

Cuando las lesiones son pequeñas no precisan tratamiento ni legrado. La cirugía solo se hará en el caso del cementoma gigantiforme familiar, debido a la deformación facial que produce.

## **DISPLASIA FIBROSA**

Es una alteración genética o esporádica del hueso que afecta de forma poliostótica, muy frecuente en la zona craneofacial, y monostótica. A veces acompaña al Síndrome Albright junto con alteraciones endocrinas y manchas de café dérmicas.

Epidemiológicamente, parece ser que tiene incidencia ciertos



FIG. 7



FIG. 8

grupos étnicos, la edad y alteraciones sistémicas, fundamentalmente en mujeres jóvenes.

En la etiología se invoca la mutación del gen *GNAS1* que ha afectado fundamentalmente la proliferación de los preosteoblastos. Que parece estar basada en una mutación de la proteína G de los osteoblastos. Se produce un aumento de producción de AMPc y por tanto un aumento de proliferación de las células osteoblásticas y una producción excesiva de interleucina G. y como compensación de este crecimiento se sigue otro aumento de osteoclastos con el consiguiente desequilibrio estructural del hueso.

La localización de la displasia fibrosa de los maxilares se da más en maxilar superior que en la mandíbula y llega con facilidad al hueso zigomático y al esfenoides (fig. 9). En los huesos largos y especialmente en el fémur es más frecuente seguidas por las lesiones en el cráneo, en las costillas y otras partes del esqueleto.



FIG. 9

No parece que exista dolor local. Importante es el crecimiento irregular y asimétrico de los huesos de la cara acompañado de manchas de café con leche. Cuando se localiza en los maxilares puede darse el desplazamiento de la posición de los dientes, así como la mal oclusión y reabsorciones radiculares. Las lesiones avanzadas, pueden producir alteración de la visión binocular.

La fosfatasa alcalina se eleva de forma clara en una mayoría de los pacientes.

El estudio con imagen es complejo pero a veces definitorio en la área máxilofacial dando formaciones quísticas de radiolucidez tem-

prana, otras veces son formaciones escleróticas o radiopacas de grado medio. Otras son imágenes mixtas radiolúcidas y radiopacas que se han venido a llamar imágenes pagetoides (fig. 10).



FIG. 10

Las lesiones radio opacas son muy floridas y características como de cristal y otras disposiciones. Se puede desplazar el canal mandibular, el espacio periodontal y las tablas oseas. El estudio por imagen ayuda enormemente al patólogo para tipificar definitivamente el tipo de displasia (fig. 11).

Histológicamente el tejido celular fibroso es irregular e inmaduro con áreas que recuerdan a la formación de los osteoclastos. Es muy característico la orientación perpendicular de las fibras de colágeno hacia la superficie.

También hay que valorar el material osteoide alternando áreas de calcificación. Se ven zonas de diferente maduración de hueso con trabeculación irregular. También se han observado área de tejido cartilaginoso.

Genéticamente, se valora la modificación del gen *GNAS1* y otras alteraciones cromosómicas



FIG. 11

que pueden indicar algunas causas de la evolución tumoral del proceso.

El pronóstico y evolución de este proceso es estabilizarse cuando acabe el crecimiento óseo sistémico. El aumento de tamaño importante en algunas áreas hacen que sea preciso la remodelación ósea quirúrgica. Hay algunos casos de desarrollo de osteosarcomas, casi exclusivos en el área craneofacial .

### **QUISTE OSEO ANEURISMATICO**

Se trata de una lesión de evidente carácter expansivo, capaz de producir osteólisis. Puede ser multilocular, y tiene una cubierta fibrosa, a modo quístico, en la que se encuentran células gigantes osteoclásticas.

Epidemiológicamente, la preferencia está en jóvenes adultos alrededor de los 20-30 años. Etiológicamente, parece estar en relación con algún proceso reactivo en el que se encuentran células gigantes o displasias conectivas. La asociación con algún trauma también se cita como factor etiológico. Estudios citogenéticos hablan últimamente de considerarlo un proceso neoplásico .

Clínicamente, se trata de aumento de tamaño zonal con ausencia de sintomatología. Es más frecuente en la mandíbula, en la parte posterior del cuerpo y con poca tendencia a invadir la rama ascendente y casi nunca el cóndilo. Los desplazamientos de la posición dentaria, con vitalidad pulpar normal, hace pensar en este proceso. En el maxilar superior y en la zona de la orbita, se describen casos.

El estudio por imagen demuestra una improta multilocular fundamentalmente radiolúcida, con un 10% de zonas radio opacas que pueden darle finalmente una imagen mixta, los bordes de la lesión están mantenidos pero con áreas pequeñas de lisis corticales que hacen que el tumor salga a los tejidos blandos. Se ven zonas de sedimentación de sangre en zonas cavitarias muy características (fig. 12).

La histología demuestra que se trata de una lesión hemorrágica multilocular y circunscrita. La presencia de los macrófagos es muy importante y sorprende la poca presencia de células endoteliales. Se trata de un quiste falso sin tejido epitelial, que tiene fibroblastos, células gigantes de tipo osteoclástico y proceso reactivo con depósito de material oteoide. La cantidad de depósitos de hemosiderina es importante (fig. 13).



FIG. 12

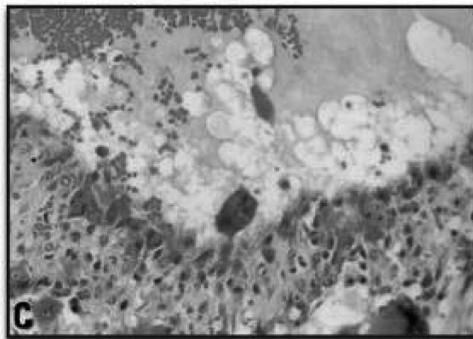
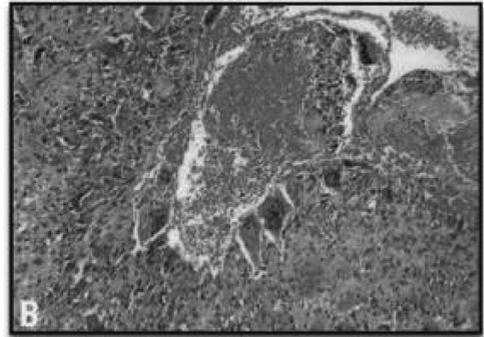
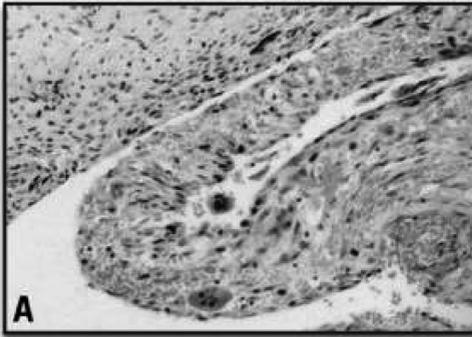


FIG. 13

Genéticamente hablando parece ser que se encontrara una traslocación del cromosoma 16Q aunque también pueden estar alterados otros, como puede ser 6 P21 P13 donde se han encontrado traslocaciones. Se han citado casos familiares.

El pronóstico de esta lesión es bueno y se debe tratar con un curetaje cuidadoso, puesto que hay riesgo de recidiva.

### **QUISTE OSEO SIMPLE**

Se trata de un pseudo quiste intraoseo que destaca por la presencia en su interior de sangre o fluidos sanguíneos.

Su etiopatogenia es múltiple, de tal manera que la denominación confunde muchas veces al clínico ya que el patólogo no muy experto le puede llamar:

1. Cavidad idiopática.
2. Quiste hemorrágico.
3. Quiste óseo solitario.
4. Quiste traumático óseo etc.

Se observan fundamentalmente alrededor de los 20-30 años y no hay predilección de género, al revés de lo que pasa con este tipo de quistes en huesos largos del resto del organismo donde hay una relación 2-3 a favor de la mujer.

Clínicamente, se trata de un área osteolítica descubierta a lo largo de una exploración complementaria, con muy poca tendencia al dolor. El desplazamiento de los dientes, es raro y mantienen la vitalidad pulpar. No siempre se encuentra un traumatismo en la anamnesis del proceso. La imagen es radiolúcida unilocular con refuerzo óseo periférico. No existe reabsorción de las raíces dentarias y se puede identificar el líquido intracavitario con las modernas técnicas de imagen por MRI (fig. 14).

El estudio histológico muestra una cavidad ósea recubierta con una pseudo membrana de origen conectivo, no epitelial. Hay puntos llenos de porciones de colágeno así como áreas de depósito de fibrina, cemento y sobre todo la presencia evidente de células gigantes osteoclasticas, así como concentraciones de hemosiderina (fig. 15).

El estudio genético en huesos largos del resto del organismo han sido más extensos que en los maxilares y demuestran alteraciones



FIG. 14

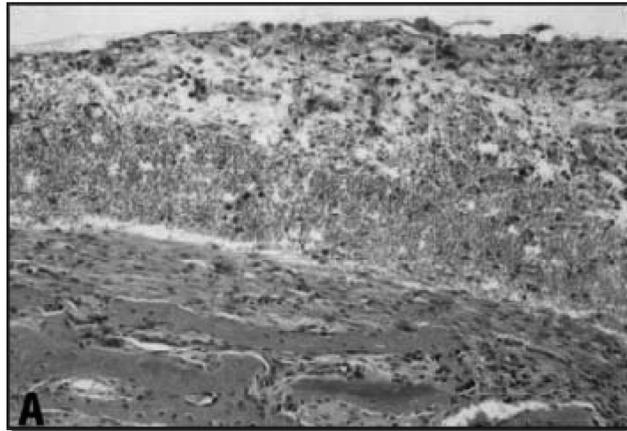


FIG. 15

estructurales en los cromosomas 4, 6, 8, 16, 21, y traslocación en algunas otras zonas, sin que todo ello sea de momento definitivo.

La evolución es a seguir creciendo, por lo cual precisa de la extirpación quirúrgica con un curetaje cuidadoso. No hay recidiva.

Se proyecta un video con cirugía de un caso en línea media mandibular en un varón de dieciséis años.

## BIBLIOGRAFIA

- ADACHI, PL; DA SILVA SANTOS, PS; DE MAGALHES, MH; MARTINS, MT. «Renal osteodystrophy manifesting as localized enlargement of the jaw». *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2398-9.
- SELDEN, HS. «Central giant cell granuloma: a troublesome lesion». *J Endod*. 2000; 26:371-3.
- PINTO, LP; CHERUBINIM, K; SALUM, FG; YURGEL, LS; DE FIGUEREIDO, MA. «Highly aggressive brown tumor in the jaw associated with tertiary hyperparathyroidism». *Pediatr Dent*. 2006; 28:543-6.
- SZERLIP, L. «Traumatic bone cysts; resolution without surgery». *Oral Surg* 1966; 21:201-4.
- SAPP, JP; STARK, ML. «Self-healing traumatic bone cysts». *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:597-602.
- HISATOMI, M; ASAUMI, J; KONOUCHI, H; SHIGEHARA, H; YANAGI, Y; KISHI, K. «MR imaging of epithelial cysts of the oral and maxillofacial region». *Eur J Radiol* 2003; 48:178-82.
- LENZ, M. «Imaging of head and neck tumors». *Eur J Radiol* 2000; 33:151-2.
- UNETSUBO, T; KONOUCHI, H; YANAGI, Y; MURAKAMI, J; FUJII, M; MATSUZAKI, H, et al. «Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for estimating tumor proliferation and microvessel density of oral squamous cell carcinomas». *Oral Oncol* 2009; 45:621-6.
- VERGEL DE DIOS, AM; BOND, JR; SHIVES, TC; MCLEOD, RA; UNNI, KK. «Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases». *Cancer* 1992; 69:2921-31.
- KRAMER, IRH; PINDBOG, JJ; SHEAR, M. «International histologic classification of tumors». In: *Histologic typing of odontogenic tumors*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 1992. p. 22. International histologic classification of tumors.
- PHILIPSEN, HP; REICHART, PA; SCIUBBA, JJ; VAN DER WAAL, I. «Odontogenic fibroma». In: Barnes, L; Eveson, JW; Reichart, P; Sidransky, D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumors*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 315. World Health Organization classification of tumors.
- RINNAGIO, J; CLEVELAND, D; KOSHY, R; GALLANTE, A; MIRANI, N. «Peripheral granular cell odontogenic fibroma». *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:676-9.
- BUCHNER, A; MERRELL, P; CARPENTER, WM. «Relative frequency of peripheral odontogenic tumors: a study of 45 new cases and comparison with studies from the literature». *J Oral Pathol Med* 2006; 35:385-91.

- MANOR, Y; MERDINGER, O; KATZ, J; TAICHER, S. «Unusual Peripherals odontogenic tumors in the differential diagnosis of gingival swellings». *J Clin Periodontol* 1999; 26:806-9.
- FICARRA, G; SAPP, JP; EVERSOLE, RL. «Multiple peripheral odontogenic fibroma. World Health Organization type, and central giant cell granuloma: a case report of an unusual association». *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:325-8.
- SLATER, LJ; WOO, SB. «Pathology of the oral cavity, oropharynx, and odontogenic lesions». In: Fu, YS; Wenig, BM; Abemayor, E; Wenig, BL, editors. *Head and neck pathology with clinical correlations*. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 508-74.
- PINDBORG, JJ; CLAUSEN, FP. «Classification of odontogenic tumors. A suggestion». *Acta Odontol Scandinava* 1958; 16:291-301.
- ISAAC VAN DER WAAL. *Diseases of the Jaws. Diagnosis and Treatment*. Munksgaard, 1991.

**HISTORIA Y POESÍA EN EL OCASO BIOLÓGICO  
DE LA MUJER: MENOPAUSIA Y ANCIANIDAD**  
*HISTORY AND POETRY IN WOMEN'S BIOLOGICAL  
TWILIGHT: MENOPAUSE AND OLD AGE*

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

Académico Correspondiente

**Resumen**

Se contemplan las dos últimas etapas biológicas del desarrollo evolutivo de la Mujer (Menopausia-Climaterio y Ancianidad), desde una visión histórica y poética, recordando el concepto histórico del Climaterio, desde la cita de los Papiros del antiguo Egipto (Ebers y Smith), datados de 1500 a 2000 años a.C., y que recogen, entre otras cosas, la sintomatología de sudores y «Calores», con la evolución en la secreción hormonal del ovario.

Se citan Obras, como la «Edad Crítica», de Marañón, entre las más importantes monografías sobre el tema en el siglo XX y anteriores.

La etapa final de la vida de la Mujer, la vejez, se abre solemne con el famoso soneto de Manuel Machado «Alfa y Omega», mencionándose, desde pinceladas poéticas, las múltiples secuencias fisiopatológicas que afloran en el organismo de las ancianas (osteoporosis, prolapsos genitales, incontinencias urinarias y «arrugas» («la vejez no se lleva en las canas ni en las arrugas, sino en el corazón»).

Se cierra el trabajo con la sentencia de Napoleón Bonaparte: «Dios quiso ser escritor, su prosa es el Hombre, su poesía, la Mujer». Esa poesía que el Prof. Cruz y Hermida ha pretendido encontrar a lo largo del complejo proceso de evolución biológica de la Mujer.

**Abstract**

This is a poetical and historical approach to the last biological stages of the evolutive development of women, namely menopause and old age. It starts with the passages found in Egyptian Papiiri such as Ebers or Smith, dated

1500-2000 BC, which describe, among other symptoms, the sweating and high body temperatures caused by the diminishing hormone secretion of the ovaries.

Other important works on the subject, some of them written in the 20th century and some others composed before that date, are also quoted, such as the *Edad Crítica* (Critical Age) by Dr. Marañón.

The final stage of a woman's life, **old age**, is presented through the famous sonnet «Alfa y Omega» (Alpha and Omega) by poet Manuel Machado. Using poetical strokes, the author conveys an image of the many pathophysiological consequences of old age in women: osteoporosis, genital prolapse, urine incontinence and «wrinkles» («old age is neither shown by white hair nor by wrinkles but by the heart»).

The work finishes with the famous statement uttered by Napoleon Bonaparte: «God wanted to be a writer: Man is His prose; His poetry, Women». The same poetry that Dr. Cruz y Hermida has found through the complexities of the evolutive process of feminine biology.

## INTRODUCCIÓN

El ocupar esta prestigiosa Tribuna Académica ha sido siempre un placer, pero hoy lo es más, por coincidir estas fechas con una singular efeméride para mí. El pasado mes de noviembre se cumplieron treinta años de mi ingreso en esta Academia —toda una vida—, y qué mejor celebración que dedicarle a ella mis palabras iniciales.

Durante estos seis lustros he sido afortunado partícipe de la amistad con tantos académicos, cuya muerte truncó esa inolvidable relación. De los últimos en abandonarnos, mis entrañables amigos los profesores Amador Schüller, Vicente Moya, Luis Munuera y Santiago Tamames, cuyos sillones todavía conservan el calor de quienes los ocuparon. Para ellos mi especial recuerdo. También he sido afortunado testigo de la llegada de otros dignos sucesores de los desaparecidos.

Sean, pues, estas primeras palabras de mi intervención, de emocionado recuerdo para los ausentes y saludo cordial para los que nos ofrecen hoy el regalo de estar presentes entre nosotros.

En la cronología del desarrollo evolutivo de las diferentes etapas biológicas femeninas, las dos últimas: la Menopausia y la Ancianidad, tienen suficiente entidad como para que las apliquemos sendas pinceladas históricas y poéticas que las conviertan, no sólo en fases puramente fisiológicas, sino también en estadios de lírica emotividad cultural.

El doctor F. Vázquez Fernández y colaboradores, desde CEOGA, su centro médico lucense, nos han proporcionado documentación

histórica sobre el climaterio, que agradecemos y recogemos en este trabajo.

Mezclar **historia** y **poesía** con **medicina**, pudiera ser una buena y noble mezclanza. Así lo constata el equipo de investigadores alemanes y suizos que dirige el profesor Dirk Cysark en la Universidad de Witten, los que, en el pasado año 2005 llegaron a la conclusión de que los versos de Homero, no solo tranquilizan al espíritu, sino que además tienen efectos beneficiosos sobre el ritmo cardíaco y ayudan al descenso de la hipertensión arterial.

Si aplicásemos este método a la evolución biofisiológica de la Mujer, quizá pudiéramos llegar a conocerla mejor y nuestra presión arterial y ritmo cardíaco se beneficiaría de los hexámetros homéricos y otros libros de Poesía. Yo, que naturalmente me siento más ginecólogo que poeta, desearía que hoy se trastocaran ambos oficios y cambiar el fórceps y el bisturí por una ilusionada poesía que iluminase este prestigioso recinto académico que nos acoge.

En nuestra condición de ginecólogos debemos contemplar a esa Mujer, auténtico *leit motiv* de nuestra larga trayectoria profesional que encierra tanta poesía oculta, la que no sale ni en las ecografías ni en los análisis hormonales. Hemos de intentar buscarla para tratar de conseguirla siguiendo el consejo de San Juan de la Cruz: «Pon amor donde no hay amor y encontrarás amor». Digamos nosotros: «Pon poesía donde no hay poesía, y encontrarás poesía». Al menos ese es nuestro intento y esperanza de hallarla. En definitiva, se trata de usar de la metáfora para transformar en poesía nuestros conocimientos y sentimientos sobre la mujer.

Flores y mujeres han sido siempre fuentes de inspiración poética. Bien quisiera que hoy se me concediera tal inspiración para ofrecérsela a ustedes, siguiendo el dictado del viejo Diderot, que puede pecar de cierto tufillo cursi, aunque no me negarán que poético: «Para escribir sobre las Mujeres, hay que mojar la pluma en el Arco Iris y emplear, como secante, polvo de alas de mariposa».

Que los dioses me pongan a mano ese Arco Iris para escribir de ellas, no con tinta negra, sino con los mejores colores.

## **MENOPAUSIA (CLIMATERIO)**

Etimológicamente el término menopausia —del griego **men**=mes (Luna) y **pausis** (cesación)—, señala el cese de las reglas mensuales

en la mujer, condicionando una etapa perimenopausica (pre y post menopáusica) conocida por **climaterio**.

Desde un punto de vista histórico, aceptemos que el conocimiento de la menopausia data de los tiempos más remotos. En los papiros del Antiguo Egipto (1500 a 2000 años a.C.) se habla de *mujeres rojas*, que mantenían la regla y *mujeres blancas*, en las que ya había desaparecido.

El Papiro de Ebers describe la sintomatología climatérica, haciendo particular referencia a los sudores y sofocos de las mujeres describiendo sus cuerpos «como si hubiese fuego bajo los mismos». Así se habla de *mujeres frías*, sin impacto menopáusicoy *mujeres calientes*, con sudores, calores y sofocaciones tras la cesación de sus reglas.

En este Papiro de Ebers, y en el de Edwin Smith se databa la fecha de inicio de la menopausia alrededor de los 49/50 años, ligando la desaparición del mensruo al final de la época reproductora de la mujer. Al considerarse estos temas de la mujer como muy íntimos, y acaso impuros, se cernió sobre ellos un gran silencio que conllevó que la historia haya ocultado datos de esta característica biológica de la mujer.

La medicina griega nos muestra el protagonismo de Hipócrates, que describe las edades de la mujer haciéndolas múltiplos de 7, y fija los 14 años para la menarquia y los 49 para la menopausia. Algunos autores como Herodoto, Avicena, Dioscórides y otros, aportan sus criterios sobre el tema. Tema que se trataría ya en el Renacimiento y la Ilustración, con la aparición de cambios sociales que consideraban a la Mujer creada *por* y *para* el amor, y así, para mantener éxito entre los hombres debería conservar su belleza, sobre todo en épocas de declinación de la juventud como el Climaterio.

El primer testimonio escrito de la relación entre sofocos y cesación de las reglas se encuentra en los papiros egipcios, siendo posteriormente las referencias médicas sobre el tema, escasas durante siglos. Ya en la segunda mitad del siglo XVIII se inicia una mejoría de las expectativas de vida de la mujer y, por tanto, surgen mayores estudios sobre la misma en diferentes aspectos y, muy especialmente, en el fenómeno fisiológico involutivo de la cesación de las reglas.

En un principio se pensaba en un trastorno del tiroides, pero al relacionar la menopausia con la claudicación funcional del ovario, se recomienda a las pacientes menopáusicas ingerir ovarios de ove-

ja o beber infusiones de extracto de ovario de otros animales, anticipándose a los experimentos de Voronoff y Brown Séquard.

En 1710, Titius presentaba en la Universidad de Magdeburgo, su tesis doctoral: «cessation menstruorum or mensium». En igual época, en Francia, se consideraba a las mujeres menopausicas como «reinas destronadas», y el climaterio era «el infierno de las mujeres» —l'enfer des femmes—. En Gran Bretaña, Fothergill aclara, desde sus puestos científicos, que la sangre menstrual no es tóxica, y lanza una puya a los franceses: «sus tratamientos en la menopausia son yatrogénicos».

En 1925, Gregorio Marañón escribe y publica su emblemática obra: «*La edad crítica*», dándole al Climaterio carácter de crisis multifactorial: endocrina, neurovegetativa, psicológica, metabólica, etc... Es la base nacional e internacional de arranque del estudio de la menopausia por diferentes autores a lo largo del siglo xx, con extensión al climaterio masculino también. Y es igualmente momento apropiado para la creación de congresos monotemáticos y sociedades afines al tema, con incremento en el pasado siglo xx y el presente siglo xxi, en que surge una novedad: el acento preventivo empleado ante el fenómeno del envejecimiento natural de la mujer.

Desde una visión demográfica hay que apuntar que en 1880, la vida media de la mujer apenas alcanzaba los 54 años. En el momento actual la expectativa de vida femenina, supera los 82/83 años, siete más que para la del hombre. Como la menopausia sigue produciéndose a la misma edad —en torno a los 51 años de promedio—, la realidad es que la mujer vive más de 30 años que a principios de siglo, y pasa una tercera parte de su vida en periodo post menopáusico. De este suceso se deriva la importancia, no solo médica, sino social de este fenómeno.

Dejemos las pinceladas históricas y busquemos en la menopausia trasfondos poéticos.

Los griegos definían como **climakter** a la escalera, y el Climate-rio de la mujer, es la escalera de la vida, subida peldaño a peldaño y, llegada esta etapa, va a iniciar el progresivo descenso de otros peldaños, quizá más tristes. Es un rico síndrome plurisintomático, y también el estado de las alteraciones, por excelencia: fisiológicas, somáticas, psíquicas, etc. Teóricamente tiene una larga duración de mayor o menor actividad fenomenológica: entre los 40-45 años, hasta los 60 o más.

Y en su centro medio, aproximadamente, surge el signo princeps del mismo: la cesación definitiva de las reglas o **Menopausia**, que es el epígono de la aparición de éstas o Menarquia; un epígono pleno de poesía, que mitiga el prosaísmo de la hemorragia menstrual en la fase femenina de madurez bioorgánica.

Los ginecólogos, que creemos saberlo todo, hemos interpretado estas hemorragias de la decídua uterina como consecuencia del brusco descenso hormonal de estrógenos, condicionando un crecimiento de las arterias del endometrio, conduciendo ello a una necrosis y posterior expulsión de la decídua, pero lo cierto, amén de poético, es que ese sangrado menstrual no es tal, sino *el llanto del útero* que expresa con lágrimas de sangre y pena, su fracaso por no haberse logrado la fecundación. Si ésta se produce, el útero no llora, más bien ríe con silencios de sangre, que los médicos definimos como *Amenorrea*.

Autores canadienses de la Universidad de Toronto, como Jane Porter y Alan S. Morrison, sostienen la hipótesis de que «las mujeres muy fumadoras adelantan su menopausia debido a que el humo del tabaco, actuando sobre el sistema nervioso, podría modificar las secreciones hormonales, e incluso activar enzimas hepáticas que cambiarían el metabolismo de las hormonas».

Triste modelo de poesía decadente, con verso libre de denuncia atentatoria contra el crono fisiología y la salud de la mujer (fig. 1).

Pensemos en la mujer, a poco de los cincuenta años. Aprecia el lejano horizonte de la senectud, comprendiendo, en forma autoexperimental, como sus funciones femeninas antonomásticas, se van reduciendo considerablemente. Usando de la metáfora poética, bien pudiera decirse que es el pabulo de una vela que tiende lentamente a consumirse. Pero las «patas de la mesa menopáusica», que aparentemente están a punto



FIG. 1

de romperse, no están quebradas, solamente descoladas y, en cualquier caso, siempre susceptibles de ayuda y restauración con la carpintería hormonal adecuada de que hoy disponemos.

La poesía, que alcanzaba un exaltado matiz durante la fase de madurez, cede aquí su fuerte vibración y da paso a unas estrofas de ritmo reposado pero con elevado peso lírico.

Los ovarios, que han cumplido durante años, no solo la misión hormonal del sexo, sino un constante trabajo de aportación mensual de óvulos para una eventual fundación, sufren un descenso en su secreción hormonal y se anulan en su función ovulatoria. La mujer ha llevado a cabo un brutal dispendio de capital hormonal. Pensemos que, si a los seis meses de vida embrionaria el capital folicular primario puede ya valorarse en millones, a los 40 años no es superior a los diez mil folículos y, para colmo, viejos. Existe, pues, dicha cuenta corriente biohormonal a punto de alcanzar los números rojos, sin que ninguna entidad bancaria se decida a «echar una mano» para compensar el «agujero endocrino».

El ovario comienza a atrofiarse. Progresivamente se va mostrando pequeño, fibroso, y con una superficie surcada por las cicatrices ocasionadas en tantas y tantas grietas por las que afloran pujantes óvulos. Su similitud con los girus del cerebro, le dan el nombre de «ovario giratus».

Estas nobles cicatrices son el documento vivo y palpable que acredita su honrado y pertinaz trabajo en el decurso de los años. Estamos ante un verso duro, nostálgico, cual si integrase la estrofa de un himno guerrero en digna retirada.

La mujer menopáusica es puro síntoma. Cada una refiere los que les da mayor prevalencia o los que mejor puede manipular. Algunos, de tipo subjetivo, como son la sequedad vulvovaginal, disminución de la libido (en otros casos, exaltación de la misma ante la supresión del riesgo de un embarazo), e incontinencias urinarias; todos ellos no son de tan urgente ayuda como los fenómenos vegetativos de sofocos y sudoraciones.

Hoy día se olvida de la poesía y se acepta que las crisis de sudores y calores son un fenómeno activo potenciado por el brusco descenso de estrógenos en sangre, que altera la termorregulación.

Lo que sí es cierto es que no existe un solo modelo de menopausia, sino diferentes tipos con acento neurótico de base, que se exalta al llegar a esta época. Marañón, fino conocedor del tema, dejó dicho que «cada mujer tenía el climaterio que se merecía».

A la mujer menopáusica puede, efectivamente, traicionarla su fisiología, pero siempre conservará los mejores rasgos de feminidad.

Oigamos la copla, que es todo un piropo. Copla al estilo *machadiano*, con fondo de rasgueo de guitarra de un Manolo Sanlúcar:

«Moza niña. Niña moza.  
Te convertiste en mujer.  
Mujer que, aún llegando a añosa,  
sigues bonita y hermosa  
Pues sigues siendo mujer».

Esa mujer, al abrir la página poética de su climaterio, observa que vuelven a reaparecer los *ripios* de la pubertad (adelantos, atrasos, baches amenorréicos, hemorragias anovulatorias). La poesía no es perfecta, como tampoco lo era en la adolescencia, pero entonces todo era pura sorpresa y trasunto de superación biológica. Ahora ya nada es sorprendente, sino certeza de que el ciclo genital del que hablamos, va tocando a su fin. Sin embargo, yo me atrevería a insinuar que este fallo es menos ripioso que el juvenil, porque aquél obedecía a una poemática inmadura, y éste a la solemne estrofa de la experiencia y del deber biológico cumplido.

Resulta obligado hablar de la osteoporosis femenina, aunque no sea tema excesivamente poético. El sistema óseo tiende a desmineralizarse, a perder densidad, a hacerse más frágil y poroso. Su patogenia pudiera ser mixta: genética y endocrino-metabólica.

«*La cadera se te puede romper*», es el comentario obligado de familiares y amigos de las mujeres, que duele más que si las dijeras que se les podría romper el alma, acaso porque es su inconsciente, recuerden que descienden de la costilla de Adán.

El problema se condensa en estas secuencias climatéricas, arrastrando todo lo que se le pone por delante, aunque este obstáculo sea el pobre marido que, complacido, admira en la esposa la serena realidad de su íntima naturaleza de mujer, oyendo lo que en sus labios puso en su día Gregorio Marañón: «*No sabrás todo lo que valgo hasta que no pueda ser junto a ti, todo lo que soy*».

Se está acercando el invierno de la mujer; la postrera estación de su vida: la **ancianidad**. En este otoño biológico, rico en su presente y no menos rico en nostalgias del pasado; en este otoño avanzado, en que todo es realidad, se han cumplido la mayoría de los sueños que ambicionó la mujer, ateniéndose al sabio precepto de Goethe

cuando afirmaba que «lo que se desea en la juventud se posee ampliamente en la edad madura», surgiendo esas pujantes llamaradas de calor, e impertinentes sudores y sofocos, que evocan otros sofocos y turbaciones de la edad puberal.

Contemplemos a la mujer, habiendo superado la tormenta endocrina y neurovegetativa que el climaterio le ha deparado, y terminemos con unas breves pinceladas de afecto y admiración a su última etapa biológica de la vida: la de la *ancianidad*.

### **LA ANCIANIDAD (*etapa de experiencia y sosiego*)**

Bucear en la vejez para encontrar fuentes históricas no es apropiado, ya que la ancianidad de cada mujer en sí, es la propia y mejor historia que podemos encontrar, pero a lo que no podemos renunciar es a dejar de adornarla con pinceladas poéticas, implicadas en todas sus secuencias.

Estamos finalizando el poema del desarrollo evolutivo femenino. Un problema que, desde la niñez a la ancianidad, cobró lírica sonoridad en la profunda inspiración del soneto de Manuel Machado titulado «Alfa y Omega», una de las más altas cotas de la poesía española:

*«Cabe la vida entera en un soneto  
empezando con lánguido descuido,  
y apenas iniciado, ha transcurrido  
la infancia, imagen del primer cuarteto.  
Llega la juventud con el secreto  
de la vida, que pasa inadvertido,  
y que se va también, que ya se ha ido  
antes de entrar en el primer terceto.  
Maduros, a mirar ayer tornamos  
añorantes y ansiosos, a mañana,  
y así el primer terceto malgastamos.  
Y cuando en el terceto último entramos,  
es para ver con experiencia vana  
que se acaba el soneto... y que nos vamos.»*

La Rochefoucauld, que gustaba más de la sátira ácida que de la poesía, se gozaba en proclamar, como precedentes autores, que «la vejez era el infierno de las mujeres», quizá porque pensase que, con

los años tristes de la senectud, se perdían los cielos. Pero aún tenía otro amargo comentario de misoginia, cuando se reafirmaba en decir, que «las ancianas se complacen en dar buenas normas de conducta porque así se consuelan de no encontrarse ya en situación de dar malos consejos». ¡Necio argumento que olvida que los mejores consejeros son siempre los abuelos!

Biológicamente, ¿cuándo es anciana la mujer? En rigor no podemos señalar una fecha determinada con que invocar la aparición de la vejez. Mientras que muchas ostentan, entre los sesenta y setenta años, evidentes vestigios de su antigua lozanía, otras se anticipan, y al doblar las cinco décadas de la vida, adelantan los primeros signos de senilidad. Estamos, pues, ante el binomio de: *jóvenes viejas* y de *viejas jóvenes*.

En general, la mujer que ha ofrecido el tributo de la maternidad, envejece antes somáticamente, pero resulta curioso observar que su vejez difiere singularmente de la mujer que no ha sido madre. Esta última no ha padecido el rudo desgaste de la procreación y, por tanto, su aparato genital no ha sufrido el anatómico deterioro, pero en su espíritu —y aquí comienza de nuevo a vibrar el intenso lirismo de la poesía— gana la partida la que ha sido madre.

Han dicho los poetas, en tópico no superado, que *la vejez no se lleva en las canas ni en las arrugas, sino en el corazón*. Por ello, si la vejez se lleva en el corazón, comparad el corazón generoso de la que ha vivido maternidades, con el de quienes no las ha disfrutado, y medita una conclusión.

Es cierto que la anciana se ha hecho compañera formal de las arrugas, pero las arrugas de la senectud no son meras deficiencias de la piel, son algo más trascendente y testimonial: son los surcos honrados de la epidermis trazados por el arado del tiempo y dignos de grabarse en respetuosos versos alejandrinos. Pero no olvidemos a Montaigne cuando aseguraba que «la vejez pone más arrugas en el espíritu que en el rostro».

Es tiempo de aparición —quizá de intensificación— de los prolapsos o descensos genitales del suelo pelviano. Pero también en ello hemos de ver, más que pura patología, el acrecentamiento de una específica cualidad femenina: la icuriosidad. Yo me atrevería a calificarlos de «prolapsos genitales de la curiosidad».

Argumentemos nuestra hipótesis: tantos años sin ver la luz exterior, el útero, la vejiga y el recto tratan de asomarse a la superficie, cual *topo genital*, y contemplar un nuevo y abierto paisaje. Lo aca-

ban consiguiendo, y ante la estupefacción del descubrimiento de nuevos horizontes, a veces, como una disculpable paradoja, la mujer se orina de gusto y de sorpresa. Los ginecólogos diagnosticamos, sin imaginación, que se trata de una «incontinencia urinaria». Soez y burdo enjuiciamiento. En realidad esta alteración orgánica y funcional es expresión de otra Oda heroica no apreciada, pero que debería ser cantada solemnemente para encubrir la disfunción de una *vejiga* vieja, pero contestataria.

Finalicemos nuestras palabras, pero antes permítasenos dar suelta a la emoción en estas últimas líneas de la presente disertación.

\* \* \*

La mujer anciana se mece en su vejez, en aras del dulce bamboleo de su también viejo compañero y de sus hijos y nietos. Lo que la maternidad ha tarado a su cuerpo, se lo compensa con creces la íntima satisfacción del espíritu. La ancianidad de una mujer, fecunda en sus años jóvenes, es mitad sueño y mitad realidad. Evoca su niñez; sus años mozos; su ofrenda de amor al que hoy es anciano esposo. se turba al recordar su destreza amorosa, cuando a los veinte años, inflamada de amor y feminidad, recurría a la estrategia del arte de la conquista del varón de que hablaba Montaigne cuando afirmaba: «lo primero que hace una mujer cuando quiere que un hombre la alcance es echar a correr».

¡Y cómo corrió! ¡Cómo pasaron los años de la mocedad!, ¡cómo llegaron los de la madurez y cómo éstos, presentes de la senectud, la permiten recordar, peinar sus cenicientos cabellos y mimar a la nietecilla que, con un sentido atávico, ya se va preparando a correr delante de los compañeros de colegio!

El varón, al llegar a viejo, se infantiliza más y es más torpe que su compañera, con más limitada actividad psicofísica. La mujer, en el matrimonio senil, suele coger las riendas del mismo sobreponiéndose a cualquier achaque o contingencia. Existe un superior matriarcado biológico que hay que reconocer y aceptar.

Hoy, contemplamos unas manos sarmentosas que fueron en su juventud ramilletes de gráciles dedos. El pelo blanco y lacio, encanecido por tantas inquietudes y amarguras. Sus pechos secos, tras amamantar a sus hijos con la leche del amor y del sacrificio. Sus ojos, torpes y sin brillo, consumidos en el llanto de la alegría y de la tristeza, configuran el semblante de su digna vejez, aunque hay ancianas que, con la edad, les envejecen los ojos pero se les rejuvenece la mirada (Martínez Fornés) (fig. 2).



Fig. 2. Fotografía de Pierre Gonnord.

En el decurso de los años han amasado el cariño con la ingratitude de sus gentes, y ahora, finalizando su vida, hacen buena la frase de George Sand: «*Dios ha puesto el placer tan cerca del dolor, que muchas veces se llora de alegría*».

Sí, amigos, la mujer anciana llora de alegría al contemplar, en el sereno ocaso de su vida, como se ha ido cumpliendo en ella el brioso poema de la MUJER. Fue hija, fue esposa y fue madre. Su larga evolución biológica ha creado la poesía del amor y la ternura, que los poetas de antaño glosaron y los de un mañana deberán hacerlo también si no quiere la Humanidad correr el triste riesgo de que se seque esa gran fuente de amor y poesía que nos queda.

Hemos tratado de evocar a la mujer con la historia y la poesía que la envuelve y se merece.

