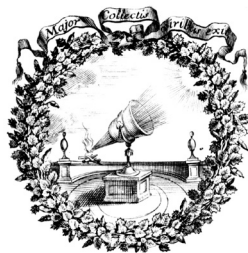


ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2012 - TOMO CXXIX
CUADERNO PRIMERO
SESIONES CIENTÍFICAS
SESIÓN NECROLÓGICA



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

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

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2012

DÍA 17 DE ENERO DE 2012

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^a. M^a 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.
- Excmo. Sr. D. Javier Fernández-Laquetty, Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás, Académico Secretario General Real Academia Nacional de Medicina.

MEMORIA DE SECRETARÍA 2012

Cumplo gustoso el encargo de presentar lo acontecido en esta Institución a lo largo del año académico 2011. Seré muy escueto, dada la cantidad de actividades realizadas en este curso. Para ello dejaremos el orden cronológico y nos ceñiremos a X apartados de temas puntuales.

Exponemos en esta sesión parcial su contenido, que queda completo a disposición de los Señores Académicos en la secretaría.”

APARTADO I: SESIONES ORDINARIAS Y ACTOS SOLEMNES

— La apertura de Curso Académico tuvo lugar el día 18 de enero de 2011, y la realizó el Profesor D. Juan Jiménez Collado, con el discurso inaugural titulado “Biología del Desarrollo e identidad del embrión humano”.

En esta Sesión se entregaron los Premios que anualmente convoca la Real Academia.

A su vez se entregó la placa de antigüedad académica al Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto.

— El día 7 de junio de 2011 toma posesión del sillón número 20 como Académico de Número, el Prof. Alberto Galindo Tixaire, especialidad Ciencias Físicas, sillón que ocupó anteriormente el Prof. Aguilar Peris, con el discurso “Quanta y Vida”. La contestación por parte de la Academia fue hecha por el Prof. Carlos Seoane Prado.

— La Solemne Sesión de Entrega de Títulos y Medalla de Académicos Correspondientes, (se realiza en fecha 21 de junio de 2011 -B.O.E. de 23 de octubre de 2010-):

— El Ilmo. Sr. D. Eliseo Carrascal Marino, recibe el título y la medalla de Académico Correspondiente Honorario.

Por las Secciones Académicas se entregan las medallas a los siguientes Académicos Correspondientes:

— por la Sección I -Fundamentales-:

- Dr. D. Luis Santamaría Solís.
- Dra. D^a. María Julia Araceli Buján Varela.

— por la Sección II -Medicina-:

- Dr. D. Agustín Albillos Martínez.
- Dr. D. Alberto Ortiz Arduan.

— por la Sección III -Cirugía-:

- Dr. D. Luis García-Sancho Téllez.
- Dra. D^a. Marta Calatayud Pinuaga.

— por la Sección IV -Medicina Preventiva y Salud Pública-:

- Dr. D. José Gutiérrez Fernández.
- Dr. Jesús Antonio Sáez Crespo.

— por la Sección V -Farmacología y Medicina Física-:

- Dr. D. Juan Carlos Miangolarra Page.

— por la Sección VI -Medicina Legal, Psiquiatría e H^a de la Medicina-:

- Dr. D. Javier Sanz Serrulla.
- Dr. D. Bernardo Perea Pérez.

— El Premio Nacional de Cirugía Pedro Virgili, en su tercera edición se entrega al Prof. D. Enrique Moreno González, en la ciudad de Cádiz el 21 de marzo de 2011.

— El Premio Carlos IV de Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública, en su 3^a edición, se concede al Dr. Pedro Alonso y se le hace entrega de este galardón el día 11 de octubre de 2011, bajo la presidencia de Su Alteza Real la Infanta Doña Margarita.

— La Clausura del Curso Académico 2011, se realizó el 13 de diciembre con una conferencia a cargo del Ilmo. Sr. D. Jorge Alvar Ezquerro, Académico Correspondiente y responsable del Programa de Leishmaniasis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, con la conferencia titulada: “Enfermedades tropicales desatendidas: luces y sombras”.

— Sesiones Científicas ordinarias celebradas cada martes. El número de conferencias dictadas en este año académico han sido de 44 conferencias en un total de 23 Sesiones celebradas.

Conferencias Año 2011

“Tratamiento de la recidiva del cáncer de cardias. Un reto en la terapéutica quirúrgica”, por el Prof. Enrique MORENO GONZÁLEZ

“Biomarcadores y dianas terapéuticas en patología tumoral”, por el Prof. Santiago RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

“La célula gigante en los pseudotumores maxilares”, por el Prof. Miguel LUCAS TOMÁS

“Visión histórica y poética del ocaso biológico de la Mujer: La Menopausia y la Ancianidad”, por el Prof. Julio CRUZ HERMIDA

Sesión Científica Conmemorativa I Centenario de la primera piedra del Edificio Corporativo: “Astrocitos, glicolisis, neuronas, mitocondria... ¿cuál es la conexión con cáncer?”, por el Prof. SALVADOR MONCADA

“La enfermedad por reflujo gastroesofágico en la obesidad”, por el Prof. Manuel DÍAZ-RUBIO GARCÍA

“Tránsito esplenotorácico: una rara evolución de la hidatidosis”, por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN

“Estado de la Medicina 2011”, por el Prof. Enrique BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

“Efemérides y aportaciones de la Medicina Española en México”, por el Prof. Juan del REY CALERO

“Queratoplastia lamelar anterior descemética (QLAD). Indicaciones, técnica quirúrgica y resultados”, por la Dra. Marta CALATAYUD PINUAGA

“Bicentenario de Hahnemann”, por el Prof. Manuel DOMÍNGUEZ CARMONA

“Elaboración de órganos bioartificiales. La córnea como modelo”, por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ

“El impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico o pandémico. Repercusión en la gestión sanitaria del área de la Salud”, por el Prof. Guillermo SUÁREZ FERNÁNDEZ

“Reflexionando sobre el dolor”, por el Prof. Miguel Angel NALDA FELIPE

“La unidad anatomofuncional ‘tálamo-corteza cerebral’ en el estado de vigilia”, por el Prof. Fernando REINOSO SUÁREZ

“¿Dónde comienza la enfermedad de Parkinson?”, por el Prof. Juan José ZARRANZ IMIRIZALDU

“Algunos engaños y tragedias farmacológicas”, por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA

“Avances en cirugía Ginecológica del suelo pélvico”, por el Prof. José Antonio CLAVERO NÚÑEZ

“Las neuronas espejo”, por el Prof. Francisco José RUBIA VILA

“La clasificación segmentaria de las cardiopatías complejas o cómo la embriología simplificó el estudio de estas cardiopatías”, por el Prof. José Ramón BERRAZUETA FERNÁNDEZ

“¿Por qué envejecemos?”, por el Prof. Félix PÉREZ PÉREZ

“Efecto de la melatonina sobre la isquemia/reperfusión en el hígado de ratas Wistar y Zucker”, por el Prof. Jesús A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ

“Tratamiento endoscópico versus abierto del cáncer de laringe”, por el Prof. Joaquín POCH BROTO

“El remodelado eléctrico en la fibrilación auricular: diferencias inter-auriculares”, por el Prof. Juan TAMARGO MENÉNDEZ

“Rodríguez Lafora y la Academia”, Prof. Luis SÁNCHEZ GRANJEL

“Células tumorales circulantes y cáncer colorrectal avanzado: un nuevo marcador de eficacia”, por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA

“La vitamina D. ¿un fármaco maravilloso?”, por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS

“La reutilización de aguas”, por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA

“Nueva cirugía de las anomalías renales complicadas”, por el Prof. José María GIL-VERNET VILA

“Morfogénesis y anatomía clínica de las fisuras petrotimánica y petroescamosa”, por el Prof. Francisco José RODRÍGUEZ VÁZQUEZ

“Las causas de la depresión”, por el Prof. Francisco ALONSO FERNÁNDEZ

“Perfilando los límites de la supervivencia en el traumatismo craneoencefálico grave”, por el Prof. Gregorio RODRÍGUEZ BOTO

“El origen remoto de las enfermedades metabólicas (Obesidad-Diabetes Mellitus): Fenotipo ahorrador versus Genotipo ahorrador”, por el Prof. Manuel SERRANO RÍOS

“Hormonas, política y deporte en la República Democrática Alemana (1943-1989)”, por el Prof. Manuel VITORIA ORTIZ

“Cirugía mínimamente invasiva en el glaucoma”, por el Prof. Julián GARCÍA SÁNCHEZ

“Cirugía Robótica en Ginecología: ¿es el futuro?”, por el Prof. Pluvio CORONADO MARTÍN

“Valor pronóstico de la comorbilidad en el cáncer de laringe”, por el Prof. Joaquín POCH BROTO

“Importancia de los márgenes tumorales en cirugía oncológica”, por el Dr. Antonio SIERRA GARCÍA

“Biomarcadores citogenéticos como indicadores de salud”, por José Miguel GARCÍA SAGREDO

“El enfermo como concepto”, por el Prof. Luis Carlos TEJERIZO LÓPEZ

“Actividad física y sistema inmunitario”, por el Prof. Luis Pablo RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

“Epidemia de *Serratia marcescens* en una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital de tercer nivel. Análisis multivariante de los factores de riesgo mediante un estudio de casos y controles”, por el Prof. Rafel HERRUZO CABRERA.