Ya nos lo recordó Napoleón: «*Dios quiso ser escritor; su prosa es el hombre, su poesía, la mujer*». Es motivo de halago para mí que Dios y Bonaparte compartan conmigo ese mismo sentimiento, que se ha acompañado de la curiosidad y el deseo de convertir la fisiología de la mujer en audaces poemas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Avis, NE; MacKinley, S. *A longitudinal análisis of Women's attitudes Howard the menopause*, Massachussets Women's Study. 13:65, 1991.
- BOTELLA LLUSIA, J. *Fisiología femenina* (fascículo I, Editorial Científico Médica. Madrid, 1949).
- BOTELLA LLUSIA, J. *Endocrinología de la Mujer*. Editorial Científico Médica (5.<sup>a</sup> ed., Madrid, 1976).
- CABALLERO GORDO, A; CABALLERO DÍAZ, L. *La Menopausia y sus problemas*. (Edit. Comunidad de Madrid. Madrid, 2003).
- COMINO DELGADO, R. *Menopausia. Aspectos biológicos, médicos y sociales*. Lectión inaugural. Curso académico 2003. Univ. Cádiz.

- CRUZ Y HERMIDA, J. *Patología del aparato genital de la Mujer* (en Tratado de Geriátría de Salgado Alba y F. Guillén. Edit. Salvat. Barcelona, 1986).
- CRUZ Y HERMIDA, J. *Clínica de la Pubertad precoz*. Toko-Ginec. Pract. 1989.
- CRUZ Y HERMIDA, J. *Poesía en las diferentes etapas biológicas de la Mujer*. Edita FASTER. Madrid, 1997.
- CRUZ Y HERMIDA, J. *Poesía en los ciclos biológicos de la Mujer: Infancia, Pubertad, Madurez, Menopausa y Vejez*. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina del Principado de Asturias. Oviedo: 25 febrero 2010.
- CRUZ Y HERMIDA, J. «Historia y poesía en el Ocaso Biológico de la Mujer: Menopausia y Ancianidad» (*Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. Nov. 2010).
- HOWKES, K. «Human longevity», *Nature*, 11/3/2004.
- EDITORIAL. «Si al día mundial de la menopausia», *Jano*, 18/10/2001, n.º 1403.
- MARAÑÓN POSADILLO, G. *La edad crítica*. 2.ª ed., Ruiz editor. Madrid, 1925.
- MARAÑÓN POSADILLO, G. *The climateric*. Edito. Mosby. Saint Louis, 1929.
- MARAÑÓN POSADILLO, G. *Ginecología endocrina*. Espasa Calpe. Madrid, 1925.
- MARAÑÓN POSADILLO, G. *El climaterio de la mujer y el hombre. Estudio de la involución sexual*. Espasa Calpe. Madrid, 1945.
- MARAÑÓN POSADILLO, G. *Vocación, ética y otros ensayos*. Espasa Calpe S.H. Madrid, 1947.
- MARTÍNEZ FORNÉS, S. *Fornerías*. Madrid, 2000.
- VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, F. et al. «Medidas alternativas en la Menopausia», en *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Editorial Médica Panamericana, 2003.
- VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, F. «Aspectos históricos y culturales del tratamiento del Climaterio». *Aportación al XIV Congreso Nacional de Ginecología Psicossomática de la SEGO*. Benidorm, nov. 2006.
- ZURITA, V. J. *La mujer menopáusica; entre lo tópico y la ciencia*. Discurso Académico en la Real Academia de Medicina de Valladolid (V. 1993).

## INTERVENCIONES

### Prof. Alonso Fernández

Felicitación efusiva al Prof. Julio Cruz Hermida por su exposición tan armónica y dilatada.

Quisiera efectuar tres observaciones en relación con las tres temáticas tratadas:

Historia, poesía y ciencia.

Sobre Historia quisiera llamar la atención sobre las grandes variaciones experimentadas por el modo de vivir climaterio en la menopausia a lo largo de los tiempos. Variaciones condicionadas no sólo por factores biológicos sino por factores socioculturales. Por lo tanto, la *visión transhistórica* de la menopausia es un campo de estudio verdaderamente apasionante.

Con relación a la Poesía la perimenopausia no sólo es objeto de poema sino sujeto poético. El caso tal vez más ilustrativo corresponde a Santa Teresa que comenzó a componer su poemario y obra literario con 47 años cumplidos.

Finalmente, la relación de esta edad femenina con la Ciencia está cubierta en gran parte por la enfermedad depresiva perimenopaúsica. Su tratamiento exige hoy a menudo una aportación complementaria con hormonas, integrada no sólo por estrógenos sino por hormona tiroidea, particularmente la tiroxina.

### **Prof. Martínez-Fornés**

Mi felicitación por tu Conferencia llena de lucidez y poesía, que —acaso— sea lo mismo.

El tiempo nos mide a través de cuatro parámetros, no siempre sincrónicos: el legal, que figura en nuestro DNI; el fisiológico, que mide la erosión de nuestro organismo; el mental y el del corazón. El hombre tiene la edad de la mujer que le ama. También la mujer.

Algunos intelectuales venimos preguntándonos si Dios no será el tiempo. No creo que Dios sea únicamente el tiempo, pero es la clave más lúcida para su conocimiento.

Porque es eterno: el tiempo no tuvo principio, ni tendrá final. Ocupa todos los lugares y todas las cosas. Y aunque alguien no creyese en él, trasciende toda nuestra vida.

En soledad —otra Conferencia imborrable del Prof. Cruz y Hermedia en esta Real Academia— se trastocan los cuatro parámetros temporales.

Necesitamos compartir con alguien el pan nuestro de cada día, que eso quiere decir, compañero, del latín «cum panis».

Y no bastan las relaciones horizontales de las personas mayores. Hay que cultivar —también— las relaciones verticales.

Calvo Melendro y yo nos hemos referido —no pocas veces— al sunamitismo para explicar el rejuvenecimiento del Rey David y su salida de la depresión, gozando la presencia y diálogo con la joven y bella sunamita, pero «sin llegar a conocerla», en el significado que da la Biblia a «conocer varón o mujer».

**Prof. Domínguez Carmona**

Mi más cordial enhorabuena por el magnífico y poético discurso de nuestro distinguido compañero, al presentarnos la maravilla de la compañera del varón quién desde su infancia , y juventud prolonga su femineidad durante la menopausia y la vejez. Gracias por ello Prof. Cruz. El amor, la sublimación y ennoblecimiento de la libido convierte el yo en nosotros en la pareja humana. Se ha destacado mucho el papel de los «abuelos» y su gran importancia como miembros activos de la familia, que hacen las numerosas gestiones que hay que hacer fuera de casa colaborando a la cohesión de la familia, pero hay que subrayar a la abuela , al personaje que ayuda, educa, consuela y acaricia a sus nietos, con más eficacia y cariño que el que podemos dar los abuelos del sexo masculino.

Y mi pregunta: ¿Qué puede decirnos del «enamoramiento» de las ancianas, algunas de las cuales por ser famosas, son objetos de los «medios», enamoradas de jóvenes 30 años menores que ellas? ¿Cual es el substrato psicológico, el fondo hormonal la repercusión social y cultural de ese fenómeno etc. Desde el si de las niñas, los viejos no deben enamorarse, etc., hay abundante biografía, pero desconozco este fenómeno en el sexo femenino. Reitero mi gratitud por lo interesante del tema, y sobre todo como la ha tratado. Gracias Sr. Presidente.

**PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE.**

Lamentando no poder establecer un debate con los dos intervinientes, debido a que a continuación tenemos Junta de Gobierno, sólo nos queda felicitar a ambos por sus magníficas conferencias. Se levanta la sesión.



IV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 15 DE FEBRERO DE 2011

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

**LA ENFERMEDAD POR REFLUJO  
GASTROESOFÁGICO EN LA OBESIDAD**  
***GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE  
IN OBESITY***

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

Académico de Número y Presidente

**TRÁNSITO ESPLENOTORÁCICO:  
UNA RARA EVOUCIÓN DE LA HIDATIDOSIS**  
***SPLENIC-THORACIC TRANSIT:  
A RARE EVOLUTION OF HYDATID DISEASE***

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

Académico de Número



**LA ENFERMEDAD POR REFLUJO  
GASTROESOFÁGICO EN LA OBESIDAD  
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE  
IN OBESITY**

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

Académico de Número y Presidente

**Resumen**

La obesidad es en la actualidad uno de los mayores problemas médicos en el mundo. Su frecuencia está aumentando de forma considerable en los países más desarrollados, aunque incluso los menos desarrollados comienzan a sufrir de esta enfermedad. Por ello no es de extrañar que la OMS la haya definido con el nombre de *globesity*. La obesidad se asocia con frecuencia a otras enfermedades, muy comúnmente a diabetes (*diabesity*) y otras alteraciones metabólicas. Además su repercusión en otros órganos es manifiesta, entre ellos el aparato digestivo. Dentro de este el reflujo gastroesofágico se hace más frecuente en ella, siendo múltiples los estudios que la relacionan en muchos casos. Factores muy diversos inciden en la producción de reflujo gastroesofágico en la obesidad, habiendo visto como el aumento de peso en poco tiempo es un factor de riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico.

**Abstract**

Obesity is currently one of the top health problems worldwide. Its prevalence is markedly increasing in developed countries, but it is becoming a problem even in developing countries. In fact, the epidemic magnitude of obesity leads the WHO to coin the term *globesity*. Obesity is commonly associated with other diseases, like diabetes (*diabesity*) and other metabolic disorders. However, many organs and systems are affected, including the gastrointestinal tract. Gastroesophageal reflux disease is associated with obesity, as many studies showed. Several factors are involved in this association; among them, the onset of GERD has been related to weight gain, placing obesity in a critical point at the beginning of the natural history of GERD.

La conjunción de dos enfermedades en un mismo paciente siempre ha sido un punto de interés para el médico. A lo largo de la historia ha habido diferentes tendencias, muchas de ellas cambiantes por años y escuelas, según las cuales habría cierta predisposición del médico a asociar las dos enfermedades buscando fisiopatológica o etiológicamente una causa conjunta. Esta actitud de médico, fundamentalmente el más clínico, continúa en líneas generales, aunque los cambios en los modelos de investigación clínica y epidemiológica han hecho que nada se asocie, si no existen evidencias de que tal circunstancia está demostrada científicamente.

Hasta hace muy pocos años no ha comenzado a estudiarse la posible asociación entre el reflujo gastroesofágico y la obesidad. Bien es cierto que trabajos muy antiguos, o incluso libros de texto también obsoletos, hacían referencia a que la obesidad podía ser una causa desencadenante de hernia hiatal. Salvo estos apuntes, y la comunicación de diversos casos complejos con ambas patologías, no se había prestado ninguna atención a esta posible asociación.

Dos hechos han debido ocurrir para que este pensamiento tenga lugar. Por una parte la magnitud de la frecuencia de en la obesidad en el mundo en los últimos treinta años, y por otra parte el desarrollo tecnológico que nos ha permitido estudiar finamente la existencia o no de reflujo gastroesofágico, con independencia de la observación clínica de que su frecuencia también ha aumentado en cifras preocupantes. Una serie de hechos son relevantes ante estas patologías como son, por una parte que tanto la obesidad como el reflujo gastroesofágico afectan a la calidad de vida, por otra la prevalencia de ambas enfermedades ha crecido de forma muy llamativa en los últimos 20-30 años, y por último que la prevalencia de reflujo gastroesofágico en obesos es mucho mayor que en aquellos que no lo son (1).

El problema de la obesidad ha sido expresado por la OMS como de primera magnitud. No en vano ha introducido el nombre de «*globalesity*» para expresar que podemos considerar que tal problema no solo afecta a los países desarrollados sino al mundo entero. Aunque la distinción entre sobrepeso y obesidad debe hacerse sistemáticamente por el clínico, también debe considerarse que muchas personas con sobrepeso, acaban superando su propia barrera y se convierten en obesos. El índice de masa corporal, fácil de calcular, sigue siendo muy importante para evaluar a nuestros pacientes, entendiendo que en el sujeto normal dicho índice no debe superar 25, que

entre 25 y 29,99 se habla de sobrepeso, y que a partir de 30 estamos ante un sujeto obeso. Por encima de 40 hablamos de obesidad extrema. Como existen diversos tipos de obesidad, también puede ser de utilidad la simple medida de la circunferencia de la cintura o el índice cintura-cadera.

De forma imperceptible, hemos pasado en el siglo pasado de una despreocupación por los temas de obesidad a una preocupación absoluta. Una simple ojeada a la literatura científica, nos muestra como en el primer tercio de siglo las publicaciones científicas sobre obesidad eran muy pocas y casi anecdóticas. A partir de los años 50 comienza a estudiarse mejor, pero son pocos los grupos con interés. Una mirada al buscador *PubMed* nos pone de manifiesto como el número de publicaciones sobre obesidad desde 1950 hasta la actualidad es de aproximadamente 140.000 artículos, pero si se estratifica por periodos de tiempo, vemos que entre los años 1950 y 2000 solo se publicaron escasamente 5.000 artículos, entre 2001 y 2005 cerca de 27.000, y entre 2006 y 2010 el número de ellos es de más de 60.000. Ello nos indica sin duda que la enfermedad aumenta de forma muy importante y como han aparecido numerosos grupos investigadores que se ocupan de tal problema.

En el caso de la enfermedad por reflujo y su relación con la obesidad ha ocurrido algo muy parecido, por no decir exactamente igual. En el mismo buscador sorprende que el número total de publicaciones sobre reflujo gastroesofágico y obesidad sean tan solo de 648 entre 1950 y 2010. Pero si sorprendente es ello, lo es más que entre 1950 y 2000 solo existan 98 publicaciones, 161 entre 2001 y 2005, y 384 entre 2006 y 2010. Esto al igual que lo anterior es indicativo de un nuevo interés por estudiar estos dos problemas médicos de forma conjunta y poder aportar aquellas evidencias que pueden ser necesarias para conocerlas mejor y sus repercusiones en el organismo humano.

Que la obesidad puede considerarse como una auténtica epidemia no cabe la menor duda. La publicación anual del *Center for Disease Control and Prevention* sobre su prevalencia en los Estados Unidos es demostrativa de ello. La visión detenida de los mapas de los diferentes estados norteamericanos, da incluso miedo. Y todo ello, de forma gráfica, entre 1985 y la actualidad. Los pocos estudios de la década de los 80 que referían cifras cercanas al 10% de la población, han pasado casi imperceptiblemente a superar en algunos estados el 50%. Algo similar está ocurriendo en Europa, incluso Su-

ramérica, y tan solo de momento parece que se salva Asia con cifras cercanas al 5%.

Que la enfermedad por reflujo es un problema común en nuestras consultas lo sabemos desde hace un par de décadas. Los estudios disponibles, que no son muchos, en Estado Unidos, nos ponen de manifiesto que la prevalencia de al menos episodios de reflujo gastroesofágico semanales es de aproximadamente el 20% de la población entre los 65 y 74 años, con cifras del 25% entre los 35 y 55 años. Sin embargo, la magnitud es tal, que cuando se pregunta a la población si han padecido cualquier tipo de episodio de reflujo gastroesofágico la cifra llega hasta el 65% según la edad (2, 3, 4, 5). Este problema se reproduce en un estudio realizado en Suecia (6), y por nosotros mismos (7) en España, donde la prevalencia de reflujo gastroesofágico llega a ser del 35% entre los 40 y 49 años, para ir disminuyendo con la edad. Sin embargo entre los 70 y 79 años aunque la prevalencia es del 25%, la presencia de síntomas graves alcanza el 17%, mientras que entre los de 40-49 años no superaba el 7%. Estos estudios, pocos hasta el momento, sobre la prevalencia de reflujo gastroesofágico en la obesidad, se complementan con algunos realizados en Suecia (6) y Japón (8), en los que se ve como está aumentando de forma alarmante la asociación de lesiones esofágicas según el índice de masa corporal.

Ante este problema, el clínico se realiza un conjunto de preguntas que van mas allá de las posibles respuestas que inicialmente pueda obtener, pero por encima de todo abre las puertas a una profundización en el estudio conjunto de estas dos patologías y sobre todo a profundizar en los posibles mecanismos patogénicos que pudieran estar implicados de ser todo ello cierto.

### **PRIMERA PREGUNTA: ¿Es la obesidad causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico?**

La primera pregunta, que cae por su peso, es si la obesidad causa enfermedad por reflujo gastroesofágico. Expondremos algunos hechos, y trataremos de contestar a esta cuestión. Aunque no son muchos los estudios transversales existentes, un metaanálisis (9) recoge los realizados con mayor rigor sobre la asociación de sobrepeso y obesidad con enfermedad por reflujo gastroesofágico (7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). En este metaanálisis sobre 8 estudios concluye que

efectivamente existe una asociación muy significativa entre los síntomas de reflujo gastroesofágico y el sobrepeso y la obesidad. No obstante llama la atención que no todos los sujetos con enfermedad por reflujo gastroesofágico o esofagitis son obesos, incluso si nos centramos en aquellos con obesidad abdominal. Los estudios transversales nos indican además que el reflujo gastroesofágico sintomático se asocia con mucha frecuencia a obesidad (9), que la esofagitis se asocia con la obesidad en la población general (8, 17) y que el reflujo gastroesofágico sintomático se asocia con la obesidad abdominal (18, 19).

Dentro de esta misma pregunta habría que cuestionarse si los obesos son más propensos a desarrollar reflujo gastroesofágico a los 10 años. Existe un interesante estudio (20) en el que pone de manifiesto que un incremento igual o mayor de 5 kilos durante diez años no se asocia con la aparición de reflujo gastroesofágico. Un estudio de nuestro grupo (21), con un planteamiento similar, pero solo referido a un año de evolución nos demuestra que efectivamente la toma de peso en un corto espacio de tiempo se asocia con la aparición de reflujo gastroesofágico. La importancia de este estudio y su significación es de gran valor. En resumen sabemos que los obesos no son más propensos a desarrollar síntomas reflujo gastroesofágico a los 10 años (20), que la ganancia ponderal lenta a lo largo de los años no se asocia claramente con una mayor probabilidad de desarrollar síntomas reflujo gastroesofágico (18, 20) y que la ganancia ponderal en breve espacio de tiempo se asocia con el desarrollo de nuevos síntomas, independientemente del índice de masa corporal (8, 21). Nosotros mismos (22) hemos comunicado recientemente en un estudio a cinco años, cómo aquellos sujetos que desarrolla reflujo gastroesofágico habían engordado casi el triple que aquellos otros que lo habían desarrollado. De la misma forma, aquellos que padecían reflujo gastroesofágico y habían mejorado a los cinco años, no habían engordado nada a diferencia de los que seguían presentando reflujo.

Por todo ello la respuesta a la primera pregunta sobre si la obesidad causa enfermedad por reflujo gastroesofágico podemos decir que hoy sabemos dos hechos. Por una parte que la obesidad se asocia a una mayor propensión a sufrir enfermedad por reflujo gastroesofágico, y otra, de gran importancia práctica y fisiopatológica, que la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede ser una consecuencia del modo en el que el sujeto se convierte en obeso, y la importancia de la toma o reducción de peso en el desarrollo o desaparición de los síntomas de reflujo.

## **SEGUNDA PREGUNTA: ¿Por qué los obesos son más propensos a sufrir enfermedad reflujo gastroesofágico**

Una segunda pregunta es por qué los obesos son más propensos a sufrir enfermedad por reflujo gastroesofágico. En este caso hay que sumergirse en los factores etiopatogénicos que inciden en el desarrollo de dicha enfermedad. Estos son fundamentalmente, la hipotonía del esfínter esofágico inferior, la relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, la existencia o no de hernia hiatal, la presión intragástrica, y el aclaramiento esofágico. Pueden existir otros muchos factores muy relacionados con la propia obesidad, de tipo genético, hormonal, o ambiental, que no tocamos en este momento. La pregunta pues va dirigida esencialmente a si la obesidad modifica de alguna forma estos factores.

Pocos son los estudios que existen en relación a al gradiente de presión esófago-gástrica tanto en la inspiración como en la expiración en los pacientes con obesidad (23) habiéndose observado que ésta es mayor en los pacientes con sobrepeso que en los sujetos normales, pero aun más superior en los pacientes con obesidad. Ello parece debido al aumento de la presión en el abdomen. La fuerza impulsa el contenido gástrico hacia el esófago, por lo que el esófago tiene que hacer un mayor esfuerzo para contenerlo. Un estudio (24) pone de manifiesto como la obesidad se asocia con una mayor posibilidad de tener un esfínter hipotónico, ya que el 55% de los obesos lo tienen frente al 37% de los no obesos.

Las alteraciones de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior son sin duda el principal mecanismo de producción del reflujo gastroesofágico. Existe un estudio muy aceptado y muy bien realizado (25) en el que demuestra que el índice de masa corporal se relaciona de forma directa con el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, y con el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior que se asocian a reflujo gastroesofágico. En cuanto a la hernia hiatal existe un estudio (23) que demuestra que la distancia entre la unión gastroesofágica, es decir la línea Z, y el hiato diafragmático es mayor en los sujetos obesos. Por otra parte se ha demostrado claramente que la posibilidad de tener una hernia hiatal aumenta conforme aumenta el índice de masa corporal (26). Por lo que se refiere al aclaramiento esofágico, nosotros mismos (27) hemos observado que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico con obesidad tienen

más trastornos motores esofágicos. Esto era ya conocido, al menos en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad mórbida (28).

La respuesta por tanto a esta segunda pregunta del por qué los obesos son más propensos a sufrir enfermedad por reflujo gastroesofágico, puede contestarse basándose en los trastornos del gradiente esofagogástrico, en los defectos del aclaramiento esofágico y en los de la barrera gastroesofágica, tanto debido a disminución del tono del esfínter esofágico inferior, del aumento del número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, como por la presencia de hernia hiatal.

### **TERCERA PREGUNTA: ¿Puede la pérdida de peso mejorar la enfermedad por reflujo gastroesofágico?**

La tercera cuestión que planteamos es si la pérdida de peso puede mejorar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En un estudio publicado por nuestro grupo (29) en la población de Madrid con un seguimiento de seis meses, se observó que aquellas personas que inicialmente tenían reflujo gastroesofágico y a los seis meses no lo tenían habían perdido 2,5 kilos, mientras que los demás se mantenían igual o habían ganado peso. Un estudio escandinavo en pacientes con reflujo gastroesofágico (30) a los que se les invitaba a perder peso solo mediante dieta se observó, en una escala de puntuación, que en aquellos que habían perdido peso existía una clara correlación entre el peso perdido y la puntuación por síntomas. Este estudio, de gran interés, no incluye demasiados pacientes y por otra parte el seguimiento es muy limitado. Los estudios existentes en la literatura (30, 31, 32, 33, 34), algunos muy bien diseñados metodológicamente, no ofrecen resultados similares sino más bien discrepantes. Recientemente se ha presentado un estudio (35) sobre 180 pacientes obesos con enfermedad por reflujo gastroesofágico, a los que se les hizo perder peso mediante dieta, observado como a los seis meses dos tercios de ellos no presentaban ningún síntoma de reflujo. Hasta este estudio no parecía claro que la pérdida de peso se acompañara de una mejoría sintomática clara, pero a la vista de este último se hacen necesarios más estudios para consolidar si existe alguna evidencia.

La respuesta pues a esta tercera pregunta sobre si la pérdida de peso mejora la enfermedad por reflujo gastroesofágico se resume en

dos puntos. 1. La pérdida de peso parece mejorar la enfermedad por reflujo gastroesofágico en algunos casos, y 2. Que es difícil aislar el efecto de la dieta de la pérdida de peso por sí misma.

Como conclusiones generales a los problemas planteados se puede decir lo siguiente. 1. La obesidad y el reflujo gastroesofágico son enfermedades cada vez más frecuentes. 2. La obesidad se asocia a una mayor propensión a padecer reflujo gastroesofágico. 3. La ganancia de peso en breve tiempo se asocia a un mayor desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. 4. En los pacientes obesos existen defectos de la barrera y aclaramiento gastroesofágico. 5. La pérdida de peso se acompaña de una mejoría de los síntomas de reflujo gastroesofágico. 6. Son necesarios más estudios epidemiológicos y fisiopatológicos sobre la obesidad y el reflujo gastroesofágico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OGDEN, CL; YANOVSKI, SZ; CARROLL, MD; FLEGAL, KM. «The epidemiology of obesity». *Gastroenterology*, 2007; 132:2087-2102.
2. LOCKE, GR 3rd; TALLEY, NJ; FETT, SL; ZINSMEISTER, AR; MELTON, LJ 3rd. «Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota». *Gastroenterology*, 1997; 112:1448-1456.
3. EL-SERAG, HB; PETERSEN, NJ; CARTER, J; GRAHAM, DY; RICHARDSON, P; GENTA, RM; RABENECK, L. «Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States». *Gastroenterology*, 2004; 126:1692-1699.
4. WANG, Y; BEYDOUN, MA. «The obesity epidemic in the United States—gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis». *Epidemiol Rev.*, 2007; 29:6-28.
5. EL-SERAG, HB. «Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review». *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2007; 5:17-26.
6. RONKAINEN, J; ARO, P; STORSKRUBB, T; JOHANSSON, SE; LIND, T; BOLLINGSTERNEVALD, E; GRAFFNER, H; VIETH, M; STOLTE, M; ENGSTRAND, L; TALLEY, NJ; AGRÉUS L. «High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report». *Scand J Gastroenterol.*, 2005; 40:275-285.
7. DÍAZ-RUBIO, M; MORENO-ELOLA-OLASO, C; REY, E; LOCKE, GR 3RD; RODRÍGUEZ-ARALEJO, F. «Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population». *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004; 19:95-105.
8. NAM, SY; CHOI, IJ; NAM, BH; PARK, KW; KIM, CG. «Obesity and weight gain as risk factors for erosive oesophagitis in men». *Aliment Pharmacol Ther.*, 2009; 29:1042-1052.

9. HAMPEL, H; ABRAHAM, NS; EL-SERAG, HB. «Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications». *Ann Intern Med.*, 2005; 143:199-211.
10. ANDERSEN, LI; JENSEN, G. «Risk factors for benign oesophageal disease in a random population sample». *J Intern Med.*, 1991; 230:5-10.
11. LOCKE, GR III; TALLEY, NJ; FETT, SL; ZINSMEISTER, AR; MELTON, LJ III. «Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux». *Am J Med.*, 1999; 106:642-649.
12. LAGERGREN, J; BERGSTROM, R; NYREN, O. «No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study». *Gut* 2000; 47:26-29.
13. WU, AH; TSENG, CC; BERNSTEIN, L. «Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma». *Cancer.*, 2003; 98:940-948.
14. MURRAY, L; JOHNSTON, B; LANE, A; HARVEY, I; DONOVAN, J; NAIR, P; HARVEY, R. «Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project». *Int J Epidemiol.*, 2003; 32:645-650.
15. NILSSON, M; JOHNSEN, R; YE, W; HVEEM, K; LAGERGREN, J. «Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms». *JAMA*, 2003; 290:66-72.
16. STANGHELLINI, V. «Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST)». *Scand J Gastroenterol Suppl.*, 1999; 231:29-37.
17. ARO, P; RONKAINEN, J; TALLEY, NJ; STORSKRUBB, T; BOLLING-STERNEVALD, E; AGRÉUS, L. «Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study». *Gut.*, 2005; 54:1377-1383.
18. JACOBSON, BC; SOMERS, SC; FUCHS, CS; KELLY, CP; CAMARGO, CA Jr. «Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women». *N Engl J Med.*, 2006; 354:2340-2348.
19. CORLEY, DA; KUBO, A; ZHAO, W. «Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms». *Gut.*, 2007; 56:756-762.
20. CREMONINI, F; LOCKE, GR 3rd; SCHLECK, CD; ZINSMEISTER, AR; TALLEY, NJ. «Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort». *Neurogastroenterol Motil.*, 2006; 18:987-994.
21. REY, E; MORENO-ELOLA-OLASO, C; ARTALEJO, FR; LOCKE, GR 3rd; DÍAZ-RUBIO, M. «Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population». *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:229-233.
22. BARCELÓ-LOPEZ, M; REY, E; GARCÍA-SANCHEZ, DÍAZ-RUBIO, M. «Increase in weigh is associated with appearance of gastroesophageal reflux disease». *18th United European Gastroenterology Week.* Barcelona, 2010.
23. PANDOLFINO, JE; EL-SERAG, HB; ZHANG, Q; SHAH, N; GHOSH, SK; KAHRILAS, PJ. «Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity». *Gastroenterology*, 2006; 130:639-649.

24. AYAZI, S; HAGEN, JA; CHAN, LS; DE MEESTER, SR; LIN, MW; AYAZI, A; LEERS, JM; OEZCELIK, A; BANKI, F; LIPHAM, JC; DE MEESTER, TR; CROOKES, PF. «Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms». *J Gastrointest Surg.* 2009; 13:1440-1447.
25. WU, JC; MUI, LM; CHEUNG, CM; CHAN, Y; SUNG, JJ. «Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation». *Gastroenterology*, 2007; 132:883-889.
26. DE VRIES, DR; VAN HERWAARDEN, MA; SMOUT, AJ; SAMSOM, M. «Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure». *Am J Gastroenterol.*, 2008; 103:1349-1354.
27. ALBA, C. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Estudio de sensibilidad al ácido*. Tesis doctoral. Pendiente de lectura. Universidad Complutense, Madrid, 2011.
28. QUIROGA, E; CUENCA-ABENTE, F; FLUM, D; DELLINGER, EP; OELSCHLAGER, BK. «Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance». *Surg Endosc.*, 2006; 20:739-743.
29. REY, E; ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, A; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F; MORENO ELOLA-OLASO, C; ALMANSA, C; DÍAZ-RUBIO, M. «Onset and disappearance rates of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life». *Rev Esp Enferm Dig.*, 2009; 101:477-482.
30. FRASER-MOODIE, CA; NORTON, B; GORNALL, C; MAGNAGO, S; WEALE, AR; HOLMES, GK. «Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight». *Scand J Gastroenterol.*, 1999; 34:337-340.
31. MATHUS-VLIEGEN, EM; TYGAT, GN. «Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension». *Scand J Gastroenterol.*, 2002; 37:1246-1252.
32. MATHUS-VLIEGEN, EM; VAN WEEREN, M; VAN EERTEN, PV. «Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension». *Digestion*, 2003; 68:161-168.
33. KJELLIN, A; RAMEL, S; RÖSSNER, S; THOR K. «Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction». *Scand J Gastroenterol*, 1996; 31:1047-1051.
34. MATHUS-VLIEGEN, LM; TYTGAT, GN. «Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension». *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 1996; 8:635-640.
35. SINGH, M; LEE, J; BANSAN, A; SULLIVAN, DK; SMITHS, BK; DONNELLY, JE; WANI, SB; GUPTA, N; GADDAM, S; SINGH, V; RASTOGI, A; SHARMA, P. *Weight loss can lead to complete resolution of GERD symptoms: A prospective study. Digestive Disease Week*. New Orleans, 2010. Abstract 937.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Seoane Prado**

La magnífica conferencia del Prof. Díaz-Rubio ha planteado con gran claridad una de las crecientes dolencias gastroenterológicas, el reflujo esofágico, con sus posteriores evoluciones hacia el esófago de Barret y condiciones precancerosas. Me ha llamado la atención entre las estupendas transparencias una de las gráficas, que indica una clara correlación de pendiente negativa entre la enfermedad de reflujo esofágico y la edad. Al tiempo muestra una diferencia entre la curva del varón, casi linealmente descendente, y la de la mujer, donde parece percibirse una función en dientes de sierra sobrepuesta a la tendencia básica de disminución de incidencia con la edad. Surgen pues dos preguntas: ¿existe alguna hipótesis vinculación causa-efecto que pueda explicar estos dos fenómenos? Alternativamente, ¿puede ser el segundo un artefacto derivado de una muestra pequeña que convendría ampliar para su verificación?

### **Óscar Valtueña Borque**

Muchas gracias Sr. Presidente, con su permiso: Va a hacer medio siglo, cuando después de superar una dura oposición se me nombró Inspector médico escolar del Estado. El Ministerio de Sanidad tuvo la amabilidad, entonces, de editar 12.000 ejemplares de mi monografía inédita y original sobre la obesidad infantil que redacté a la vista de la gran cantidad de escolares obesos que encontraba, en la que hacía hincapié en su prevención cuando esta enfermedad solo se cotizaba entre los escolares españoles al 10 por 100 y no habían aparecido en la literatura pediátrica española más que cuatro trabajos sobre el tema.

En la actualidad, son incontables los trabajos pediátricos dedicados a la obesidad infantil en España y si esta se cotizaba ayer al 21 por 100, supongo que de ayer a hoy habrá subido varios cuartillos, nunca bajar, por ser un valor pediátricamente seguro.

Hace trece años la administración sanitaria me prohibió tajantemente y un tanto airadamente trabajar por la mañana y por la tarde, con lo que no pude continuar con aquel trabajo, que para mí era el más gratificante por mis contactos cotidianos con alumnos y, entonces maestros, hoy profesores.

En mi monografía citada, a lo largo de 10 páginas describí minuciosamente la sintomatología de la obesidad infantil.

Ha pasado prácticamente medio siglo desde entonces y durante este tiempo me he cambiado tres veces de domicilio, de forma que comparando cada cambio con un incendio, como se suele hacer, todas mis notas con las que escribí mi monografía han sufrido tres incendios.

Así pues, lo único que conservo indemne, por ahora, es la memoria y al leer el título de la conferencia del Prof. Díaz-Rubio han acudido a mi mente recuerdos de las quejas y las preocupaciones que me manifestaban los maestros, para mantener sus aulas limpias, pues muchos de los alumnos devolvían en las primeras horas de clase y sabían de esta manifestación como primer síntoma de la meningitis. Supongo dije yo, con la autoridad que me confería mi cargo, que era por el nerviosismo de acudir a la escuela antes de que se cerrasen las puertas.

(Ahora posiblemente sean los profesores quienes tienen que vomitar al entrar a clase).

En la actualidad, pasado más de medio siglo los maestros, ya profesores, y yo abuelo que quiere ser responsable con dos nietos, vomitadores desde que nacieron, dejados cada dos por tres a mi cargo y el de mi mujer, cuando sus padres están trabajando fuera de España, en mi casa no deja de ser un desafío para mi mujer y para mí ofrecer el desayuno a mis nietos y que lo coman.

De nada sirven cuentos, músicas y hasta cantar a dúo con mi mujer la Marsellesa; nuestra aflicción y hasta congoja de que se vayan a la escuela sin desayunar, o casi a la fuerza, como si ocas del Languedoc fuera, hay que vivirla y solo termina cuando el claxon del autobús escolar suena en la calle.

Pero la tragicomedia no ha hecho más que comenzar, pues a la hora de llegar al colegio raro es el día que no llama el médico de la escuela (sin oposición) para prevenirnos de que los dos hermanos han devuelto y que los observemos ante la posibilidad de que sea el comienzo de una meningitis.

La comida la hacen en el cole bastante bien y en la cena, dos horas antes de acostarlos para que no devuelvan y porque hay que llevarlos a clase de natación, es posible que yo tenga que salir apresuradamente a comprar un paquetón de Corn Flakes u otros alimentos, pues devoran de todo y por todo su orden, lo mismo que hacen los domingos cuando con sus padres, si están en España, comen en casa de los abuelos.

Todas estas observaciones, sucintamente relatadas y aunque personales, me han llevado a sospechar que es probable que los vómitos del lactante y los frecuentes vómitos de los escolares constituyan un «continuum» y puedan ser la antesala del reflujo gastroesofágico de los adultos y la obesidad infantil, al obligar a los niños a comer en períodos críticos para la multiplicación de las células adiposas.

Por ahora, y toco madera, mis nietos a los que observo con atención de abuelo pediatra no son obesos; pero hay miles de niños en iguales o semejantes condiciones a lo largo y ancho de España.

Como reflexión general, a propósito de la conferencia del Prof. Díaz-Rubio, me permito sospechar la relación e incluso el «continuum» entre los vómitos de los lactantes, el desayunar casi a la fuerza de los escolares, la obesidad infantil y la enfermedad por reflujo gastroesofágico en los adultos.

Termino, Sr. Presidente, como pediatra y como abuelo: una vez los nietos en el autobús, ante una taza de té, pregunto a mi mujer, ¿qué estamos haciendo mal?, no tengo que esperar su respuesta, pues unánimemente no puede ser más concisa «nuestra» respuesta conjunta: estamos haciendo mal casi todo, pero ¿quién va a ser capaz de parar nuestra sociedad impuesta?, posiblemente ahí resida el tratamiento de la enfermedad tan bien descrita por el Prof. Díaz-Rubio.

Sr. Presidente:

En estas circunstancias me gustaría conocer si entre los múltiples organismos sanitarios existentes en nuestro país, además de los brillantes protagonistas de la pediatría individual y colectiva existe un plan B para:

1. *Prevención de la obesidad infantil.*
2. *La prevención, médica y social, de los vómitos de los escolares, posible antesala, como he dicho, de la obesidad infantil.*



**TRÁNSITO ESPLENOTORÁCICO:  
UNA RARA EVOLUCIÓN DE LA HIDATIDOSIS**  
***SPLENIC-THORACIC TRANSIT:  
A RARE EVOLUTION OF HYDATID DISEASE***

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

Académico de Número

**Resumen**

Presentamos un caso de hidatidosis esplénica, una forma poco frecuente de enfermedad hidatídica, que en la mayoría de las ocasiones —no en ésta— se asocia a quistes hidatídicos en otros órganos. La infestación primaria del bazo tiene lugar, generalmente, por vía arterial, después de que el embrión hexacantou oncosferadel *Echinococcus granulosus*, procedente del aparato digestivo del hospedador, salve los filtros hepático y pulmonar y llegue a la aurícula izquierda, aunque son posibles otras rutas. La migración de un quiste hidatídico abdominal a la cavidad torácica (tránsito hidatídico abdominotorácico) ocurre entre un 3,5 % y 5 % de los de localización hepática y es absolutamente excepcional en los de localización esplénica. Las manifestaciones clínicas son fundamentalmente torácicas, el diagnóstico se basa en pruebas serológicas y de imagen y el tratamiento es quirúrgico. Se aprovecha el caso para hacer un recuerdo de la etiopatogenia de la enfermedad hidatídica esplénica y de la fisiopatología del tránsito transdiafragmático de la hidatidosis abdominal.

**Abstract**

We report a case of splenic hydatid cyst, an unfrequent localization of hydatid disease that usually presents with hydatid cysts in other organs (but not in this case). Primary spleen infestation generally occurs trough arterial blood supply, after the oncosphere of *Echinococcus granulosus* travels from host's digestive tube to the left atrium, passing through hepatic and pulmonary filters; other routes are also possible. Migration of an abdominal hydatid

cyst into the thoracic cavity (phenomena called abdominalthoracichydatid transit) occurs in 3.5% to 5% of liver cysts, and is quite exceptional in splenic cysts. Clinical manifestations are mainly thoracic, the diagnosis is based on serological tests and imaging studies, and surgical treatment is always required. Taking advantage of this unusual case, we remember the pathogenesis of splenic hydatid disease as well as the pathophysiology of transdiaphragmatic transit of abdominal hydatid disease.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 46 años que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por presentar dolor en el hemitórax izquierdo desde hace un mes aproximadamente, que aumentaba con la inspiración, acompañado de tos no productiva y fiebre moderada de hasta 38°C. En sus antecedentes personales, la enferma relata contacto previo con perros y un episodio de dolor lumbar izquierdo cuatro meses antes, que fue diagnosticado y tratado como un cólico nefrítico.

La exploración física del tórax mostró dolor a la palpación en la parte baja del hemitórax izquierdo, con hipoventilación a la auscultación de la base pulmonar izquierda, aumento de las vibraciones vocales a la palpación y submatidez a la percusión. En la exploración abdominal se detecta una esplenomegalia discreta, no dolorosa a la palpación ni a la percusión. El resto de la exploración general está dentro de los límites de la normalidad.

En las pruebas de laboratorio se encuentra una cifra de leucocitos de  $9.380/\text{mm}^3$ , con 86% de neutrófilos, 7% de linfocitos y 3,7% de eosinófilos, hemoglobina de 10,6 g/dl, hematocrito de 34,7%, velocidad de sedimentación globular de 92 mm en la primera hora,  $\text{paO}_2$  de 89 mmHg,  $\text{paCO}_2$  de 20,5 mmHg, pH de 7,45 y  $\text{HCO}_3^-$  de 20,2 mmol/l; el resto de los análisis de rutina muestran valores dentro de la normalidad.

La radiografía simple de tórax, en proyección posteroanterior y lateral (figura 1), muestra una consolidación parenquimatosa en la base pulmonar izquierda con un pequeño derrame pleural.

Con el diagnóstico de neumonía lobar inferior izquierda y derrame pleural paraneumónico, la enferma es enviada a su domicilio con tratamiento antibiótico (eritromicina por vía oral a dosis de 500 mg/6 h durante 7-10 días).

Después de una semana de antibioticoterapia la enferma acude de nuevo al hospital por persistencia del dolor en el hemitórax iz-

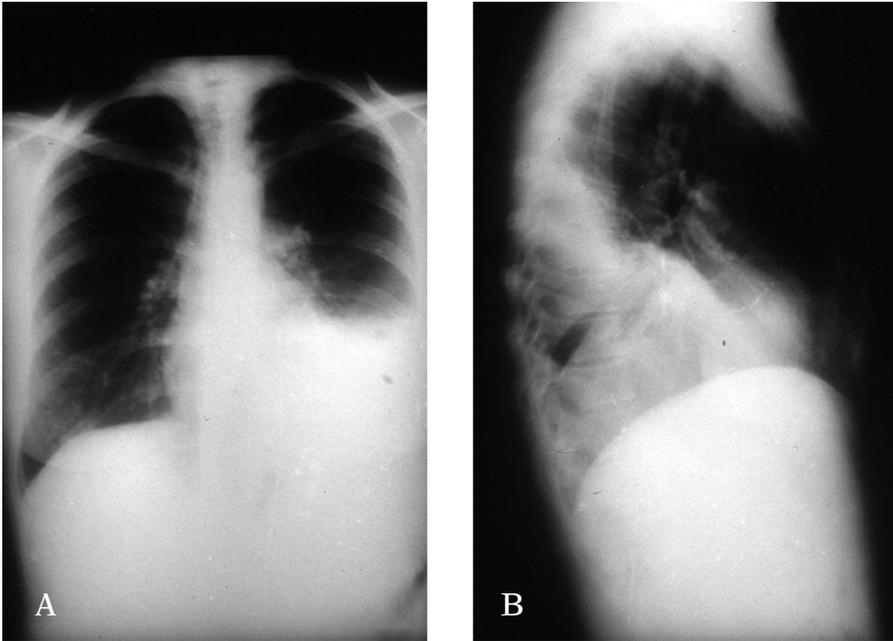


FIG. 1: Radiografía posteroanterior (A) y lateral de tórax (B), en la que se observa foco de condensación pulmonar y derrame pleural.

quierdo, tos con esputo herrumbroso, disnea moderada y fiebre, por lo que es ingresada para estudio.

La exploración física muestra de nuevo palpación dolorosa en la parte baja del hemitórax izquierdo e hipoventilación más acusada de la base pulmonar izquierda a la auscultación, disminución de las vibraciones vocales a la palpación y matidez a la percusión. Esplenomegalia en la exploración abdominal y resto de la exploración general sin hallazgos reseñables.

En el hemograma ha aumentado discretamente la cifra de leucocitos, con  $10.890/\text{mm}^3$ , con 82,7% de neutrófilos, 5,3% de linfocitos y 3,7% de eosinófilos; en la gasometría arterial presenta una  $\text{paO}_2$  de 86 mmHg, una  $\text{paCO}_2$  de 28,8 mmHg, un pH de 7,48 y un  $\text{HCO}_3^-$  de 21,7 mmol/l.

En la radiografía de tórax se observa la misma consolidación parenquimatosa, pero ahora con un importante derrame pleural. Se realiza una toracocentesis, obteniendo un líquido seroso, ligeramente hemorrágico, que se envía al laboratorio; en el cultivo del mismo

crece un *Streptococcus sanguis* y en el examen citológico no se detectan células tumorales, pero sí se descubren, escólex, ganchos y restos de membranas hidatídicas.

Se practican pruebas serológicas de hemaglutinación indirecta y aglutinación al látex para hidatidosis, que resultan positivas a concentraciones de 1/2.560 y 1/64, respectivamente.

Las pruebas de imagen aclaran y confirman el diagnóstico de hidatidosis. En la ecografía abdominal se descubre una lesión esplénica de grandes dimensiones, de naturaleza quística, multilocular, con imágenes compatibles con vesículas hijas en su interior y despegamiento de las membranas de la adventicia del quiste; el diagnóstico ecográfico es «*imagen compatible con gran quiste hidatídico complicado, sin que se detecten otras masas quísticas o sólidas en el resto de la cavidad abdominal*». En la tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal (figura 2) se advierte un derrame pleural izquierdo, una masa quística, con tabiques y vesículas hijas en su interior, en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo (figura 3); en el abdomen se observa una gran esplenomegalia con dos imágenes compatibles con quiste hidatídico (figura 4), uno más vacío, poste-



FIG. 2: Topograma de TAC toracoabdominal, en el que se observa esplenomegalia y una lesión pulmonar.

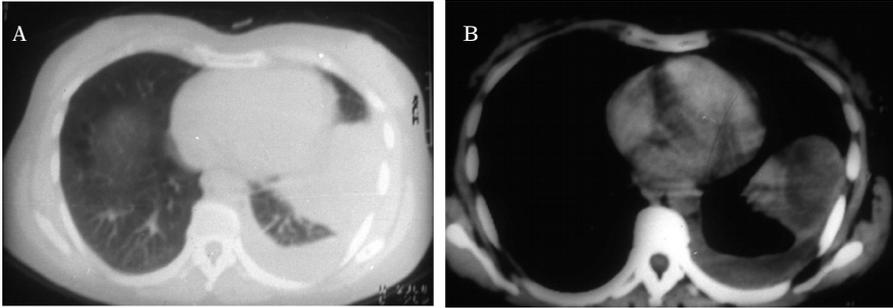


FIG. 3: TAC torácico. A: ventana pulmonar que muestra derrame pleural y masa pulmonar. B: ventana mediastínica que muestra la naturaleza quística de la lesión pulmonar y el derrame pleural.

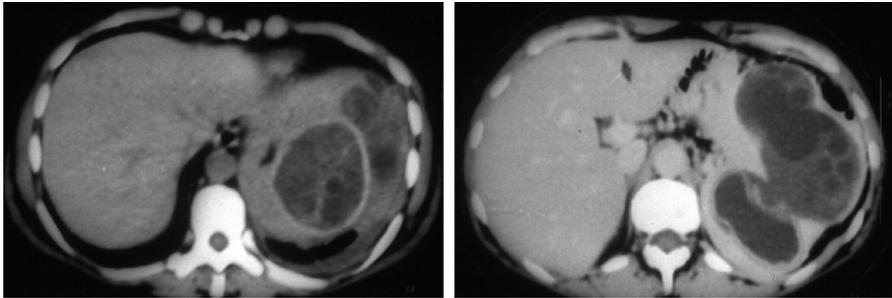


FIG. 4: TAC abdominal en la que se observa una esplenomegalia con imágenes quísticas compatibles con quiste hidatídico.

rior, y otro, más superior y anterior, con numerosas vesículas hijas en su interior, lobulado; ambos están en contacto sin plano de separación y comunican con las lesiones torácicas a través de un defecto diafragmático; en los demás órganos abdominales no se descubren lesiones. Se establece así el diagnóstico de hidatidosis esplenotorácica, es decir, de hidatidosis esplénica en tránsito torácico.

Hecho el diagnóstico, la paciente fue programada para cirugía electiva. Ésta se lleva a cabo a través de una toracotomía posterolateral izquierda a través del 7° espacio intercostal; las intensas y muy vascularizadas adherencias de ambas hojas de la cavidad pleural dificultan la separación del parénquima pulmonar de la pared torácica; la gran elevación del hemidiafragma izquierdo, con firmes adherencias entre éste y el lóbulo pulmonar inferior, dificultan la maniobrabilidad en la base de la cavidad pleural; la liberación paulatina

de las adherencias frenopulmonares permite desconectar ambas estructuras y mostrar un pequeño defecto del diafragma; en el pulmón, en la base del segmento 7, que presenta una ligera fluctuación, se practica una incisión y se comprueba que existe una cavidad intraparenquimatosa que contiene restos de membrana hidatídica y material purulento que se vacían con el aspirador, realizando a continuación una resección parcial atípica de dicho segmento y una decorticación del lóbulo remanente. A continuación se realiza pleuroectomía parietal de la base del mediastino y de la cúpula diafragmática, finalizando así la fase torácica de la operación. A través del diafragma, que está abombado, se palpa una colección renitente subfrénica, por lo que se procede a la incisión radial del mismo y a través de ésta se realizala aspiración y drenaje de más de un litro de líquido purulento con vesículas hijas del quiste esplénico (figura 5); se extraea continuación una gran membrana hidatídica, de color blanco nacarado, y otra, de menor tamaño, de características semejantes, para después proceder a un lavado reiterado con suero salino hipertónico al 20% de la cavidad adventicial del quiste, que muestra dos recesos (correspondientes a los dos quistes observados en la



FIG. 5: Campo operatorio de toracotomía y frenotomía a través de la que se extrae una vesícula hija procedente del quiste hidatídico esplénico.

TAC), uno anterior de grandes dimensiones, y otro posterior de menor tamaño. La operación concluye con la colocación en la cavidad esplénica residual de dos tubos de drenaje, uno en cada receso, que se exteriorizan a través de la pared abdominal por debajo del diafragma, el cierre de la frenotomía y el cierre de la toracotomía dejando otros dos tubos de drenaje, uno apical y otro basal, en la cavidad pleural, que se conectan un sistema de aspiración torácica.

El estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos aporta los siguientes resultados: segmento pulmonar que presenta amplia destrucción ocupada por material necrótico; en la periferia se observan fragmentos de una membrana anhistia y algunos de ellos fagocitados por células gigantes de cuerpo extraño, con denso infiltrado inflamatorio alrededor, preferentemente de tipo agudo, que se extiende ampliamente por el parénquima pulmonar vecino; en las luces bronquiales se observan células gigantes de cuerpo extraño en torno a fragmentos de membrana hidatídica. En las pleuras hay lesiones granulomatosas constituidas por abundante material necrótico y células gigantes de cuerpo extraño alrededor. Las membranas blanco-nacaradas procedentes del bazo, que contienen todavía algunas vesículas hijas en su interior, corresponden a la cutícula y pro-ligera de una vesícula hidatídica o hidátide.

La paciente es dada de alta hospitalaria a las tres semanas de la operación, después de retirar primero los tubos torácicos en el tercero y cuarto días postoperatorios y después de uno de los tubos abdominales, a las dos semanas, tras la disminución ostensible del líquido drenado; se deja el segundo tubo de drenaje durante quince días más (hasta una semana después del alta hospitalaria), ya que un control radiológico inyectando un medio de contraste en la cavidad esplénica residual, muestra que ésta tiene todavía unas dimensiones considerables. Se administró desde dos semanas después de la operación, durante un mes, un tratamiento con albendazol (800 mg/día, repartido en dos tomas). Al mes de la operación los controles de imagen (figura 6), radiografía posteroanterior y lateral de tórax y TAC abdominotorácico, muestran la buena evolución de la paciente.

Cinco años después, por ocasionales episodios de apertura y drenaje purulento de escasa cuantía por un trayecto fistuloso en el orificio de salida de uno de los tubos abdominales de drenaje, con eliminación, a veces, de alguna vesícula hidatídica, se practica una TAC; en ella se observa una imagen quística esplénica, de 3 cm de diámetro, por lo que se decide practicar una esplenectomía a través de

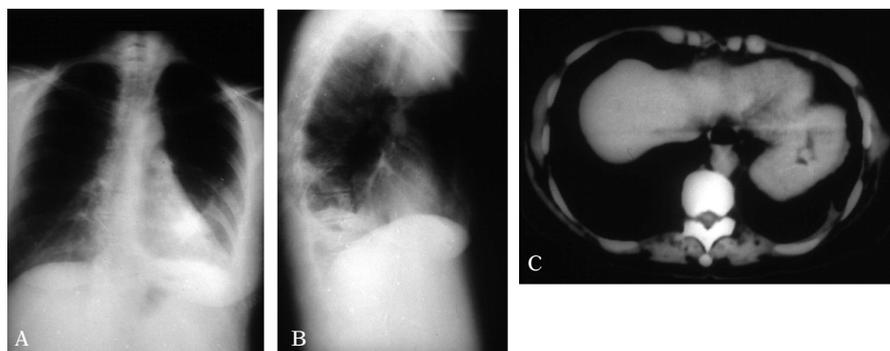


FIG. 6: Controles de imagen al mes de la operación. A: radiografía posteroanterior de tórax. B: radiografía lateral de tórax. C: TAC abdominal en el que se observa la disminución de la cavidad esplénica.

una incisión subcostal izquierda, que resulta dificultosa por la intensas adherencias. La pieza quirúrgica muestra una cavidad, situada en la cara medial del tercio inferior del bazo, ocupada por un contenido semisólido, que desde el punto de vista microscópico corresponde a material hidatídico.

En la actualidad, 16 años después de la operación la enferma está libre de enfermedad hidatídica.

## DISCUSIÓN

La enfermedad hidatídica se produce por el desarrollo de la fase larvaria o de metacéstodo de la *Taenia echinococcus*, generalmente de la variedad *Echinococcus granulosus*, en cualquier órgano del hospedador intermediario, entre los que se encuentra el bazo. La afectación esplénica por *Echinococcus multilocularis* es absolutamente excepcional y extremadamente rara, sobre todo sin afectación hepática simultánea, aunque existen algunas descripciones (1,2).

Su frecuencia ha disminuido mucho en España con la desparasitación sistemática de los perros desde la década de 1980 y en 1996 ha dejado de ser enfermedad de declaración obligatoria, para que sean las Comunidades Autónomas con hidatidosis endémica las encargadas del control epidemiológico. Por esta razón, desde entonces no existen datos fiables en cuanto a su incidencia, que incluso puede aumentar en algunas regiones como consecuencia de la emigración de pacientes procedentes de países con elevadas tasas de la

enfermedad (3). La incidencia global en España en 1996 era de 1,01 casos/100.000 habitantes (4), o incluso menor (5), pero existen variaciones regionales importantes, de modo que en Castilla y León se comunican cifras medias de 5,44 casos/100.000 habitantes y entre 8,46/100.000 (6) en 1997 y 10,8/100.000 (7) en 2005 en Salamanca.

En cualquier caso, la hidatidosis es un problema sanitario importante y en un reciente estudio publicado en 2010 se ha calculado que los costes totales de esta enfermedad en España —entre los directos y los indirectos— ascendieron a casi 150 millones de euros en 2005 (8).

El primer caso de hidatidosis esplénica fue descrito por Bertelot en 1790 (9). La primera revisión del quiste hidatídico del bazo fue hecha por Sabadini en 1936 al reunir 300 casos recogidos de la literatura mundial (10), pero la mayoría de las publicaciones se basan en series cortas, recogidas a lo largo de muchos años (11), o en casos esporádicos.

Las localizaciones más frecuentes son la hepática (75%), sobre todo, que es única en el 90% de los casos, y la pulmonar (15%) después; la hidatidosis esplénica es muy poco frecuente y suele ser la tercera en orden de frecuencia en la mayoría de las series (12), teniendo en cuenta que en lugares endémicos, el 50-80% de todos los quistes esplénicos son hidatídicos (13).

Por tanto, la hidatidosis esplénica es una localización rara (14), con una incidencia variable entre distintas series que oscila entre el 0,5% y el 4% de todas las localizaciones hidatídicas o entre el 3,5% y el 5,8% de las hidatidosis abdominales; de la revisión de varias series puede considerarse que la hidatidosis esplénica presenta una incidencia media en torno al 1,5-2% de todas las hidatidosis y del 3,5-5% de las de localización abdominal (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Es una localización unas 60 veces menos frecuente que la hidatidosis hepática (20) y con frecuencia, hasta en el 60-75% de los pacientes, se asocia a otras localizaciones simultáneas, generalmente abdominales y menos veces extraabdominales, o los enfermos tienen antecedentes de cirugía previa por hidatidosis (15, 17, 22) y solo en el 30% de los casos se trata de una localización única (18); sin embargo, en otras series, hasta en el 70-85% de los casos se trata de una localización única (12, 21, 27, 28). Es hepatoesplénica y peritoneal en torno al 20% (12).

En nuestro hospital, el Hospital Universitario La Paz de Madrid, de 1498 esplenectomías practicadas en 25 años hasta 1989 solamente 23 lo fueron por hidatidosis de esta localización (29), lo que repre-

senta el 1,5% de todas las esplenectomías realizadas. En otra serie de 678 esplenectomías a lo largo de 20 años, solamente 7 (1,03%) fueron efectuadas por quiste hidatídico (17).

El quiste hidatídico esplénico puede aparecer a cualquier edad, con una edad media de presentación, en las series más numerosas, en torno a los 35 años, y un neto predominio en el sexo femenino (12), aunque no en todas las series publicadas (15, 27). Se localiza en el polo superior del bazo en las dos terceras partes de los casos (12), su contenido suele ser claro, a no ser que esté infectado o calcificado; está provisto de una adventicia densa, con frecuentes y extensas adherencias al estómago, el diafragma, el colon y el epiplón mayor.

En cuanto a la patogenia, la hidatidosis esplénica puede ser primaria o secundaria (30). La primaria que es la más frecuente (31), se produce cuando el embrión hexacanto procedente del tracto digestivo del hospedador, siguiendo la vía portal, franquea los filtros hepático y pulmonar, o sólo el filtro pulmonar después de alcanzar éste por vía linfática (32) o por el sistema venoso extraportal o comunicaciones portocava fisiológicas, y a través de la circulación sistémica llega al bazo; esta hidatidosis esplénica primaria puede ser exclusiva del bazo o ser concomitante con otras hidatidosis primarias, sobre todo de localización hepática o, con menos frecuencia, pulmonar. Otra posibilidad de hidatidosis esplénica primaria, más teórica que real, es la vía hemática retrógrada, de modo que el embrión hexacanto, a contracorriente, en situación de inversión del flujo portal, como sucede en la hipertensión portal, alcanzaría así el bazo y desarrollaría el quiste (33). La hidatidosis esplénica secundaria, está en relación con la rotura de quistes intraabdominales, casi siempre hepáticos, que se abren a la cavidad peritoneal (34), bien sea de forma espontánea o por un traumatismo accidental o quirúrgico; los elementos fértiles (protoescólex y, en menos ocasiones, vesículas hijas), procedentes del quiste roto, dan lugar a nuevos quistes hidatídicos, ocasionalmente en el bazo, y casi siempre, además, en la serosa peritoneal (hidatidosis peritoneal secundaria). La apertura de un quiste previamente existente a una vena libera material fértil, que llega al corazón derecho y si elude el filtro pulmonar podría alcanzar, a través de la circulación sistémica, el bazo; a éste también podría acceder por vía hemática retrógrada si un quiste hepático se abre a la porta.

Desde el punto de vista fisiopatológico y evolutivo, el quiste hidatídico esplénico, puede sufrir diversos acontecimientos y complicaciones (35, 36):

1. Infección y supuración, como en nuestro caso. La infección puede ser el resultado del crecimiento expansivo del quiste que comprime los vasos de la adventicia y ocasiona focos de necrosis en la misma, lo que posibilita y facilita la llegada de microorganismo al espacio perivesicular, aunque también puede tener un origen hematógeno. En cualquier caso, la infección suele acompañarse de supuración y muerte del parásito, si bien algunas vesículas hijas pueden permanecer vivas, y además facilita la rotura del quiste, que es más frecuente que se produzca a una víscera vecina que a la cavidad peritoneal libre, como consecuencia de las adherencias producidas por el proceso inflamatorio.
2. Rotura a la cavidad peritoneal, que es una de las complicaciones más graves de la enfermedad. Ocurre de forma espontánea, por un traumatismo accidental, durante la intervención quirúrgica o tras la infección del quiste; puede dar lugar a shock anafiláctico, dolor, irritación peritoneal o peritonitis si estaba previamente infectado y, a largo plazo, hidatidosis peritoneal secundaria por vesiculización de protoescólex, o por anidamiento de vesículas hijas en la superficie serosa.
3. Calcificación de la periquística por depósito de sales cálcicas sobre focos de necrosis de la misma, que pueden tener diversos orígenes: isquemia por compresión, fenómenos inflamatorios o tóxicos a este nivel, reacciones inmunitarias, etc. La calcificación, que no es sinónimo de muerte del parásito, aunque en algunos casos ambos hechos se asocian, es frecuente en los quistes hepáticos y esplénicos. La calcificación conlleva una mala nutrición del parásito que inicialmente se deshidrata y acaba sufriendo un proceso de degeneración hialina sobre la membrana germinal y las vesículas hijas; el quiste acaba transformándose en una masa gredosa en la que se reconocen restos de membranas.
4. Fistulización a órganos adyacentes, como el estómago o el colon (35) y emigración o tránsito transdiafragmático, que a fin de cuentas es una rotura lenta y progresiva con fistulización esplenotorácica.
5. La efracción de un vaso de la adventicia, del parénquima esplénico vecino o de una víscera próxima, bien sea por un traumatismo, compresión vascular o proceso inflamatorio, ocurre pocas veces; puede ocasionar una hemorragia intraquística, a la luz de una víscera vecina o a la cavidad peritoneal.

Las manifestaciones clínicas de la hidatidosis esplénica son con frecuencia poco elocuentes: totalmente asintomático; o bien dolor leve o sensación de incomodidad o pesadez en el hipocondrio izquierdo y esplenomegalia palpable en los pacientes con grandes quistes, suelen ser los datos más sobresalientes; en estos casos, la clínica puede cursar con las características de un síndrome tumoral expansivo con síntomas derivados de la compresión de órganos vecinos abdominales o torácicos. Otras veces, las manifestaciones no aparecen hasta que se establece alguna complicación, como la hemorragia intraquistica, que cursa con dolor y rara vez con clínica de hipovolemia. La infección del quiste ocasiona dolor local, escalofríos, fiebre, etc., aunque en ocasiones su curso es subagudo o, incluso, crónico con manifestaciones poco elocuentes. La rara fistulización cutánea, con emisión de pus y de elementos hidatídicos es una complicación actualmente excepcional. La rotura libre a la cavidad peritoneal puede acompañarse de manifestaciones generales diversas, como urticaria, prurito, crisis anafiláctica en el peor de los casos, que puede ser mortal, y síntomas de infección si el quiste estaba infectado; también se acompaña de manifestaciones locales inmediatas (dolor, irritación peritoneal o peritonitis) y, a más largo plazo, de síntomas de hidatidosis peritoneal secundaria por vesiculización de protoescólex, o por anidamiento de vesículas hijas en la superficie serosa. La fistulización a una víscera abdominal vecina, que de forma excepcional puede significar la curación del quiste, puede acompañarse de dolor, náuseas, vómitos con contenido hidatídico y hematemesis si la perforación se hace al estómago, o dolor, diarrea con elementos hidatídicos en las heces y hemorragia digestiva baja, a veces masiva, si la perforación tiene lugar en el colon (35); si la hemorragia hacia la luz visceral es de cierta cuantía aparecen síntomas y signos de hipovolemia. De las manifestaciones del tránsito esplenotorácico nos ocuparemos más adelante.

Para el diagnóstico, además de los datos proporcionados por la historia clínica (procedencia del paciente, profesión, contacto con perros, antecedentes de eritema, urticaria, sofocación, prurito) y la exploración física, muchas veces con una notoria desproporción entre los signos y los síntomas del paciente, tienen mucho valor las pruebas de laboratorio y las pruebas de imagen.

Entre las pruebas de laboratorio, las más útiles son las serológicas, como la hemaglutinación indirecta o pasiva, la aglutinación de partículas de látex, la inmunofluorescencia, la inmunoelectroforesis

(que permite detectar el antígeno 5, termolábil, de 100-140 kd de peso molecular y el antígeno B, termoestable, con un peso molecular de 120-160 kd, los dos principales de los 23 de aislados en *E. granulosis*), la contrainmunolectroforesis, las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA), la determinación de IgE total y específica y, más recientemente, pruebas de inmunolectrotransferencia (*Western blot*); otros datos de laboratorio, como la eosinofilia (relativa o absoluta) y las pruebas de desviación del complemento de Weinberg o la intradermorreacción de Casoni, que han sido clásicas, son menos fiables.

Tienen mucho valor las pruebas de imagen y los datos que proporcionan, empezando por la radiografía simple de abdomen, en la que puede aparecer una calcificación, total o parcial, del quiste, la elevación del hemidiafragma izquierdo, el desplazamiento de las imágenes aéreas huecas vecinas, como el estómago o el colon, y, de forma muy poco frecuente, la imagen hidroaérea de un neumociste por su apertura a una víscera digestiva, lo que puede confirmarse con un tránsito digestivo o enema opaco; es obligada la radiografía simple en doble proyección del tórax, para descartar hidatidosis pulmonar concomitante y revisar el estado de la cúpula diafragmática. La gammagrafía fue útil en su momento, pero ha dejado de usarse; la ecografía y la TAC han supuesto un gran avance en el diagnóstico y son las pruebas fundamentales hoy en día.

Por lo que respecta a la ecografía, procedimiento inocuo, barato y no agresivo, ésta debe ser la utilizada en primer lugar por su alto grado de seguridad diagnóstica. La clasificación ecográfica de Gharbi para el quiste hidatídico hepático es igualmente aplicable a la hidatidosis esplénica (37). En ella se distinguen cinco patrones ecográficos: Tipo I o de quiste unilocular o univesicular, una lesión nítida redondeada u ovalada, de borde nítidos, sin ecos en su interior, similar a la de los quistes simples, pero de pared más gruesa; Tipo II o quiste con membrana desprendida; Tipo III o quiste multivesicular, con múltiples vesículas hijas en su interior; Tipo IV o quiste con patrón sólido; y Tipo V o quiste calcificado.

La TAC permite no solo el diagnóstico topográfico del proceso sino que además aporta con gran definición datos de considerable valor sobre las características del quiste (univesicular, paucivesicular o multivesicular; único, doble o múltiple; calcificación de la periquística; relaciones anatómicas; vesiculación exógena; progresión extravisceral del quiste; quistes en otras vísceras, etc.). La lesión tiene un borde nítido, más grueso que el de un quiste simple, que realza al administrar un medio de contraste.

Aunque el quiste esplénico puede romperse en la cavidad abdominal o perforarse a víscera vecinas, el tránsito al tórax es extremadamente raro (38) y de esta eventualidad, entre 1976 y 2010, solamente se han publicado siete casos más (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45), además del nuestro (46, 47), que es el quinto de los publicados en la literatura mundial y el cuarto operado. De los casos descritos, uno es el relato de las características de la enfermedad en la resonancia magnética (41), y en los otros siete se hace una descripción más detallada desde el punto de vista clínico, patológico y terapéutico. La distribución por sexos es parecida, afectando a tres varones y a cuatro mujeres; la edad media de los pacientes fue de 57 años (29-84); en cuatro casos hubo lesión eplenopulmonar (39, 42, 43, 46) y en tres esplenopleural (40, 44, 45) sin afectación pulmonar; en dos casos hubo hidatidosis esplénica y hepática (42, 43) y en los demás casos la localización esplénica fue única.

El **tránsito abdominotorácico** de un quiste hidatídico es una posibilidad fisiopatológica poco frecuente (48, 49), que se presenta entre el 3,5% y el 5,07% de los quistes hepáticos (26) y de forma excepcional en los quistes de localización esplénica. En tales casos, la adventicia del quiste se exterioriza del parénquima y se adhiere fuertemente al diafragma, y éste, por la presión continuada y la inflamación concomitante, sufre un proceso de atrofia y esclerosis, quedando incorporadas sus fibras a la adventicia quística; la continuación del proceso llega a horadar y perforar el diafragma y la adventicia quística, con lo que la vesícula hidatídica queda inicialmente en una localización subpleural (migración transdiafragmática o tránsito abdominotorácico) y alcanzar el tórax, donde prosigue su crecimiento; lo habitual es que después de romper la serosa parietal se abra paso a la cavidad pleural. De esta situación pueden seguirse varias posibilidades fisiopatológicas (52):

1. Formación de un hidrotórax por vaciamiento del líquido hidatídico en este espacio, cuyo volumen inicial depende del tamaño del quiste roto, pero que después aumenta progresivamente por irritación pleural y posible infección secundaria.
2. Si la hidátide pasa íntegra a la cavidad pleural, lo que es muy poco probable, podría continuar su crecimiento en esta cavidad y dar lugar a una hidatidosis pleural primitiva heterotópica.
3. Es más frecuente que la vesícula hidatídica se rompa y deje en libertad las vesículas hijas (lo que también puede suceder

por rotura del quiste pelural heterotópico), hecho que origina un hidátidotórax, sin enquistamiento de las vesículas hijas, o una siembra hidatídica con enquistamiento de las vesículas hijas y formación de nuevos quistes, lo que se denomina injerto hidatídico o hidatidosis pleural secundaria. Si el quiste esplénico está infectado cuando se abre a la pleura, se produce un empiema pleural.

4. En otras ocasiones, las adherencias quistofrenopleuropulmonares permiten la apertura del quiste al parénquima pulmonar que acaba perforando un bronquio y vaciándose por vómica.
5. Que se produzca una apertura simultánea a la cavidad pleural y al parénquima pulmonar.
6. Que un quiste pleural secundario o primario heterotópico se abra al parénquima pulmonar.

En la hidatidosis hepática se han descrito diversas formas anatómicas y clasificaciones del tránsito, que son perfectamente aplicables al tránsito hidatídico esplenotorácico. Gómez y cols. clasifican el tránsito hepatotorácico, según la afectación diafragmática y pleuropulmonar en cinco grados (50): 1) quiste adherido: el quiste contrae firmes adherencias con el diafragma, pero sin perforación de éste; 2) tránsito hidatídico: el quiste perfora el diafragma pero hay pequeña invasión de la cavidad pleural; 3) vesiculación pleural o quiste en reloj de arena: el quiste perfora el diafragma y la hidátide crece en el interior de la cavidad pleural o hay vesículas hijas en la misma; 4) afectación del parénquima pulmonar: el quiste conecta con ramas bronquiales o simplemente produce compresión y atelectasia del parénquima pulmonar; 5) fístula bronquial crónica, bien sea por la evolución espontánea de la enfermedad hidatídica o como secuela postoperatoria.

Castillo y cols., también aplicada al tránsito hepatotorácico, hacen una clasificación más compleja en diez clases (51).

Nosotros (52), siguiendo los trabajos de Beltrán de Heredia (48) y de Yuste (49) sobre la evolución torácica y complicaciones de quistes hidatídicos hepáticos, consideramos los siguientes tipos de tránsito abdominotorácico: 1) forma hepatodiafragmática, en la que el quiste ha perforado el diafragma, pero todavía no se ha abierto en el tórax; 2) forma hepatopleural, con apertura del quiste a la cavidad pleural; 3) forma hepatopleurobronquial, con apertura a la pleura y posteriormente a un bronquio; 4) forma hepatopulmonar, en la que el quiste se ha abierto al parénquima pulmonar directa-

mente; 5) forma hepatoneumobronquial, con apertura del quiste al parénquima pulmonar y al árbol bronquial; 6) forma hepatobilineumobronquial, la misma forma que la anterior, pero el quiste hepático tiene comunicación con las vías biliares, forma que, obviamente, no existe en el tránsito esplenotorácico; 7) forma mixta, con apertura simultánea en la cavidad pleural y en el parénquima pulmonar.

Desde el punto de vista clínico la migración hidatídica de un quiste esplénico al tórax suele establecerse de forma silenciosa, sin crisis anafilácticas ni dolor torácico o éste es escaso; suele acompañarse de tos no productiva y en fases más avanzadas de manifestaciones de derrame pleural, ocasional vómica en las formas esplenopulmonares y, a largo plazo, de hidatidosis pleural secundaria. Un dato de singular importancia clínica es que la vómica por apertura de un quiste hepático o esplénico, que generalmente es multivesicular, contiene vesículas hijas, en tanto que la vómica procedente de un quiste hidatídico pulmonar, prácticamente siempre univesicular, no las contiene.

Sin embargo, el comienzo puede ser también agudo, con dolor, fiebre, disnea e, incluso shock anafiláctico, sobre todo en las formas esplenopleurales.

Para el diagnóstico del tránsito, tienen valor las pruebas de laboratorio (eosinofilia, hemaglutinación indirecta, aglutinación del látex y otras), la toracocentesis con identificación de escólex y restos de membranas, aunque no siempre está exenta de riesgos, y las pruebas de imagen (ecografía, radiografía simple de tórax y abdomen, TAC y sobre todo RNM que evidencia mucho mejor las lesiones del diafragma). En la radiografía simple se objetiva una elevación y borramiento de la cúpula del hemidiafragma izquierdo, a veces con calcificaciones subfrénicas del quiste esplénico, que puede acompañarse de derrame pleural libre, tabicado o con un nivel hidroaéreo si hay comunicación con la vía aérea; en caso de hidatidosis pleural secundaria puede verse una imagen pleural policíclica, de bordes netos; en el pulmón aparece una imagen de condensación en la base y en proyección lateral puede aparecer el «signo de la chimenea», cuando el quiste está abierto al árbol bronquial, en forma de imagen aérea tubular vertical. La información fundamental y definitiva es la aportada por la TAC y la RNM, como describimos en nuestra paciente.

El tratamiento quirúrgico es el único eficaz, bien sea, según los casos, mediante abordaje torácico exclusivo con frenotomía para lle-

gar a las lesiones abdominales, o mediante abordaje torácico y abdominal separados, o mediante toracofrenolaparotomía, para escindir las lesiones pleuropulmonares y, o bien realizar esplenectomía, que es lo habitual, casi siempre total y rara vez parcial en estos casos, o extirpar el quiste esplénico o, al menos, vaciarlo sacando la hidátide y las vesículas hijas, lavar con una solución parasiticida la cavidad adventicial y colocar en su interior un drenaje extrapleural a través de la pared abdominal (53).

De los casos de tránsito esplenotorácico hidatídico publicados, uno no fue operado por rechazar la operación la paciente (43), en dos se realizó esplenectomía y lobectomía inferior izquierda (39, 42), en otros tres casos se realizó esplenectomía y lavado de la cavidad pleural con solución parasiticida (40, 44, 45) y en nuestro caso, que es el cuarto operado en el mundo, se realizó segmentectomía pulmonar atípica, pleurectomía parietovisceral, evacuación de la hidátide y lavado de la cavidad residual con suero salino hipertónico y marsupialización sobre tubo.

Como norma general para el tratamiento de un tránsito, siempre que sea posible debe hacerse una cirugía radical (48, 49): desconexión abdomiunopulmonar, resección pulmonar atípica conservando la mayor cantidad posible de parénquima, pleurectomía en las formas esplenopleurales, quistectomía y frenorrafia; en el caso del tránsito esplenotorácico se hace esplenectomía, siempre que sea posible, excepto en niños, en los que se realiza enucleación de la hidátide para preservar el bazo (54).

La administración de albendazol a dosis de 15 mg/kg/día, repartida en dos tomas (como máximo 800 mg/día) durante 28 días es muy recomendable. Debe repetirse un mínimo de tres ciclos separados por un período de descanso de dos semanas entre ellos.

## BIBLIOGRAFIA

1. RECHNER, J; NOWAK, L; HESS F, *et al.* «A rare splenic involvement by *Echinococcus multilocularis* – case report». *Zentralbl Chir.*, 2007; 132:158-160.
2. KARENIVICS, W; AZAGURY, DE; GROEBLI, Y. «Isolated alveolar echinococcosis of the spleen – clinical presentation and management review». *Swiss Med Wkly*, 2008; 138:689-690.
3. RAMIA ANGEL, JM; FIGUERAS FELIP, J. «Hidatidosis hepática: ¿qué cirugía debemos realizar?» *Cir Esp.*, 2010; 88:1-2.