— Se han celebrado 11 Juntas Directivas y 4 Juntas de Gobierno.

— Destacar que en Junta de Gobierno de fecha 15 de diciembre fue elegido miembro de la Junta Directiva en la plaza de Tesorero el Prof. D. Vicente Calatayud Maldonado, con motivo de la renuncia del Prof. D. Ángel Nogales Espert por razón de salud.

APARTADO II: CAPÍTULO NECROLÓGICO

— El Prof. D. Santiago Tamames Escobar falleció el día 11 de enero de 2011. La lección Necrológica el 10 de mayo de 2011 fue realizada por el Prof. Luis García-Sancho.

— El Dr. D. Luís Munuera, Académico Correspondiente Honorario, falleció el 5 de enero de 2011.

— Los Señores Académicos fallecidos, miembros de otras Reales Academias de Medicina de España son los que siguen:

— Andalucía Oriental: Ilmo. Sr. D. Jesús Thomas Gómez (Honorario)

- Tenerife: Ilmo. Sr. D. Fernando González Hermoso
Ilmo. Sr. D. Enrique González González
- Cataluña: Ilmo. Sr. D. Francisco Climent Montolú
- Galicia: Ilmo. Sr. D. Elías Tovar Martín
- Islas Baleares: Ilmo. Sr. D. Miguel Manera Rovira
- País Vasco: Excmo. Sr. D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón

- Asturias: Ilmo. Sr. D. Antonio Cueto Espinar
- Salamanca: Ilmo. Sr. D. Alfonso Ledesma Jimeno
Ilmo. Sr. D. Pedro Amat Muñoz
- Sevilla: Ilmo. Sr. D. Juan Ramón Zaragoza Rubira
- Valencia: Ilmo. Sr. D. Juan Esplugues Requena
Ilmo. Sr. D. Vicente Sanchis-Bayarri

APARTADO III: EXPOSICIONES

- Exposición “La lente que cambió el mundo”, colección de Microscopios del Prof. Eliseo Carrascal, del 17 de enero al 1 de marzo de 2011.
- Exposición “Fernando de Castro. Vida, Ciencia y Arte”, del 3 de marzo al 14 de abril de 2011.
- Exposición “Los Paisajes del Cerebro” sobre la obra pictórica del Prof. José Rodrigo, del 3 de mayo al 15 de junio de 2011.
- Exposición “La dignidad de la persona y el Estigma de la Enfermedad mental”, del 18 de octubre al 15 de diciembre de 2011 realizada en colaboración con la Orden de San Juan de Dios.

APARTADO IV: CICLOS DE CONFERENCIAS

- El ciclo “Influencia social del trasplante de órganos”, en tres sesiones celebradas los días 3, 10 y 17 de febrero de 2011 y coordinadas por el Prof. Enrique Moreno González.
- Ciclo “Arquitectura Sanitaria”, en tres sesiones celebradas los días 17, 24 y 31 de marzo de 2011 y coordinadas por el Prof. Francisco González de Posada.
- Ciclo “Alimentación y salud en la actualidad”, celebrada en dos sesiones durante los días 12 y 19 de mayo de 2011 coordinado por el Prof. Manuel Serrano Ríos y en colaboración con el Instituto Danone.
- Ciclo de conferencias “La aportación de la tecnología sanitaria”,

realizado en colaboración con la Fundación Tecnología y Salud y que se desarrolló en tres sesiones monográficas dedicadas respectivamente a :

- La “Innovación tecnológica en Odontología”, celebrada el 9 de marzo de 2011, con la participación del Prof. Miguel Lucas Tomas.
- La “Innovación tecnológica en la atención domiciliaria al paciente respiratorio”, celebrada el 15 de junio de 2011, con la participación del Dr. Rodolfo Álvarez-Sala.
- La “Innovación tecnológica en Urología”, celebrada el 27 de octubre de 2011, con la participación del Dr. Jesús Castiñeiras.

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

- Sesión Científica Conmemorativa del Día Mundial del Glaucoma (10 de marzo de 2011) coordinada por el Prof. García Sánchez.
- del Día mundial de la Salud (7 de abril de 2011), por el Prof. Rey Calero.
- de la Hepatitis (2 de junio de 2011), por el Prof. Manuel Díaz-Rubio.
- de la Osteoporosis (20 de octubre de 2011), por el Prof. Luis Pablo Rodríguez.
- de la EPOC (17 de noviembre de 2011), por el Prof. José Luis Alvarez-Sala.
- y del SIDA (1 de diciembre de 2011) por la Profesora Maroto Vela.

APARTADO VI: SESIONES CIENTÍFICAS EXTRAORDINARIAS

- Sesión Científica Extraordinaria Conmemorativa del Centenario de la primera piedra del edificio de esta Institución, celebrada el 8 de febrero de 2011 con la conferencia “Astrocitos, glicolisis, neuronas, mitocondria... ¿cuál es la conexión con cáncer?”, por el Prof. Salvador Moncada.
- Sesión Científica Extraordinaria: “Estado de la Medicina 2011” con la conferencia impartida por el Prof. Enrique Blázquez el día 22 de febrero de 2011.

— Sesión Científica Extraordinaria “Química y Medicina: moléculas para terapia y diagnóstico”, celebrada el 26 de mayo de 2011 y coordinada por el Prof. Carlos Seoane Prado.

— Sesión Científica Extraordinaria “X Aniversario del Proyecto Genoma Humano: Realidad y futuro”, celebrada el 24 de noviembre de 2011 y coordinada por el Prof. José Miguel García Sagredo.

— Sesión Científica Extraordinaria sobre “Tendencias y novedades en alteraciones de la motricidad y medicina regenerativa”, con motivo del Día Mundial de las Personas con Discapacidad, celebrada el 2 de diciembre de 2011 y coordinada por el Prof. Luis Pablo Rodríguez.

APARTADO VII: GRANDES PROYECTOS

Diccionario de Términos Médicos:

Solemne Acto de presentación oficial del Diccionario de Términos Médicos en su versión papel y electrónica y con un contenido de 60.000 lemas se realizó, el 27 de septiembre de 2011. Intervenciones de:

Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García, Presidente.

Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz, Académico de Número.

Excmo. Sr. D. José Manuel Bleuca, Presidente de la Real Academia Española y del Instituto de España.

Sr. D. Hugo Brik, Director General de la Editorial Médica Panamericana.

Excmo. Sr. D. Ignacio Garralda, Presidente de la Fundación Mutua Madrileña.

Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás, Académico Secretario.

En tan corto espacio de tiempo el Diccionario ha obtenido ya el premio MEDES de la Fundación Lilly y el Premio “Mejores ideas 2011” de Diario Médico.

Museo de Medicina “Infanta Margarita”

Se han continuado durante el 2011 los trabajos de desarrollo del Museo entre los que cabe destacar:

- La realización del Plan Director del Museo.

- La recepción de importantes donaciones por parte de instituciones y particulares.
- La firma de más de media docena de convenios de colaboración con instituciones en materia museística o de apoyo al Museo.
- la creación de la Asociación de Amigos del Museo de Medicina “Infanta Margarita”.

Biblioteca y Archivo:

- Más de 1.100.000 páginas consultadas en los fondos de la RANM publicados en Google Books.
- Se han recibido consultas de más de 800 investigadores.
- Se está trabajando con el programa de gestión de archivos diseñado por el International Council of Archives para hacer accesible nuestro archivo vía Internet. El programa se denomina ICA-ATom, acrónimo de International Council of Archives-Access To Memory.

Comunicación y Redes sociales

- Se han emitido mas de 60 notas de prensa con un nivel de impacto que supera las 800 noticias en prensa.
- Se ha publicado en mayo de 2011 el nº 7 del Boletín de la RANM y un boletín monográfico sobre el Diccionario de Términos Médicos en noviembre.
- La RANM ha creado canales de comunicación en Facebook, Youtube y Twitter.
- Se ha creado una WEB Televisión, llamada RANM TV, que emite bajo demanda todos los actos, sesiones científicas, exposiciones y documentales que se realizan durante el año además de la emisión en directo de los mismos a través de internet. (en este momento “en directo”).

Serie de Monografías Médicas de la RANM

En esta Serie de monografías, dirigida por el Prof. Eduardo Diaz-Rubio, se han publicado en 2011 tres nuevos volúmenes:

- “Medicina y Humanidades” coordinada por el Prof. Gracia Guillén.

- “El desarrollo de la Farmacología Clínica en España” coordinada por el Prof. Sánchez García.
- “Química y Medicina” coordinada por el Prof. Seoane Prado.

APARTADO VIII: OTRAS ACTIVIDADES DE LA ACADEMIA

— Sesión Extraordinaria en Trujillo (Cáceres), el 11 de marzo de 2011, por invitación de la Junta de Extremadura y celebrada en la sede de la Academia de las Ciencias y las Artes de Extremadura.

— Conferencia “Salud y Economía”, impartida el día 15 de marzo de 2011 por Dr. D. Guillermo Fernández Vara, Presidente de la Junta de Extremadura.