4. MORENO, B. *Higiene e inspección de carnes-II*. Madrid, Ediciones Díaz de Santos. 2003, p. 300.
5. ALONSO SANZ, R. «Situación actual de la hidatidosis en España. Nuevos datos epidemiológicos». *Jornada Científica de la Asociación Española de Hidatidología*. Salamanca, mayo 2010.
6. GONZÁLEZ PÉREZ, LC; MUÑOZ CIDAD, TM; MARTÍNEZ NAVARRO, JF. «Evaluación del sistema de Vigilancia Epidemiológica para hidatidosis en la provincia de Salamanca. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España». *Boletín epidemiológico semanal*, 1997, 5 (n.º 20):197-204.
7. PARDO, J; MURO, A; GALINDO, I, *et al.* «Hidatidosis en la provincia de Salamanca: ¿debemos bajar la guardia?» *Enferm Infec Microbiol Clin.*, 2005; 23:266-269.
8. BENNER, C; CARABIN, H; SÁNCHEZ-SERRANO, L, *et al.* «Analysis of the economic impact of cystic echinococcosis in Spain». *Bull World Health Organ*, 2010; 88:49-57.
9. MURO, J; ORTIZ-VÁZQUEZ, J; MINO, G; SANMARTIN, P. «Demostración angiográfica del quiste hidatídico de bazo». *Rev Clin Esp.*, 1969; 115:433-438.
10. MOUMEN, M; EL ALAOU, M; MOKTARI, M.; EL FARES, F. «Pour un traitement conservateur du kystehydatique de la rate». *J Chir.*, 1991; 128:260-262.
11. DEL PINO PORRES, FJ; BOILS ARROYO, PL; PÉREZ FOLQUES, JE, *et al.* «Hidatidosis esplénica: Presentación de 8 casos y revisión de la literatura». *Rev Clin Esp.*, 1992; 190:60-63.
12. KEHILA, M; KRAIEM, CH; JERBI, A, *et al.* «Le kyste hydatidique de la rate: A propos de 42 cas». *Tunisie Med.*, 1988; 67:587-590.
13. CEBOLLERO, MP; CÓRDOBA, E; ESCARTÍN, J; CANTÍN, S, *et al.* «Hydatid cyst of spleen». *J Clin Gastroenterol.*, 2001; 33:89-90.
14. GHARBI, HA; CHEIKH, M; HAMZA, R, *et al.* «Les localizations rares de l'hydatidose chez l'enfant». *Ann Radiol.*, 1977; 20:151-157.
15. HERRERA MERINO, N; ABASCAL MORTE, J; DÍAZ DEL RIO BOTAS, *et al.* «Quiste hidatídico del bazo. Aportación de dieciséis casos». *Rev Esp Enf Digest.*, 1991; 79:254-258.
16. AL-MOHAYA, S; AL-AWAMI, M; VAIDYA, MP; KNOX-MACAULAY, H. «Hydatid cyst of the spleen». *Am J Trop Med Hyg.*, 1986; 35:995-999.
17. ECHENIQUE ELIZONDO, M; FRÍAS UGARTE, F; IBÁÑEZ AGUIRRE, J. «Hidatidosis esplénica». *Cir Esp.*, 2000; 67:161-163.
18. CELDRÁN URIARTE, NAVARRO POMARES, MARIJUAN MARTIN, *et al.* «Splenic Hydatidosis». *Am J Trop Med Hyg.*, 1991; 44:420-23.
19. ARLANDIS FÉLIX, F; BOLUFER CANO, JF; FABRA RAMIS, R, *et al.* «Hidatidosis esplénica». *Rev Soc And Pat Digest.*, 1984; 7:265-271.
20. DURGUN, V; KAPAN, S; KAPAN, M, *et al.* «Primary splenic hydatidosis». *Dig Surg.*, 2003; 20:38-41.
21. DAR, MA; SHAN, OJ; WANI, NA, *et al.* «Surgical management of splenic hydatidosis». *Surg Today*, 2002; 32:224-229.
22. LÓPEZ LOBATO, M; CALPENA RICO, R; BRANDAU BALLNER, D, *et al.* «Hidatidosis. Revisión de 450 casos». *Arch Fac Med.*, Madrid 1972; 21:339-358.
23. OZDOGAN, M; BAYKAL, A; KESKEK, M, *et al.* «Hydatid cyst of the spleen: treatment options». *Int Surg.*, 2001; 86:122-126.

24. KEHILA, M; AMMAR, N; HATTAB, CH, *et al.* «Etude statistique des localisations hydatidiques. A propos de 664 cas-1989-1986». *Tunisie Medicale*, 1988; 66:587-591.
25. KOURIAS, B. «A propos de 2000 cases de kistes hydatidiques opérés. Brèves considérations d'ordre statistiques et chirurgical». *Presse Med.*, 1961; 69:165-168.
26. MIGUELENA BOBADILLA, JM; GÜEMES SÁNCHEZ, A; RAMÍREZ RODRÍGUEZ, JM, *et al.* «Tránsitos hidatídicos abdominotorácicos». *Cir Esp.*, 1992; 52:98-102.
27. SAFIOLEAS, M; MISIAKOS, E; MANTI, C. «Surgical treatment for splenic hydatidosis». *World J Surg.*, 1997; 21:374-377.
28. MALLET-GUY, P; MOUCHET, A; HEPP, J; GOSSET. «Quistes hidatídicos del bazo». En: Patel, J. *Nuevo Manual de Patología Quirúrgica*. Tomo V. Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1959. pp. 284-287.
29. FERNÁNDEZ DE LIS, S. «Esplenomegalias, tumores, quiste y pseudoquistes del bazo». *Monografía Gastrum Patología del bazo (y II)*, 1989, 46:22-34.
30. GARCÍA-SANCHO MARTÍN. «Estudio general de la hidatidosis. Patogenia». En: Durán, H; Arcelus, I; García-Sancho, L, *et al.* (eds.). *Compendio de Cirugía*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., 2002. p 189.
31. MUÑOZ SÁNCHEZ, JA; CONTHE GUTIÉRREZ, P; ARNALICH FERNÁNDEZ, T, *et al.* «Hidatidosis en un hospital general. I. Análisis epidemiológico de 1056 casos». *Med Clin.*, 1982; 78:421-426.
32. MORENO DE VEGA, V; DIEGO GÓMEZ, J; PÉREZ GARCÍA, A, *et al.* «Hidatidosis esplénica. Aportación de tres casos». *Rev Clin Esp.*, 1975; 139:327-332.
33. MARTÍNEZ DíEZ, M; MARTÍNEZ UBIETO, F; INGELMO SETIÉN, A, *et al.* «Hidatidosis esplénica. Revisión y aportación de seis nuevos casos». *Rev Esp Enf Ap Digest.*, 1985; 68:37-42.
34. BURGEON, R; CATALANO, H; PANTIN, JP. «L'échinococcose splénique». *J Chir.*, 1960; 80:608-612.
35. TEKE, Z; YAGCI, AB; ATALAY, AO; KABAY, B. «Splenic hydatid cyst perforating into de colon manifesting as acute massive lower gastrointestinal bleeding: an unusual presentation of disseminated abdominal echinococcosis». *Singapore Med J.*, 2008; 49:113-116.
36. GARCÍA-SANCHO MARTÍN, L. «Estudio general de la hidatidosis. Evolución y complicaciones». En: Durán, H; Arcelus, I; García-Sancho, L, *et al.* (eds.). *Compendio de Cirugía*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U., 2002, p. 193.
37. GHARBI, HA; HASSINE, W; BRAUNER, MW, *et al.* «Ultrasound examination of the Hydatid Liver». *Radiology*, 1981; 139:459-463.
38. RÍOS MOZO, M; FERNÁNDEZ SANZ, S. «Hidatidosis esplénica». *Rev Clin Esp.*, 1958; 60:67-72.
39. DONTIGNY, L; MERCIER, C; PAGE, A, *et al.* «An unusual case of hydatid cyst». *Can J Surg.*, 1976; 19:23-25.
40. BARZILAI, A; POLLACK, S; KAFTORI, JK, *et al.* «Splenic echinococcal cyst borrowing into left pleural space». *Chest*, 1977; 72:543-545.
41. VON SINNER, WN; RIFAI, A; TE STRAKE, L; SIECK, J. «Magnetic resonance imaging of thoracic hydatid disease. Correlation with clinical findings, radiography, ultrasonography, CT and pathology». *Acta Radiol.*, 1990; 31:59-62.

42. SOUSA DOMÍNGUEZ, R; MIGUELENA BOBADILLA, JM; SUÁREZ ALZADORA, R, *et al.* «Tránsito hidatídico esplenotorácico. Presentación de un caso». *Cir Iberoam*, 1994; 3:186-188.
43. MORAES, MF; VENTURA, FA; ARAUJO, C, *et al.* «Fistula bronco-esplenica devida a hidatidose». *Acta Med Port.*, 1995; 8:451-455.
44. VENISSAC, N; ALIFANO, M; MOUROUX, J. «Splenic hydatidosis compliocated by a splenothoracic fistula: report of a case». *Surg Today*, 2002; 32:1023-1025.
45. BOUCHIKH, M; MEZIANE, M; OUADNOUNI, Y, *et al.* «L'hydatidos esplenothoracique: a propos d'un cas». *Rev Pneumol Clin.*, 2009; 65:61-62.
46. GARCÍA-SANCHO TÉLLEZ, L; GARCÍA-SANCHO MARTÍN, L; CASILLAS PAJUELO, *et al.* «Thoracic migration of splenic hydatid cyst». In Rius Cornadó, X (ed.). «Eurosurgery '95». *5th European Congress of Surgery*. Bologna, Monduzzi Editore S.p.A. 1996, pp. 211-215.
47. ALBA, D; DÍAZ LOBATO, S; GARCÍA-QUINTERO, T; ARRIBAS P. «Splenothoracic fistula complicating primary splenic hydatidosis». *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1996; 111:1103-1104.
48. BELTRÁN DE HEREDIA, JM; RAMOS, G. «Tránsitos hidatídicos hepatotorácicos». *Rev Quir Esp.*, 1977; 1:23-28.
49. YUSTE, MG; DUQUE, JL; HERAS, F, *et al.* «Evolution thoracique des kystes hydatidiques du foie et ses complications. A propose de vingt et une observations». *Ann Chir Thorac Cardiovasc.*, 1984; 38:153-157.
50. GÓMEZ, R; MORENO, E; LOINAZ, C, *et al.* «Diaphragmatic or transdiafragmatic thoracic involvement in hepatic hydatid disease». *World J Surg.*, 1995; 19:714-719.
51. CASTILLO, M; ALVAREZ DEL ORO, R; CZISCHKE DEL POZO, C. «Lesiones anatómicas quirúrgicas de los quistes hidatídicos en tránsito torácico». *Rev Chilena Cirugía*, 1995; 47:426-429.
52. GARCÍA-SANCHO MARTÍN, L. «Hidatidosis pulmonar. Fisiopatología». En: Durán, H; Arcelus, I; García-Sancho, L, *et al.* (eds.). *Cirugía. Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas*. Volumen 1. 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana de España, 1982, p. 1319.
53. BORRS, S; SHAW, J. «Hepato-bronchial fistula caused by hydatid disease». *Thorax*, 1981, 35:25-28.
54. NARASIMHARAO, KL; VENKATESWARLU, K; MITRA, SK; METHA, S. «Hydatid disease of spleen treated by cyst enucleation and splenic salvage». *J Pediatr Surg.*, 1987; 22:138-139.

## INTERVENCIÓN DEL PROF. SUÁREZ FERNÁNDEZ

Me complace felicitar al Prof. García-Sancho por su brillante comunicación. No voy a preguntarle nada porque algunas preguntas que me vienen a la mente me fueron aclaradas a lo largo de su exposición.

Si quiero decir que está enfermedad producido por *Echinococcus granulosus* o Tenia de perro, me preocupó cuando llegué a la Uni-

versidad de Zaragoza en 1971-72 en donde la equinocosis alcanzaba la cota más alta de España y se decía que el Prof. Lozano Blesa era quien más quistes había extraído a nivel mundial. Claro que el Prof. Lozano nunca pidió que lo incluyeran en el Guinness, sino que se conformó con ser Rector de la Universidad Augustana, cargo que ostentó durante varios años.

Repito, si más, mi felicitación.

### **PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE, EXCMO. SR. D. JOAQUÍN POCH BROTO**

Como ha hablado nuestro Presidente, me toca a mi hacer el resumen final de esta Sesión. Desde el punto de vista de los que somos clínicos en activo esto es una cosa que nos llena de satisfacción, de todas formas quería hacer alguna reflexión, hace unos días en un periódico norteamericano una científica de primer nivel hablaba de las formas de investigación modernas y había una forma que es la llamada investigación basada en hipótesis que hay que confirmar o que hay que invalidar-falsar, que dicen los malos traductores de Poper, y en ese sentido esta es la investigación moderna, este es el nexo común que en cierto sentido une una conferencia extraordinaria como la que oímos el otro día, que era la de Salvador Moncada, donde nos explicaba la diferencia del manejo de situación de hipoxia entre dos células del sistema nervioso central como era la neurona y el astrosito y se planteaba una hipótesis, a partir de esa hipótesis había que realizar nuevos trabajos sobre otras hipótesis. El trabajo que hoy ha presentado el Prof. Díaz-Rubio tiene la misma base intelectual, es decir, se plantean preguntas, se plantea un sistema de respuesta a esas preguntas, una metodología que se base fundamentalmente en hipótesis previas que se mantienen y en este sentido tiene una riqueza y una profundidad intelectual extraordinaria. Yo no querría enfatizar excesivamente en las cosas, es la mejor forma de banalizarlas en cierto sentido, solamente quiero señalar unos pocos datos, la mayor parte de investigación que nos ha enseñado Díaz-Rubio está basada en estudio de la bibliografía de primer nivel de los últimos años y en estudios propios de su Servicio y están casi todos publicados en la American Journal of Gastroenterology, que es la primera revista de gastroenterología de nivel mundial, primer cuartil, factor de impacto extraordinario, y eso por si solo habla de la calidad del trabajo al que hoy hemos tenido ocasión de

asistir, en este sentido por otra parte es de una tremenda actualidad, el reflujo gastroesofágico está en la mente de todos los clínicos de muchas especialidades, no solamente de la gastroenterología o de la patología del aparato digestivo, está también en la mente de otros muchos especialistas y en la mente sobre todo de muchísimos enfermos como hemos visto, así como la obesidad.

Y por otro lado, hemos asistido a la conferencia del Prof. García-Sancho, una conferencia muy interesante y que entronca extraordinariamente con lo que era la antigua tradición de esta Academia, yo recuerdo y lo recordé una vez que tuve la ocasión, no por nada sino por antigüedad, que tuve que hacer el discurso inaugural y tuve que revisar algunas cosas y hablé sobre la historia del cáncer de la laringe y me encontré con que los primeros cánceres de laringe que se operaron en España, lo hizo por cierto Federico Rubio, al cual todos los cirujanos de este país tanto debemos, pues resulta que se comunicaban aquí casos clínicos, y a partir de un caso clínico se hacía una reflexión, hoy cuando hemos visto que el Prof. García-Sancho, al que tanto debe esta Academia por otros motivos puesto que junto con el Prof. Durán ha dirigido nuestro Diccionario en su última fase, comienza con un caso clínico absolutamente espectacular, y a parte de la rareza que tiene, a parte tiene una profundísima reflexión clínica, solamente me ha llamado la atención, a lo mejor no lo he entendido muy bien, hay ocho casos de escritos en los últimos años y sin embargo hay prácticamente casi seis descripciones anatomoclínicas o localizaciones anatomoclínicas, lo cual dice mucho de la capacidad taxonómica que tenemos los cirujanos y en ese sentido la comunicación de nuestro colega ha sido absolutamente deliciosa, a parte que está llena de contenido clínico y por otra parte para cualquier cirujano español, realmente los que tenemos una cierta edad, que hemos visto quistes hidiatídicos cuando se dilataban enormemente en el tiempo en los hospitales con aquellas curas que se hacían con gasas yodofórmicas en el hígado, pues realmente trae recuerdos de juventud por así decirlo, y naturalmente la introducción de técnicas quirúrgicas mucho más refinadas, saber donde está el quiste y sobre todo la introducción del albendazol han sido avances decisivos, sigue siendo un problema de salud pública extraordinario, sobre todo en países del tercer mundo que no tienen medios para estudiarlo como lo ha estudiado García-Sancho, problemas del tercer mundo que es necesario estudiar fundamentalmente en el primero. Muchísimas gracias García-Sancho y se levanta la Sesión.

## V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 22 DE FEBRERO DE 2011

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

### **ESTADO DE LA MEDICINA 2011** ***STATE OF THE MEDICINE 2011***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ\*

Académico de Número

#### **Resumen**

Durante muchos siglos el conocimiento científico ha avanzado de forma lenta y discontinua, con mucho tiempo para sedimentar lo establecido y realizar teorías e hipótesis sobre lo inexplicable y lo desconocido. Sin embargo en las últimas décadas se ha producido un avance exponencial en el conocimiento científico de la Medicina gracias al desarrollo tecnológico y al concurso de distintas disciplinas, que ha dado lugar al desarrollo de las Ciencias de la Salud. En los últimos 60 años la Medicina ha progresado más rápidamente que en los veinte siglos anteriores, lo cual hace muy difícil la descripción de lo acontecido en un capítulo. Por ello hemos establecido una similitud entre el desarrollo de la comunicación en distintas facetas de nuestra vida cotidiana y la biocomunicación entre las moléculas de nuestras células para el desarrollo de sus funciones. Alteraciones de estas actividades pueden explicar las modificaciones patológicas observadas en la enfermedad. Además hemos considerado esta temática bajo aspectos generales, tales como, el papel de la imagen en el desarrollo de la Medicina, aparición y desarrollo de la Biología Molecular, proyecto genoma humano, Medicina Molecular, modelos animales para el estudio de las enfermedades humanas, fundamentos moleculares del cáncer, terapias génica y celular y genes y envejecimiento. También hemos analizado el gran avance técnico y conceptual de la Medicina, a través del desarrollo de una serie de especialidades como, Bioquímica, Hematología, Microbiología, Inmunología, Histología, Anatomía Patológica,

---

\* Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Farmacología, Radiología, Cirugía, Obstetricia y Ginecología, Pediatría y Oftalmología.

## **Abstract**

During many centuries the scientific knowledge has advanced in a slow and discontinuous manner, with much time to deposit the established things and to generate theories and hypothesis about the unexplained and unknown matters. However, in the last decades happened an exponential increase in the knowledge of Medicine, because the technological advance and the contribution of several disciplines, which produce the development of Health Sciences. In the last 60 years Medicine has progressed faster than in the previous twenty centuries, which make very difficult to describe the events happened in this period. Thus, we have established a relationship between the development of communication in different facets of our own life and the bio-communication facts happening in our cell molecules to generate its functions. Alterations of these activities may explain the pathological modifications observed in disease. Also, we have considered this topic under general aspects, such as, role of the image in the Medicine development, appearance and development of Molecular Biology, human genome project, Molecular Medicine, animal models to study human diseases, molecular basis of cancer, genic and cell therapies and genes and aging. Also, we have analyzed the great technical and conceptual advance of Medicine through several specialties such as, Biochemistry, Hematology, Microbiology, Immunology, Histology, Pathology, Pharmacology, Radiology, Surgery, Obstetrics and Gynecology, Pediatrics and Ophthalmology.

## **INTRODUCCIÓN**

Durante muchos siglos el conocimiento científico ha avanzado de forma lenta y discontinua, con mucho tiempo para sedimentar lo establecido y para realizar teorías e hipótesis sobre lo inexplicable y lo desconocido. Tiempo suficiente para el asentamiento de conocimientos tradicionales con valores éticos y morales inamovibles. Sin embargo en las últimas décadas se ha producido un avance exponencial en el conocimiento científico de la Medicina, gracias al desarrollo tecnológico que ha permitido el paso de una fase analítica a otra molecular y al concurso de distintas disciplinas que han impulsado nuevas formas de diagnóstico, procesamiento de datos y procedimientos terapéuticos. Todo ello ha dado lugar al desarrollo de lo que conocemos como Ciencias de la Salud. Pero este panorama no está restringido exclusivamente al campo de la Medicina, sino que abarca a todos los ámbitos de nuestra vida cotidiana, la cual se ha llenado de un torrente inagotable de datos, códigos, dígitos e imágenes que

dan contenido a lo que llamamos la era de la información. Este caudal de conocimientos que inunda cualquier área de nuestras actividades es un exponente de los múltiples cambios que están ocurriendo en nuestra sociedad.

Ante estos hechos algunos como Luciano Espinosa se preguntan hasta que punto se procesa, discrimina y asimila este caudal de información para generar verdadero conocimiento, o incluso si queda lugar para lo que siempre se ha llamado sabiduría, algo que está más allá del conocimiento.

Este fenómeno de aceleración a la que todos estos hechos nos llevan representa una experiencia jamás vivida con anterioridad, que en el caso de la Ciencia ha potenciado el desarrollo entre otras de la Bioinformática y la Bioética. Gracias a la primera se ha podido conservar con garantías toda la información generada, que en muchas ocasiones guarda las claves de la información biológica, como la composición del genoma de diferentes seres vivos, de la misma forma que a diario nos ayuda y orienta en la búsqueda de un gran número de datos indispensables para el trabajo científico actual. Con la ayuda de la Bioética tratamos de conocer los nuevos límites de lo correcto o incorrecto y el camino adecuado a seguir en situaciones límite en lo científico y en lo ético, lo cual resulta de suma importancia para el desarrollo de la Ciencia.

Durante los últimos 60 años el avance del conocimiento y la tecnología ha sido extraordinario, tanto en Medicina como en otras áreas. De hecho la Medicina ha progresado más rápidamente en las últimas seis décadas que en los veinte siglos anteriores, lo cual hace muy difícil la descripción de lo acontecido en aquél período. Con objeto de clarificar estos hechos en este artículo hemos realizado un símil entre el desarrollo de la información y comunicación en distintas facetas de nuestra vida cotidiana, y la biocomunicación que ocurre entre las biomoléculas presentes en nuestras células para el desarrollo de una función. Alteraciones de estas actividades pueden explicar las modificaciones patológicas observadas en las enfermedades.

## **BIOCOMUNICACIÓN**

Cuando nos comentan algo sobre el lenguaje inmediatamente pensamos en el lenguaje humano oral o escrito, aunque este es la consecuencia de cientos de mecanismos de interacción entre moléculas.

las localizadas fundamentalmente en el sistema nervioso central y en los músculos fonadores. De la misma forma las biomoléculas presentes en las distintas células y tejidos realizan distintas funciones mediante las interacciones entre ellas en sitios de reconocimiento específicos y la transducción de señales que ellas generan. En otras palabras las biomoléculas «hablan» y tienen capacidad para producir, recibir o transmitir una información. Ejemplos de biocomunicación vienen dados por las que describimos más abajo. En la figura 1 observamos como una hormona o un neurotransmisor (primeros mensajeros) son reconocidos por secuencias específicas de un receptor proteico localizado en la membrana de la célula diana a su acción. La unión entre agonista y receptor activa la enzima adenilato ciclasa para producir AMP cíclico o segundo mensajero de su acción, el cual es activador de la proteína cinasa A (PKA) que fosforila a las proteínas necesarias para obtener una respuesta celular. Cuando el agonista es el glucagón, que se eleva en la circulación sanguínea por el descenso de la glucemia, actúa sobre los hepatocitos para producir glucosa por glicogenolisis previa fosforilación de la fosforilasa. Esta hormona lleva a cabo su acción sin atravesar la membrana celular, exhibiendo un efecto amplificador con el cual una molécula de glucagón activa la producción de cientos de moléculas de glucosa.

Otro mecanismo de comunicación celular viene dado por la ruta de la fosfolipasa C, la cual se activa como consecuencia del reconocimiento del agonista por su receptor (figura 1), que transforma el fosfato inositol bifosfato ( $PIP_2$ ) en inositol trifosfato ( $IP_3$ ) y diacilglicerol (DAG).  $IP_3$  aumenta la concentración intracelular de calcio, el cual se une a la proteína calmodulina generando una respuesta celular. También la acción de DAG activa a la proteína cinasa C (PKC) que a través de fosforilación produce una respuesta celular.

Nuestro conocimiento acerca de las moléculas y vías de transducción de señales involucradas en los fenómenos de biocomunicación se ha incrementado sensiblemente en los últimos años. Por ejemplo los mecanismos de acción de la insulina se explicaban en los años 80 del pasado siglo por la existencia de una proteína receptora en la membrana plasmática de las células diana y por una gran interrogante referida a las hipotéticas moléculas responsables de los efectos de la hormona. Actualmente se conocen decenas de moléculas que se asocian para que sea posible los múltiples efectos fisiológicos de la insulina, como expresión del gran avance del conocimiento científico.

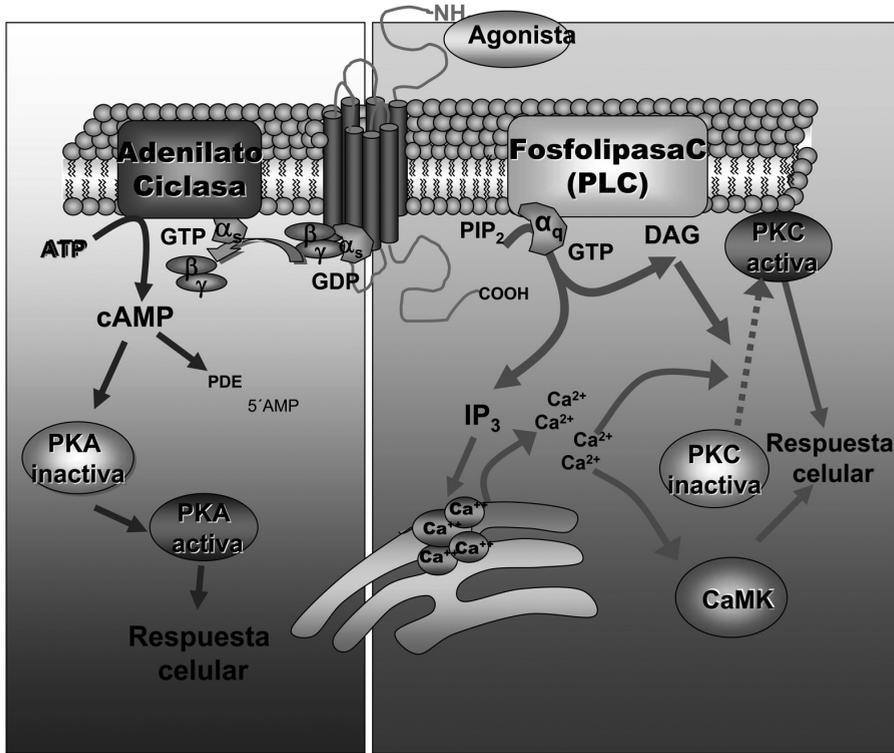


FIGURA 1: Recepción y transducción de señales generadas a través de las vías de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C.

El papel de los neurotransmisores en la comunicación del cerebro es de gran importancia. En las neuronas dopaminérgicas, la dopamina que actúa como neurotransmisor es sintetizada en la neurona presináptica, la cual es liberada al espacio intersináptico tras la llegada del impulso nervioso y reconocida posteriormente por su receptor específico localizado en la neurona postsináptica. Alteraciones como la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, con la consiguiente pérdida de dopamina, da lugar a la enfermedad de Parkinson. Por otra parte el uso de neurolépticos disminuye la actividad del receptor de dopamina y por ello se utiliza en el tratamiento de psicosis como la esquizofrenia. En las neuronas serotoninérgicas la serotonina es sintetizada en la terminal presináptica y reconocida específicamente por su receptor en la terminal postsináptica. Los medicamentos antidepresivos actúan favoreciendo la concentración de serotonina en el espacio intersináptico, bien inhibiendo la recap-

tación de serotonina por la terminal presináptica como en el caso de los antidepresivos tricíclicos, o bien por la acción de los inhibidores de la monamino oxidasa que impiden la degradación de la serotonina por esta enzima. Estos hechos nos introducen en los aspectos fisiopatológicos de la biocomunicación cerebral.

También la biocomunicación es muy importante en la jerarquización del sistema endocrino. Concretamente en el eje hipotalámico hipofisario tiroideo, la producción de las hormonas TRH por el hipotálamo, la TSH por la adenohipófisis y la  $T_3$  y la  $T_4$  por el tiroides es posible gracias a mecanismos positivos y negativos de comunicación que ocurren a los tres niveles. En la enfermedad conocida como el hipertiroidismo de Graves- Basedow, la interacción del TSH con su receptor en la células foliculares del tiroides para estimular la síntesis de las hormonas tiroideas se ve alterado por la acción de la inmunoglobulina LATS, que tiene más afinidad por el receptor de TSH, compitiendo con ventaja contra esta hormona. En consecuencia se produce una elevada cantidad de hormonas tiroideas y disminución de TSH, con las modificaciones patológicas que eso conlleva. Se considera que esta fue la primera enfermedad descrita en relación con alteraciones de los receptores hormonales.

Un paso más viene dado por la aplicación de la biocomunicación al diseño de nuevos fármacos, basados en el conocimiento de los mecanismos presentes en un determinado proceso. En el caso de la leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa caracterizada por la producción de un clon de células hematopoyéticas que contienen el cromosoma de Filadelfia. Este es el resultado de una translocación entre los cromosomas 9 y 22, cuya consecuencia molecular es la fusión genética: BCR-ABL que codifica una proteína anómala con actividad tirosina cinasa (figura 2). El Imatinib es un inhibidor de esta enzima, que es muy útil en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, tumores del estroma gastrointestinal y otros tipos de tumores, porque ocupa el lugar de unión del ATP en el dominio ABL cinasa (figura 3). Esto previene la fosforilación del sustrato y con ello inhibe la proliferación celular y la supervivencia. Este medicamento se aprobó para su uso por la FDA en 2001, y la portada del Time Magazine la definió como «bala mágica» para curar al cáncer. Druker, Lydon y Sawyers recibieron el premio de Investigación Clínica Médica Lasker-DeBakey en 2009 por «convertir un cáncer mortal en una enfermedad crónica manejable».

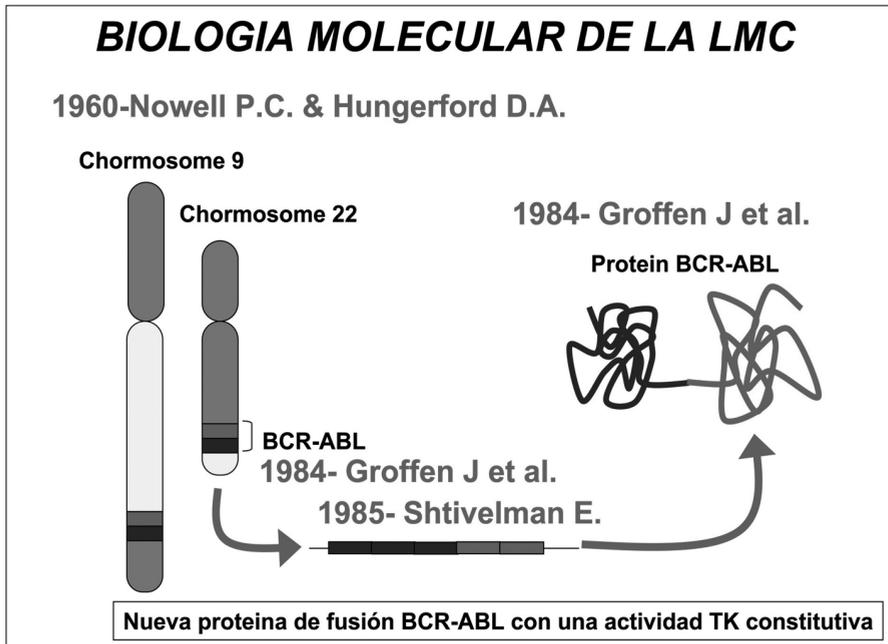


FIGURA 2: Descripción cronológica de algunos aspectos importantes de la leucemia monocítica crónica.

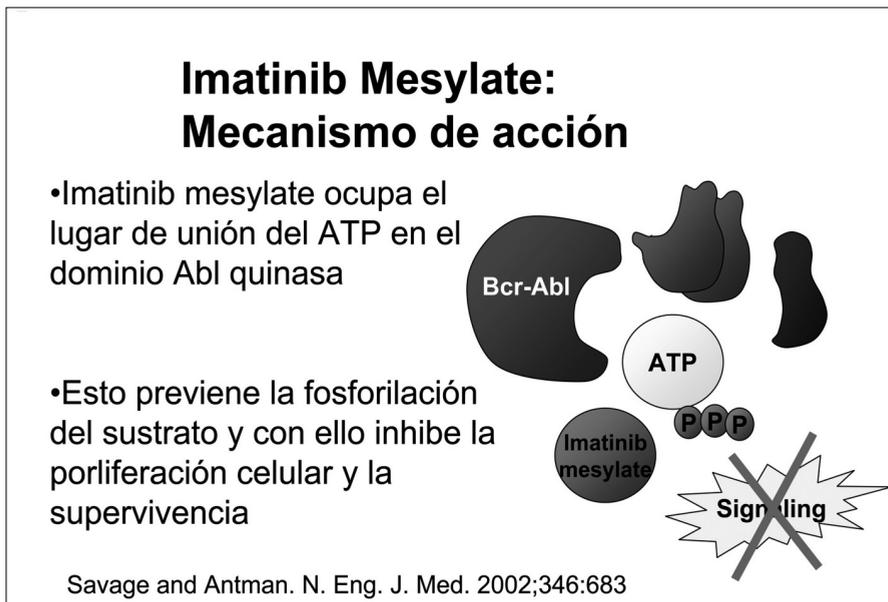


FIGURA 3: Mecanismo de acción del Imatinib Mesylate sobre células de pacientes con leucemia monocítica crónica.

## BIBLIOMETRÍA

Todo lo expuesto con anterioridad puede dar una idea del gran incremento de la información generada continuamente en Biomedicina y de la necesidad de tiempo para verificarla y constatar su calidad. De acuerdo con los estudios que cuantifican el número de artículos y las citas bibliográficas a que ellos dieron lugar durante los últimos diez años y medio sólo en USA (tabla 1), encontramos 193.475 artículos y 4.540.512 citas en Biología y Bioquímica, 738.597 artículos y 13.114.891 citas en Medicina Clínica o 124.917 artículos y 1.677.187 citas en Psiquiatría y Psicobiología, entre otras muchas especialidades.

TABLA 1  
*Número de artículos médicos y citas bibliográficas generadas por ellos durante los últimos 10,5 años en USA*

	<i>Número de artículos</i>	<i>Citas</i>
BIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA	193.475	4.540.512
MEDICINA CLÍNICA	738.597	13114.891
INMUNOLOGÍA	52.951	1.419.246
MICROBIOLOGÍA	54.453	1.185.352
BIOLOGIA MOLECULAR Y GENÉTICA	121.965	1.185.352
NEUROCIENCIA Y CONDUCTA	124.069	3.060.922
FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA	53.094	867.925
PSIQUIATRÍA Y PSICOBIOLOGÍA	124.917	1.677.187

El desarrollo tecnológico ha propiciado la llegada masiva de nuevas informaciones y conceptos, pero nos ha dejado sin tiempo para disfrutarlos y asimilarlos adecuadamente. Por ello es importante que el tiempo limitado que disponemos para la lectura científica, sea dedicado a los trabajos de mayor calidad de acuerdo con criterios bibliométricos.

Alan Pritchard en 1969 fue el primero que definió el término Bibliometría, como la aplicación de métodos estadísticos y matemáticos a toda la literatura de carácter científico y a los autores que la producen, realizando con ello el estudio y análisis de la actividad científica. En estos estudios son importantes los indicadores bibliométricos y las bases de datos. Por otra parte la productividad de los

autores se mide mediante el número de publicaciones producidas por un investigador en un período de tiempo, y la calidad de las publicaciones se establece de acuerdo con su índice de impacto. Este índice que tienen las revistas viene dado por el número de citaciones de sus artículos en otras publicaciones.

El ISI («Information Sciences Institute») de Filadelfia creado por Garfield publica y mantiene una serie de sistemas que son utilizados para realizar los estudios bibliométricos. Entre ellos el «Science Citation Index», es una base de datos iniciada en los años sesenta que cubre las áreas de las Ciencias Naturales y Exactas de las revistas más representativas del mundo. Las bases de datos del ISI son las más utilizadas porque son bases multidisciplinarias que recogen las revistas de todos los campos de la Ciencia.

El JCR («Journal Citation Report», se publica por el ISI desde los años 70, en el que se recoge información estadística de las revistas más importantes del mundo de las áreas científicas-tecnológicas y de Ciencias Sociales, que nos indica la cantidad de documentos publicados por una revista en un año y la información sobre el número de citas recibidas por los documentos publicados en una revista, así como los datos de inmediatez y el factor de impacto de una revista, el análisis de revista a revista y la antigüedad de las referencias utilizadas por las revistas.

Los estudios bibliométricos se llevan a cabo para conocer la producción científica de los investigadores y sus Instituciones, así como la de un país. También informa de los autores más productivos y sobre como se dispersa la literatura científica y el envejecimiento de la Ciencia. Asimismo nos permite evaluar las actividades políticas y científicas, realización de estudios sobre la Ciencia, evaluación del Profesorado y los Centros Universitarios.

## **ASPECTOS GENERALES DE LA BIOMEDICINA**

Otras aproximaciones al estudio del avance de la Medicina en los últimos sesenta años vienen dadas por el cambio de los aspectos generales de la Biomedicina y las contribuciones conceptuales y tecnológicas realizadas desde sus diferentes especialidades.

Entre los aspectos generales de la Medicina vamos a considerar, el papel de la imagen en el desarrollo de la Medicina, aparición y desarrollo de la Biología Molecular, proyecto genoma humano, Me-

dicina Molecular, modelos animales para el estudio de las enfermedades humanas, fundamentos moleculares del cáncer, tipos de terapia génica y celular y genes y envejecimiento.

### **Papel de la imagen en el desarrollo de la Medicina**

El uso de la imagen ha sido de gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades, especialmente en los campos de la Microscopía y de la Radiología. En la actualidad ambas disciplinas han crecido exponencialmente, lo que ha potenciado considerablemente nuestros recursos diagnósticos y también la investigación clínica.

Las técnicas de Microscopía Óptica, que tan útiles han sido durante décadas para el estudio de distintas enfermedades, se han visto enriquecidas con el desarrollo de tecnologías encaminadas a la obtención de imágenes moleculares mediante el uso de sondas moleculares o por la interacción con otras moléculas. Muchas tecnologías diferentes han sido desarrolladas y continúan desarrollándose para obtener imágenes de la estructura y función de los sistemas, tales como la microscopía electrónica de transmisión y de barrido, la difracción de rayos X, autorradiografía, Microscopía confocal, Citocquímica, tomografía por emisión de positrones (PET), Resonancia magnética, tomografía computerizada de rayos X y tomografía computerizada por emisión de un solo fotón. Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión, correspondiente a un corte de islotes pancreáticos se presenta en la figura 4, en la que en el recuadro inferior se muestra un gránulo de glucagón identificado por inmunocitoquímica. Asimismo en la figura 5 se muestra la distribución subcelular del calcio iónico y a mayor aumento la presencia de calcio en el interior de la mitocondria.

También la Radiología ha experimentado un desarrollo espectacular, desde la primera radiografía realizada por Roentgen sobre la mano de su esposa y la sortija acompañante (figura 6) hasta las reconstrucciones volumétricas de tomografía axial computerizada como la que se muestra en la figura 7, correspondiente a una fractura de pelvis. Como citamos al final de este artículo, los grandes avances de la Radiología en las últimas décadas se centran en la Radiología Digital, utilización de contrastes para ultrasonidos, tomografía computerizada con multicortes, reconstrucciones de las imágenes en 3D, resonancia magnética y Radiología intervencionista.

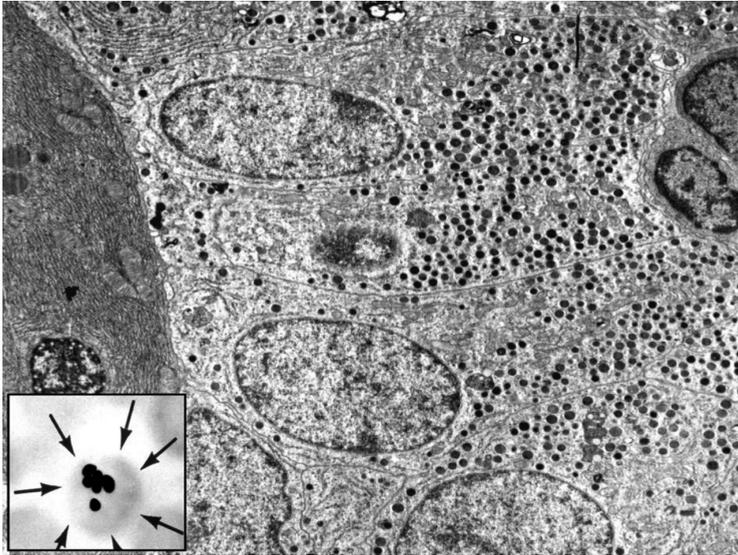


FIGURA 4: Microscopía electrónica de transmisión de un corte correspondiente a un islote pancreático. En el recuadro inferior se observa un gránulo de glucagón identificado por inmunocitoquímica, usando una IgG unida a moléculas de oro coloidal. Cortesía del Prof. Luciano Muñoz Barragán, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

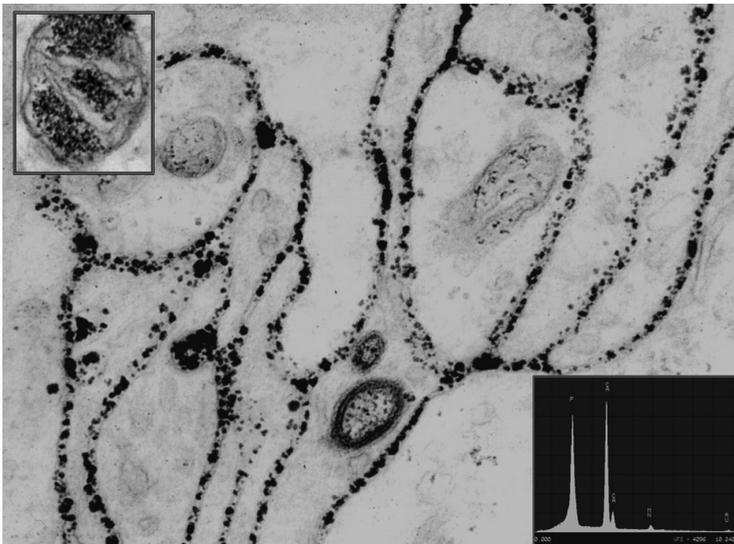


FIGURA 5: Demostración a nivel subcelular de la distribución de calcio iónico. La imagen central muestra el calcio en el espacio extracelular. En el recuadro superior se observa el calcio mitocondrial. En el recuadro inferior se muestran los picos de calcio en una muestra acompañante utilizando energía dispersiva con RX. Cortesía del Prof. Luciano Muñoz Barragán, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.



FIGURA 6: Primera radiografía realizada en el mundo por Roentgen sobre la mano y sortija de su esposa.

Por otra parte las contribuciones de las imágenes a la Cirugía vascular resultan sobresalientes como se muestra en la figuras 8 y 9, con un angioTAC de cortes finos tras la administración de contraste en una vena periférica, en el cual se observa un aneurisma de aorta con placas de ateroma (figura 8). Tras la implantación de la prótesis por vía femoral se recompone la estructura de la aorta (figura 9).

Hasta finales de la década de los 50 estaba prohibido cateterizar las coronarias. Un día en la Unidad de Hemodinámica de la Cleveland Clinic, mientras se realizaba un cateterismo y al intentar retirar el catéter, los médicos observan que no sale y deciden inyectar contraste para conocer donde está el cateter y aparece una imagen



FIGURA 7: Reconstrucción volumétrica de tomografía axial computerizada (TAC), en la que se encuentra con gran nitidez una fractura de pelvis.

perfecta de una coronaria. Por fin el cateter sale y deciden no hacer ningún comentario ante la posibilidad de caer en descrédito frente a sus colegas. Pasados tres días, lo piensan y deciden comunicar que la coronariografía es posible sin causar problemas al enfermo. Desde ese día se han hecho miles de coronariografías y la tecnología ha mejorado de tal forma que hoy se pueden realizar los estudios y obtener excelentes imágenes tras la inyección del contraste desde una vena periférica. Con esta técnica se pueden obtener arteriografías mostrando placas de ateroma con formaciones aneurismáticas en coronarias (figura 10).

Con el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) estudiamos en sujetos voluntarios el metabolismo cerebral de glucosa tras la administración intravenosa de GLP-1, encontrando que este

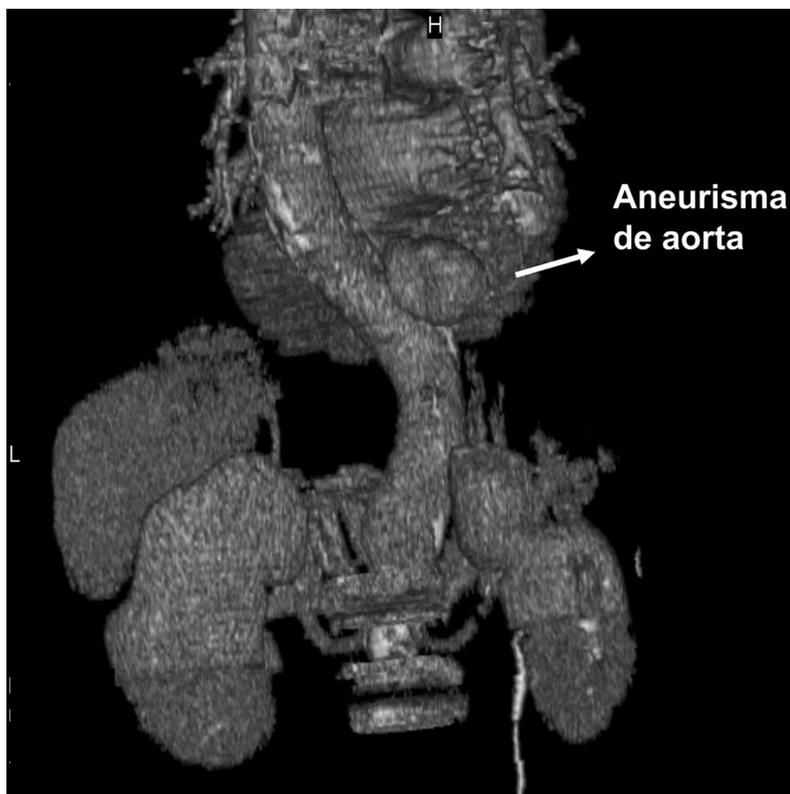


FIGURA 8: Angio-TAC de cortes finos tras la administración de contraste en vena periférica. Se observa aneurisma de aorta abdominal con imágenes de placas de ateroma, en forma de manchas blancas que aparecen en la pared de la aorta.

péptido anorexígenos disminuyó significativamente dicho metabolismo, en las áreas hipotalámicas implicadas en el control de la ingesta alimentaria (Figura 11), lo cual abre nuevas perspectivas para el estudio de las patologías relacionadas con ella.

En la figura 12 se presentan imágenes de un feto mientras bosteza, sonrío, se chupa el dedo o duerme obtenidas en 3D. Imágenes que suelen entrar en la casa familiar antes que el propio interesado, y que nos muestra hasta que punto llega la tecnología actual.

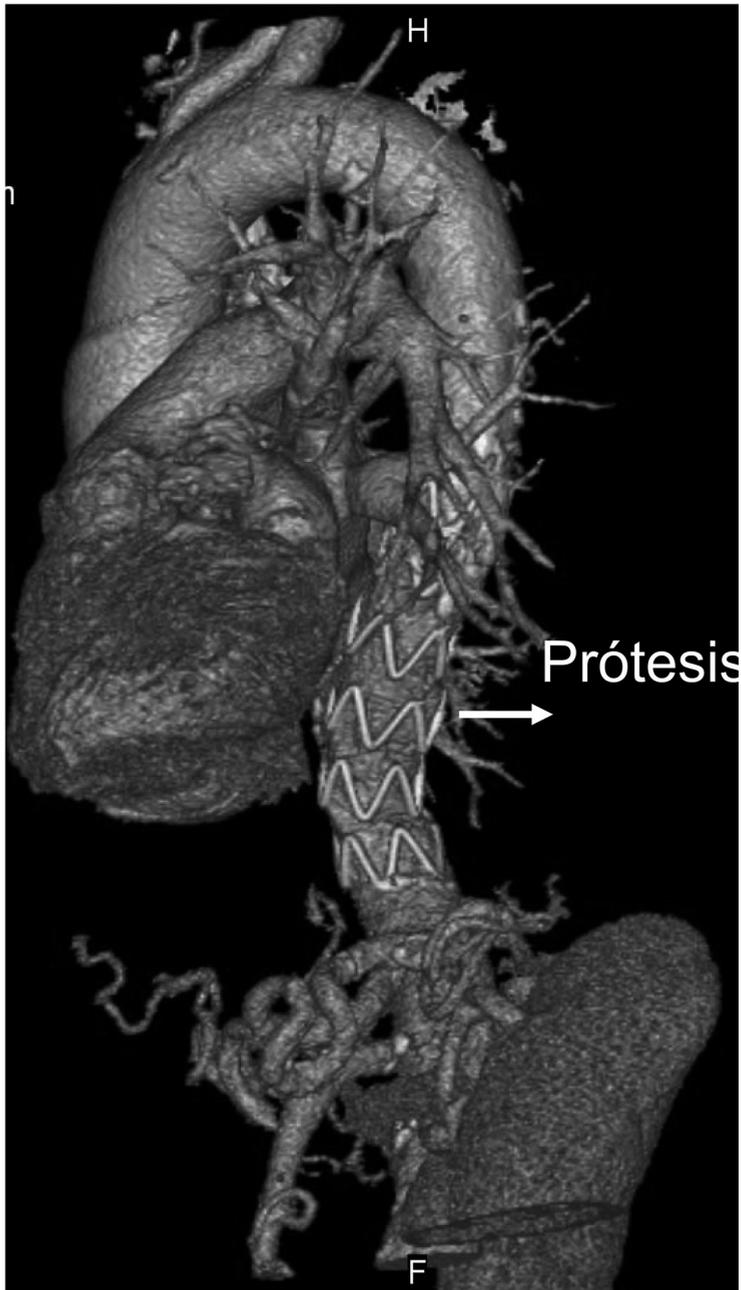


FIGURA 9: El mismo caso de la figura anterior, tras la implantación de una prótesis por vía femoral. Se observa sólo la estructura de soporte de la prótesis, dado que la malla no es visible al TAC.

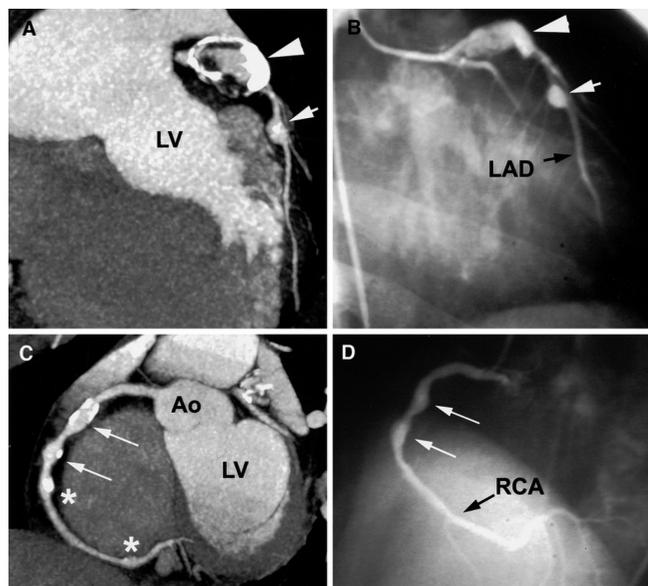


FIGURA 10: Arteriografía mostrando placas de ateroma con formaciones aneurismáticas (marcadas con flechas) en arterias coronarias.

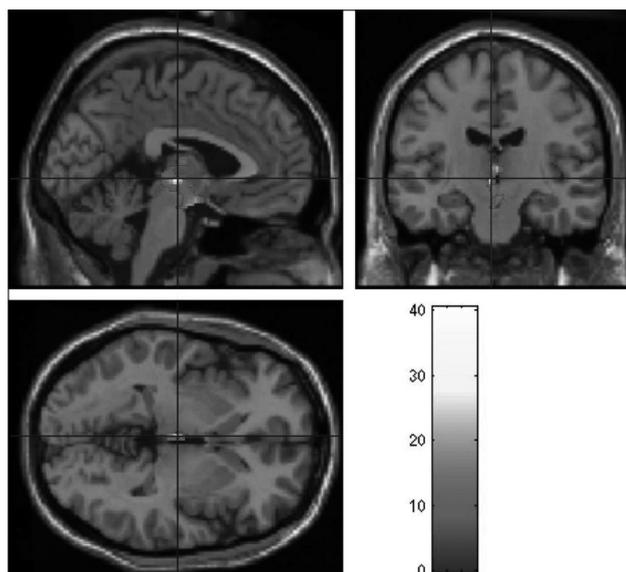


FIGURA 11: Tomografía por emisión de positrones (PET) en cerebros de sujetos voluntarios, en los que se estudió el metabolismo de la glucosa tras la administración de GLP-1, un péptido anorexígeno. La imagen coloreada cuantifica la reducción del metabolismo de la glucosa por el efecto de GLP-1. Imágenes obtenidas de nuestra publicación, E. Alvarez y col. J. Neurochem. 92:798-806, 2005.



FIGURA 12: Imágenes de la vida intrauterina obtenidas en 3D.

### **Aparición y desarrollo de la Biología Molecular**

Aunque a finales del siglo XIX se sabía que la información ligada a los caracteres hereditarios estaba presente en los cromosomas, hasta mediados del siglo XX no se supo que el ADN era la molécula que guardaba dicha información. De hecho Avery y col. en 1944 descubrieron que el principio transformable ligado a la molécula de la herencia era el ADN y en 1953 J. Watson y F. Crick basados en los estudios de difracción de rayos X realizados por R. Franklin y M. Wilkins, describieron la estructura tridimensional del ADN. Estos fueron los inicios del desarrollo científico que ocurriría más tarde. Entre los descubrimientos de interés de los años sesenta se encuentra el hallazgo del ARN mensajero, que proporcionó un punto de relación entre el núcleo y el lugar de la síntesis de proteínas en el citoplasma, así como la existencia de los plásmidos bacterianos como unidades replicativas autónomas de ADN extracromosomales, que son utilizados frecuentemente en estudios de ingeniería genéti-

ca. El conocimiento del código genético fue quizás el descubrimiento más importante en esta década. Asimismo también se descubrió que uno de los dos cromosomas X de la hembra de mamíferos está normalmente inactivo.

Aunque la denominación de Biología Molecular está sancionada por su propio uso, realmente debería llamarse biología molecular de los genes, ya que constituye el estudio de la estructura de los genes, de su expresión y del control de esa expresión. Otra denominación próxima es la de ingeniería genética, que se emplea en el mismo sentido que en ingeniería civil, aunque aquí las construcciones se tratan de segmentos de ADN. De cualquier forma las aplicaciones de la Biología Molecular son numerosísimas y condicionan nuestro propio futuro a través de la investigación científica con el estudio de la estructura y funciones de los genes; en la industria farmacéutica por la obtención de moléculas idóneas para el tratamiento de enfermedades, y en Medicina para el desarrollo de métodos diagnósticos, de prevención y terapéuticos. Establecidos los fundamentos de la Biología Molecular, a partir de los años 70 se iniciaron una serie concatenada de descubrimientos que llevaron al desarrollo exponencial de esta disciplina. En 1970 Temin y Baltimore descubrieron la transcriptasa inversa en los retrovirus ARN. La actividad de esta enzima explicaba como algunos virus pueden insertar su información genética en el genoma de las células huésped. Más adelante la transcriptasa inversa fue imprescindible para obtener copias de ADN complementario.

Las enzimas de restricción son auténticos bisturíes químicos, que reconocen secuencias específicas en el ADN de doble hélice y cortan hebras en lugares concretos. Son indispensables para aislar genes, secuenciar fragmentos largos de ADN, canalizar la estructura de los cromosomas y producir nuevas moléculas que puedan ser clonadas. En los mismos años se descubrió otra enzima, la ADN ligasa que une fragmentos de ADN, y por ello ha sido usada para la inserción de fragmentos de ADN en vectores como los plásmidos. Tanto la ADN ligasa como las enzimas de restricción fueron esenciales para la formación de moléculas recombinantes de ADN. Mediante las técnicas de ADN recombinante se pueden construir en el laboratorio nuevas colecciones de genes no relacionados que se pueden clonar en las nuevas células hospedadoras. A partir del correspondiente ARN mensajero se puede obtener ADN complementario gracias a la acción de la transcriptasa inversa. Esto ha permitido la introducción de

genes de mamíferos en bacterias y la producción industrial de diversas proteínas.

Otra tecnología importante con aplicaciones fundamentales a la Medicina, viene dada por el método de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR, descrito por K. Mullis en 1986, con capacidad para amplificar secuencias específicas para ADN, y que ha sido determinante en el progreso obtenido en la secuenciación y clonación del ADN. Muestras de la aplicabilidad de este proceder en Medicina vienen dadas por la detección temprana de cánceres mediante el estudio de las mutaciones de genes implicados en el control del crecimiento, en el seguimiento de la quimioterapia aplicada a pacientes con cáncer, o la detección temprana del virus de la inmunodeficiencia adquirida en personas en las que aún no se han detectado los correspondientes anticuerpos, y en la identificación del bacilo tuberculoso en muestras de tejido, que es un proceder muy laborioso por los métodos tradicionales. Asimismo en Medicina Forense y Legal es una técnica de gran utilidad para determinar el parentesco en casos de disputa de paternidad, o también análisis por PCR de cabellos, manchas de sangre o semen pueden suministrar una información valiosa en casos de crímenes y violaciones. Con la ayuda de la técnica del PCR se han podido descifrar genes de muestras muy antiguas, correspondientes a momias egipcias de 2.400 años y de restos óseos del Homo Neanderthalensis de 30.000 a 100.000 años de antigüedad. La secuenciación de la región hipervariable del ADN mitocondrial y su comparación con la secuencia del hombre moderno ha permitido estimar que la separación de ambos linajes se produjo hace 465.000 años, lo que excluye prácticamente la posibilidad de que los Neanderthal hayan contribuido a la dotación genética del hombre moderno. Muestras fosililizadas en ámbar permiten una mejor conservación del ADN, lo que ha hecho secuenciar fragmentos de ADN de una termita del período del Mioceno con 30 millones de años.

También las sondas de ADN son de gran utilidad en el desarrollo de un proyecto de investigación científica o con fines diagnóstico en la clínica médica. El uso de sondas es un procedimiento de gran valor en el diagnóstico de tumores o alteraciones genéticas como en la anemia falciforme, la enfermedad de la hemoglobina C y fenolcetonuria. También se han utilizado para el diagnóstico selectivo de infecciones por bacterias, como ciertos tipos de sífilis y la identificación del microorganismo responsable de la lepra.

Otra aplicación del principio de hibridación son los «microchips» de ADN. Que son la consecuencia de una combinación de técnicas que proceden de la biología molecular, la informática y la microelectrónica. Con esta tecnología se puede realizar una exploración de la expresión génica, con lo que simultáneamente se puede conocer las mutaciones o el patrón de expresión de muchos genes. De esta forma se ha utilizado para investigar grupos de genes implicados en diversas patologías como, artritis reumatoide, síndrome de inflamación intestinal, resistencia a la acción de la insulina, obesidad o cáncer. También esta técnica es muy eficaz para el diagnóstico clínico, para la detección de factores de expresión de genes o polimorfismos en procesos patológicos con muestras procedentes de células sanguíneas o de biopsias.

Asimismo los «microchips» son importantes en el estudio de nuevos fármacos, con los que se puede comparar la expresión de miles de genes procedentes de células de individuos controles o enfermos y múltiples dianas para nuevos fármacos. También puede ser de gran interés el conocimiento de la expresión concertada de grupos de genes ante distintas situaciones fisiológicas.

La diversidad o variabilidad genética se debe a variaciones del genoma, que es patente entre individuos de diferentes especies e incluso entre miembros de la misma especie. En un sentido amplio el concepto de diversidad se hace sinónimo de polimorfismo que se puede manifestar en regiones codificantes o no codificantes del genoma. En ambos casos puede manifestarse por variación de un solo par de bases o SNP o puede afectar a grandes segmentos de ADN. Se acepta que un locus es polimórfico cuando la variabilidad afecta a más del 1% de la población. Las secuencias codificantes de ADN humano son muy semejantes entre individuos, mientras que las no codificantes han sufrido grandes variaciones a lo largo del tiempo. En estas últimas se encuentran las secuencias minisatélites caracterizadas por la repetición en tándem de una misma secuencia nucleotídica, donde el número de esta secuencia es variable de un individuo a otro y se transmite hereditariamente. Asimismo en el genoma mitocondrial se generan polimorfismos, siendo más frecuentes en el bucle D que es la única región no codificante del ADN mitocondrial. Con la utilización de una sonda cuya secuencia de bases puede hibridar con todos los loci de una familia de mini o microsátélites de ADN, se puede observar el patrón polimórfico de todos ellos, que prácticamente es único para cada individuo. Este patrón diferencia-

dor es lo que se conoce como «huella dactilar de ADN», que sólo es igual en los gemelos idénticos. La huella genética puede utilizarse en pruebas forenses o de paternidad, identificación de recién nacidos, criminología o en los cambios somáticos del genoma, como en los tumores malignos.

También la gran variedad de polimorfismos puede explicar la distinta respuesta de los componentes de una comunidad a un fármaco determinado. El estudio de los polimorfismos puede tener gran interés para el diagnóstico de enfermedades incluso antes que se manifiesten. Ello tiene especial interés en el diagnóstico prenatal de enfermedades congénitas.

## **Biotechnología**

Gracias a aplicación de técnicas propias de la Biología Molecular y la Ingeniería Genética se han podido obtener a escala industrial biomoléculas con propiedades terapéuticas. A partir del correspondiente ARN mensajero se puede obtener ADN complementario mediante la acción de la transcriptasa inversa. Esto ha permitido la introducción de genes de mamíferos en bacterias y la producción industrial de distintas proteínas. Dado que los genes de mamíferos están constituidos por exones e intrones no se pueden expresar en bacterias, porque estas carecen de la maquinaria necesaria para escindir a los intrones y eliminarlos. Este obstáculo ha sido superado por la obtención de cADN a partir del ARN mensajero correspondiente. Gracias a los efectos de enzimas de restricción y ADN ligasas ese cADN puede ser insertado en un plásmido y posteriormente en las bacterias que hagan posible su expresión. De acuerdo con este proceder se han obtenido proinsulina, hormona de crecimiento y factores de coagulación de humanos entre otros que actualmente pueden ser usados por motivos terapéuticos en la clínica humana.

La introducción de esta tecnología fue de gran importancia, como lo acredita el hecho de que millones de diabéticos se benefician con el tratamiento con insulina humana en vez de la insulina de cerdo o vaca que era la que se administraba hasta hace poco tiempo y que tiene una estructura primaria diferente a la de origen humano. Con ello se evita la producción de anticuerpos ante una insulina extraña a nuestro organismo, a la vez que no existen limitaciones en cuanto a la cantidad de insulina humana que se pueda conseguir. Ante-

riormente las insulinas de cerdo o vaca se obtenían de los páncreas de estos animales, en los que sólo el 2% del órgano es parte endocrina en forma de islotes pancreáticos, y donde las células beta constituyen el 65% del número total de células, por lo que se obtenía una cantidad limitada para hacer frente a las demandas de un número creciente de diabéticos.

Por otra parte el aislamiento de hormona de crecimiento a partir de hipófisis de cadáveres planteó en su día problemas importantes como la escasez de hipófisis y la transmisión en algunos casos de la enfermedad de Jacob Creutzfeld. Todo ello está superado en la actualidad ya que las bacterias sintetizan la hormona de crecimiento necesaria para los diversos tratamientos.

La mayoría de los factores de coagulación circulan en el torrente sanguíneo en pequeñísimas concentraciones, y en determinadas situaciones que cursan con deficiencias patológicas de alguno de ellos, como en la hemofilia clásica requieren concentrados de plasma sanguíneo para aportar el factor VIII del que son deficitarios. Este proceder ha dado lugar en el pasado a grandes infecciones con los virus de la hepatitis B y C y de la inmunodeficiencia adquirida humana o HIV. Afortunadamente el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante ha permitido la sustitución de los concentrados de plasma para el tratamiento de la hemofilia.

### **Proyecto genoma humano**

Este fue un proyecto internacional desarrollado para la descripción completa del genoma humano mediante la secuenciación del ADN. Dirigido inicialmente por J. Watson, y financiado por los Institutos de la Salud de Estados Unidos y la Fundación Welcome Trust del Reino Unido, con un presupuesto de 3.000 millones de dólares se planificó para desarrollarlo a partir de 1990 en un período de 15 años. En el desarrollo de este proyecto oficial o público han participado 16 Centros públicos o privados de Estados Unidos, Alemania, Canadá, Francia, Japón y Reino Unido, bajo la dirección de F. Collins.

Como alternativa al proyecto Genoma Humano público más tarde surgieron otros de financiación privada, que provocaron importantes debates éticos y científicos sobre la propiedad de la información generada con el proyecto. Frente a esto la reacción de los Gobiernos financiadores del proyecto público fue de apoyo a los in-

investigadores científicos permitiendo el acceso público y universal a los datos del genoma. En mayo del 2000 se consiguió por vez primera en la historia la secuencia de bases del genoma humano. Tras muchos enfrentamientos de los responsables de los proyectos públicos y la privada Celera Genomics, se llegó a un acuerdo entre ambas con la elaboración de un borrador común de la secuencia del genoma humano. Sin duda la fecha del 26 de junio del 2000 es ya un punto de partida histórico, que puede dar lugar a un proceso de cooperación muy fructífero entre ambas entidades.

El conocimiento del genoma humano no ha llegado de una forma única, sino que viene acompañada del estudio correspondiente a otros organismos como distintas bacterias, el gusano *C. elegans*, levadura, mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* y el ratón *Mus musculus* entre otros. Este último es de gran interés por su gran homología con los genes humanos y también por haber sido utilizado con gran frecuencia como modelo experimental. El estudio comparativo de estos genomas será de gran utilidad para estudios evolutivos, pero también permitirá avanzar en temas importantes como el envejecimiento, diferenciación sexual, aprendizaje, división celular, desarrollo corporal y susceptibilidad a fármacos entre otras muchas áreas.

Aparte de la secuencia completa del genoma humano también se establecieron otros objetivos encaminados a la construcción de mapas genéticos y físicos, análisis comparativo del genoma humano con el de otros organismos, desarrollo tecnológico para cumplir los objetivos propuestos, y la creación de un sistema para la recogida, almacenamiento, análisis y distribución de la información obtenida.

Sin duda la descripción del genoma humano y la de organismos modelo constituyen un hecho trascendental en Biología que algunos han comparado con el descubrimiento de la Tabla Periódica de los Elementos químicos, pero es sólo el comienzo de un prometedor pero largo camino que suministrará valiosísimas informaciones en diferentes parcelas de la Biomedicina.

## **Medicina Molecular**

Los métodos y conocimientos adquiridos con la Biología Molecular ya se han empezado a aplicar al estudio de la problemática que tiene planteada la Medicina actual, tanto en las vertientes funcional

como patológica. Con ello se trata de explicar entre otras cosas, como un cambio genético determinado puede inducir la manifestación de un fenotipo clínico particular, a la vez que fundamentados en estos nuevos conocimientos se están desarrollando nuevas pruebas diagnósticas y terapias. Aparte de la expresión molecular de los genes, otras muchas moléculas celulares son responsables de los mecanismos de comunicación e integración en nuestro organismo. Basten como ejemplos los mensajeros químicos que reconocidos por receptores localizados en las células de su acción transducen señales generando segundos mensajeros que a su vez alteran distintas rutas bioquímicas, inducen o inactivan las fosforilaciones de proteínas o modifican la expresión de determinados genes. Estos mecanismos son el soporte de múltiples funciones como nuestra adaptación al medio externo, control de la ingesta de alimentos y metabolismo, los procesos de crecimiento, diferenciación y reproducción entre otras muchas actividades. Todos estos conocimientos nos introducen lentamente al estudio molecular de las actividades celulares de la misma forma que con anterioridad se realizaron a nivel de organismo o de tejido. Por ende la aplicación de estos conocimientos a las enfermedades nos introduce a la Medicina Molecular.

### **Enfermedades monogénicas y poligénicas**

Se estima que unas 7.000 enfermedades tienen un fundamento genético, que un 5% de las personas menores de 25 años tienen un trastorno genético y que aproximadamente un 60% de las personas padecen enfermedades con influencia genética a lo largo de su vida. Dentro de las enfermedades genéticas tienen un gran valor las monogénicas y las poligénicas. La forma monogénica ocurre por una mutación puntual, que se transmite de acuerdo con las leyes de Mendel para caracteres simples. Son muy numerosas y entre ellas podemos destacar la anemia falciforme, la enfermedad de Huntington, distrofia muscular de Duchenne, diabetes monogénicas e hipercolesterolemia familiar entre otras muchas.

En contraposición con estas las enfermedades poligénicas se manifiestan como alteraciones simultáneas de varios genes que con el concurso de factores ambientales facilitan su expresión. Estas enfermedades no se transmiten de acuerdo con las leyes mendelianas y constituyen la principal causa de morbilidad o mortalidad en

los países desarrollados. Entre ellas se deben mencionar la diabetes tipos 1 y 2, gota, obesidad, enfermedades cardiovasculares, asma, artritis, esquizofrenia, y enfermedades autoinmunes entre otras. Para el desarrollo de estas enfermedades es necesaria la susceptibilidad de alelos de distintos genes, pero también la frecuencia con la que estos genotipos se manifiestan, lo cual se llama penetrancia de la enfermedad que depende de factores ambientales, con la exposición a drogas y toxinas, estrés, infecciones y dieta. Hasta tal punto esto es cierto, que en gemelos idénticos, uno de ellos puede desarrollar una enfermedad poligénica mientras que el otro no, debido a la exposición a un medio externo diferente.

### **Enfermedades mitocondriales**

El ADN mitocondrial es circular, bicatenario, compuesto de 16.569 pares de bases que codifican 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 polipéptidos correspondientes a enzimas de la cadena respiratoria. No está revestido de proteínas, de ahí su susceptibilidad a los efectos deletéreos de los radicales libres. Asimismo los genes mitocondriales derivan casi exclusivamente de la madre y sus manifestaciones patológicas se expresan en el síndrome de Kearns-Sayre, la oftalmoplejía externa progresiva crónica y déficits enzimáticos en los complejos respiratorios entre otras.

Los defectos del genoma mitocondrial son causas comunes de enfermedades genéticas, debidas a deleciones esporádicas del ADN mitocondrial, pero también a mutaciones puntuales heredadas de la madre. También las enfermedades mitocondriales pueden estar asociadas a defectos del ADN nuclear, que presentan desórdenes de la cadena respiratoria o con múltiples deleciones del ADN mitocondrial entre otras.

### **Modelos animales para el estudio de enfermedades humanas**

Los modelos animales de enfermedades humanas son de gran importancia para la investigación de los aspectos fisiopatológicos de estas entidades pero también para la evaluación de tratamientos con nuevos fármacos. Existen un gran número de modelos animales para enfermedades humanas infecciosas, genéticas y autoinmunes. Algu-

nas de ellas son de presentación espontánea, con un fenotipo mutante del animal semejante al fenotipo clínico, pero en otras existen divergencias debido a las diferencias interespecies existentes, de las vías bioquímicas y de desarrollo. Entre los animales mutantes espontáneos podemos citar, el ratón NOD representativo de la diabetes tipo1, el ratón mdx con distrofia muscular ligada al cromosoma X debido a mutaciones en el gen de la distrofina, o el conejo hiperlipidémico hereditario de Watanabe, como consecuencia de la delección de 4 codones en el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuya enfermedad humana homóloga es la hipercolesterolemia familiar.

La tecnología de los transgénicos con la manipulación dirigida de genes permite la creación de modelos animales de la mayoría de las enfermedades humanas monogénicas, pero también se realizaron grandes esfuerzos para obtenerlos para enfermedades complejas como, la aterosclerosis, hipertensión arterial esencial y la enfermedad de Alzheimer. Los animales transgénicos son de gran utilidad para el estudio de las enfermedades humanas, pero también para conocer la función de un gen o incluso para mejorar la producción animal.

La inserción de un gen foráneo se realiza por microinyección de ADN en el cigoto, en uno de los dos pronúcleos, antes que estos se fusionen y se produzca la primera división celular, con lo cual se asegura la presencia del gen en todas las células del organismo. Los inconvenientes de esta técnica es que el gen no se inserte en el lugar que ocupa en el cromosoma y que pueda hacerlo en una región donde pueda inactivar un gen importante o cerca de un protooncogen, que como consecuencia de ello pueda activarse. Para obtener una inserción génica más precisa existe otra tecnología conocida como recombinación homóloga, con la cual es posible reemplazar una secuencia de ADN por otra homóloga que sea diferente de la original porque tiene una mutación o procede de otra especie.

La recombinación homóloga puede utilizarse para inactivar un gen (del inglés «knockout» o KO), que permite conocer las consecuencias fisiológicas de la pérdida de la proteína codificada por el gen. Con este proceder se obtienen modelos, con mutaciones que producen pérdida de función y reproducen el fenotipo de trastornos hereditarios recesivos y muchos de los dominantes. Entre los modelos transgénicos desarrollados en ratones mediante inactivación insercional dirigida de un gen se encuentran los de la fibrosis quística

ca o mucoviscidosis, la beta-talasemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis, la enfermedad de Gaucher y el síndrome X frágil.

Otros modelos de transgénicos son los que presentan ganancia de función por inserción de un gen mutante, que ha sido aislado previamente o que se ha obtenido por mutagénesis *in vitro*. A continuación el clon mutante se transfiere con la construcción que lo contiene a oocitos fecundados. Otro ejemplo de ganancia de función viene dado por transgénicos en los que se desarrolló una expansión de los tripletes CAG en el gen de la ataxina característico de la ataxia espino-cerebelosa tipo 1. Mediante las manipulaciones correspondientes se obtuvieron ratones transgénicos con el gen normal de la ataxina humana y con gen mutante de la ataxina conteniendo la repetición CAG expandida. Ambos transgenes se mantuvieron al transmitirse de padres a hijos, pero sólo los ratones que poseían el alelo expandido presentaron la degeneración de las células de Purkinje y la ataxia, con lo que se consiguieron transgénicos con ganancia de función.

En los últimos años se han desarrollado modelos de ratones con cáncer y otros trastornos genéticos complejos. También se han conseguido modelos de trastornos cromosómicos aunque en número reducido, posiblemente debido a las diferencias interespecies. Se considera como modelos de gran futuro aquéllos dirigidos al estudio de las enfermedades poligénicas como, la diabetes mellitus, hipertensión esencial y aterosclerosis entre otras, con múltiples componentes genéticos y ambientales, que nos permitirán valorar todos estos factores así como analizar la eficacia de nuevas pautas terapéuticas.

Sin duda todos estos modelos creados en animales de experimentación han suministrado información de gran interés para el conocimiento de las enfermedades humanas, pero son difíciles de obtener dadas las diferencias existentes entre ratones y humanos en algunas vías bioquímicas, en algunos aspectos del desarrollo, en los tiempos medios de existencia entre estas dos especies, y en el trasfondo genético y la acción de los genes modificadores.

## **Fundamentos moleculares del cáncer**

Los primeros hallazgos de interés sobre el cáncer fueron realizados por Rous en 1910, cuando demostró que un filtrado de determinados virus fue responsable de la aparición de leucemia en pollos. Sin embargo tuvieron que transcurrir muchos años hasta el período

comprendido entre 1980 y 1990, en el que se aplicaron las técnicas propias de la Biología Molecular, las cuales proporcionaron un mejor conocimiento de esta entidad nosológica. En efecto durante la década de los ochenta se demostró que una secuencia de ADN procedente de una línea celular de cáncer de vejiga era capaz de inducir en otras células una transformación cancerosa, que fue debida a lo que hoy conocemos como oncogenes. Con posterioridad se descubrieron los genes supresores de tumores, que cuando mutaban producían neoplasias. Durante los últimos años ha aumentado progresivamente la lista de oncogenes y la de genes supresores de tumores, al mismo tiempo que ellos han suministrado una valiosa información acerca de los mecanismos implicados en el desarrollo del cáncer y en el normal funcionamiento de las células.

Se acepta que son necesarias al menos seis mutaciones para que una célula normal se convierta en cancerosa, lo que sugiere que la probabilidad para la génesis de células cancerosas es mínima. Sin embargo los tumores ocurren y se cree que ello es debido a mutaciones que estimulan la proliferación celular dando lugar a un clon neoplásico. Este origen monoclonal es característico de la etapa inicial del cáncer que confiere una susceptibilidad para una proliferación descontrolada, potenciada por nuevas mutaciones en genes responsables de la apoptosis, ciclo celular, de los genes supresores de tumores o de los genes mutadores.

Se sabe que un oncogén es la forma mutada de un gen normal o protooncogén, que produce cáncer como consecuencia de una ganancia de función de la proteína expresada por el gen. Asimismo se expresan con carácter dominante, y por tanto basta que esté mutado uno de los dos alelos para que se manifiesten las acciones de la oncoproteína. En contraposición con estos efectos, la pérdida de función de los genes supresores de tumores se expresa con carácter recesivo, mostrando su falta de actividad cuando mutan los dos alelos. La forma normal del gen oncosupresor codifica para una proteína oncosupresora que actúa inhibiendo la proliferación o activando la apoptosis celulares. Cuando ocurre una mutación en este gen y con ella la producción de una proteína carente de las acciones antes citadas, hay una pérdida de función con una proliferación excesiva que puede conducir a la aparición de células cancerosas.

Además un tercer grupo está constituido por los genes mutadores responsables del mantenimiento de la integridad del genoma y de la fidelidad de la transferencia de la información. La pérdida de

la función en los dos alelos de estos genes hace que la célula sea susceptible a errores, y entre ellos las mutaciones que se puedan presentar en oncogenes y genes supresores. De la misma forma que en los genes oncosupresores, las mutaciones de los genes mutadores son recesivas.