— Sesión Conjunta y Encuentro Científico-Cultural celebrado con la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, los días 17 y 18 de junio de 2011 en Granada.

— III Jornada Científica sobre “Vacunas, un derecho para nuestra salud”, organizada en el marco de la Semana Europea de la Vacunación, el 27 de abril de 2011.

— VIII curso para postgraduados “Fundamentos Moleculares de la Medicina”, coordinado por el Prof. Enrique Blázquez e impartido los días 4 y 5 de mayo de 2011.

APARTADO IX: ACTIVIDAD INTERNACIONAL

— FEAM:

Conferencia de primavera los días 6 y 7 de mayo de 2011 en Roma, con la asistencia de los Profesores Fernández -Tresguerres y Rubia Vila.

— ALANAM:

Durante el periodo 2010-2012 la presidencia de la ALANAM ha recaído en esta Real Academia Nacional de Medicina y en su Presidente el Prof. Manuel Díaz-Rubio como Presidente de la ALANAM actuando como Secretario el Prof. Miguel Lucas Tomás.

2012: Reunión en Madrid,

Temas aprobados para la XX Reunión del Consejo Directivo que se celebrará en España son: “Universalización de las Vacunas” y “Prevención de la obesidad”.

APARTADO X: OBRAS

Se han concluido las obras del salón de actos y sótano sin que haya sido necesario tocar el suelo del Salón; y se ha colocado una lona que simula el decorado de la pared, que continua colocada hasta el momento de su restauración.

Se ha instalado nuevo equipamiento audiovisual en el salón de actos con modernización del sistema de cámaras, iluminación y grabación de actos públicos. Con ello se mejora la imagen para la transmisión a internet y otros espacios de la red.

De todo lo dicho, como Secretario, doy fe.

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2011

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:

“Trasplante de páncreas” presentado por D. Carlos Jiménez Romero

Premio Conde de Cartagena

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

“Búsqueda de perfiles genéticos de riesgo a padecer obesidad mórbida”, presentado por D^a. Raquel Rodríguez López

Premios Fundación San Nicolás

Premio de Licenciado para el pago de los derechos del título de licenciado.

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

D. Pablo Gil Martínez

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

D. Francisco Javier López Cánovas

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

D. Sergio García Granja

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

D^a. Elisa Pose Méndez AUSENTE

Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2010-2011

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

“Artritis Reumatoide: existencia de marcadores genéticos de susceptibilidad comunes con otras patologías autoinmunes”, de la que es autora D^a. Jezabel Varadé López

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

“Papel de sirt1 en metabolismo, cáncer y envejecimiento” de la que es autor D. Daniel Herranz Benito

Recogerá el premio, en su nombre. D^a. Laura Benito

Premios Fundación López Sánchez

Al mejor trabajo presentado sobre el tema Regulación del apetito a:

“Regulación del apetito: bases neuroendocrinológicas e implicaciones clínicas” del que es autor D. José Alberto Palma Carazo

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:

“Autotrasplante segmentario de páncreas en el cuello con microcirugía: un nuevo modelo experimental” de la que es autor D. Adelardo Caballero Díaz y

“Sistema dopaminérgico talámico de primates: ultraestructura en núcleos asociativos y motores” de la que es autora D^a. Patricia Martínez Sánchez

Fundación Benavides

Beca al mejor proyecto de investigación en la especialidad de oftalmología a:

“Creación de un protocolo screening del glaucoma primario de ángulo abierto” presentado por D^a. Cristina López Caballero

Premio Doctor Peña

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

“Alopecia androgenética y riesgo de hiperplasia benigna de próstata” presentado por D. Salvador Arias Santiago

Premio Doctor Díaz-Rubio

Al mejor trabajo presentado por un médico español sobre un tema libre de Medicina Interna a:

“Litiasis renal cálcica y su relación con la pérdida de densidad mineral ósea” presentado por D. Miguel Angel Arrabal Polo

Premio Doctor Cardeñosa

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

“Mutaciones en los genes desmosómicos en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática sometidos a trasplante cardiaco: un estudio clinicopatológico” presentado por D. Pablo García Pavía

Premio Ernesto Seco

Otorgado por la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina al Dr. Carlos Taxonera Samsó por su trayectoria científica y méritos profesionales.

DISCURSO INUGURAL



Resumen del discurso del Prof. Juan José López-Ibor Aliño en la inauguración del curso 2012.

ESPIRITUALIDAD, EXPERIENCIA RELIGIOSA Y PSICOPATOLOGÍA

La psiquiatría y la medicina en general necesitan ocuparse de la espiritualidad y de temas religiosos porque estos son preocupaciones constantes de los enfermos y manifestaciones frecuentes de las distintas enfermedades mentales. En la esquizofrenia y otros trastornos delirantes las preocupaciones giran en torno al sentido de la vida, el origen del universo y el entorno natural y social, en los estados depresivos la pregunta es el porqué de las pérdidas y de la muerte, en el trastorno obsesivo aparecen inquietudes sobre lo que es bueno y lo que es malo, en la anorexia nervosa sobre la identidad y el sometimiento corporales, en la dependencia a sustancias sobre el placer y la autodestrucción y en las reacciones de estrés sobre el sentido de los desastres.

El estudio de las enfermedades demoniacas y de la brujería a través de los siglos ayuda a comprender la importante contribución de la medicina a la mejora del destino de las personas que padecen enfermedades mentales, algo que debe promocionarse por la recuperación de los aspectos de la patología mental que se relacionan con la espiritualidad.

HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. JULIÁN SANZ ESPONERA



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. Julián Sanz Esponera, que recibe de manos del Excmo. Sr. Presidente, Prof. D. Manuel Díaz-Rubio García, la placa conmemorativa.

**ENTREGA DE PLACA EN AGRADECIMIENTO AL
PROF. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA**



En Sesión de Junta Directiva celebrada el día 12 de diciembre de 2011, se acordó entregar una placa de agradecimiento al Prof. José Manuel Pérez García, Académico Correspondiente, como reconocimiento a su excepcional colaboración con esta Real Academia en su recorrido cultural por la Sede.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Real Academia Nacional de Medicina. Inauguración del Curso Académico 2012. Madrid, 17 de enero de 2011. Intervención del Presidente Manuel Díaz-Rubio García.

Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excmo. Sr. Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid
Excmas. e Ilmas. Sras. Académicas, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

Un año más la Real Academia Nacional de Medicina comienza puntualmente su curso académico. Quisiera en primer lugar expresar mis mejores deseos en el nuevo año para todos los Académicos y asistentes a este acto. La propia Institución lo comienza llena de esperanzas e ilusión por seguir trabajando en cuantos proyectos hemos puesto en marcha en los últimos años así como en otros nuevos. El Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás ha expuesto una síntesis de nuestra actividad en el año que acaba de terminar y como han visto han sido importantes, extensas y de gran trascendencia.

No podemos olvidar en estos momentos a los compañeros Académicos fallecidos recientemente y de forma muy especial a aquellos que compartieron con nosotros el día a día. El Académico de Número profesor Santiago Tamames Escobar nos dejó sumidos en la tristeza en los primeros días del año. Perdimos a un gran Académico, un excelente profesional y un apasionado amigo. Similar sentimiento nos despertó la pérdida también por las mismas fechas de Luis Munuera Martínez, Académico Correspondiente Honorario. Ellos y ninguno de los Académicos fallecidos de otras Academias serán suficientemente recordados y reconocidos.

La Real Academia vive tiempos de gran ilusión recogiendo todo su bagaje histórico y afrontando una nueva forma de entender la Academia ante nosotros mismos y la sociedad. Nuestra apertura es cada vez mayor y más reconocida. Eso supone que estamos asumiendo un compromiso cada vez mayor y también que estamos despertando grandes expectativas. Por otra parte nuestros nuevos Estatutos aprobados y publicados en el Boletín Oficial del Estado hace tan solo unos meses nos obliga a una mayor dedicación y afrontar nuevos retos. Por ello, este desafío que nos hemos impuesto, que significa más trabajo y sacrificio, será una de nuestras señas de identidad en el nuevo año.

Aunque ello forma parte de nuestra historia es sin duda una época nueva. Una época difícil, pero una época para ser feliz a pesar de los cambios y las dificultades. Hoy hemos inaugurado una exposición de la nueva Galería de Presidentes de la Academia desde 1861, realizada por ese gran maestro de la pintura que es José Antonio Ávila. Esta Galería representa una buena parte de nuestra historia y de la medicina española. Detenerse ante un retrato, mirarlo, ver su biografía, o simplemente pensar ante él unos segundos, nos trasporta a momentos especiales no siempre fáciles de entender. La suma de todos ellos es la suma de tantos y tantos académicos en las que sus vidas, además de llenas de conocimiento lo estaban de sentimientos, ilusiones, emociones y pasiones. Ellos nos dieron el testigo que hoy todos tratamos de llevar con orgullo y un gran compromiso de no fallar a la Institución y a nosotros mismos.

Felicitemos entusiastamente al Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño por su magnífico discurso sobre la espiritualidad. Toda una pieza para releer y reflexionar, llena de sugerencias e incógnitas que no hacen sino engrandecer al hombre como protagonista de ella. Gracias profesor López-Ibor por su magnífica conferencia que ha puesto a disposición de nuestras más profundas reflexiones. Felicitemos también al Excmo. Sr. D. Julián Sanz Esponera por el reconocimiento como Académico Senior que acaba de recibir. Académico ejemplar, es miembro de la Junta Directiva y preside la Sección de Ciencias Básicas. Igualmente hemos reconocido la labor callada pero de gran eficacia del Ilmo. Sr. D. José Manuel Pérez García, Académico Correspondiente, que dedica buena parte de su tiempo a mostrar, a los públicos más diversos, nuestra Academia así como a contarles su historia y cuanto hay en ella. Gracias por tanta entrega y generosidad.

Las felicitaciones deben extenderse a todos los premiados y especialmente al Dr. Carlos Jiménez Romero que ha adquirido la condición de Académico Correspondiente. Una distinción que no es más que el inicio de nuevas obligaciones. No hay otra forma de verlo. Es lo que marca nuestro compromiso y nuestra conciencia. Le deseamos una larga vida y esperamos de él tanto bueno como puede darnos que pensamos es mucho.

En cuanto al resto de los premiados, además de reiterarles la felicitación de la Institución, me gustaría decirles algo que repito con cierta frecuencia: "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". Todos ustedes tienen un nuevo compromiso en su vida: llevar con honor este premio y ser merecedores de él durante toda su vida. Nunca lo olviden: un premio no es algo puntual, es algo vivo, algo que nunca muere.

Afrontamos el nuevo curso con proyectos importantes. Además de profundizar y poner en marcha los sustanciales cambios de nuestros Estatutos y consolidar y continuar con las actividades que ustedes han oído a nuestro Sr. Secretario General, seguiremos trabajando en el Diccionario de Términos Médicos preparando la segunda edición y manteniendo actualizada la edición electrónica, tarea ingente bajo la responsabilidad de los profesores Hipólito Durán, Antonio Campos y Luis García Sancho.

Este año la Real Academia organiza dos reuniones trascendentes. La de la Asociación de Academias de Medicina Latinoamericanas, España y Portugal, de la cual me honro en ser su Presidente, que celebraremos el próximo mes de septiembre, y la de la Federación Europea de Academias de Medicina que tendrá lugar en el mes de mayo. A todos cuanto están trabajando en este proyecto, los Académicos Gonzalo Piédrola Angulo, Juan del Rey Calero, Manuel Serrano Ríos y Jesús Fernández Tresguerres nuestra gratitud por su esfuerzo, al igual a Dña. Rosa Devesa Medina, adjunta a la Gerencia, que trabaja con gran entrega y diligencia para sacar adelante este importante objetivo.

Entre otros proyectos en los que pondremos especial empeño este año destaca el Museo de Medicina Infanta Margarita que va avanzando en su configuración, la serie Monográfica, dirigida por el profesor Eduardo Díaz-Rubio, que camina con gran ímpetu y una Base de Datos de Imágenes de la Medicina Española. En el últimos año nos hemos subido al tren de las redes sociales y no sólo no pensamos bajarnos sino que vamos a redoblar nuestra apuesta por participar en estas nuevas plataformas de comunicación en Internet. Son nuevos medios con un nuevo lenguaje que estamos aprendiendo y en los cuales empezamos a acumular suficiente experiencia. La suficiente para poder decir que nos gustaría que este proyecto acabara en un compromiso de los médicos españoles y pudiéramos crear en la red una nueva categoría en nuestra Academia bajo el nombre de Académico 2.0.

No podemos comenzar este curso sin hacer unos comentarios a la situación que vivimos en estos momentos derivada de la crisis económica que nos azota. La Real Academia estará atenta a cuanto suceda en las materias que nos compete y mostrará a la sociedad sus opiniones y en su caso soluciones. Es su obligación. Nos preocupa el

paciente, quien sufre y a quien nos debemos. Y nos preocupa porque se habla mucho de recortes y eso asusta a quien más lo necesita. Si a algo no quiere renunciar el ser humano es a la salud y aquí no se puede fallar. Nos preocupa pues la Sanidad así como cuantos trabajan en ella y están llenos de ilusión para desarrollar su vocación.

Comprendemos las dificultades, no solo las económicas propias de la crisis sino también las de intereses varios. La Real Academia Nacional de Medicina quiere ofrecerse en este momento como lugar de conciliación y acuerdos para todos los sectores que están implicados en nuestro objetivo común: el paciente, el que sufre y nos necesita. A todos, partidos políticos, colegios profesionales, sindicatos médicos, sociedades científicas, medios de comunicación, juristas, economistas, investigadores, industria farmacéutica, industria de las tecnologías, sanidad privada, asociaciones de pacientes y a cuantos están involucrados en esta profunda inquietud de nuestra población nos ofrecemos como Institución independiente para buscar compromisos estables que garanticen la excelente atención sanitaria de la que goza nuestro país. Nada se puede hacer si no caminamos juntos aquellos que estamos comprometidos, y no olvidando como pasa siempre, a alguien. Nadie es más poderoso ni insignificante para ser obviado.

Nos preocupa la docencia de la medicina y de las Ciencias de la Salud. La excelencia y la calidad deben preservarse así como el mérito. No se puede crear un país en que todos sean no ya licenciados, sino doctores y catedráticos. Solo en este año que acaba de terminar el Ministerio de Educación acreditó a 217 catedráticos en Ciencias de la Salud. Sin comentarios. ¿Hacia donde caminamos? Aquí de nuevo tenemos un campo importante de reflexión donde los máximos responsables deben asesorarse por las entidades adecuadas para que no se paralice el desarrollo de una Universidad mejor, con oportunidades auténticas para la excelencia y evitar la socialización manifiesta de ella.

Manifestamos una especial preocupación por la investigación y los jóvenes investigadores, aunque también advertimos peligros importantes para los investigadores competitivos, cuya supervivencia podría estar en riesgo. En cuanto a la ciencia en si misma son también tiempos de nuevas esperanzas aunque existan actitudes difíciles de comprender y más de asimilar. La congruencia de cuanto se dice y luego se hace debe existir so pena de caer en el descrédito y penar la ilusión. La credibilidad no es posible si no se es consecuente.

La Real Academia Nacional de Medicina muestra también su preocupación por los sectores que nos asisten en nuestro trabajo

como profesionales. La industria farmacéutica y de las tecnologías son consustanciales para la atención a nuestros pacientes y sufren descabros que pueden tener honda trascendencia. No podemos pensar en atender a nuestros pacientes sin su ayuda por lo que somos sensibles a sus inquietudes. Debemos hacer un esfuerzo para hacer compatible la sostenibilidad del sistema sanitario con el acceso a la innovación y las nuevas tecnologías. Ellos han sustentado muchas de las deficiencias que el sistema no podía cubrir y es hora no solo de reconocerlo sino además de buscar soluciones. La formación continuada de los profesionales y la investigación se resentirán fuertemente y habrá que pensar qué debemos hacer.

Un recuerdo especial a los que sufren. A ellos queremos mostrarles la Real Academia como la casa de todos y de hecho la hemos abierto a las Asociaciones de Pacientes, la cuales realizan un trabajo nunca suficientemente reconocido, con su propio esfuerzo y pocas ayudas. Que sepan que están presentes en nuestros pensamientos y actividades cotidianas.

Acabamos resaltando que el ingente trabajo que ha realizado y realiza la Real Academia no hubiera sido posible sin el apoyo de todos los Sres. Académicos, la Junta Directiva y la Junta de Gobierno. A todos ellos nuestra gratitud una vez más. Además debemos reconocer el trabajo y dedicación de todo el equipo de gestión con nuestro gerente Francisco José Fernández García a la cabeza. Él y todo el personal de administración y servicios bajo su dirección son buena parte de cuanto bueno hayamos podido realizar. No podemos olvidar la labor anegada de los que trabajan en el Diccionario de Términos Médicos, la Biblioteca, así como los del Museo Medicina Infanta Margarita dirigido por el profesor Antonio Campos Muñoz con la ayuda manifiesta del profesor Luis Pablo Rodríguez y el Dr. Julio Zarco. No seríamos justos si no reconociéramos en este momento la sobresaliente labor de Planner con Dña. Carmen Pino al frente y de la Fundación Lafer bajo la responsabilidad de Don Manuel Lamela. A todos nuestra profunda gratitud.

Finalizamos diciendo que en estos momentos difíciles que nos toca vivir no aceptamos el “sálvese quien pueda”. Sigamos trabajando solidariamente, fomentando la excelencia y el compromiso con el trabajo, que no es otra cosa que el compromiso con nosotros mismos. No decaigamos en la ilusión por hacer bien las cosas, y no olvidemos que en los tiempos que corren debe aflorar en nosotros mismos lo mejor de cuanto poseamos. Y seguro que todos lo tenemos.