Las poblaciones de células de un individuo están condicionadas por el balance entre proliferación, diferenciación y muerte celulares. La apoptosis o muerte celular programada es un proceso natural, bajo control genético que ocurre en todas las células y mediante el cual las células dañadas o que han cumplido un ciclo vital inducen los mecanismos que llevan a su propia destrucción. En las células cancerosas se considera que la proliferación incontrolada se manifiesta junto con un bloqueo de la apoptosis, debidas a las mutaciones somáticas citadas anteriormente. Estos hechos son tenidos en cuenta actualmente en los diseños quimioterápicos del cáncer, con el desarrollo de moléculas con actividades antiproliferativas y apoptóticas.

Resumiendo podemos decir que el cáncer puede considerarse como un enfermedad genética o epigenética, monoclonal, sobre el cual se ha investigado de forma intensa en los últimos años con resultados positivos que están permitiendo nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos. Los nuevos conocimientos facilitan otras estrategias terapéuticas, muchas de ellas en aspectos moleculares, como la utilización de anticuerpos monoclonales contra receptores de determinados factores de crecimiento, de antiproteasas o de inhibidores de la angiogénesis como endostatina y angioestatina, entre otros. Actualmente el estudio de los tumores se realiza como antaño bajo un enfoque anatomopatológico, pero además se caracterizan los genes que se expresan en ellos y sus metástasis, lo cual ya permite clasificar los tumores bajo diferentes criterios, así como ello podría ayudar al establecimiento de nuevas pautas terapéuticas.

### **Terapias génica y celular**

Como terapia génica se conoce a una serie de estrategias encaminadas a la transferencia de un fragmento de ADN a las células de un individuo con fines terapéuticos. El material transferido puede ser un gen, fragmentos de genes u oligonucleótidos que se administran directamente a un paciente por procedimientos de terapia génica in

vivo o ex vivo. Pero la introducción de un gen activo no es suficiente, ya que su expresión no debe impedir la de otros genes, y que la cantidad de proteína producida por su acción no sea reducida ni excesiva. Asimismo este tipo de estudios requieren unos controles biológicos rigurosos, pero también pronunciamientos éticos y autorizaciones oficiales exigentes.

La terapia génica tiene muchas aplicaciones potenciales, siendo las más evidentes aquéllas diseñadas para corregir los defectos producidos por las enfermedades hereditarias monogénicas. Además de estas, otras muchas aplicaciones han sido desarrolladas con las transferencias génicas para estimular una respuesta inmune, activar una predroga, medir una muerte celular concreta o producir una señal molecular necesaria para la replicación de un virus.

Dado que las moléculas de ADN no pueden atravesar libremente las membranas celulares se necesitan vectores que transfieran el material genético. Este ha sido y aún sigue siendo uno de los problemas más importantes en la terapia génica. Fundamentalmente se utilizan virus modificados para evitar cualquier riesgo patogénico directo o indirecto e impedir que se reproduzcan en células humanas. Los virus más utilizados son los adenovirus y retrovirus aunque tienen distintas clases de problemas. También se han utilizado otros vectores no víricos como por ejemplo los liposomas.

A lo largo de más de dos décadas se han aplicado muchos tratamientos génicos con diferente fortuna. El primero de ellos se realizó en 1990 en Estados Unidos en dos niñas afectadas con una deficiencia de la enzima adenosina desaminasa, al que han seguido muchos otros para pacientes con fibrosis quística o con otras entidades patológicas.

Los estudios relacionados con la terapia génica se iniciaron con grandes expectativas en la década de los ochenta, pero desgraciadamente no se correspondieron con los éxitos que se presuponían. Debido en gran medida al uso de vectores virales primitivos, carencias de suficiente verificación en modelos animales o ensayos clínicos. Esto propició que no se obtuvieran resultados con eficiencia clínica probada, que ahora parecen surgir con nuevas expectativas con bases más sólidas que las anteriores.

Un fenómeno similar ha ocurrido con la aplicación potencial de células madre en el tratamiento de las enfermedades humanas, en las que se depositó grandes esperanzas aún desconociendo pasos fundamentales que regulan la diferenciación de estas células, así como los factores

y mecanismos que controlan su incorporación en los tejidos u órganos del individuo receptor. No obstante también en este caso existen perspectivas positivas que podrían confirmarse en los próximos años.

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

### **Genes y envejecimiento**

En 1989 J. Watson escribió «Acostumbrados a pensar que nuestro destino estaba en las estrellas, ahora sabemos que, en buena medida, nuestro destino está en nuestros genes» Desde entonces nuestra percepción sobre este tema sigue cambiando, a la vez que es más patente en los países desarrollados que el segmento de la población que aumenta con mayor rapidez es el correspondiente a las personas mayores de 65 años y las expectativas de vida en nuestra sociedad para la mujer son superiores a los 80 años y algo menos para el hombre. Estas cifras contrastan significativamente con las expectativas de vida en la Edad Media que rondaban los cuarenta años

Con el aumento de la edad de la población se necesitan mayores fondos económicos para cuidados de salud y para el seguimiento y tratamiento de enfermedades crónicas y degenerativas. De esta forma el envejecimiento plantea retos no solo sanitarios y científicos sino también problemáticas sociales de gran envergadura, que justifican las más de trescientas teorías presentadas acerca de esta temática, que tratan de responder a preguntas como ¿Por qué envejecemos? ¿Se puede retrasar el envejecimiento? y ¿Cuáles son las expectativas reales de vida con calidad?. Para muchos las respuestas están escritas en nuestros genes y algunos de ellos han sido localizados recientemente.

De acuerdo con la teoría evolutiva propuesta por J.B.S. Haldane y P.B. Medawar, la senescencia es la consecuencia de un modelo de

selección natural que se manifiesta en las especies de reproducción sexual, en el que los caracteres heredables deletéreos que se expresan antes del proceso reproductivo desaparecen por la muerte de los individuos que lo padecen. Sin embargo los genes que alteran la vitalidad en los últimos años se acumularán en las poblaciones y serán transmitidos a la siguiente generación.

Otra teoría es la del soma desechable propuesta por Kirkwood, en la que este autor propone que los animales no han adquirido sistemas que aseguren su inmortalidad porque han invertido toda su energía en una reproducción eficaz y en mecanismos de protección que aseguren un vigor juvenil durante este período. Durante la madurez aprovechamos las reservas acumuladas, pero la supervivencia se hace cada vez más difícil debido a la destrucción tisular producida por agentes como los radicales libres entre otros. Según D. Harman muchas reacciones biológicas producen radicales libres, los cuales pueden oxidar ADN, proteínas, lípidos y otras moléculas distribuidas por nuestro organismo. También la teoría del soma desechable explicaría que la glucosa interviene en el proceso de envejecimiento mediante la lenta glicosilación de las proteínas de vida prolongada como el colágeno, que pueden quedar entrelazados entre sí por puentes intermoleculares.

Las primeras claves genéticas del envejecimiento fueron obtenidas por M.R. Rose, después de la observación que los cruzamientos sucesivos de machos y hembras longevos dio lugar a poblaciones de *Drosophila melanogaster* que vivían el doble de lo normal y eran más robustas y resistentes al estrés que las moscas controles. Estos autores han encontrado que las moscas más longevas cambios en los alelos de algún gen y la producción de una versión muy activa de la enzima anti-oxidante superóxido dismutasa. Resultados semejantes se han obtenido con el gusano *C. elegans*, lo cual conduce a considerar la importancia de los radicales libres en el envejecimiento.

Es conocido que los telómeros se acortan en cada división de las células somáticas de nuestro organismo o durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo, convirtiéndose en auténticos relojes que determinan la pérdida de la capacidad proliferativa de las células. En contraposición con estas observaciones, la longitud del telómero no disminuye en los espermatozoides y en las células transformadas o inmortalizadas, lo cual podría ser una consecuencia de que estas células no pierden su capacidad replicativa y sugeriría que el organismo inicia su decadencia cuando los tejidos no pueden reponer las células dañadas.

Recientemente L. Kunkel y T. Perls han descrito una región del cromosoma 4 que contiene el gen o los genes de la longevidad humana. Estos hallazgos están en la línea de lo observado en la mosca del vinagre y el gusano *C. elegans*. Aquéllos estudios se centraron en la localización de los genes que podrían explicar por qué algunas personas se acercan o superan los cien años de edad. Por ello realizaron el estudio en 308 personas de 91 a 109 años de edad distribuidas en 137 grupos de dos o más hermanos, a los que se les extrajeron muestras sanguíneas para analizar su material genético con la ayuda de 400 marcadores seleccionados adecuadamente a lo largo de los 23 pares de cromosomas humanos. El resultado de este estudio comparativo mostró una región del cromosoma 4 donde están presentes entre 100 y 500 genes, de los cuales uno o varios serían responsables de la excepcional supervivencia de esas personas.

Los autores del estudio consideran que la variación genética presente en los centenarios no se debe a una mutación, sino que podría tratarse de un polimorfismo de un solo nucleótido. De confirmarse esta predicción la longevidad podría depender de la variación de uno de los 3200 millones de nucleótidos que constituyen nuestro genoma, que daría lugar a una proteína que raramente se manifiesta en la población general. La caracterización de un gen de la longevidad ayudaría a conocer las rutas implicadas en el envejecimiento y a desarrollar fármacos que produjeran efectos biológicos, que por razones genéticas disfrutaran las personas centenarias. De acuerdo con Perls no se trata de encontrar una fuente de la juventud, pero si de un camino de lenta progresión en el que se retrasen o incluso se anule la aparición de enfermedades características de la senescencia.

Estos estudios parecen indicar que la pregunta de por qué envejecemos está escrita en nuestros gerontogenes, y que su identificación y caracterización fisiopatológica puede estar próxima. De ello podrían depender nuestras expectativas y calidad de vida futuras.

### **CONTRIBUCIONES CONCEPTUALES Y METODOLÓGICAS REALIZADAS DESDE DIFERENTES ESPECIALDADES MÉDICAS EN LO ÚLTIMOS SESENTA AÑOS**

El avance de la Medicina durante las últimas décadas ha ocurrido de forma global, con un desarrollo conceptual y metodológico que ha afectado en mayor o menor medida a todas las especialidades. Con

objeto de presentar una visión de conjunto que se acerque a la realidad se ha seleccionado un grupo de ellas, con la relación de los acontecimientos más relevantes ocurridos en las últimas seis décadas.

### **Contribución de las especialidades analíticas al diagnóstico y estudio de las enfermedades**

Tan sólo por las denominaciones recibidas por los laboratorios en función del tiempo transcurrido podemos tener una orientación intuitiva de la evolución e importancia de las distintas especialidades analíticas. En los años 50 del pasado siglo toda actividad analítica se realizaba en el Laboratorio General o en Anatomía Patológica. Con los años el laboratorio pasó a denominarse Servicio de Análisis Clínicos y en la actualidad tenemos especialidades y dependencias muy bien diferenciadas de Bioquímica Clínica, Hematología, Microbiología, Genética Clínica, Inmunología Clínica y Farmacología Clínica, mientras que la Anatomía Patológica permaneció independiente pero enriquecida por la Citoquímica, Microscopía electrónica y Biología molecular.

### **Bioquímica Clínica**

El correcto funcionamiento de un Servicio de Bioquímica Clínica moderno requiere conocimientos y aplicaciones procedentes de la Bioquímica y Biología Molecular, Física, Química, Informática, Robótica, y por supuesto de la propia Medicina. Estos Servicios están automatizados, lo que facilita la determinación de pruebas analíticas en cientos de pacientes con múltiples parámetros a lo largo de una jornada. En la práctica las muestras biológicas de los pacientes reciben al inicio del proceso etiquetas con códigos de barras que las identificarán en todo momento, hasta la emisión del informe analítico que es enviado a los facultativos. Este procedimiento permite la realización en un Centro, de las valoraciones de muestras pertenecientes a un área sanitaria, con un abaratamiento de los costes y con una eficacia y rapidez extraordinarias.

Aparte de los sistemas de automatización y robotización, la Bioquímica Clínica se beneficia de los nuevos conocimientos y técnicas de la Biología molecular mediante la aplicación de técnicas para la

determinación de receptores de hormonas femeninas en tumores de mama, la caracterización molecular de los tumores, etc. En este último punto la relación de los Servicios de Bioquímica con los de Anatomía Patológica puede ser muy importante. Asimismo las Unidades de Diagnóstico Molecular son determinantes no sólo para un buen diagnóstico sino también para realizar un buen pronóstico y pautas terapéuticas. En ellos se pueden realizar estudios sobre diabetes monogénicas, distintas formas de distrofia muscular, y mucoviscidosis entre otras muchas. Estos suelen ser Centros de referencia, con lo que amplios sectores de la sociedad se benefician del trabajo de superespecialistas que no sólo emiten un diagnóstico sino que también realizan consejos y pautas de gran interés.

## **Hematología**

Entre los avances más importantes de la Hematología en las últimas décadas se deben considerar los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, que se comenzaron a realizar en los años 50. El primer trasplante no de hermano, sino de donante no emparentado fue en 1973 y el primero con éxito, de donante no emparentado fue en 1979. Hoy en día se hacen hasta de progenitores de cordón umbilical, así como «minitrasplantes».

Dentro de otro apartado importante deben considerarse a los medicamentos trascendentes introducidos en los últimos años. Uno de ellos es el Imatinib (Glivec, su nombre comercial), es un inhibidor de la tirosina cinasa que ya hemos citado con anterioridad. Inhibe la proteína Bcr-abl (cromosoma de Filadelfia). Y se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, tumores de estroma gastrointestinal y en otras neoplasias.

Hay otros medicamentos como son los monoclonales (p.ej. Rituximab, que es un anti-CD20, para el tratamiento de linfomas y otras enfermedades.

Otros son inhibidores de los proteosomas (Bortezomib), para el tratamiento del mieloma, mientras el Vesanoid (Tretinoína) es fundamental en el tratamiento de las Leucemias promielocíticas, etc. Se ha avanzado mucho también en la terapia antiinfecciosa (antifúngica), y los tratamientos de soporte, por lo que los tratamientos que se siguen tienen mayor porcentaje de éxitos y además permiten tratar a pacientes cada vez mayores.

## Microbiología

Son numerosas las aportaciones realizadas por la Microbiología, dentro de las cuales hemos seleccionado algunas por su trascendencia y valor histórico. La primera de ellas, realizada en 1944 por el grupo de Avery en la Rockefeller University en Nueva York, utilizando neumococos, demostraron que los genes están contruidos por ADN. Lamentablemente, este descubrimiento no fue citado hasta 9 años más tarde por Watson y Crick cuando propusieron el modelo de la doble hélice para el ADN. Finalmente, Watson en las jornadas de celebración de los 50 años de la «doble hélice» señaló que fue un olvido, que aún sorprende, que Avery y su grupo no recibieran el Premio Nobel por aquélla relevante contribución científica.

Otro hecho de importancia fueron los trabajos del grupo de Stanley Cohen publicados en los años 1973 y 1974 en los Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Estos científicos usando enzimas de restricción, construyeron in vitro plásmidos que contenían además de su propio ADN, fragmentos de ADN de distintos orígenes. Estos plásmidos híbridos fueron insertados en diferentes estirpes de la bacteria *E. coli* por transformación genética y los fragmentos incorporados a los plásmidos, codificando para diferentes proteínas, fueron expresadas en la estirpe receptora, es decir eran biológicamente funcionales y no interferían en la replicación del plásmido. Estos experimentos fueron la llave fundamental para la expresión en diversos sistemas biológicos de proteínas tan importantes como la insulina, hormona de crecimiento o los factores de la coagulación sanguínea, por citar algunos de los ejemplos más relevantes.

Una tercera aportación trascendente viene de la mano de los microbiólogos Warren y Marshall, quiénes demostraron que muchas de las úlceras de estómago y gastritis estaban causadas por la colonización del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori*, por lo que recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2005. Este microorganismo aislado a partir de la mucosa gástrica de humanos, fue cultivado por Warren y Marshall en el laboratorio. No obstante la comunidad científica fue muy reticente a reconocer el hecho de que esta bacteria fuera la causante de la producción de úlceras y gastritis, ya que se creía que las bacterias no podían sobrevivir por mucho tiempo en el medio ácido del estómago. De la misma forma que estos hallazgos trascendentales no pudieron ser publicados en las revistas científicas de gran índice de impacto. Sin embargo esta

actitud comenzó a modificarse posteriormente por nuevos estudios y especialmente por uno realizado por el propio Marshall que bebió un cultivo de *H. pylori*, desarrollando una gastritis y recuperando la bacteria de su mucosa estomacal.

Más tarde ambos científicos descubrieron los antibióticos que fueron efectivos para el tratamiento de la gastritis. En 1994, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos declararon que las úlceras gástricas más comunes eran causadas por el *H. pylori*, a la vez que recomendaban el uso de antibióticos para su tratamiento.

Quizás la etapa más brillante y trascendente de la Microbiología corresponde a lo que se conoce como era de los antibióticos. La moderna y revolucionaria antibioterapia surgió por las inteligentes observaciones realizadas por Alexander Fleming en 1927 y completada por un impresionante despliegue industrial que llevó a la producción de la penicilina al comienzo de los 40 del pasado siglo (figura 13). Éste y posteriores descubrimientos de una larga lista de antibióticos, han cambiado la historia de la Medicina y ha sido uno

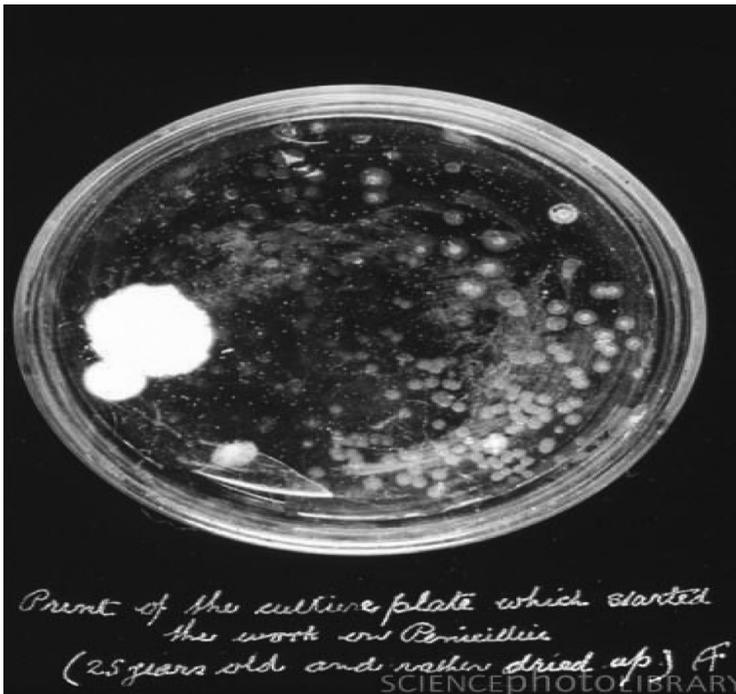


FIGURA 13: Placa de Fleming: a la izquierda penicilium contaminante; a la derecha colonias de *S. aureus*.

de los hechos de repercusión en la vida humana. Pese al arsenal de antibióticos de que hoy se dispone éste resulta insuficiente por la aparición en las últimas décadas de cepas resistentes a la mayor parte de ellos, así como por el descubrimiento de nuevos microorganismos infecciosos. Resulta difícil saber si el ciclo bacteria-antibiótico-bacteria resistente puede convertirse en un ciclo sin fin. Para finalizar este apartado convendría recordar que las bacterias están presentes en la Tierra desde hace unos 4000 millones de años y han «aprendido» a vivir en los ambientes más extremos. Por ello conviene reanalizar con Margulis y Sagan que «la vida es bacteriana y que aquéllos organismos que no son bacterias han evolucionado a partir de organismos bacterianos».

La era del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) comenzó oficialmente el 5 de junio de 1981, gracias a las observaciones realizadas por dos científicos franceses Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, quienes en 1984, aislaron el virus del SIDA y lo purificaron, recibiendo por ello el Premio Nobel en 2008. Aunque existen algunos aspectos de la enfermedad que se desconocen, se considera que la información que establece la relación causal entre VIH y el SIDA es contundente.

El SIDA es una enfermedad que afecta a los humanos infectados por el VIH. Se dice que una persona padece de SIDA cuando su organismo, debido a la inmunodeficiencia provocada por el VIH, no es capaz de ofrecer una respuesta inmune adecuada contra las infecciones que aquejan a los seres humanos. Cabe destacar la diferencia entre estar infectado por el VIH y padecer de SIDA. Una persona infectada por el VIH es seropositiva y pasa a desarrollar un cuadro de SIDA cuando el número de linfocitos T CD4 (células que ataca el virus) desciende por debajo de 200 células por ml de sangre. El SIDA, por tanto, sería la última etapa del VIH, un estado que puede durar hasta 10 años. El VIH pertenece al grupo de los retrovirus humanos que están integrados por virus ARN cubiertos con una envoltura de composición muy similar a la membrana celular. Se transmite a través de los fluidos corporales, sangre, leche materna, semen y secreciones vaginales.

Se cree que más del 70% de las infecciones bacterianas crónicas en humanos están producidas por bacterias que se desarrollan en estado sésil dando lugar a biofilmes o biopelículas. Esta forma de vida presenta grandes problemas para pacientes que precisan de implantes, en la formación de la placa dental, en endocarditis cau-

sadas por estafilococos, en infecciones de pseudomonas en pulmones de enfermos con fibrosis quística, etc., así como en numerosas situaciones con interés clínico e industrial. En este último caso baste con citar las complicaciones que surgen en los sistemas de refrigeración debidos a la transmisión de la Legionella. No obstante no se tuvo conocimiento preciso de estas agrupaciones bacterianas hasta los estudios realizados en los años noventa del pasado siglo por el grupo de Costerton. Los biofilmes son poblaciones estructuradas de microorganismos sobre una superficie (interfase) que están englobadas en una matriz de polisacáridos (en algunos casos interconectados con proteínas) autoproducidos. Estas agrupaciones pueden ser mono o multiespecies y recuerdan por su nivel a un organismo eucariótico. Actualmente la relación patogénica entre humanos y biofilmes se fundamenta en observaciones microscópicas y ultramicroscópicas (figura 14).

La dinámica de formación de biopelículas a partir de bacterias libres (estado planctónico que es el conocido habitualmente), cons-

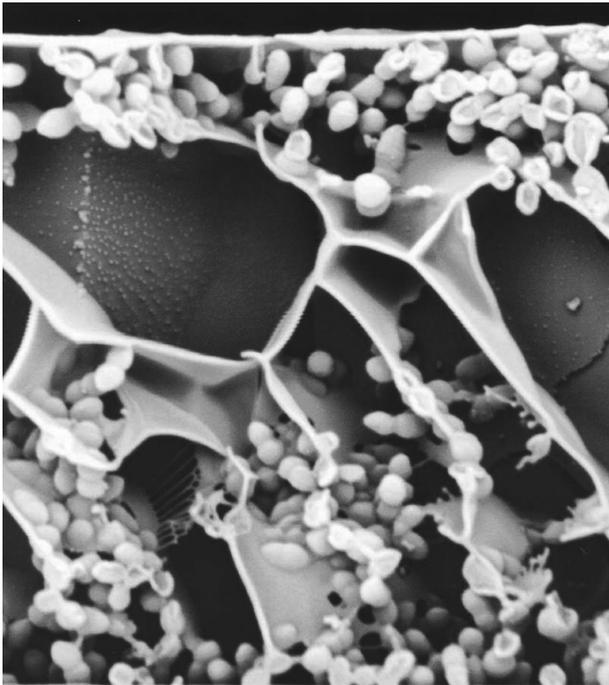


FIGURA 14: Imagen de una biopelícula de estreptococos sobre cristal, obtenida por microscopía electrónica. Cortesía de los Profs. Rubén López y Ernesto García, Centro de Investigaciones Biológicas, C.S.I.C., Madrid.

tituye en sí misma una estrategia simple de supervivencia microbiana, que facilita la transmisión de patógenos proporcionando un ambiente protector estable, y actuando como un reservorio para diseminación de un gran número de microorganismos a nuevas superficies, con lo que pueden ser hasta 1000 veces más resistentes a los antibióticos que estos mismos microorganismos cuando se multiplican en estado planctónico.

### **Inmunología Clínica**

Dentro de la Inmunología Clínica la utilización de las técnicas de Biología Molecular ha permitido un mejor conocimiento de los antígenos y los genes implicados en las enfermedades, lo que ha llevado a mejoras diagnósticas importantes.

Bajo un punto de vista terapéutico estamos asistiendo al desarrollo de nuevos inmunosupresores, vacunas y sobre todo anticuerpos monoclonales de gran especificidad y eficacia. En las enfermedades en las que participa el sistema inmunitario podemos citar:

**Infecciones:** desarrollo de nuevas vacunas con subunidades proteicas (hepatitis B o papilomavirus) en vez de microorganismos muertos o alterados.

**Autoinmunes:** pruebas diagnósticas con antígenos mucho más purificados. Tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas inflamatorias como el infliximab en artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias intestinales.

**Alérgicas:** pruebas diagnósticas con antígenos más purificados que explican muchas polisensibilizaciones por proteínas o subunidades alérgicas compartidas por diversos pólenes o alimentos.

**Inmunodeficiencias primarias:** conocimiento del trastorno genético responsable que facilita su diagnóstico y tratamiento.

**Trasplantes:** estudio del desarrollo de anticuerpos contra antígenos HLA pre- o post-trasplante y aparición de inmunosupresores más eficaces.

**Tumores:** desarrollo de anticuerpos monoclonales que facilitan un tratamiento más específico y personalizado. En 2010 se realizó la comercialización de la primera vacuna contra un tumor (provenge, contra el cáncer de próstata) no preventiva sino curativa.

## **Histología y Farmacología**

Entre los avances más importantes de la Histología observados en las últimas décadas se encuentran el desarrollo de instrumentos amplificantes, desde la microscopía electrónica de transmisión y de barrido hasta la microscopía confocal que han permitido una mejor interpretación estructural y funcional de la realidad corporal y una mejor interpretación de la patogenia de algunas enfermedades.

También el desarrollo de la histoquímica y la inmunohistoquímica para identificar moléculas de distinta naturaleza en las estructuras celulares desde receptores a macromoléculas, que también se ha demostrado útil para correlacionar estructura y función y para el diagnóstico histopatológico.

Asimismo el desarrollo de la histoautorradiografía para el estudio dinámico de los tejidos y describir y sistematizar sus mecanismos de renovación.

Identificación de las células madre en órganos y tejidos que ha permitido explicar la renovación de los mismos y la histogénesis tumoral.

Desarrollo de la ingeniería tisular para elaborar tejidos artificiales fundamentalmente con células madre y biomateriales de distinta naturaleza.

Como hemos escrito más arriba el gran desarrollo de la Anatomía Patológica en los últimos años se ha visto potenciado por la contribución de la Microscopía Electrónica, la Microscopía confocal, la Histoquímica y la Biología molecular. Gracias a estos apoyos se ha pasado de un diagnóstico de los tumores basado en las alteraciones morfológicas hasta otra que incluye el análisis de los genes mutados, lo cual posee gran importancia en el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades.

También el desarrollo de la Farmacología ha sido extraordinario, con la llegada de grupos de fármacos de gran importancia terapéutica (tabla 2). Entre ellos destacan los analgésicos, antidepresivos, antibióticos, antiinflamatorios, anticonceptivos, ansiolíticos, estatinas, sedantes, y citrato de sildenafil entre otros muchos. Por otra parte no se deben olvidar las tendencias futuras como la Farmacogenómica y la Farmacogenética.

Un papel relevante en esta larga lista de medicamentos tiene la aspirina, que realmente es algo más que un medicamento, que acompaña a todas las personas a lo largo de su vida, constituyendo un apoyo insustituible.

TABLA 2

*Grupo de fármacos de gran importancia en las últimas décadas.  
Tendencias futuras*

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina</li> <li>• Analgésicos</li>   <li>• Antidepresivos</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Antiinflamatorios</li> <li>• Anticoagulantes y antiagregantes</li> <li>• Anticonceptivos</li> <li>• Antidiabéticos orales</li> <li>• Anticuerpos monoclonales (contra receptores, citocinas, etc.)</li> <li>• Antitumorales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiolíticos</li> <li>• Obtenidos por Biotecnología (insulina, GH, factores de la coagulación sanguínea)</li> <li>• Citrato de sildenafilo (Viagra) y derivados</li> <li>• Bloqueantes del sistema renina-angiotensina</li> <li>• Fármacos huérfanos para enfermedades raras</li> <li>• Estatinas</li> <li>• Hormonas y derivados</li> <li>• Inmunosupresores</li> <li>• Sedantes</li>   <li>• Para el tratamiento de la artritis reumatoide (metotrexato, anti TNF)</li> </ul>
--	--

---

## TENDENCIAS FUTURAS

Farmacogenómica

Farmacogenética

**Radiología**

Los avances de la Radiología en las últimas décadas también han sido espectaculares, destacando entre ellos los que a continuación referimos en la tabla 3.

TABLA 3

*Avances en la radiología en las últimas décadas*

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiología digital.</li> <li>• Telerradiología.</li> <li>• Uso de medios de contraste para ultrasonidos (microburbujas).</li> <li>• Tomografía computarizada (tomógrafo computarizado multicortes que permite reconstrucciones 2D).</li> <li>• Reconstrucciones de las imágenes en 3D</li> <li>• Resonancia magnética.</li> <li>• Radiología intervencionista</li> </ul>
---

---

## Avances más sobresalientes de la Cirugía en las últimas décadas

De acuerdo con lo citado en la tabla 4 se han registrado importantes avances en distintas facetas de la actividad quirúrgica.

TABLA 4

*Avances más sobresalientes de la cirugía en las últimas décadas*

- 
- Cirugía mayor ambulatoria y de corta estancia.
  - Cirugía endoscópica (laparoscópica, toracoscópica, artroscópica).
  - Transplante de órganos y tejidos: donante vivo, donante en asistolia, «split», inmunosupresión, etc
  - Aparataje: bisturí armónico ultrasónico, hidrodiseccionador, liga-sure, ecografía intraoperatoria
  - Biomateriales: mallas, prótesis.
  - Cirugía oncológica: nuevos protocolos, quimiorradioterapia preoperatoria, acondicionamiento previo a la cirugía, ganglio centinela, etc.
- 

## Avances de la Obstetricia y de la Ginecología durante las últimas seis décadas

### *Avances en Obstetricia*

Monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca, ecografía, ecocardiografía y dopler color.

Cordoncentesis.

Detección precoz de las malformaciones congénitas.

Cirugía fetal intrauterina.

Desaparición de maniobras obstétricas como la versión gran-extracción, el forceps alto, etc., que puede producir lesiones en el feto.

Descenso muy significativo, de la morbilidad y mortalidad del recién nacido, especialmente en los grandes prematuros.

### *Avances en Ginecología*

En los tratamientos de las alteraciones en el ciclo sexual, ovulación y menopausia.

La cirugía ha dado paso al tratamiento en muchas alteraciones funcionales como la endometriosis o en el mioma con análogos de la RH-LH.

Fecundación asistida.

Tratamiento del cáncer de mama mediante lumpectomía y detección del ganglio centinela, para evitar la linfadenectomía axilar.

Utilización de métodos laparoscópicos y de cirugía robótica.

Demostración que el cáncer de cuello uterino es debido a un virus que puede evitarse con la administración de una vacuna.

### **Avances y nuevas perspectivas en Pediatría**

La Pediatría surgió hace aproximadamente un siglo mediante el reconocimiento de los médicos de que los modos de la enfermedad en los niños eran diferentes a los de adultos. Entonces la mortalidad infantil era de 150 por mil debida fundamentalmente a alteraciones de la nutrición, infecciones y enfermedades congénitas. El tratamiento de las dos primeras causas disminuyó en gran medida la mortalidad infantil hasta alcanzar actualmente el 3 por mil en los países desarrollados. A esta reducción ha contribuido en menor medida el tratamiento de las enfermedades congénitas.

En las dos últimas décadas ha aparecido una auténtica epidemia de obesidad y diabetes tipo 2 con importantes efectos deletéreos, motivado en gran medida por los hábitos sedentarios y alimentarios de nuestra sociedad.

Dada la complejidad que han alcanzado los temas pediátricos, han surgido nuevas especialidades y la aplicación de nuevas tecnologías y procedimientos moleculares. Ello ha dado lugar a diagnósticos precoces y rápidos, a la vez que se intenta la aplicación de técnicas de terapia génica. También los trasplantes de órganos y los implantes génicos y celulares son ya considerados.

La nueva frontera viene dada por la Pediatría Social o Humanista con la educación de los niños, campañas de producción y detección de carencias (yodo, hierro, etc.). Especial atención merece la adolescencia con problemas de violencia, homicidio, suicidio, embarazos tempranos y consumo de drogas.

Asimismo merecen atención la reducción de la natalidad y los temas de los hijos de emigrantes con patologías nuevas o desconocidas por nosotros y otras conocidas pero ya olvidadas.

### **Avances de la Oftalmología en los últimos sesenta años**

Las grandes aportaciones de la Oftalmología en los últimos sesenta años (tabla 5) se pueden resumir con el trasplante de córnea y las técnicas para el tratamiento del desprendimiento de retina en los años 50 del pasado siglo. También han sido de gran interés las prótesis intraoculares para el tratamiento de las cataratas y el uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de la degeneración macular senil.

TABLA 5

*Avances de Oftalmología en los últimos 60 años*

- 
- Transplante de córnea (1950's)
  - Técnicas para el tratamiento del desprendimiento de retina (1950's)
  - Vitrectomía para pacientes diabéticos (con éxito en el 80% de los casos)
  - Prótesis intraoculares para el tratamiento de las cataratas (1980's)
  - Uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de la degeneración macular senil (1999-2000)
  - Utilización de las prostaglandinas en el tratamiento del glaucoma
  - Uso del láser excimer para el tratamiento de los defectos de refracción (miopía, hipermetropía y astigmatismo)
- 

También resulta de interés citar la utilización de las prostaglandinas en el tratamiento del glaucoma y el uso del láser excimer para el tratamiento de los defectos de refracción (miopía, hipermetropía y astigmatismo).

**EPILOGO**

El avance exponencial, a veces frenético, de la Biomedicina en los últimos sesenta años ha mejorado nuestra existencia y expectativas de vida, pero también nos ha mostrado como contrapartida el incremento de las enfermedades neurodegenerativas y con ello la dualidad entre envejecimiento y escasa calidad de vida. También en que medida estos avances han cambiado nuestra conducta de forma personal o colectiva y en que medida los nuevos condicionamientos han modificado la práctica médica. Asimismo se observa un desequilibrio entre el arte de curar y la medicina científica como una gran paradoja, pero a la espera de una fuerza integradora de estos extraordinarios esfuerzos realizados a lo largo de la Historia de la Medicina.

Un hecho trascendente ha sido que la práctica totalidad de la población tenga derecho a asistencia médica gratuita, lo que ha llevado a una masificación de la asistencia médica, que debido a problemas económicos ha producido interminables listas de espera, reclamaciones, y como respuesta a ello se ha generado una práctica defensiva de la medicina. Sin duda esto ha disminuído la transferencia de información entre médico y paciente. Como dice un amigo nuestro, nunca con anterioridad un médico guardó en su ordenador personal más y mejor información sobre las dolencias de sus pacientes, pero tampoco antes la tapa de ese ordenador se interpuso entre el médico y su paciente, interfiriendo la transferencia de información entre ambos, la cual sigue siendo fundamental en el acto médico.

Uno de nuestros grandes escritores, Muñoz Molina ha manifestado que, «mi generación nació en un mundo y vive en otro». Y es posible que desde que estas palabras fueron escritas se han desarrollado muchos mundos. Este fenómeno de aceleración jamás nunca vivido con anterioridad, ha hecho que cada vez se acorte más el tiempo necesario para duplicar la información que tenemos de nosotros y nuestro entorno en un momento dado. De esto se infiere que cada vez se necesitarán más superespecialistas y de sintetizadores de la información y formación médica, y con toda seguridad de nuevos diseños que hagan posible la utilización de toda la información médica sobre un tema dado.

Se ha dicho que en nuestra sociedad se ha pasado de defender la inmortalidad del alma hasta creer en la inmortalidad del cuerpo. Salvando la parte humorística de esta afirmación queda cierto trasfondo de realidad. En un tiempo como el actual, con crisis de valores tradicionales, que aún no han sido reemplazados por otros, se observa un gran interés por parte de la población por los temas de divulgación científica y por los avances de la Medicina, sugiriendo posiblemente que se desea conocer la opinión de lo científico porque la Ciencia se desarrolla de forma lenta y a veces infructuosa pero siempre busca la verdad y casi nunca defrauda.

En la Ciudad Universitaria de Madrid existe una plaza emblemática dedicada a Santiago Ramón y Cajal, en la que se encuentran las Facultades de Medicina, Farmacia y Odontología. Todas ellas están presididas por la escultura de un joven jinete que recoge una antorcha de un luchador tendido en el suelo, indicando la transferencia del conocimiento a lo largo del tiempo. Un gran símbolo que se ha mantenido siempre intacto a pesar de las dificultades encontradas, pero que se mantiene en el corazón de todos con la esperanza de que siga facilitando el flujo de la información a las siguientes generaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de este artículo ha sido posible gracias al excelente asesoramiento de los profesionales que a continuación se citan: Antonio Campos Muñoz, Enrique Casado de Frias, José Antonio Clavero Nuñez, Cristina Blázquez Goñi, Eduardo Díaz Rubio, Julián García Sánchez, Luis García-Sancho Martín, José Miguel García Sagredo, Rosario Gaviño, Emilio Gómez de la Concha, Miguel González Molina, Rubén López García, Enrique Moreno González, Luciano Muñoz Barragán y Juan Tamargo Menéndez.

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL

DÍA 13 DE ABRIL DE 2010

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

**DEL ETIDRONATO Y LA CALCITONINA  
A LA PTH (1-84) EN LA OSTEOPOROSIS  
POSTMENOPAUSICA**

**ETIDRONATE AND CALCITONIN TO PTH (1-84)  
IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

Por el Excmo. Sr. D. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Académico de Número\*

**Resumen**

La osteoporosis postmenopáusica es en la actualidad un gran problema sanitario. El avance del conocimiento sobre el cometido celular preferente de osteocitos, osteoblastos y osteoclastos en el tejido óseo, de la actividad bioquímica y de la expresión génica, de la interacción con la actividad física, de las medidas y dieta nutricional, así como de los diversos medicamentos existentes en la actualidad, se exponen en interacción con los estudios clínicos de etidronato y calcitonina, y paratohormona recombinante 1-84. Se concluye en relación con su actividad a los dieciocho meses de la administración y de su valoración mediante densidad mineral ósea, marcadores bioquímicos y producción de fracturas.