Muchas gracias

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 31 DE ENERO DE 2012

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

REFLEXIONES SOBRE LA REALIDAD SOCIAL Y LA GESTIÓN DE SALUD

SOCIETY AND HEATH MANAGEMENT

Por el Excmo. Sr. D. JUAN DEL REY CALERO

Académico de Número

Resumen

El Gasto sanitario tiene un déficit de unos 15,000 M€. La crisis económica puede afectar al déficit del Sistema de Salud, con endeudamiento del Estado 11,4% del PIB. EL SNS tiene doble reto, la sostenibilidad del sistema, y envejecimiento de la población con incremento de enfermedades crónicas. Hay deberes y derechos en Salud, evitar abuso de servicios. El médico participará en la Gestión, y educación sobre Factores de Riesgo. Es un sistema dinámico complejo con participación Comunitaria, Requiere formación continuada, y satisfacción del paciente, (Medicina Basada en la Evidencia y Afectividad).

Abstract

The Health Management require acting according the social reality. The economic crisis for the unemployments and the State debts could affected to support Health System. The cost per capita: 1,800€.

At Alma-Ata 1970 WHO improve Primary Care as open door in the Heath System. Some problems are common to all countries (frequency of diseases, demands, danger individual and community, feasibility of action, economic

consequences, (PC in our country 15,7%). Should improve the Community development, and the environment. The participation of Primary Health Workers in the Management cover health care and community development and coaching, should be regularly supervised, and to avoid Risk Factor to Health.

DERECHO A LA SALUD

El derecho a disfrutar del mas alto nivel de **Salud física y mental** es un derecho fundamental del hombre, según el artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos. Se ha creado unas élites del Norte, y un Sur global de pobres, aumentando la brecha entre ambos mundos. Así pues el 20% de la población posee el 80% de la riqueza. Se ha originado una “*Geopolítica de la Desesperanza*”.

Frente a los objetivos planteados de “*Salud para todos para el año 2,000*” quizás con un voluntarismo utópico, llegado el año 2000 se establecieron los *Objetivos del Desarrollo del Milenio* haciendo referencia a las áreas relevantes para la Salud, pobreza y desnutrición, (ODM-1), Educación básica (ODM-2), Salud Infantil (ODM 4) y maternal (ODM-5), enfermedades infecciosas (ODM-6), medio ambiente (ODM-7) igualdad de genero apoyo internacional al Desarrollo. En la *Carta Regresiva 2015* se supervisan los logros conseguidos.

Hemos cumplido en nuestro país las bodas de plata de la *Ley General de Sanidad 1986* y 11 años de la *Ley de Cohesión 2001*, en que la financiación se hizo finalista. Hubo una excesiva competitividad autonómica, de mas continentes que contenidos, el crear mas Hospitales, mas tecnologías. El Consejo Interterritorial y el Consejo de Política Fiscal y Financiera, se han ignorado, cuando sabemos que no se puede gastar lo que no se tiene. La nueva *Ley de Salud Pública 33/2011* 4 de Oct., es una declaración de intenciones con indefiniciones ante la AP, y frente a las patologías crónicas cada vez mas prevalentes. pretende una Cartera de Servicios básicos y análisis de riesgos. Es importante la apuesta por la evaluación, para ello se necesitan reducir el número de Indicadores comparables, como el CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos). La UE trabaja sobre 17, EEUU 12.

Con motivo de la crisis económica, se están imponiendo medidas de recortes con un *deterioro* del SNS Sistema Nacional de Salud, según el Foro de la Profesión Médica, integrado por la Organización Colegial OMC, Confederación de Sindicatos Médicos CESM, Consejo Nnal. de Especialidades en Ciencias de la Salud CNECS, Federación de

asociaciones Científico-Médicas Españolas FACME, Conferencia Nnal. de Decanos de Medicina CNDFN, Consejo Estatal de Estudiantes de Medicina CEEM, se reclama un *pacto de Estado por la Sanidad*, pues hay un sistema sanitario fragmentado, heterogéneo con diversas prestaciones, con gestión inadecuada de Recursos con desprofesionalización de directivos y exceso burocrático.

Repercusiones en la Salud, que se pueden valorar por Indicadores, % de Fumadores, consumo de Alcohol, Drogas, Dieta, Ejercicio. Conducta, Adhesión a los Tratamientos. En cuanto al Patrón psíquico, la Autoestima, el grado de Bienestar, la Depresión, el estrés, etc.

Los epidemiólogos Wilkinson y Pickett en *“The Spirit Level”* estudian en 25 países de éxito, la correlación entre Igualdad y desigualdad una vez superado cierto nivel, con la Salud y observan como la igualdad supone cohesión social y mejora los resultados y la desigualdad produce disfunción social disminuye la Esperanza de vida, con Obesidad, fracaso escolar, abuso de Drogas, salud mental, etc.

El modelo ecológico social e Intervención. Se presentan **una Cadena de Riesgos** que actúan en la Infancia, en el Niño y Adolescente, en el proceso educativo, y en el Adulto en su ambiente socioeconómico, en cuanto a la Conducta de Salud, como Desarrollo del Capital de Salud, y su traducción en el grado de Salud percibida, Enfermedad y Muerte.

Se han alcanzado los 7,000 M en el planeta. Unos 1,100 M de personas tienen ingresos inferiores a 1\$ diario (2,000), se reducirán a 800 M en el año 2,015. Con 2\$ diarios viven 2,800 M. En el Extremo Oriente que tenía en el 2,000 280 M de estos pobres tendrá 80 M en el 2,015, en Africa subirá de 315 a 404 M, en el Sudeste Asiático pasará de 488 a 264 M, en Latinoamérica de 57 a 47 M. Ha aumentado el hambre en el mundo alcanza la cifra de 840 M, 40 más que el pasado año, por la disminución de los proyectos humanitarios. Las técnicas agronómicas han permitido un notable desarrollo, con la cita de Hegel “cuando el hombre convoca a la técnica ésta siempre aparece”.

Más de 1,200 M de personas no tienen acceso al agua potable, hay 842 M de malnutridos, según la FAO, 10 M en países desarrollados 32 en los de economía media, 800 M en los subdesarrollados. De ellos 200 M son niños, 880 M que no tienen acceso a niveles básicos de salud.

2,000 M con anemia por carencia de Fe, y otros tantos que carecen de acceso a Medicamentos esenciales. Según la UNICEF los niños víctimas de los conflictos son 1 M de huérfanos, 2 M de muertos por dichos conflictos, 6 M sin hogar, 10 M traumatizados psicológicamente, 12 M heridos y discapacitados, 16 M refugiados y desplazados. Según la FAO el número de habitantes del planeta que pasan hambre son 925 M, se ha reducido un 9,6% en los últimos 15 años, gracias a la “revolución verde” que preconizara Norman Borlaug (P. Nobel 1970) y a la biotecnología en la producción de alimentos.

Los Objetivos del Desarrollo del Milenio consisten en reducir a la mitad a los que viven con menos de 1\$ diario, garantizar que millones de niños de países en desarrollo se escolaricen, que las mujeres asuman el control de su vida, y tengan la atención médica básica.

La disparidad entre países pobres y ricos, es que estos gastan en Educación y Salud 100 veces mas, gastan en Salud próximos al 10% del PIB, comparados con el 4% de los países pobres. Que esta década pueda ser una nueva década para el desarrollo.

Hay divergencia creciente de ingresos en Occidente. Los economistas Jon Bakija, Adam Cole y Bradley Heim en diversas ciudades de EEUU vieron como el 1% de la población obtenía tantos ingresos como el 99% restantes, el 31% con trabajos de su propio esfuerzo personal, compuesto por médicos 16%, ejecutivos 14%, abogados 8%, ingenieros 5%, artistas, deportistas, periodistas de élite 2%.

Con los 6,000 M\$, que se gastan al año en cosméticos en los EE.UU., se podría universalizar la Educación en el mundo, El gasto de 17,000 M\$, para los animales domésticos (EEUU y Europa) se podría universalizar la Nutrición y Salud básica, con 50,000 M\$ en cigarrillos (Europa), los Servicios básicos.

Las perspectivas del **Desarrollo humano** (PNUD) sintetiza 3 aspectos claves: la Renta, la Educación y la Sanidad. **El IDH** en su mínimo es 0 en su máximo es 1, con lo que podemos establecer una jerarquía por países. España ocupa el número 20 (2011) antes el 13 (2,006). El IDH más alto lo tiene Noruega, seguido de Islandia, Suecia, Australia, Holanda, EE.UU, Canadá, Japón, Suiza, Dinamarca 14, Austria 15, R.U. 16 Bélgica 17, Alemania 22. México tiene 54. Los mas bajos África subsahariana. La pobreza es antitética al Desarrollo humano.

Determinantes de Salud. Marc Lalonde en el Informe “*A new perspective of health of Canadians*” 1974, describe 4 determinantes: que contri-

buyen a reducir la mortalidad en % son: *la biología* 27%, *estilos de vida* 43%, *medio ambiente* 19% y *sistema sanitario* 11%, con gastos respectivos según Dover del 7,9%, 1,5%, 1,6% y 90%. En 1991 Göran Dahlgren y M Whitehead (Univ. de Liverpool) establecen para la OMS un modelo mas complejo, con las interrelaciones de éstos entre si. El 23% de las defunciones y el 24% de las enfermedades y en niños un 36% pueden proceden del *riesgo ambiental*, lo confirma el *proyecto Aphekon* en 25 ciudades europeas, muy contaminadas como Bucarest que resta 22 meses de vida media. *Los estilos de vida* con la *estrategia 4x4*: Tabaquismo, abuso de alcohol, sedentarismo y dieta inadecuada, son determinantes de las patologías Cardiovasculares, Cáncer, Diabetes y EPOC.

En cuanto al *coste-beneficio* el *Sistema sanitario* ha contribuido de manera eficiente en incrementar la supervivencia en enfermedades prevalentes como ECV y cáncer, por lo que se ha dicho que los sistemas sanitarios valen lo que cuestan. Ha subido en España un 40% del 2000 y 2009 aproximadamente un 40%, el 10% por envejecimiento de la población, hay que valorar las restricciones.

Al estudiar los *Determinantes Sociales de la Salud* como "*la causa de las causas*" y evaluar los resultados de la Información convertida en decisiones tomadas, de Epidemiología política, conocer la taxonomía de las injusticias y evitar las inequidades en Salud (pobreza, paro, falta de educación, discapacidad, etc) y lograr una mayor justicia social. Personas bajo el umbral de la pobreza en nuestro país hay un 20%, unos 2,2 M de hogares, el Paro afecta al 24,8% de la Población activa, el de los jóvenes 53%, Inmigrantes 35%, los Discapacitados no reciben ayuda el 35% (de 1.047,446 con derecho a prestación la reciben 681,625).

Relaciones entre Pobreza y Salud. La pobreza conduce a mala Salud, por necesidades básicas insatisfechas y por menos Recursos para la atención. La mala salud origina Pobreza, por la perdida de ingresos y baja productividad laboral, por las necesidades requeridas para la atención de los enfermos, porque frecuentemente conlleva deficiencias educacionales con el consiguiente peor empleo en el futuro, y por el deterioro general causado por el empobrecimiento, al carecer de los Servicios de Salud esenciales. La falta de alimentación adecuada en los niños impide su desarrollo físico y mental. Hay pues un incremento de la Mortalidad infantil en los países mas pobres, y en la Mortalidad de niños <5 años.

En España los *menores en situación de pobreza* proceden de hogares monoparentales el 37%, con miembros extranjeros el 48%, con familias

numerosas 40%, con otros familiares 15%. Son hogares que dejaron de adquirir medicamentos por motivos económicos 34% y con dietas inadecuadas el 48%.

Murieron niños 10,7 M en el año 2,000, en África subsahariana 4,5, Asia meridional 3,6, Asia Oriental y Pacífico 1,4, Estados árabes 0,6, América Latina y Caribe 0,4, Europa Oriental, Central y CEI 0,2 M.

Estrategias de Salud en la UE 2008-13 se propone: 1. *Aumentar la Salud en Europa que envejece* (En España las pensiones ya son el 9,5% del PIB, en 2060 16%). 2. *Proteger frente a las amenazas de Salud* (Factores de Riesgo). 3. *Fomentar Sistemas sanitarios dinámicos con nuevas tecnologías.*

Indicadores socio-económicos en España: La Población es de 47,2 M, Inmigrantes el 12%. El Gasto social es del 51,6%. Ocupados 17 M. Parados unos 5,639,500. Tasa de Paro 24,8% y recesión del -1,5% (Banco de España). Afiliados a la SS. desciende a 17. El gasto sanitario *per capita* subió un 13% desde hace 25 años a 3,067\$. Es del 9,5% del PIB. El gasto sanitario público es menor en las CCAA con mas Sanidad privada, según el IDIS, así CCAA ricas como Madrid es de 1,170, Baleares 1200, Cataluña 1,280, pero es alto en el P. Vasco 1600, Navarra 1,500, La Rioja 1,400. En otras es de 1580 en Extremadura, Andalucía 1,215, 1366 Galicia, 1381 Castilla-La Mancha 1355 Castilla-León, 1158 Valencia, 1299 Murcia 1,381 Cantabria, 1354 Asturias,

La Pobreza en España es casi del 25%. Estamos en una *Sociedad fluida*, o mas bien *Sociedad en red*.

Se ha establecido un notable proceso de transformación social, pues la renta *per capita* en el 1963 era de 500 \$, ahora es de 24,200 € , en la UE27 23,500 €. España estaba en el 105% de la media UE-27 ha bajado 8 puntos se sitúa en el 100% a niveles de 2002.

La política familiar es baja pues se dedica un 0,68% de la riqueza nacional, cuando en la UE es del 2,1%.

La **crisis económica** ha supuesto un cambio fundamental en el mercado de trabajo, que afecta por tanto a la Inmigración, y necesita un ajuste fiscal, pues ha producido un déficit del Estado de unos 50,000 M de €, en 5 puntos del PIB. El Paro el 2007 era del 7% (en

la OCDE 5,6%) en el 2008 11,4, en el 2012 el 24,8% y recesión -1,5) (Banco de España). El Paro es de 20% en los españoles y del 30% en los inmigrantes por CCAA es en Canarias 26%, Andalucía 25,64%, C. Valenciana 22%, Cataluña 15,95, P. Vasco 11,55, Navarra 10,39%. El 2009 se pierden 1,3 M de empleos y el 2010 unos 300,000. En el 2000 los ocupados eran 15,5 M parados 2,5 M, el 2003 ocupados 17,3 M parados 2,2 M, el 2011 ocupados 18,1 parados 5 M. En 2012 ocupados 17 M parados 5,63 M.

Los peligros que acechan a la economía bancaria son: 1. Deterioro de la cuenta de resultados por la recesión y perdidas inmobiliarias. 2. Perdida de confianza de los mercados internacionales. 3. Rebaja de la calificación de la deuda para atraer inversores, hubo que pagar un 25% más, con salida de capitales.

El déficit público del 8,9% de 95,530 M€. Se requieren medidas de ahorro y contracción del gasto. Hay 3,2 M de empleados públicos pues se han incrementado en un 20% en 10 años. La distribución del gasto público en España es Gobierno Central 21,6%, Gobiernos Autonómicos 36,3%, gobiernos Municipales 13,2%, administración Pensiones 28,8%. Corresponde a la Administración Central el 50% a las CCAA el 12,6% y Ayuntamientos el 3,4%. El Coste de las ayudas al Desempleo suponen 30,000 M€, y los intereses de la Deuda una cifra similar. Para el FMI en 2012 habrá una recesión del -1,7%, y de -0,3 (2013), el crecimiento mundial del +3,3 y +4%. Frente a las reformas imprescindibles a realizar se alzan contestatarios violentos "*mecanismos de voz*" (Perez Diaz).

La relación *Afiliados a la SS Pensionistas* es de 2, la cifra mas baja en los últimos 15 años era de 2,71 en el 2007, está en el *limite de la sostenibilidad*, pues los que se dieron de alta en junio 2012 eran 44,781, y de baja definitiva 30,519. Los ocupados con empleo son 16,6 M y los Pensionistas 8,1 M.

El Gasto de Pensiones es de 115,825 M€ y con los Cuidados sanitarios, pasará el PIB del 8% al 18% del gasto en pensiones, pues se alarga la esperanza y los que hoy tienen 50 años cumplirán 95, lo que sería insostenible para el sistema según advierte la CE. Habría que habilitar además del sistema de reparto actual, el de capitalización con una expresión global del 30%. Según el Eurostat la tasa de Dependencia (población de >65 años sobre la población que trabaja se puede duplicar, del 24% actual al 59% en 2050, con lo que el gasto público se duplica y el sistema público de pensiones entraría en déficit a partir del 2,025 según las previsiones del Banco de España.

La Pensión mínima de jubilación para los >65 años será de 10,152€ anuales (2010), para la Gran Invalidez 15,229€, reducida un 12% a los discapacitados.

Crisis económica, consecuencias y recuperación

Al finalizar la II Guerra Mundial se crea el Estado de Bienestar con lo que el Gobierno reconoce los derechos de los ciudadanos a la Educación, la Salud, prestaciones por desempleo, y a la pensión por jubilación. Surge el auge de la sociedad de consumo, acompañada de crédito fácil, y la cultura del endeudamiento público y privado se extendió en Europa. Los países de la zona Euro crecieron un 3,4 % en los años 70, el 2,4 en los 80, el 2,2 en los 90 y el 1,1 del 2001 al 2009. Para que sobreviva el Estado de Bienestar habrá que pagarlo y recuperar los valores de austeridad y de creatividad.

No ha funcionado la curva de Phillips para decidir entre paro e Inflación, ni ha funcionado la autoregulación del mercado. La destrucción de empleo viene a ser de 1,3 M al año. y la productividad bajó al 3,2%. El PIB es de 1.065,400 M€ la deuda pública el 72,5% en relación con el PIB. El déficit del Estado, supera el 8,5% del PIB con desfase, entre ingresos y gastos. La Balanza de pagos -14,4. La Deuda requiere el pago diario de 100 M€ por los 700,000 M de €. La Población activa de 23 M baja a 17 M, es decir unos 2/3 del Presupuesto El pago de las Pensiones suponen unos 120,000 M de €, las prestaciones por Paro unos 30,000 M y los intereses de la Deuda unos 27,000 M€. La Deuda, Paro y Pensiones consumen el 60% de los presupuestos. El Gobierno ingresa cada día 1,030 M€ y gasta 1,200 M€.