**Abstract**

Postmenopausal osteoporosis is now a major health problem. The advancement of knowledge on the role preferred cellular osteocytes, osteoblasts and

---

\* Con la colaboración del Prof. Felipe Pascual Gómez, Académico correspondiente y de las Profs. Idoya Barca Fernández y Elsa López de Lacey Facultativas del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

osteoclasts in bone tissue, the biochemical activity and gene expression, interaction with physical activity, diet and nutritional measures, as well as various currently available drugs are disclosed in interaction with clinical studies of etidronate and calcitonin, parathyroid hormone and recombinant 1-84. It is concluded in relation to its activity at eighteen months of the administration and its assessment by bone mineral density, biochemical markers and production of fractures.

## 1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un importante problema sanitario en virtud de: Su gran incidencia poblacional; su incremento concatenado con el aumento de la edad, así como por las fracturas que acontecen, relacionadas con esta enfermedad, que a su vez se asocian con mayor morbilidad, discapacidad y mortalidad. Todo ello ocasiona un descomensurable gasto sanitario (1).

La osteoporosis se ha definido como la enfermedad del esqueleto que se caracteriza por una masa ósea disminuida y un deterioro de la microarquitectura de su tejido, que conlleva a una mayor fragilidad del mismo, y a una mayor susceptibilidad de producirse fractura (2).

El hueso osteoporótico es un tejido más inmaduro que el normal, con porosidad y adelgazamiento cortical, así como el de sus trabéculas, que además adquieren una configuración desentramada, lo cual da lugar a una elevada concentración de tensión, ante la resistencia externa, que condicionan fracturas (3).

Mantener una dieta equilibrada con cantidades adecuadas de calcio y de vitamina D, suprimir o dejar de fumar, reducir la ingesta de cafeína y evitar el consumo excesivo de alcohol, así como desarrollar una actividad física específica y prevenir las caídas son las medidas más reconocidas, con las farmacológicas, en la prevención y en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Una actividad física adecuada que potencie la extensión vertebral, la flexión de cadera y la extensión del tobillo, así como el equilibrio, evitan las caídas y las fracturas (4). La actividad física preferente de fuerza-resistencia de los miembros inferiores, y de tensión o de percusión localizada, producen un efecto positivo en el recambio óseo (5). Tienen un efecto opuesto la ingravidez, la inmovilización, o el encamamiento.

El incremento en la densidad mineral ósea (DMO) por la actividad física es significativa estadísticamente, pero no tiene valor clí-

nicamente apreciable cuando se utiliza de forma exclusiva en la osteoporosis instaurada. El mecanismo de acción es de plena actualidad y se relaciona fundamentalmente con la actividad de los osteocitos, siendo la carga o tensión, o la percusión las que originan una modificación sobre el fluido iónico en el que se alojan las prolongaciones osteocíticas, lugar por el que se unen estas células entre sí y contactan con la superficie osteoblástica (6). Tal vez el osteocito envíe señales continuas de inhibición a los osteoblastos, bien por medio de TGF, proteínas que engloban los factores TGF $\beta$ , BMP, GDF e Inhibinas, o bien, aunque con menos probabilidad mediante NO (7), que inducen a la esclerostina. Otro mecanismo podría ser el de interferir la vía de las prostaglandinas que conduciría a una disminución de la expresión inhibitoria osteoblástica de Dickkopf 1 (DKK1) (8, 9). Estas señales de origen mecánico conducen a una inhibición de la vía Wnt- $\beta$ catenina (10), al unirse la proteína con el correceptor LPR5 del osteoblasto, y por tanto impide la acción del acoplamiento con el receptor Frizzled-LPR5. La Wnt no fosforila a la  $\beta$  catenina, regulador del RANKL/OPG, que con los factores de transcripción TCF/LEF, estimularían los genes runx 2, que con osterix, ATF4 (CREB2) y AP1 actúan en el proceso preosteoblasto-osteoblasto. La tensión, la percusión, la vibración, desencadenan un proceso local circunscrito y próximo al lugar donde se efectúa, con lo que el aumento de la DMO se produce solamente en la zona de aplicación (11-13). De igual forma, y con balance negativo, si se genera una inmovilización local mantenida, se produce una osteoporosis localizada; si esta es general, o de ingravidez, o de encamamiento la osteoporosis es generalizada (5). Si la fuerza, resistencia, o la percusión se mantiene durante largos periodos en sujetos normales o en osteoporóticos, se genera ó se incrementa la osteoporosis (5, 14).

Existe una correlación entre actividad física y PTH en la respuesta osteogénica. Del mismo modo y en el sistema nervioso central, se conoce la existencia del control de la remodelación ósea a través del neuropéptido Y<sub>2</sub> (15). Esta regulación a través de los receptores hipotalámicos esta relacionada con la de la insulina (16, 17) y la leptina (18). Dado que la leptina es un inhibidor de la formación ósea osteoblástica cuando se acopla a los receptores centrales, se puede argumentar que bien por no tener que atravesar la barrera hematoencefálica, bien por un incremento en receptores leptínicos musculares, por el ejercicio (19, 20) aunque de menor estructuración en unidades Dalton se desarrollaría en menor intensidad, el efecto inhibitorio central leptínico.

Las medidas farmacológicas esenciales en la osteoporosis son: a) Antirresortivas como el propio calcio y la vitamina D, biofosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, análogos de los estrógenos y moduladores selectivos de receptores estrogénicos, calcitonina, y anticuerpos monoclonales, b) Anabólicos óseos: hormona paratiroidea recombinante humana, hormona del crecimiento, factor del crecimiento relacionado con insulina tipo I, estatinas y flúor, c) Anabólico y antirresortivo: ranelato de estroncio.

## 2. ETIDRONATO Y CALCITONINA

Los primeros fármacos desarrollados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica fueron los antiresortivos: estrógenos (21), calcitoninas (22) y el bifosfonato etidronato (23). El desarrollo cancerígeno de los estrógenos indujo a que los fármacos más utilizados fueron etidronato y calcitonina.

El etidronato reduce la resorción ósea, al igual que el pirofosfato, al ser captado por el osteoclasto, en el que se convierte en análogo tóxico del ATP. De forma similar sucede con el clordronato, en el análogo adenosina 5 (Beta, Gamma-diclorometileno), trifosfato, que causa o acelera la apoptosis osteoclástica (24). Los bifosfonatos de la segunda y tercera generación, bifosfonatos aminados, de menor toxicidad y mayor actividad antiresortiva, se convierten igualmente en análogos tóxicos del ATP, pero se diferencian, en que además inhiben la enzima farnesil-pirofosfato sintasa, que es la que precisa la vía de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, que es la misma vía en la que actúan las estatinas, de forma competitiva, reversible, interfiriendo la prenilación, con lo que impide la adición de cadenas laterales de 15 y 20 carbonos que anclan proteínas fijadoras de GTP a la membrana celular osteoclástica, con lo que se reduce la actividad de resorción de los osteoclastos y aceleran la apoptosis (25, 26).

La calcitonina, hormona tiroidea hipocalcemiante, que es también regulador del fósforo y del magnesio, tiene un efecto inhibitorio de la resorción ósea, al unirse a receptores específicos de membrana de los osteoclastos, disminuyendo su actividad y su número (27-30). Ello produce, no solo una disminución del número de osteoclastos, sino también, previene la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Está en discusión la acción apoptótica, y se admite el efecto por disminución

de la movilidad, con interacción de los iones  $\text{Ca}^{2+}$ , así como la disminución de la fosfatasa ácida, la anhidrasa carbónica III, y la producción de osteopontina (31-33). Uno de los problemas que se plantea obedece a la disminución de su acción con la prolongación del tratamiento, también denominada resistencia, que puede acontecer, bien por la aparición de osteoclastos con receptores que no admiten el acoplamiento (34), bien por disminución de los mismos, bien por disminución de mRNA del receptor (35). Más dudosa es la teoría de aparición de anticuerpos específicos (36, 37).

El aumento de la DMO, en la columna lumbar, que se obtiene por la administración de etidronato, alcanza un valor medio porcentual (38) al cabo de un año del 2.93%, a los 2 años del 4%, a los 3 años del 4.27% y del 10.1% a los 4 años. En el cuello femoral al año es de un 1.26%; a los 2 años de un 2.18%, a los 3 años de un 2.19%, a los 4 años de un 5.68%. En el trocánter de la cadera al año es de un 1.42%, a los 2 años de un 2.26% y a los 3 años de un 2.83%. En el triángulo de Word al año es de un 1.24% y a los 2 años de un 3.50% (39-49).

La modificación de la masa ósea por la administración de calcitonina es sumamente variable. Para diversos autores, previene o reduce la pérdida de la masa ósea en la osteoporosis (50-61). Otros estudios señalan y en función de cada región ósea, que no acontece una pérdida de la DMO en comparación con los controles (52-61). El valor medio ponderado es que en la columna lumbar aumente de un 3 a un 4% al cabo de un año y 2 años respectivamente, y que los valores en la cadera, si bien pueden aumentar, este incremento no sea significativo (22).

La calcitonina tiene un efecto resorptivo corroborado por la reducción en la eliminación urinaria de hidroxiprolina y del pyridium crosslinks. Se alcanza una disminución de un 10 a un 43% (62, 63) en la osteoporosis postmenopáusicas en la fosfatasa alcalina serica, osteocalcina sérica, hidroxiprolina urinaria, piridinolina, deoxipiridinolina y fucroslaps. Los resultados publicados posteriormente (64, 65), pusieron de manifiesto que a las ocho semanas disminuyó en las mujeres postmenopáusicas, sobre su valor basal un 26.2% la piridinolina, un 32.7% la hidroxiprolina, y un 24.1% el aminotelopectido-terminal. El valor medio sería de un 14.4%. La osteocalcina y el propéptido C terminal del procolágeno I disminuía un 7.9%. La tendencia, en general, de los marcadores bioquímicos fue su estabilización al transcurso de dos meses de la administración de calcitonina, y la de alcanzar sus valores basales a los doce meses.

### 3. ENSAYO CLINICO I

La disparidad de criterios, la ausencia del conocimiento sobre la dualidad de remodelación ósea y el gran problema que genera la osteoporosis y sus consecuencias en un servicio de Medicina Física y Rehabilitación, nos indujo a realizar en el Hospital Clínico de San Carlos de Madrid un estudio randomizado y ciego que comenzó en octubre de 1993 y concluyó en septiembre de 1996. Se plasmó como un riguroso trabajo que, por su realización, se defendió como tesis doctoral (66) en el año 1998.

#### 3.1. Material y métodos etidronato-calcitonina

Se selecciona 144 mujeres postmenopáusicas de 55 a 70 años de edad, caucásicas, españolas, residentes en Madrid. No han de haber recibido, al menos desde hace 6 meses, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, anabolizantes, esteroides, fosfatos, calcio, vitamina D, calcitonina, bifosfonatos, y otras sustancias que influyan en el metabolismo del calcio. No han de tener artritis reumatoide, diabetes mellitus, enfermedades gastrointestinales, hepáticas o alcoholismo. El peso corporal ha de encontrarse entre 45 y 80 kilos. La menopausia ha de existir al menos desde hace 5 años y no deben haber transcurrido más de 15 años. La condición de la DMO ha de ser, bien osteopélica pero, con existencia al menos de una fractura vertebral; o bien de osteoporosis con o sin fractura vertebral. Ha de tener un factor de riesgo de fractura igual o superior a 14 (Tabla 1). Se instaura una dieta que se ha de mantener los 18 meses del estudio, y que contiene con el calcio administrado un equivalente de 1000 mg/día de calcio. Se establecen aleatoriamente 2 grupos: Grupo de calcitonina: recibe 200 UI de calcitonina de salmón, 500 mg de calcio, y la dieta cálcica: efectúan 36 ciclos. Un ciclo es de 7 días (A las 10 horas: 100 unidades UI de calcitonina de salmón. A las 14 horas: 500 mg de calcio. A las 22.00 h: 100UI de calcitonina de salmón) y 14 días (A las 22.00 h: 500 mg de calcio). Grupo de etidronato: Recibe 400 mg de etidronato, 500 mg de calcio, y dieta hipercalcemiente. Efectúan 6 ciclos. Un ciclo es de 15 días (A las 10.00 h: 400 mg de etidronato, A las 22.00 h: 500 mg de calcio) y 75 días (A las 22.00 h: 500 mg de calcio). A todos los pacientes se les determina al comienzo, a los 9 meses y a los 18 meses. DMO dual fotó-

nica de columna lumbar, cadera, trocanter mayor, cuello femoral, y triangulo de Wards. Radiología simple lateral y anteroposterior de columna vertebral. Fosfatasa alcalina, isoenzima de la fosfatasa alcalina, osteocalcina, calcio/creatinina, hidroxiprolina/creatinina, fósforo y calcio sérico y calcio de 24 horas en orina. El control de adherencia se comprueba en la revisión, a los 9 y a los 18 meses mediante la entrega de los envases utilizados. Todas las determinaciones analíticas, debida a modificaciones circadianas, se efectúan en ayunas a las 8.30 horas. Las determinaciones se efectúan con el mismo control e instrumentación del Hospital Clínico De San Carlos de Madrid. La muestra definitiva se formó con 63 pacientes en cada grupo. La adherencia final fue de 60 (Tabla 2), concluyendo 30 y 30 pacientes en cada grupo.

TABLA 1  
*Criterios para determinación de factor  
de riesgo en osteoporosis*

<i>Puntuación</i>	0	1	2
Pérdida de talla (cm)	0	< 2,5	> 2,5
Diferenciación Altura (cm) - Peso (k)	70	70-100	> 100
Tiempo en años de la menarquia	< 12	12-14	> 14
Edad de la menopausia	50-55	45-50	40-50
Embarazos previos	> 2	1-2	0
Meses de lactancia acumulados	0	0,6	> 6
Existencia de osteoporosis o fx familiar	No	0	(0) y (fx)
Dolor de espalda	No	Leve-moderado	Intenso
Horas de ejercicio semanal	> 3	1-3	< 1
Ingesta diaria de lácteos en mg	> 1500	1000-1500	< 1000
Ingesta de carne roja (gr/semana)	200	200-400	> 400
Consumo diario de tazas de café	0	< 3	> 3
Consumo de bebida alcohólica	0	Moderado	Grande
Consumo de cigarrillos al día	0	15	> 15
<b>Suma de puntuación</b>	0	14	28

### 3.2. Resultados obtenidos en el ensayo I

Todos los valores de la muestra de los pacientes (Tabla 2) pertenecen a una misma población y no existan diferencias significativas entre los grupos, para cada una de las variables, excepto para el calcio de 24 horas en orina, por lo que este parámetro fue anulado del estudio.

TABLA 2  
*Características de la muestra del ensayo  
 con calcitonina y etidronato*

	<i>Muestra basal total</i>	<i>Muestra grupo calcitonina</i>	<i>Muestra grupo etidronato</i>
<b>Tamaño n</b>	60	30	30
<b>Edad años</b>	62,6 ± 4,42	63,50 ± 4,22	61,70 ± 4,50
<b>Peso kilos</b>	61,38 ± 10,13	60,37 ± 10,59	62,40 ± 9,72
<b>Talla cm</b>	156,27 ± 6,94	155,97 ± 6,89	156,57 ± 7,11

Los valores obtenidos en la DMO (Tabla 3) de la columna lumbar implican que la calcitonina a los 9 y 18 meses produce un incremento de un 2.32% ± 3.56 y un 2.19% ± 3.79 y para el etidronato, un 3.99% ± 5.41 y un 4.88% ± 7.03.  $P < 0.05$

Un test múltiple LSD, entre los cuatro grupos indica que para una  $P < 0.05$  es más efectiva la ganancia de la DMO con la administración de etidronato y la dieta cálcica, y que se obtiene el menor efecto sobre DMO en este mismo tiempo con la administración de calcitonina y dieta cálcica. Los valores obtenidos en la DMO del cuello femoral implican que la administración de calcitonina a los 9 y 18 meses produce respectivamente un incremento del 0.31% ± 3.72 y del 1.36% ± 5.60, y de un 1.77% ± 4.35 y 2.10 ± 9.95 con la administración de etidronatos. Ambos tratamientos con dieta cálcica (ambos con  $P > 0.05$ ). En el trocánter mayor la DMO, la administración de calcitonina a los 9 y 18 meses se incrementó en un 1.30% ± 3.87 y en un 2.04% ± 4.31 y la administración de etidronato siempre con una dieta cálcica un 1.59% ± 4.33 y un 1.65% ± 4.39 (ambos con  $P > 0.05$ ). En el triángulo de Ward a los 9 y 18 meses tuvieron respectivamente una disminución con calcitonina y dieta cálcica en un 0.41% ± 8.41 y un 1.28% ± 8.54 y con etidronato y dieta cálcica un incremento de 0.49% ± 9.71 y de 2.47 ± 9.18 respectivamente ( $P > 0.05$ ). El test múltiple LSD entre los resultados de los cuatro grupos del cuello femoral, del trocánter mayor y los del triángulo de Ward no han producido diferencias estadísticas significativas según el tiempo de evolución.

Los resultados obtenidos en relación a los marcadores bioquímicos (Tabla 4) muestran que: La fosfatasa alcalina sérica disminuye de un 16.92% ( $P < 0.01$ ) a un 19.19% a los 9 y 18 meses por la acción del etidronato y dieta cálcica. Que la osteocalcina se incrementa

a los 18 meses en un 18.32% y en un 4.58% por la calcitonina y el etidronato respectivamente (ambos con  $P < 0,05$ ). Del estudio de correlación lineal entre el contenido porcentual de incremento de la DMO y los parámetros bioquímicos, se obtiene: Que un mayor contenido de isoenzimas de la fosfatasa alcalina esta en relación con el incremento porcentual de la DMO a los 18 meses ( $-0,3796.P < 0,039$ ) en la columna vertebral ( $-0,3592.P < 0,05$ ) en el cuello femoral, y en el trocánter ( $-0,4027.P < 0,027$ ) y a los 9 meses en el triángulo de Ward ( $-0,4155.P < 0,022$ ) cuando se administra calcitonina con dieta cálcica. Que de igual forma, un mayor contenido de osteocalcina está en relación con el incremento de la DMO a los 18 meses ( $-0,4656 P < 0,01$ ) en la columna lumbar ( $-0,3837 P < 0,036$ ) en el triángulo de Ward y a los 9 meses ( $-0,3843.P < 0,036$ ) en el cuello femoral, cuando se administra etidronato con dieta cálcica. Se produce igualmente una correlación lineal a los 18 meses ( $-0,3865 P < 0,035$ ) en el cuello femoral y para el incremento de la fosfatasa alcalina, y a los 9 meses ( $-0,4187 P < 0,021$ ) y 18 meses ( $-0,4357 P < 0,016$ ) para la hidroxiprolina/creatinina, cuando la administración es de etidronato con la dieta calcica. A su vez tanto en el grupo de pacientes a los que se les administró calcitonina como los del etidronato con dieta cálcica no se produjo durante los 18 meses del ensayo ninguna fractura.

TABLA 3

*Valores medios y desviación estándar de la DMO en  $\text{g/cm}^2$  de los 60 pacientes y de los grupos tratados con calcitonina y etidronato y dieta cálcica, iniciales, a los 9 y 18 meses de columna lumbar ( $L_2-L_4$ ), cuello femoral, rocanter y triángulo de Ward*

Segmento óseo	Muestra total	Grupo calcitonina			Grupo etidronato		
	Inicial	Inicial	9 meses	18 meses	Inicial	9 meses	18 meses
<b>Lumbar</b>	0.69 ± 0.09	0.68 ± 0.09	0.70 ± 0.09	0.70 ± 0.09	0.69 ± 0.01	0.72 ± 0.1	0.73 ± 0.11
<b>Cuello femoral</b>	0.61 ± 0.08	0.61 ± 0.08	0.62 ± 0.08	0.62 ± 0.07	0.60 ± 0.07	0.61 ± 0.07	0.61 ± 0.07
<b>Trocánter</b>	0.51 ± 0.07	0.51 ± 0.08	0.51 ± 0.08	0.51 ± 0.08	0.51 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.51 ± 0.06
<b>T. Ward</b>	0.41 ± 0.07	0.42 ± 0.06	0.42 ± 0.06	0.42 ± 0.05	0.40 ± 0.07	0.40 ± 0.07	0.41 ± 0.07

TABLA 4

*Valores medios, desviaciones estándar y significación estadística de las diferencias entre los valores iniciales de los compuestos y marcadores bioquímicos a los 9 y 18 meses de la administración de calcitonina o etidronato, y dieta en pacientes osteoporóticas postmenopáusicas*

		Grupo calcitonina			Grupo etidronato			
Población		Inicial	9 meses	18 meses	Inicial	9 meses	18 meses	
Suero	Muestra N	60	30	30	30	30	30	
	Calcio sérico							
	mg/dl	9.45 ± 0.42	9.50 ± 0.43	9.41 ± 0.52	9.5 ± 0.4	9.40 ± 0.41	9.44 ± 0.36	9.52 ± 0.41
	Fósforo mg/dl	3.54 ± 0.49	3.55 ± 0.55	3.35 ± 0.56	3.35 ± 0.46	3.53 ± 0.43	3.35 ± 0.51	3.36 ± 0.41
	Fosfatasa alcalina VI/L	91.47 ± 23.36	90.13 ± 24.47	79.9 ± 20.5	81.9 ± 22.7	92.80 ± 22.52	77.1 ± 20.7**	75 ± 21.7***
	Isoenz fos. alcalina%	41.01 ± 12.78	41.43 ± 12.71	42.9 ± 15.9	42.6 ± 18.3	40.59 ± 13.06	40.8 ± 18.9	36.9 ± 16.6
BGP ng/l	9.49 ± 4.15	10.04 ± 4.67	10.1 ± 4.85	1188 ± 5.12*	8.94 ± 3.55	8.24 ± 9.25	9.35 ± 4.72*	
Orina	Calcio/creatinina mg/mg	0.16 ± 0.08	0.14 ± 0.07	0.15 ± 0.09	0.175 ± 0.11	0.18 ± 0.08	0.18 ± 0.11	0.2 ± 0.1
	Hidroxiprolina/ creatinina mg/mg	32.9 ± 15.05	31.26 ± 15.76	34.15 ± 14.4	30.1 ± 13.6	34.55 ± 14.29	34.5 ± 19.6	31.9 ± 13.4
	Calcio/ 24 h mg/l	164.71 ± 87.44	127 ± 66.46	-	-	201.65 ± 91.19	-	-

\*\*\* P < 0.005 \*\* P < 0.01 \* P < 0.05

### 3.3 Discusión del ensayo I

Se constata, con los estudios anteriormente realizados, que la administración de calcitonina, con dieta cálcica, al menos, mantiene la DMO en mujeres postmenopáusicas, cuando transcurren 9 meses del tratamiento, pero que esta acción tiende a disminuir su eficacia cuando se mantiene una administración durante 18 meses. La acción osteoblástica es patente por el incremento específico de la fosfatasa alcalina serica ósea, la cual sí que persiste a los 18 meses de tratamiento. El incremento de la DMO lumbar por la administración de etidronato y dieta cálcica así como la relación con el incremento de la proteína específica osteoblástica, osteocalcina y la hidroxiprolina/ creatina, señalan que además de su conocido efecto antirresortivo, participa en el proceso osteoblasto-osteoclasto.

Principal significación presenta la ausencia de nuevas fracturas en 18 meses por la administración, tanto de calcitonina, como de etidronato ambos con dieta calcica, en la osteoporosis postmenopausica primaria. Estudios posteriores (67) indican que la calcitonina administrada durante 24 meses tiene un ratio de Odd con un IC del 95 % de 0.29 para nuevas fracturas vertebrales de 0.61 para nuevas fracturas de caderas, de 0.62 para nuevos pacientes con fracturas periféricas, y de 0.43 para nuevos pacientes, con fractura de cadera. Para el etidronato administrado a pacientes osteoporoticas primarias o secundarias durante 1 año producen una reducción de riesgo relativo de 0.59 con un IC 95 % en fracturas vertebrales, mientras que no existe reducción para fracturas de cadera: 0.99, IC 95 % (68), que concuerda con los datos obtenidos en este ensayo, en el que se constata que no aumenta la DMO, a los 18 meses.

#### **4. HORMONA PARATIROIDEA: PTH (1-84)**

Diversos mecanismos de acción se han involucrado a los anabólicos óseos. La administración de hormona humana recombinante, tanto PTH 1-34, como PTH 1-84, se manifiesta porque su acción obedece tanto a generar un mayor número de osteoblastos como de aumentar su actividad. La hormona PTH 1-84 mediante acción directa, estimula preferentemente la maduración osteoblástica o su diferenciación, y también inhibe la apoptosis. Mediante acción indirecta, estimula a los osteoclastos en la producción de factores estimulantes osteoblasticos y a los osteocitos, inhibiendo o reduciendo a los factores que inhiben la acción osteoblástica. La PTH 1-84 se acopla al receptor osteoblástico PTHR1, que es un GPCR, que con predominio se une a la adenil-ciclase (CAMP) por la activación de proteína G estimulada, y por la fosfolipasa C (PLC)/ 1,4,5 inositol-trifosfato ( $IP_3$ )/ Calcio intracelular ( $Ca^{2+}$ )/ proteincinasa (PKA) (69), actuando a través de la proteína relacionada PTH rp (70, 71). AL tener PTHrp el mismo receptor que la PTH, se debate cual es la causa final, entre ambas, en la actividad de la paratohormona (69). La PTH 1-84 incrementa factores osteoblásticos como Wnt, BMP2, TGF $\beta$ , IGF3 e IGF2, e incluso el PTHrp mencionado, o la 1.25 (OH) D, que estimulan la vía intracelular Wnt- $\beta$ catenina (72, 73). La PTH 1-84 disminuye o inhibe factores SRP1 y DKK1, que inhiben la citada vía intracelular Wnt- $\beta$ catenina. La Wnt- $\beta$ catenina se acopla al

receptor Frizzeld y a su correceptor LRP 5, con lo que impide que factores citoplasmáticos fosforilen a la  $\beta$ catenina, y por tanto alcanzen el núcleo osteoblástico, con lo que se producen factores de las células T (TCF) y el factor estimulador de los linfocitos (LEF) que aumentan la expresión génica  $runx_2$  y del osterix, así como el aumento de  $ATF_4$  o  $CREB_2$  y  $PPAR\gamma$ , que conducen todos ellos a la maduración del preosteoblasto a osteoblasto. La acción PTH 1-84 al incidir en la actividad de la  $\beta$ catenina, implica la regulación del ligando del RANK (RANKL) del receptor osteoclástico RANK/OPG. La PTH 1-84 actúa sobre las efrinas osteoclásticas, principalmente la efrina  $B_2$  antioblástica, con lo que disminuye el acoplamiento al receptor osteoblástico  $eph\beta_4$ . De igual forma modula el receptor EGFR que tiene como ligando la anfiregulina (RAGE). Otro mecanismo de la PTH 1-84 es que se genere menos esclerostina por el osteocito. Al acoplarse la esclerostina al correceptor LRP5 del Frizzeld se impide que se acople la Wnt- $\beta$ catenina, y desencadena el equilibrio RANK/OPG a favor de la osteoprotegerina. Los mecanismos explicitados explican la acción de la PTH, pero es que además, sin conocerse su intensidad, inactiva la BAD, que tiene acción proapoptósica.

De igual forma, por su acción sobre SOST o esclerostina, se correlaciona en sinergia con la acción de la actividad física sobre los osteocitos. Todos los mecanismos aducidos se adecuan al efecto primario anabólico y al posterior anabólico-resortivo.

Estas dos fases que la PTH 1-84 presenta sobre el individuo tienen: la primera, la anabólica, una duración de unos meses, con lo que producen un incremento de la actividad osteoblástica, tanto de las unidades que están en remodelación activa, como de las que se encuentran en forma quiescente, o sin resorción previa; aconteciendo en el periostio, en el endostio, y en el hueso trabecular, con ello se produce en hueso nuevo o hueso de modelación. El aumento cortical, se produce por tanto por la actividad periostica y endóstica. La segunda fase obedece al incremento de la actividad osteoblástica en las unidades activas de remodelación. El mayor número de las unidades se encuentran en el tejido esponjoso o trabecular, y tiene una mayor posibilidad de que la PTH 1-84 actúe durante el periodo formador ya que este hecho tiene un tiempo de mayor duración que el resortivo, por lo que origina una remodelación con balance positivo. La modificación temporal de los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea conjuntamente con los estudios de biopsia ósea de pacientes a los que se les administra PTH

1-84 avalan estas teorías. Los estudios de marcadores óseos son significativos, ya que al comienzo aumentan los de formación como la fosfatasa alcalina ósea, y posteriormente los de resorción. En un estudio posterior, denominado PaTH, se ha comprobado como los marcadores bioquímicos de formación como el PINP, se incrementa en un 80, 140, y 157% al mes, a los tres meses y a los doce meses de la administración; como la fosfatasa alcalina ósea sérica, durante los mismos periodos, aumenta en un 22,46 y 63% respectivamente. Por el contrario un marcador de resorción ósea, el CTX tarda más tiempo en alcanzar incrementos, después de la administración, al mes, a los tres meses y a los doce meses; estos son de un 5,64 y 109% respectivamente.

En relación con las fracturas se ha señalado que las vertebrales se reducen en un 66%, o en un 0,39 si se indica en «ratio Odd» con un IC del 95%. De igual forma se observa, que no se produce variación o modificación de las fracturas previstas en la cadera.

La administración de PTH 1-84, después de la optimización de su dosis (75), en relación con la DMO; produce un aumento al año de un 7.8% (T-score de -3.2 a 2.8), no generando incremento en la cadera. El treatment of osteoporosis (TOP) señala que al año y medio, el aumento en la DMO lumbar es de un 6.6% y en cadera en su conjunto de un 2.1%, y específicamente en cuello femoral de un 2.5%, de un 1.6% en el trocánter, y que disminuye la DMO en la porción distal del radio en un 3.4%.

En el estudio comparativo con alendronato se obtiene que el incremento de la DMO, exclusivamente por la PTH 1-84, en la columna lumbar al año de la administración un 7.3% (76-78), al año y medio de un 13.4%, de un 4.5% a los 2 años y de un 8.5% a los tres (79). Los mismos estudios de la DMO en el cuello femoral confirman que los incrementos son de un 0.3%  $\pm$  6.2, a un 4.4%  $\pm$  7.29 de un año a un año y medio; que son de un 2.6% a los 2 años y que alcanzan un 3.2% a los tres años (72-80). La asociación con sustancias antiresortivas, como el alendronato (75), durante y después del tratamiento, con TSH (81), y con ranelato de estroncio, tiene gran interés, bien por su falta de sinergia, bien por sus mejores resultados o nulos, ante la supresión del tratamiento con PTH 1-84.

#### **4.1. Ensayo clínico II**

La evolución de las nuevas medidas en la osteoporosis, la tendencia a la modificación cuando sobrepasa el año de tratamiento de los marcadores bioquímicos, la ausencia de resultados específicos en pacientes postmenopáusicas de edad igual o superiores a setenta años, el mayor índice de publicaciones de resultados con PTH (1-34) y menor con PTH (1-84), la incidencia en el servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Clínico de Madrid de pacientes de mayor edad, y el continuado estudio en el proceso de la osteoporosis, nos ha llevado a desarrollar un trabajo que comenzó en el año 2008, plasmándose sus resultados con una presentación inicial en el 2010.

#### **4.2. Material y métodos PTH (1-84)**

Se seleccionan 20 mujeres postmenopáusicas mayores de 70 años, caucásicas, españolas, residentes en Madrid. No han de haber recibido, al menos, desde hace seis meses, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, anabolizantes esteroideos, fosfatos, calcio, vitamina D, calcitonina, bifosfonatos, ni otras sustancias que influyan en el metabolismo del calcio. No han de tener artritis reumatoide, diabetes mellitus, enfermedades gastrointestinales, hepáticas o alcoholismo. El peso corporal ha de estar comprendido en su peso ideal según el índice de masa corporal  $\pm 10\%$ . La condición osteoporótica ha de tener en  $DMO_{\geq} -2.5\%$  T-score. Ha de cumplir, según las indicaciones generales de riesgo de fractura (82, 83), más de una fractura valorada mediante radiografía, y se ha de conocer, en este campo, la heredabilidad de fractura. Se determinará al comienzo, al año y al año y medio del tratamiento: DMO, mediante densitometría dual fototónica, lumbar y de cadera. Sistemático de sangre y de orina, pruebas de actividad reumática, proteína C reactiva, Hormonas tiroideas, pruebas hepáticas, hemoglobina glicosilada, movilidad de independencia, y análisis bioquímico de PTH, que inicialmente ha de ser menor de 87 pg/ml, así como de calcio sérico, que igualmente al inicio ha de ser menor de 10.5mg/dl, calcio en orina de 24 horas, fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, fosfatasa ácido tartrato resistente y deoxipiridolinas totales y relacionadas con las piri-dolinas (84-87). Todos los pacientes recibirán una administración diaria de 1500 mg de Ca y 100UI de vitamina D por vía oral y 100 mg

de PTH (1-84) subcutánea. Todas las determinaciones bioquímicas séricas seran realizadas a las 8,30 h en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en el mismo control e instrumentación. La muestra final a los 18 meses es de 10 mujeres españolas, caucásicas residentes en Madrid. La edad media es de 72 años (70-76:25-75%)  $DMO \geq 2.5$  T-score. Todas las pacientes han tenido fracturas vertebrales: 3, nueve de ellas y 2 una paciente. Fractura de familiar directo cercano: 8 de 10; no se conoce con exactitud 2 de 10. Los primeros resultados, a los 9 meses de la administración los presentamos previamente en el Congreso Nacional de la Sociedad de Medicina Física y Rehabilitación en el 2009, y un año después, a los 18 meses de la administración, fue igualmente presentado y discutido por nuestro equipo del Hospital Clínico en el Congress of the European Society of Medical Physical and Rehabilitation del 2010 (88).

#### **4.4. Resultados obtenidos en el ensayo II**

Del estudio de homogeneidad de varianza, se admite que inicialmente las 10 pacientes pertenecen a una muestra de la misma población. Los resultados ponen de manifiesto, a los diez y ocho meses de la administración de PTH (1-84), calcio y vitamina D, que se mantiene el efecto sobre la DMO lumbar habiéndose obtenido de una T-score de  $-2,5 \pm 0.41$  inicial a  $-1.67 \pm 0.52$  y en la cadera de un  $-2.90 \pm 0.45$  a  $-2.58 \pm 0.23$  con una  $P < 0.05$ . El calcio sérico es similar  $9.96 \pm 0.44$  a  $9.91 \pm 0.43$  y el de orina de  $6.06 \pm 3.78$  a  $5.52 \pm 3.75$ , no significativos. Los marcadores de formación, si bien no tiene significado estadístico sus diferencias tienden a disminuir, en relacion a la fosfatasa alcalina total  $4.04 \pm 1.57$  a  $3.97 \pm 1.14$  y la fosfatasa alcalina ósea sérica de  $14.94 \pm 5.72$  a  $13.76 \pm 3.31$ . Por el contrario la deoxipiridolina (DOP) total y libre aumenta de  $20.00 \pm 10.42$  a  $27.54 \pm 13.97$  pero dada su gran variabilidad de diferencia a favor de 7.54 no es significativa en la muestra de los 10 pacientes. Igual acontece, su significación en la relación DOPs / PYRs que se incrementa de  $6.52 \pm 1.99$  a  $8.70 \pm 6.46$ . Desciende la PTH de  $63 \pm 30.93$  a  $53.8 \pm 21.93$ . La fosfatasa ácido tartrato resistente osteoclástica desciende de  $3.17 \pm 58$  a  $2.84 \pm 0.79$  de forma no significativa.

No se produce ninguna nueva fractura lumbar ni de cadera en los 18 meses de tratamiento.

#### 4.5. Discusión del ensayo II

Es difícil delimitar conclusiones de una muestra inicial pequeña. No obstante es una muestra en la que existe valoración inicial, Tanto de PTH como de  $\text{Ca}^{2+}$ . Tiene la gran significación de que los pacientes tienen más de 70 años. Son polifracturados. El aumento de la densidad de la masa ósea lumbar, sería mayor, probablemente si hubiera estudio placebo ya que se considera que al cabo de 18 meses, en mujeres postmenopáusicas, la DMO tiende a descender. En el estudio (89) de modificación durante el tratamiento de un año de la DMO se considera que la pérdida de la densidad es de  $-0.006$  ( $0.013$ )  $\text{g/cm}^2$  en el cuello femoral;  $-0.004$  ( $0.012$ )  $\text{g/cm}^2$  en el trocánter y de  $-0.004$  ( $0.017$ )  $\text{g/cm}^2$  en la columna lumbar. El estudio pone de manifiesto la actividad osteoclástica mediante la fosfatasa ácida tartrato resistente. La tendencia del aumento de los marcadores de formación, quieren indicar que se correlacionaría con un mantenimiento del efecto de la PTH (1-84) avalado por la DMO. Ahora bien también señalan la adaptación por parte de las pacientes a la acción de la hormona. La no aparición de nuevas fracturas, señala el mantenimiento principal de la acción desarrollada y aunque los estudios anteriores son con personas de edad inferior se vienen a constatar el mantenimiento del efecto deseable en el principal problema que son las fracturas en la osteoporosis (67, 68, 69).

#### 5. CONCLUSIONES FINALES

Se ha de manifestar que existen sesgos evidentes en los ensayos. El principal puede ser el tamaño de la muestra con PTH (1-84). El no haber delimitado aspectos genéticos que conformaran muestras homogéneas, ya que al menos, hoy día están identificados y validados 15 genes: VDR, ESR1, ESR2, LRP1, LRP2, LRP4, SOST, GRP-177, OPG-TNFRSF11B, RANKCOLIA1, SPP1, ITGA1, SP7, SOX6, ALDH7A1 y sus polimorfismos en la osteoporosis (90). Además del gen específico de PTH R1. No se ha considerado el estado de actividad física en los grupos de ensayo. Tampoco se ha conocido la utilización ó no de estatinas.

No obstante los resultados y conociendo la atención individualizada en el servicio de Medicina Física y de Rehabilitación, con la utilización de medidas básicas y coadyuvantes, como son la ingesta

suficiente de Calcio y de vitamina D y el consejo de actividad física y eliminación de aptitud sedentaria, ponen de manifiesto el resultado esperanzador de la ausencia de fracturas en los grupos y en los periodos estudiados.