El paro es de 5,69 M, tasa del 24,63%, afecta más a los Inmigrantes 30,24% (en los españoles 20%) y a los Jóvenes. El paro juvenil es del 53%. La mayor tasa de paro en Canarias 29,4, Andalucía 27,6. En P. Vasco 10,4, Navarra 10,9, La Rioja, 12,1, los que menos. En Madrid 16,4%, Cataluña 17,7%. La afiliación a la SS bajo en un año 1,2 M Los *jóvenes ni-ni* (ni estudian ni trabajan) 140,000 es el 20,3%. En el trabajo hay *sobrecualificación* en España es del 31% (33% V,29%) M, en la UE es del 19%, para las Mujeres extranjeras el 57%.

“Se necesita un shock de modernidad que permita se libere la energía creativa de este país” (Ortega, Pascual-Ramsay). Las *crisis pueden ser dialécticas*, conflictos dentro de la Sociedad, como las de la Revolución americana, francesa o rusa del 1917, o crisis *entrópicas* en la Sociedad por implosión al perder sentido valores como la actual.

El *Peso de la Industria TIC* en España es el 2,3% en Finlandia el 20%, Irlanda 11,5, Suecia 9,3, R.U 6, Alemania 5,6 Francia 5,2, Italia 4,2. El Empleo TIC en la UE es en Alemania el 25,9, Francia 11, Italia 9,3, R.U., 9,1, España 1,74% (Madrid 2,07) estabiliza, mientras Alemania aumenta el 5%.

Las prestaciones al Desempleo es el paradigma del Estado de Bienestar, se basa: 1. *en el principio de la contribución (se cotiza por la Empresa y trabajadores)*, 2. *De carácter público, gestionado por el Estado*, 3. *es un modelo economicista*.

Los principales problemas tienen que buscar: 1. solución al déficit del sector público, 2. salida de la especulación (burbuja inmobiliaria) 3. nuevo sistema crediticio, 4. mejora de la competitividad de la economía.

En el epicentro del modelo económico se orienta hacia la innovación, nuevas fórmulas para una nueva sociedad en las TIC I+D+I *Tecnologías de la Información y Comunicación*, la solución digital suponen 100,000 M de € inversiones en I+D otros 2,500 M lo que suponen 350,000 empleos directos en España, por el efecto multiplicador que se ejerce sobre la productividad y por el efecto sobre la renta *per cápita* y de la calificación pues genera un empleo más estable. Por cada 1,000 M de € invertidos se crean 13,630 puestos directos y 39,700 indirectos, que sumados a la propia Industria y al efecto en red se convierten en unos 98,420. La crisis en EEUU se reduciría en V, caída rápida y rápida recuperación, en Europa sería en U caída y recuperación más lenta, España en L caída rápida y recuperación muy lenta.

Los ajustes establecidos son de 56,440 M€ (corresponden en 2012 de 13,530, 2013 de 22,860, 2014 de 20,0509) y a la SS 69,8, de 1,154, y 3,894 respectivamente, en total 4,980 M€.

Riqueza Cambiante

Los 30 países ricos que integran la OCDE en el 2000 representaban el 60% del PIB en el 2010 bajó del PIB al 51% y el 2030 será el 43%. Los países emergentes en 20 años coparan el 57%. En los últimos 15 años la RPC se duplicó en Asia de 4,500\$ pasó a 10,000, y en SurAmérica subió un 60% de 7,250 a 11,400\$/habitante. Las 500 Empresas importantes del mundo 80 tienen su base en China, Brasil India. Muchos investigadores están en Asia, (Ind. El Cano).

Modelo de Análisis y Gestión

Para medir las *desigualdades sociales* se utiliza el *Índice de Gini* (va de 0 a 1): Brasil 0,571, México 0,546, EEUU 0,445, España 0,325, Alemania 0.283, Suecia 0,225. Para medir los resultados el IDH. El PNUD (1990) publicó el primer *Informe sobre Desarrollo Humano IDH: "la verdadera riqueza de una nación esta en su gente"*. A la economía, se añaden la longevidad y la educación básica. La Desigualdad (de genero y pobreza multidimensional) causa una perdida del 22% del IDH. Figuran con el nº1 Noruega, EEUU 4, Alemania 10, Francia 14, España 20, RU 26, Chile 45, México 56. Marruecos 130, Haití 145. Para medir el *proceso*, la Equidad, la Eficiencia, etc.

En los estudios de Salud conviene plantearse un *Modelo de Análisis*, partiendo de la Estructuras, Procesos y Resultados, como se muestra desde un punto descriptivo básico, utilización de los Servicios, Práctica clínica, Efectividad y Eficiencia y la capacidad de Resolución y Seguridad de los Pacientes:

En 1942 se crea en España el Seguro Obligatorio de Enfermedad SOE. El Sistema Nacional de Salud SNS se han traspasado a las CCAA las competencias en 1981, y en 1989 el Estado asume el gasto en Salud.

Hay diversos tipos de Modelos de Gestión Sanitaria colaboración público-privada CPP, una formula es la conocida por PFI (Private Finance Initiative), como es la de construcción y financiación de Hospitales y Centros por grandes Empresas de Construcción, por un pago temporal. La segunda formula es la colaboración privada de Servicios Clínicos, como empresas aseguradoras por concesión administrativa, realizada en diversas CCAA. El IDIS (Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad) indica que la privada supone el 26,4%, 26,697M€ el 2,5% del PIB cuenta con 53,530 camas el 33% y con 437 Centros. Supone que la integración de funcionarios de CCAA en el modelo Muface sería de un ahorro de 1,000 M€.

En España los Hospitales la Dependencia funcional es de la SS 254, de Diputaciones y Cabildos 13, CCAA 11, Ministerio de Defensa 4, Otros Organismos Públicos 39, Mutuas profesionales 21, Cruz Roja 6, Iglesia 57, privados 336. *Camas de Hospitales públicos* por 1,000 h en España 3,5, Francia 9,3, R.U. 6,3 EEUU 5,3. Estancia media de hospitalización España 8,8 días, Francia 12,3, RU. 14,5 EEUU 9,1. El *Gasto* del Sma. sanitario en España es el 9,5% del PIB El gasto farmacéutico es el 17% unos 236€ el 1,04% del PIB, en la UE de 330 el 1,15% del PIB.

La *gestión hospitalaria* obedece al modelo tradicional muy rígido, por lo que se han introducido otros como el modelo de Fundación pública con un régimen laboral no estatutario y de gestión autónoma. El modelo PPP (*Public-Private-Partnership*), de gestión privada en Hospitales públicos, como el modelo Alzira. Otros se han construido, equipados y en explotación por Empresas privadas, se financian con el Sistema “llave en mano”, como los recientes en la CCAA de Madrid.

Demografía

La población española con 47,2 M de habitantes, ha sufrido un notable descenso de la Natalidad, pues el *índice de fecundidad*, o hijos por mujer en el año en el año 2,000 era 1,2 en el 2009 1,49 en el 2,012 a 1,38 pues ha disminuido este último año por la recesión económica, y el incremento fue por los Inmigrantes, (en la UE es de 1,5), la sustitución de la pareja es de 2,16. Tendrían que nacer 250,000 niños mas cada año para facilitar el remplazo generacional, es imprescindible salvaguardar el derecho a la maternidad. La Natalidad de los Inmigrantes es del 12% El numero de hijos por mujer en las españolas es de 1,32 y de 1,7 en las Inmigrantes. La edad media de la maternidad de las españolas es de 32 años. Uno de cada 6 tiene un cónyuge extranjero. Ya hay más de 1 M de >65 años que de niños, y en 30 años se han perdido 30 M de jóvenes. Según la Ley de Bertillon cuando el PIB p.c. sube disminuye la natalidad. Por los que regresaron a sus países el saldo migratorio en 2011 es negativo en -50,090 personas.

La evolución demográfica en las tres últimas décadas se ha denominado *2ª transición demográfica* con 3 elementos destacables: *descenso de la natalidad, incremento de la Esperanza de vida, y envejecimiento*.

Al alargarse la Esperanza de vida EV hay también un notable *envejecimiento* Del 18,5% mayores 65 años se pasarán a 33,5% (2050) En México la EV será 75 años V y 80 M (2015). Según la proyección del INE en la próxima década se perderán medio millón de habitantes al nacer menos niños, y al ser una población envejecida la dependencia se incrementa, crecerá en 8 puntos hasta el 2021, con lo que los gastos sociales serán más difíciles. En España se registran 2 divorcios por cada 3 matrimonios. Las rupturas de pareja se incrementaron en la última década de 36,000 pasan a 110,00, cae también la nupcialidad a 4,87%. Al aumentar la esperanza de vida es de 82 años (77,5 V, 84,3 M). Se ha producido el fenómeno de la *rectangularización* en la curva

de supervivencia. Hay pues un incremento de las personas de edad, con un síndrome geriátrico afectadas de *comorbilidad*, describiéndose el “*anciano frágil*”. La utilización de fármacos ha de tener un especial cuidado, y se ha descrito la futilidad terapéutica, por lo que el médico de AP ha de tener una adecuada preparación.

La atención a los mayores, por el “*dividendo de longevidad*” se ha de abordar con gestión integral, no ofreciendo una atención residual que acabe en un síndrome de asilo o de institucionalización, sino en un modelo *bio-psicosocial* de persona actora en un *modelo constructivista*.