Dada la gran variedad de osteoporosis y más si concurren otros factores como acontecen en la osteoporosis secundaria; dado el gran coste ambulatorio y de hospitalización, así como, la utilización indiscriminada y generalizada, de fármacos, tanto para la posible prevención como cuando existe osteoporosis; dado que la preferencia del uso de estos obedece principalmente a la tendencia temporal y de las guías generales; Así como, ante el conocimiento actual: Parece que sea necesario precisar previamente la condición genética, la condición concomitante o de otras alteraciones, la valoración de factores bioquímicos y hormonales específicos que señalen de forma precisa, cual es el tratamiento específico individualizado en cada uno de los pacientes osteoporóticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BLUC, D; NGUGEN, N; MILCH, VE; NGUYEN, TV; EISMAN, JA; CENTER, JR. *Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and Women.* JAMA 2009, feb, 301(5): 513-21.
2. NIH. *Consensus panel. Consensus development, diagnosis and treatment of osteoporosis.* Am J Med 1993; 94: 646-50.
3. BOUXEIN, ML. *Biomechanics of osteoporotic fractures clinic Rev Bones Miner Metab.* 2008;22: 701-22.
4. SINAKI, M; FITZPATRICK, L.A; RITCHIE, CK; MONTESANO, A; WAHNER, HW. *Site speciality of bone mineral density and muscle strength in women: job related physical activity* Am J Phys Med Rehabil 1998;77: 740-6.
5. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, LP. *Actividad física, remodelación ósea y osteoporosis.* An Real Acad Nac Med 1990; CXV,4º: 855-82.
6. BONEWALD, LF. *Mechanosensation and transduction in osteocytes.* Bonekey osteovision. 2006;3: 7-15.
7. RATH, AL; BONEWALD, LF; LING, J; JUANG, JX; VANDYKE, ME; NICOLELLA, DP. *Correlation of cell Strain in single osteocytes individual with intracellular Calcium, but not intracellular nitric oxide in response to fluid flow.* J Biomech. 2010;may 28: 43(8): 1560-4.
8. LIEDEN, A; KASPAR, D; BLUKYNTNY, R; CLAES, L; IGNATIUS, A. *Signal transduction pathays involved in mechanotransduction in bone cell.* Biochem Biophys Res C. 2006; 349: 1-5.
9. BONEWALD, LF. *Mechanosensation and transduction in osteocytes.* Bonekey Osteovision 2006; 3: 7-15.
10. BONEWALD, LF; JOHNSON, ML. *Osteocytes mechanosensing and Wnt signaling.* Bone 2008; 42:606-15.

11. CALBET, JAL; MOYSI, JS; DORADO, C; RODRÍGUEZ, LP. *Bone mineral content and density in professional tennis players. Calcif Tissue Int.* 1998;62:491-6.
12. CALBET, JAL; DÍAZ HERRERA, P; RODRÍGUEZ, LP. *Bone mineral content and density in male elite professional volleyball players Osteoporos. Int* 1999; Nv, 10(6):468-74.
13. CALBET, JAL; DORADO, C; DÍAZ HERRERA, P; RODRÍGUEZ, LP. *Higt femoral bone mineral content and density in male football players. Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(10): 1962-7.
14. SINAKI, M; WAHNER, HW; BERGSTRALH, EJ; HODGSON, SF; OFFORD, KP; SQUIRES, RW; SWEE, RG; KAO, PC. *Thre year controlled, randomized trial of the effect of duse-specified loading and strengthenin exercises on bone mineral density of spine and femunin nonathletic. Physical activie women. Bone* 1996; 19;3: 233-44.
15. ALLION, SE; BALDOCK, PA; HERZOG, H. *The control of bone remodeling by neuropeptide y receptors. Review Article Peptides* 2007; 28,2: 320-5.
16. RODRÍGUEZ, LP. *Indicadores de Actividad física cardiorespiratoria en Medicina Física y Rehabilitación An. Real Acad Nac Medicina* 2008, cxx v,2º: 249-66.
17. RODRÍGUEZ, LP. *Actividad Física cardiovascular en la Medicina Física Preventiva de la Diabetes Mellitus tipo 2. An Real Acad Nac Medicina* 2009 CXXVI, 2º: 185-197.
18. DUCY, P; AMLING, M; TAKEDA, S; PRIEMET, M; SCHILLING, AF; BEIL, FT; SHEN, J; VINSON, CH; RUEGER, JM; KARSENTY, G. *Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic control of bone mass. Cell* 2000;100,2: 197-207.
19. GUERRA, B; SANTANA, A; FUENTES, T; DELGADO-GUERRA, S; CABRERA-SOCCORRO, A; DORADO, C; LOPEZ-CALBET, JA. *Leptin receptors in human skeletal muscle. J Appl Physiol* 2007;102: 1786-92.
20. FUENTES-NIETO, T. *Ejercicio físico y receptor muscular de leptina en humanos sanos y obesos. Tesis doctoral Director J A López-Calbet. Universidad Las Palmas de Gran Canaria. España* 2010.
21. PALACIOS, S. *Current perspectivas on the beneficts of HRT in menopausal women* 1999 33 suppl S: 1-13.
22. CHESNUT, CH, 3<sup>rd</sup>. SILVERMAN, S; ANDRIANO, K; GERNANT, H; GIMONA, A; HARRIS, S, et al, *A randomized trial of nasal spray salmon, calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis the prevent recurrence of osteoporotic fractures study PROOF Study Group. Am I med* 2000; 109(4): 267-76.
23. STORM, T; KOLLEGRUP, G; THAMSBORG, G; GENAN, H; SORENSEN, OH. *Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal oteoporosis. J Rheumatol* 1996; 23(9): 1560-4.
24. FRITH, JC; MÖNKKÖMEN, J; BLACKBURN, GM; RUSSELL, RG; ROGERS, M.J. *Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog adenoine 5 (â, ã dichlorometylene) triphosfate by mammalian callin vitro J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358-67.
25. RUSSELL, RG; WATTS, NB; EBETINO, FH; ROGERS, MJ. *Mechanism of action of biphosfonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy.*

26. ROGERS, MJ; FRITRH, JG; LUCKMAN, SP; COXOS, FP; et al. *Molecular mechanism of action of biphosfonates*. Bone 1999; 24, 73 S-79S.
27. LIN, HY; HARRIS, TL; FLANNERY, MS; ARUFFO, A; KAJI, EH; GORN, A; KOLAKOWSKI LF, JR; LODISH, HF; GOLDRING, SR. *Expresion cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor*. Science 991;254: 1022-4.
28. CHAMBERS, TJ; FULLER, K, DARBY, JA. Hormonal regulation of acid phosphatase release by us osteoclast disaggregated from neonatal rat bone) Cell Physioe 1987; 132: 90-6.
29. MOONGA, BS; MOSS, DW; PATCHELL, A; ZAIDI, M. *Intracellular regulation of enzyme secretion from rat osteoclats and evidence for a functional role in bone resorption*. J Physiol 1990; 429: 29-45.
30. YUMITA, S; NICHOLSON, GC; ROWE, DJ; KENT, GN; MARTIN, TJ. *Biphaisc effect of calcitonin on osteoclasts tartrade-resistence acid phosphatase activity in isolated rate osteoclast*. J Bone Miner Res 1991;6:591-7.
31. ZAIDI, M; MOONGA, BS; BEVIS, PJR; ALAM, ASMT; LEGON, S; WIMALAWANSA, S; MACINTRE, I; BREIMER, LH *Expresion and function of the calcitanin gene products*. Vitam Horm 1991; 46: 87-164.
32. ZENG, MH; FAN, Y; WY SOCKIS, Wood DJ; PAPADIMITRION, JM. *Carbonic acid anhydrase II gene transcript in culture osteoclast from neonatal rats: Effect of calcitonin*. Cell Tissue Res 1984; 276: 7-13.
33. KAJI, H; SUGIMOTO, T; MIYANCHI, A; FUKASE, M; TEZUKA, K; HAKEDA, Y; KUMEGAWA, M; CHIHARA, K. *Calcitorin inhibits osteopontin mRNA expresion in isolated rabbit osteoclast*. Endocrinol 1994; 135: 484-7.
34. SINGER, FR; FREDERICKS, RS; MINKIN, C. *Salmon calcitonin therapy for Paget's diseare of bone the problem adquired clinical resistence*. Arthritis Rehum 1980;23(10) 1148-53.
35. AUSTIN, LA; HEATH, H III. *Calcitonin physiology and pathiophysiology*. N Engl J Med 1981; 304(5): 269-78.
36. TASHJIAN, AH; WRIGHT, DR; IVEY, JL; PONT, A. *Calcitonin binding sites in bone: relationships to biological response and «scape»*. Recent Prog Horm Res 1978; 34: 285-334.
37. WADA, S; UDAGARRA, N; NAGATA, N; MARTIN, TJ; FINDLAY, DM. *Calcitonin receptor down-regulations relates to calcitonin resistence in mature mouse osteoclasts*. Endocrinology 1996; 137(3) 1042-8.
38. CRANNEY, A; WELCH, V; ADACHI, JD; GUYATT, G; KRO LICKI, N; GRIFFITH, L; SHEA, B; TUGWELL, P; WELLS, G. *Etinodranato para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis postmenopausica*. Revisión Cochrane Traducción (Update software Ltd) Cochrane Plus 2005 n.º 2.
39. PACIFICI, R; MCMURTRY, C; VERED, I; RUPICH, R; AVIOLI, LV. *Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women: a preliminary comparative study*. J Clin Endocrin Metab 1988; 66: 747-53.
40. STORM, T; THAMSBORG, G; STEINICHE, T; GENANT, HX; SORENSEN, OH. *Effect of intermittent cyclical etidonate therapy on bone mass and facture rate in woman with postmenopausal osteoporosis*. New England Journal of Medicine 1990;332: 1265-71.
41. WATTS, NB; HARRIS, ST; GERANT, HX; WASNICH, RD; MILLER, PD; JACKSON, RD; LICATA, AA; ROSS, P; WOODSON, GC; ED YANOVER, MJ. *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. New England Journal of Medicine 1990;323: 73-9.

42. EVANS, R.A.; SOMERS, NM; DUNSTAN, CR; ROYLE, H; KOS, S. *The effect of low - dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early post menopausal women.* Osteoporosis International. 1993;3: 71-5.
43. WIMALAWANSA, S.J. *Combinde therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in de hip and vertebral: four year randomized study.* American Journal of Medicine. 1995;99:36-42.
44. GURLEK, A; BAYRAKTAR, M; GEDIK, O. *Comparision of calcitrol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis; a prospective study-* Calcif Tissue Int. 1997;61: 39-43.
45. HERD, RJ; BALENA, R; BLAKE, GM; RYAN, PJ; FOGELMAN, I. *The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy;a two year, double-blind placebo-controlled study.* American Journal of Medicine 1997; 103: 92-9.
46. LYRITIS, GP; TSAKALAKOS, N; PASPAH, I; SKARANTAVOS, GR; GALANOS, A; ANDROULAKIS, C. *The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: A four year study.* Clin Rheum 1997;16: 354-60.
47. MEUNIER, PJ; CONFAVREU, XE; TUPINON, I; HARDOUIN, C; DELMAS, PD; BALENA, R. *Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidrinat therapy (a double-blind, placebo.controlled study and 1 year follow up).* Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. 1997;82(27)84-91.
48. POULLES, JM; TREMOLLIERS, F; ROUX, C; SEBERT, JL; ALEXANDRE, C; GOLDBERG, D; TREVES, R; KHALIFA, P; DUNTZE, P; HORLAITS, S, et al. *Effects of cyclical etidronate therapy of bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy.* Osteoporosis International 1997;7: 213-8.
49. ADAMI, S; ORRANELL, S; LOMBARDI, P; COMPAGNOLI, C; FERRARI, A; MARCHESONI, D; BALENA, R. *Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate. A double blind, placebo-controlled study.* IBMS Second meeting San Francisco, California, Decemb 1998: Poster F294.
50. GENNARI, C; CHERCHETI, SM; BIGAZZI, S; FUSI, L; GONNELLI, S; FERRARA, R; ZACHE, F. *Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osepoporosis.* Curt Ther Res 1985; 38:455-64.
51. MAZZOULI, GF; PASSERI, M; GENNARI, C; MINISOLA, S; ANTONELLI, R; VALTORTA, G; MINISOLA, S; ANTONELLI, R; VALTORTA, G; PALUMERI, E; CERVELLIN, GF; GONELLI, S; FRANCINNI, G. *Effect of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double study.* Calcif Tissue Int 1986;38: 3-8.
52. REGINSTER, JY; ALBERT, A; LECART, MP; LAMBELLIN, P; DENIS, D; DEROISY, R; FONTAINE, MA; FRANCHIMONT, P. *1 year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin.* Lancet 1987; 2 (8574)1481-3.
53. OVERGAARD, K; BLIIS, BJ; CHRISTIANSEN, C; HANSEN, MA. *Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss.* Br Med J 1989, 299(6697)477-9.
54. OVERGAARD, K; HANSEN, MA; NIELSEN, VA; RIIS, BJ; CHRISTIANSEN, C. *Discontinuos calcitonin treatment of established osteoporosis-effect of withdrawak of treatment.* Am I Med 1990; 89(1)1-16.

55. MACINTYRE, I; STEVENSON, JC; WHITEHEAD, MI; WIMALAWANSA, SJ; BANKS, LM; HEALY, MJR. *Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss.* Lancet 1988; 1(8591): 900-2.
56. THAMSBOR, G; STORM, TL; SYROLSKI, R; BRINCH, E; NIELSE, HK; SORENSEN, OH. *Effect of different dosis of nasal salmon calcitonin on bone mass.* Calcif Tissue Int. 1991; 48(5)302-7.
57. LJUNGHALL, S; GARDSELL, P; JOHNELL, O; LARSSON, K; LINDH, E; OBRANT, K; SERNBOI, I. *Syntetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a placebo contolled, double blind study.* Calcif Tissue Int 1991(49)1: 17-9.
58. FIORETTI, P; GAMBACCIANI, M; TAPONECO, F; MELIS, GB; CAPELL, I; SPINETTI, A. *Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women.* Maturitas 1992; 15(3): 225-32.
59. MESCHIA, M; BRINCAT, M; BARBACINI, P; CRIOSSIGNANI, PG; ALBISETTI, W. *A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postenopausal women.* Calcif Tissue Int 1993; 51(1)17-20.
60. REGINSTER, IY; DENIS, D; DEROISE, R; LECART, MP; DE LONGUEVILLE, M; ZEGELS, B; SARLET, N; NOIRFALISSE, P; FRANCHIMONT, P. *Long tern (three years), preventium of trabecular postmenopausal bone lars with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin.* J Bone Miner Res 1994;9(1)69-73.
61. OVERGAARD, K. *Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early potsmenopausal women: A dove-response study.* Calcif Tissue Int 1994; 5(2)82-6.
62. GENNARI, C; AGNUSDEI, D; MONTAGNI, M; GONNELLI, S: *An affective regime of intranasal bone loss.* Calcif Tissue Int. 1992; 50(4): 381-3.
63. ABBIATI, G; ARRIGONI, M; FRIGNANI, S. *Effect of salmon calcitonin on deoxy-pyridinolina (Dpyr) urinary excretion in healthy volunteers.* Calcif Tissue Int 1994; 55: 346-8.
64. OVERGAARD, K; CHRISTIANSEN, C. *A new biochemical markers of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin.* Calcify Tissue Int. 1996; 59: 12-6.
65. KRAENZLIN, ME; SEIBEL, MJ; TRESCHEL, U; BOERLIN, V; AZRIA, M. *The effect intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnorer as assessed by brochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment.* Calcif Tissue Int. 1996; 58: 216-20.
66. VEGA TORRES, ML. *Estudio de dos pautas terapéuticas para frenar la pérdida de masa ósea en la osteoporosis postmenopáusica.* Tesis Doctoral Director LP Rodríguez Rodríguez. Universidad Complutense de Madrid, España 1998.
67. SAINZ GIL, M. *Eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas óseas osteoporóticas.* Un metanálisis Tesis Doctoral Director A. Carvajal García-Pando Universidad de Valladolid, España 2008.
68. WELLS, GA; CRANNEY, A; PETERSON, J; BOUCHER, M; SHEA, B; WELCH, V; COTLE, D; TUGWELL, P. *Etidronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas.* Biblioteca Cochrane Plus 2008 n.º 2 Update Wiley.
69. CANALIS, E; GIUSTINA, A; BIZELIKIAN, J.P. *Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis.* N. Eng J Med 2007; 357:905-16.

70. DATTA, NS; ABOU-SAMRA, AB. PTH. *P signalling in osteoblast*. Cell Signal 2009; 21: 1245-54.
71. HORWITZ, M.J; TEDESCO, MB; SEREIKA, SM; SYED, MA; GARCIA OCAÑA, A; BISELLO, A, et al. *Continuous Pth and P. infusión causes supresión of bone formation and discordant effect on 1,25 (OH) 2 vitamin D*. J Bone Miner Res 2005; 20: 1792-803.
72. JILKA, RL. *Molecular and cellular mechanisms of the anabolic therapies for ostoporosis*. N. Engl J Med 2007; 40: 1434-46.
73. KOUSTENI, S; BILIZEKIAN, JP. *The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts*. Curr Osteoporos Rep 2008; 6:12-6.
74. GASSER, JA. *Coupled or uncoupled remodelling, is that the question?* J Musculo-eskelet Neuronal Interact 2006; 6:128-33.
75. RITTMASER, RS; BOLOGNESE, M; ETTINGER, MP; HANLEY, DA; HODSMAN, AB; KENDLER, DL, et al. *Enhacement of bone mass in ostoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate*. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(6):2129-34.
76. GREENSPAN, SL; BONE, HG; ETTINGER, MP; HANLEY, DA; LINDSAY, R; ZANCHETA, JR, et al. *Effect of recombinant human parathyroid hormone(1-84) on vertebral fracture and osteoporosis:a randomized trial*. Ann Intern Med 2007; 1468(5):326-39.
77. HODSMAN, AB; HANLEY, DA; ETTINGER, MP; BOLOGNESE, MA; FOX, J; METCALFE, AJ, et al. *Efficacy and safety of human parathyroid hormone(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(11): 5212-20.
78. BLACK, DM; GREENPAN, SL; ENSRUD, KE; PALERMO, L; MCGOWAN, JA; LANG, TF, et al. *The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 2003; 349(13) 1207-15.
79. AIX III: ALXI-11, *parathyroid hormone (1-84)- NPS A llelix, Preos, PTH, recombinant human parathyroid hormone rhPTH(1-84)*. Drugs RD 2003; 4(4):231-5.
80. RECKER, RRZJ; MAUTALEN, CA; MAN, Z; LEIB, ES; MORRIS, SA; GREISEN, H; FOX, J. *Safety and effically of 36 month treatment of postmenopausal osteoporotic women with PTH (1-84)*. Bone 2009; 44(Supl 2) : S431.
81. FOGELMAN, I; FOROHAM, JN; FRASER, WD; SPECTOR, TD; CHRISTIANSEN, C; MORRIS, SA, et al. *Parathyroid hormone (1-84). treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy*. Calcil Tissue Int 2008; 83(2) 85-92.
82. KANIS, JA; ODEN, A; JOHANSSON, H; BORGSTRÖM, F; STRÖM, O; MCCLOSKEY, E. *FRAX and its applications to clinical practice Bone*. 2009; 44:734-43.
83. UNNANUNTANA, A; GLADNICK, BP; DONNELLY, E; LANE, JM. *The assessment of fracture Risk*. J Bone Joint Surg Am. 2010; 92: 743-53.
84. BAUER, DC; GARNERO, P; BILEZIKIAN, JP; GREENSPAN, SL; ENSRUD, KE; ROSEN, CJ, et al. *Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response*. N Engl J Med 2003; 349(13):1207-15.
85. BROWN, JP; ALBERT, L; NASSAR, BA; ADACHI, JD; COLE, D; SHAWN DAVISON, K; DOOLEY, KC; DON-WAUCHOPE, A; DUUVILLE, P; HANLEY, DA; JAMAL, SA; JOSSE, R; KAISER, S; KRAHN, J; KRAUSE, R; KREMER, R; LEPAGE, R; LETEN-

- DRE, E; MORIN, S; OOI, DS. *Papaioannou A, Ste Marie LG. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis*. Clinical Biochemistry 2009 42:929-42.
86. BONNICK, SL; SHULMAN, L. *Monitoring osteoporosis therapy: Bone mineral density, Bone turnover markers, or both?* Am J Med 2006; 119(4A)255-315.
87. CAMACHO, PM; LÓPEZ, NA. *Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis*. Clin Chem Lab Med 2008; 46(10)1345-57.
88. BARCA-FERNÁNDEZ, I; CUENCA, C; MÉNDEZ, K; VACAS, R; PASCUAL, F. *Bone turnover markers and bone mineral density after parathyroid hormone treatment in women with osteoporosis*. Eur J Phys Rehab Med 2010 (46) suppl. 1(2):153.
89. KAPTOGE, S; REID, DM; SCHEIDT-NAVE, C; POBRES, G; POLS, HA; KHAW, KT; FELSENERB, D; BENEVOLENSKAYA, LA; DIAZ, MN; STEPHAN, JJ; EASTEL, R; BOOMEN, J; CANNATA, JB; GLUEER, CC; CRABTREE, NJ; KAUFMAN, JM; REEVE, J. *Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine*. Bone 2007 40 (3) 662-73 (Epub 2006, 18 (12)40-52).
90. IOANNIDIS, JP; MI, GN; SHAM, PC; ZINTZARAS, E; LEWIS, CM; DENG, HW; ECONS, MJ; KARASIK, D; DEVOTO, M; KAMMEVER, CM; SPECTOR, T; ANDREW, T; CUPLES, LS; IGLESIA, KS; SPOTILA, AG; FOVOUD, T; KIEL, DP; KOLLER, D; LANGDAHL, B; MITCHEL, BD; PEACOUCK, M; RECKER, R; SHEN, H; VITTERLINDER, AG; WILLSON, SG; KUNG, AW; RASTON, SH. *Meta-analysis of genome wide scans provides evidence for gender and site specific regulation of bone mass*. J Bone Miner Res 2007; 22 (2): 173-83.

## INTERVENCIONES

### Prof. Seoane Prado

Mi felicitación ante todo al Prof. Rodríguez no sólo por la brillantez de su presentación sino por la valentía de haber emprendido esta aventura de evaluación clínica que supongo que es un trabajo verdaderamente enorme, que aunque lo comparta con sus colaboradores, es sin duda para todos. Dos preguntas puntuales, una de carácter propiamente químico, se habla de administración de calcio dosificada a 1.500 mg, pero se ha visto si existe alguna diferencia significativa en la forma química en que se administra ese calcio, como bifosfonato, como carbonato, como distintas formulaciones químicas que pueden cumplir distintos ritmos de absorción y me imagino quizá que a distintos resultados? Y la segunda pregunta, ya no química, las fracturas vertebrales se dan como una precondition general en todos los pacientes estudiados, se puede estudiar el efec-

to también de un tratamiento tan interesante como este en cuanto al que tendría frente a las fracturas vertebrales o estos estudios se limitan de momento estrictamente a la cadera?

### **Prof. Tresguerres**

Yo me uno también a las felicitaciones porque además toda la parte primera de fisiología del hueso es una puesta al día realmente muy importante. Yo lo que quería sugerir simplemente es que aunque efectivamente la paratormona juega como sabemos todos un papel importantísimo en la formación del hueso, ocurre como muchas cosas en la medicina que no está sola, y entonces en mujeres de más de 70 años, los niveles de hormona de crecimiento son extremadamente bajos, la hormona de crecimiento juega un papel importante tanto en la reabsorción de calcio a nivel del tubo digestivo como en la ayuda de la formación de matriz ósea, con lo cual mi sugerencia es que probablemente se pueda conseguir un efecto muy importante potenciador sumando hormona de crecimiento a una dosis muy bajita a este tratamiento con paratormona.

### **Prof. Munuera**

Muchas gracias Sr. Presidente. Yo claro, me uno también a las felicitaciones porque realmente la primera parte ha sido una revisión exhaustiva y muy actualizada de la fisiopatología ósea y en particular del proceso de remodelado óseo y a mi me ha parecido estupendo. Luego también quiero agradecerle que haya iniciado ese estudio porque realmente si uno revisa la bibliografía se encuentra con que la mayor parte de las referencias que uno puede encontrar están orientadas a la evaluación del teriparatide, probablemente por una razón y es que el teriparatide está autorizado para su uso en Estados Unidos mientras que la llamada hormona paratiroidea 184 sólo es en Europa y hay que ver lo que pesan, de modo que mi felicitación. Un par de preguntas: la primera, en cuanto a la osteoprotegerina, es realmente una molécula señuelo que lo que hace es bloquear en ocasiones precisamente la comunicación osteoblasto osteoclasto bloqueando el ranquiglando. La segunda pregunta: ¿qué diferencia puede haber desde el punto de vista de eficacia, coste, etc. entre la utilización de teriparatide, ya es bien conocido, y la paratiroidea

184?, yo creo que esto es importante y además un par de sugerencias, la primera es que no estaría mal, que ya que se ha metido en ese «berenjenal», y discúlpeme porque realmente es un estudio muy cuidadoso, pues se podría estudiar también que es lo que cuesta hacer eso, y luego y eso es «arrimar un poco el ascua a mi sardina» si parece que está demostrado que además de intervenir positivamente en la microestructura, que yo creo que es la diferencia fundamental de estos fármacos que son anabólicos frente a los otros que ha mencionado, además de eso parece ser que, por lo menos para ti está demostrado, que su administración acelera y refuerza el callo óseo, y si alguna de estas señoras o unas cuantas se rompen la muñeca, a lo mejor no estaría mal comparar el callo óseo con las que no han recibido la medicación, hay un par de estudios multicéntricos en ese sentido, de Aspenberg y colaboradores que demuestran efectivamente la eficacia en el refuerzo. Reitero mi gratitud y mi admiración por una excelente presentación. Muchas gracias.

### **Prof. Eduardo Díaz-Rubio**

Yo en primer lugar me uno a las felicitaciones, magnífica la exposición y si me levanto es por hacer algún comentario adicional a un fármaco que él ha mencionado, que es el Denosumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al ligando de Rank y que con toda probabilidad va a ser aprobado en los próximos meses para la osteoporosis, pero no sólo para la osteoporosis, sino también para el cáncer de próstata metastático para evitar la fractura del cáncer de próstata metastático. Ha sido evaluado recientemente, yo he tenido la oportunidad de ver todo el dossier, ha sido evaluado por la EMEA en diciembre del año pasado y en octubre lo fue por la FDA, en la FDA han pedido alguna información adicional pero la EMEA ha recomendado su aprobación, por lo tanto vamos a tener en los próximos meses, yo creo la aprobación de este fármaco que será el primer biológico que vayamos a utilizar en la osteoporosis y también además conjuntamente en pacientes con metástasis óseas. Para los pacientes con cáncer va a ser muy bienvenido porque en el momento actual el ácido zoledrónico que es el que utilizamos plantea problemas importantes secundarios fundamentalmente de osteonecrosis de mandíbula, así que yo creo que va a ser un gran fármaco, el problema y de alguna manera se ha mencionado aquí anteriormente,

que será un fármaco caro y la pregunta sería, si estaremos en condiciones de abordar, tanto para las mujeres con osteoporosis como para los pacientes con cáncer con metástasis ósea, un tratamiento de estas características. Muchas gracias y enhorabuena.

### **Prof. García Sagredo**

Yo también me quiero sumar a la felicitación por la magnífica exposición en la que he aprendido mucho de la patofisiología del hueso. Nos ha hablado de un planteamiento terapéutico, que es más o menos el planteamiento terapéutico tradicional, conocemos bastante bien la patofisiología de una enfermedad y eso es el modo de atacarla y es como lo venimos haciendo y con bastante éxito, ahora viene la genética a «incordiar», que es un poco lo que estaba planteando al principio, este año han aparecido tres estudios de asociación genómica amplia, bueno no han aparecido porque incluso con este mundo tan acelerado que tenemos, uno de ellos se va a publicar en *Matruitas* en octubre de este año, pero ya está on-line evidentemente, pues en estos estudios hay, depende de los tres, entre 150 y 200 genes candidatos que están actuando sobre la osteoporosis sobre todo con la remodelación del hueso; en el que mejor salen parados los genes es aquel el que dice que hay aproximadamente unos 30 genes de baja susceptibilidad que podrían estar actuando pero la mayoría coinciden en que son no más allá de 10 genes los que podrían estar afectando con una cierta predisposición, también es verdad que nadie se atreve a hacer ningún tipo de algoritmo de predicción, lo cual sería bastante bueno a la hora del tratamiento, puesto que si pudiéramos tener algún algoritmo predictivo nos podría ayudar mucho a enfocar el tratamiento clásico. Evidentemente que si conocemos los genes podemos empezar a tener dianas terapéuticas, la oncología desde luego es el mejor ejemplo que tenemos, uno de estos estudios dice que hay ahora mismo seis ensayos en fase 1 pero también avisa que por detrás está la cathepsina, por detrás está las ciclinas y nos podemos encontrar con efectos perversos absolutamente inesperados puesto que están actuando en otros territorios que no es el hueso. Mi pregunta es, si llegamos a conocer un poco mejor o si llegamos a establecer cuales serían los 10, 12, 15 genes que podrían estar interviniendo en el proceso de la osteoporosis y entonces pudiéramos tener, esto es lógicamente un planteamiento de

futuro, un Micro-Ray en el que pudiéramos hacer un cribado genómico, eso podría ayudar precisamente a plantear no ensayos terapéuticos avanzados sino estos otros ensayos terapéuticos clásicos pero que podrían ser mucho más efectivos puesto que se podría estar seleccionando mejor a las personas?

### **Prof. Serrano Ríos**

Enhorabuena Prof. Rodríguez, yo creo que ha sido primero muy oportuna porque realmente es un tema muy caliente todavía en el tratamiento de la osteoporosis y sobre todo muy bien expuesta y muy bien revisadas las bases fisiopatológicas, así que enhorabuena. Quería hacer algunos comentarios y algunas sugerencias, en primer lugar la osteoporosis es extremadamente heterogénea, primer punto por lo cual las consideraciones de tipo genético ambiental realmente hay que precisarlas en función de qué tipo de osteoporosis hablamos, osteoporosis tipo 1, osteoporosis tipo 2 ó 3 o mixta, esta entraría en el tipo 2 que sería la postmenopasia, y en este sentido también el antecedente familiar es enormemente importante y también el tipo de fractura predominante no es lo mismo la fractura de cadera repetidas que la fractura de esto, y yo creo que eso es muy importante por eso a mi me ha gustado particularmente que el diseño haya sido tan específico de un grupo muy bien seleccionado, en el cual lo único que yo quisiera preguntarle es si se estimó, y diré por qué, la grasa corporal, es decir el índice de masa corporal o cualquier otra cosa parecida como las circunferencias de cintura, y la razón para esto es la siguiente: a mi me ha faltado un ausente importante en ese listado de protectores y de reabsortores y es la lectina, la lectina es uno de los mayores reguladores precisamente del equilibrio y es el que justifica que en la obesidad por definición no, pero con mayor frecuencia la masa ósea está aumentada no está disminuida, incluso en presencia de diabetes, por eso me gustaría sugerir en ese estudio tan estupendo, incluir la determinación de lectina, lo cual tendría otra justificación y la justificación es que con la independencia del índice de masa corporal la edad avanzada per se es una situación de resistencia a la insulina per se, por lo tanto es un factor de corrección interesante y esa sería mi primera sugerencia. La segunda sugerencia sería, y me ha parecido extremadamente importante que lo haya señalado pues es un aspecto emergente, es el papel

que tiene la osteocalcina en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, no sólo del metabolismo hidrocarbonado, y efectivamente hay estudios sobre todo estudios en modelos animales, en humanos comentaré porque es más difícil, pues se ha demostrado que efectivamente tanto en perfusión de páncreas como en islotes aislados aumenta de manera glucosa dependiente, y esto es importante, estrictamente glucosa dependiente, no aminoácido dependiente, no otro sustrato, glucosa dependiente aumenta la secreción de insulina y posiblemente disminuya la secreción de glucamón, que es un regulación mayor, sin embargo la osteocalcina tiene un problema en la práctica y es el método para determinarla porque la osteocalcina actúa si está gammacarbosilada o no lo está, y eso es una situación ideal, es decir ahí se juega un circuito que es gammacarbosilación no gammacarbosilación, es decir en el residuo aminoácido 5 y esto es importante a lo hora de determinarlo, yo sugeriría medir la total y el cociente gamma no gamma porque es lo que nos va a dar el efecto real que tiene. Y por fin en la genética yo me he alegrado mucho que todos los estudios proyectados ahí son GWAS, es decir Genome wide Association Study, evidentemente eso es un progreso como ha comentado el Prof. García Sagredo, hoy sin embargo en enfermedades poligénimas como esta hay sus más y sus menos, nosotros estamos participando por ejemplo con grupos internacionales en la búsqueda por GWAS y realmente uno descubre la pólvora, por ejemplo descubre que en un área determinada del ocix se segrega la insulina en ayunas, en realidad lo que segrega son caracteres determinados no da todavía en el caso que yo conozco mejor, por lo tanto yo creo que si que podemos esperar efectivamente, pero probablemente ahora se está en una fase en la cual se está estudiando más bien el exoma, porque lo que codifica en el DNA es el 1% y eso si que puede tener un gran interés y sé que se está haciendo en varios centros aquí y en nuestra universidad se puede obtener, yo creo que este es un estudio importantísimo que debe continuar, yo añadiría y sugeriría medir la osteocalcina de esta manera, no olvidaría la lectina, la lectina quizás tiene su efecto sobre el hueso tanto o mayor impacto que sobre la regulación del apetito y me parece que efectivamente ha hecho una gran labor sobre todo porque ahora mismo la mayoría de las guías todavía no está validado definitivamente el tratamiento con PTH porque los estudios comparativos son tradicionales y la verdad todavía dejan mucho que desear y el coste que se ha comentado es importante, pero yo sugeriría tam-

bién introducir otros grupos de otro tipo de osteoporosis, la osteoporosis no es una entidad clínica, es una heterogénea colección de síndromes en los cuales se altera la masa. Enhorabuena, yo he disfrutado mucho, creo que es de una gran altura la presentación.

## **CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**

En el tiempo limitado en el que he de contestar a todas las intervenciones subrayo el agradecimiento general para todos ustedes.

Al Prof. Dr. D. **Carlos Seoane**, señalar que los valores obtenidos en mg/dl de  $\text{Ca}^{2+}$  están referidos a las determinaciones del laboratorio de análisis clínico del Hospital Clínico de San Carlos, el cual siempre indica el rango de normalidad y el procedimiento espectrofotométrico de valoración. Es sabido que la variación aún siendo individualizada, es multifactorial, con modificación por la nutrición, incluida la ingesta de bebidas, el grado de insolación, la época estacional, etc. Solo hay un factor importante que radica en prevenir un efecto nocivo por la administración de PTH, ya que con una ingesta suficiente así como su absorción no parece ser factor que modifique el efecto farmacológico de los anabólicos o antirresortivos.

Al Prof. Dr. D. **Luis Munuera**, le manifiesto que se podrían haber señalado otros muchos variados factores y que algunos de ellos estarán en el trabajo para su publicación, y aunque usted mencione que he realizado una revisión extraordinaria de la etiopatogenia de la osteoporosis, solo podré decir que conocemos un poco más, hoy que ayer, pero aún no demasiado de la modelación y remodelación del tejido óseo permanentemente vivo. Como ha dicho, existen varios trabajos con PTH (1-84), y menos con PTH (1-84) y parece que la acción es idéntica o muy similar en el organismo. El proceso socio-sanitario de la enfermedad es muy costoso, y desde luego el tratamiento farmacológico con PTH.

Al Prof. Dr. D. **Eduardo Díaz Rubio**, que nos ha recordado cómo un mismo fármaco se utiliza en oncología y en osteoporosis, no puedo más que indicar que es cierto. El denosumab aún no está comercializado en España, aunque conocemos los resultados desarrollados en otros países. Su acción parece ser muy específica como antirresortivo, anticuerpo monoclonal, al frenar la maduración de preosteoclasto a osteoclasto.

Al Dr. D. **Miguel García Sagredo**, poco o nada puedo señalarle yo, sobre la incidencia genética en la osteoporosis. El que se hayan realizado 15 genes con sus modificaciones y polimorfismos válidos en la producción de osteoporosis, no quieren señalar que todos tengan el mismo peso, tal y como sucede con el de la vitamina D, aunque al comienzo de los estudios parecía esencial. Estamos estudiando la acción de la PTH (1-84) y aún sabemos poco de la desacetilación que ocasiona el de la PTH1. Más el hecho principal es que en determinados procesos como la osteogénesis imperfecta la alteración de el COI1 es determinante, pero en la osteoporosis, parece que las alteraciones genéticas tienen una influencia de un 25 a un 75%. Curran con, disminución o incremento de los factores estimuladores o inhibidores de los osteoblastos y osteoclastos; de los receptores leptínicos, insulínicos, neoropéptidos Y<sub>2</sub>, y la propia PTH, hipotalámicos; de los que con un criterio certero nos ha hablado el Prof. Dr. D. **Manuel Serrano Ríos**. La osteoporosis, además es estrogénica, androgénica, de hormona de crecimiento y tantas cosas más.

Muchas gracias de nuevo.

# SUMARIO

*Páginas*

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA  
DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 18 DE ENERO DE 2011

Memoria de Secretaría 2011, por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás .....	4
Discurso inaugural, por el Prof. Juan Jiménez Collado .....	21
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Joaquín Poch Broto .....	29

I SESIÓN CIENTÍFICA  
DÍA 25 DE ENERO DE 2011

«Biomarcadores en patología tumoral», por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras .....	35
Intervención del Prof. García Sagredo .....	46

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE FEBRERO DE 2011

«La célula gigante en los seudotumores maxilares», por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás .....	49
«Historia y poesía en el ocaso biológico de la mujer: menopausia y ancianidad», por el Ilmo. Sr. D. Julio Cruz y Hermida .....	69
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández .....	81
Del Prof. Martínez-Fornés .....	82
Del Prof. Domínguez Carmona .....	83

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE FEBRERO DE 2011

«La enfermedad por reflujo gastroesofágico en la obesidad», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García .....	87
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado .....	97
Del Dr. Óscar Valtueña Borque .....	97
«Tránsito esplenotorácico: una rara evolución de la hidatidosis», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín .....	101
Intervención del Prof. Suárez Fernández .....	121

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE FEBRERO DE 2011

«Estado de la Medicina 2011», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández .....	123
---	-----

	<u>Páginas</u>
CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 13 DE ABRIL DE 2010	
«Del etidronato y la calcitonina a la PTH (1-84) en la osteoporosis postmenopausica», por el Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.....	169
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado .....	191
Del Prof. Tresguerres .....	192
Del Prof. Munuera .....	192
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio .....	193
Del Prof. García Sagredo .....	194
Del Prof. Serrano Ríos .....	195



**Administración:**

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO  
DE EDUCACIÓN

www: [ranm.es](http://ranm.es)  
e-mail: [secretaria@ranm.es](mailto:secretaria@ranm.es)  
[biblioteca@ranm.es](mailto:biblioteca@ranm.es)