La Ley de la Dependencia 2007 estimó la población Dependiente, pero es el doble, solicitan 1,6 M y reconocidos 1,280,000, hay 1,5 M, grandes dependientes 431,000, reciben prestación 752,000. Se ajusta a 3 grados: Gran Dependencia, severa y moderada. Se recorta un 15% a los Cuidadores, en lista de espera unos 300,000, y una deuda de 800 M€. Las ayudas son Servicios el 54,5% y económicas 45,5%.

El **sistema de Pensiones** sigue el *sistema de reparto* (los que trabajan costean a los pensionistas) o el de *capitalización*. La relación Cotizante Pensionista que en 2007 era 2,7 en 2012 es de 2. Dentro de 40 años por cada persona activa habrá 9 inactivas. Los Gastos de Pensiones suponen en España el 8,9% del PIB, en la zona € el 11,2%. Los Pensionistas en 2010 son 8,7 M, de 12,4 (en 2030) y 16,5 M (en 2050), y los cotizantes a la SS 17,2 M. El patrimonio de los fondos de Pensiones equivale al 10% del PIB, cuando la media es del 67% en la OCDE. El fondo de reserva estaba en 64,3 M€, el 88% invertido en deuda española. En 2011 el superávit cae con un déficit es de 668 M€. La tasa de remplazo bruta es decir la diferencia del salario a la pensión a recibir pasará del 81,25 al 73,9%. El peso del patrimonio en Pensiones privadas 81,000 M€ frente a los 600,000 M€ de deuda pública española.

La **Población activa PA** que trabajaba en el año 2,010 en el Sector Primario es 3,5% (29% 1970). En el Sector Secundario 20%, en la construcción 8,5% (en el año 1970 24 y 8% respectivamente), en el Sector Terciario el 67% (año 1970 el 37%). Es pues una Economía post-industrial. En el 2012. la PA ha bajado a 16,9 Millones con una destrucción de empleo de 1,3 Millones. El Paro por sectores es de los que buscan el primer empleo 454,550, en la agricultura 174,850 Construcción 990,440, Industria 610,270, Servicios 3.129,400. La recesión económica tardará

en estabilizarse, dependiendo de las medidas a tomar con cifras de Paro de un 22,9%. *El envejecimiento de la población, en España es del 18% los >65 años, tiene grandes consecuencias con **incremento del gasto** público en % del PIB el 8 en España, 5 en Alemana y 3,8 en Francia, y el gasto sanitario el 1,7, 1,4 y 1,2 respectivamente. La población dejó de ser rural para ser urbana ha subido la renta p.c. a 36,000 en 2007, ha pasado a ser una Sociedad de Servicios, receptora de emigrantes. La población española es de 47 Millones, el 12%, Inmigrantes. El número de personas que están de baja ha supuesto una media de un Millon (2010) el coste de estas bajas 8,070 M de €.*

Indicador clave es la *Mortalidad infantil*, en el 1900 era de 186 por 1,000 Nacidos Vivos, en los años 60 era de 40, ahora es de 3,5 (en la UE-15 es de 4,5) (en Cantabria 1,9, C. León 2,6, Navarra 3, Cataluña 3,3, Madrid 3,8, Canarias 5,2, Murcia 5,5). Suecia 2,8. *Niños de Bajo peso al nacer* por 1,000 nacidos en la UE 5, en España 4,9, R.U y Francia, EEUU.

Más de 1,5 millón no nacieron desde la *Ley del aborto* de 1985. Abortaron 115,812 (2008), en 2009 descendieron en un 4% a 111,482 por el mayor consumo de la PDD, y salida de inmigrantes En 2010 113,031, unos 310 al día. La Tasa de abortos pasó de 5,5 (1997) a 11,49 (2007). Las Clínicas abortistas ganaron unos 50 M de €, cobran en los embarazos <12 semanas unos 350€, y en los de >21 semanas unos 1,700€. Embarazadas abortaron el 11,5 por mil. (1/4 de los nacidos). Adolescentes abortaron <19 años, 13,79 por mil, de 20-24 años 20/mil. La nueva Ley 2/2010 del aborto, se incrementaron un 20% del 2005 al 2008, supone un gasto de mas de 50 M de €, pues viene a estimarse cada uno en 300 a 500€. El número de abortos de 53,847 (1998) a 63,756 (2000), sube a 115,812 (2008), a 111,482 (2009) y a 113,031 (2010), 118,359 (2011) se incremento un 1,3% ni la nueva regularización del aborto ni la píldora PDD disminuyen los abortos, las españolas lo fueron del 60% de los abortos, por petición de la mujer el 42%. Según el art. 15 de la Constitución "*todos tienen derecho a la vida*" y la sentencia del Tribunal Constitucional 1985 la vida del *nasciturus* es un valor fundamental, un bien jurídico a proteger. Frente al "*aborto eugenésico*", en el art. 10 de la Convención de los Derechos de las Personas con discapacidad New York 2006 ratificada por España 2007 se establece el derecho de éstas e igualdad de condiciones con todas las demás.

Inmigración Según la expresión de Max Frish “*queríamos manos de obra y vinieron personas*”. En España antes país de inmigrantes ahora de acogida hay unos 6 Millones, el 12% de la población. En estudios al respecto de procedencia Hispanoamérica 43%, Europa del Este 28%, Europa occidental 6%, Norte de África 17%, África Subsahariana 2%, Asia 2%, otros 2%. El numero de consultas por países han sido Marruecos 22,6%, Ecuador 15 5, Colombia 14%, Perú 5%, Rumania 5%, Polonia 5%, Bulgaria 2,5%, Ucrania. Con motivo de la crisis económica se han reducido los inmigrantes a 5,7 M, siendo el 15,8 de la Población Activa pues han descendido de 2,1 M a 1,9 M, los rumanos son la mayoría (793,200) superan a los magrebíes (parados el 42%), siguen los de Ecuador, Colombia, R.U. En Madrid viven 1,116,286 (rumanos 19,5%, Ecuador 11, Marruecos 8,2, Colombia 6,4, Perú 5,6, Bolivia 4,6, China 4%), en Barcelona 709,000.

Se necesitan inmigrantes por el envejecimiento de la población y escasa natalidad, con una inmigración ordenada y regulada, Debido al cambio demográfico de la *Inmigración*, se ha propiciado un *nuevo patrón epidemiológico*, así la *Tuberculosis* registra un 18,3 casos por 100,000 habitantes. El 9º puesto en Europa (ECDC) Rumania 126,4 casos, en Lituania 75,2, y en Letonia 57,9. En Barcelona 30, pero en Barrios de mas pobreza con 80. Como factor importante se suma la infección por VIH, y el impacto de la *Tuberculosis multiresistente* (MDR). Se pretende la accesibilidad a medicamentos DSL, y que cada Centro con mas de 20 casos anuales disponga de unidades para TB y estudio de los *contactos*, a partir del caso *índice*. Los diagnósticos mas frecuentes dentro de los *CIAP* por los *Inmigrantes* han sido las el art 15 de la Constitución “*todos tienen derecho a la vida*” *infecciones respiratorias* de vías altas, el *dolor abdominal*, la *gastroenteritis* aguda, la *lumbalgia*, *Dermatitis*. Enfermedades inespecíficas del *aparato locomotor*, *cervicalgia*, los relacionados con el *embarazo* y el *aparato genital femenino*. En el varón además las *infecciones del tracto urinario*, la *ansiedad parto*, y con y la *cefalea*, la debilidad generalizada. (M.E. Rogero Blanco, et al (Semergen mayo 2007).

Recursos humanos

Según la OMC (Organización Medica Colegial) hay 223,484 médicos (350 por 100,000 habitantes), cifra superior a la OCDE que está entre 310. (en Francia 330, Italia 557, Suecia 220). Lo inadecuado es la distribución pues hay CCAA como Madrid, Navarra y Aragón con

500 y otros mas próximas a los 300 como Castilla-La Mancha, Murcia, etc. Trabajan en el SNS 162,213, hay pues unos 100,000 que lo hacen 62 fuera del sistema, y un 20% de los recién terminados que prefieren trabajar fuera del país, lo que viene a ser unos 8,000 que buscan mejores incentivos económicos. Por la inadecuada distribución hacen falta médicos en algunas especialidades y se experimenta una avalancha de homologación de títulos extranjeros. Los Médicos de AP son el 42% de los que trabajan en el SNS. El número de especialistas se debe incrementar en un 5,3% para el 2015, unos 323/100,000 h, y en un 15% para el 2025. Otros profesionales de la Salud como Enfermeras hay 262,915, en el SNS 226,215 (482 por 100,000 h) UE 819. Odontólogos 21,000, Veterinarios 25,600, Farmacéuticos 58,000. El 11% de los médicos que ejercen son extracomunitarios, de 9,000 a 12,000 no homologados. Además de la Sanidad pública hay unos 8 M de ciudadanos con asistencia sanitaria privada y 2 M de funcionarios, el 2,5% del PIB, y el 27,5% del gasto sanitario, unos 26,300€, y emplea a 350,000 profesionales, con un ahorro de 650 a 1,000€ usuario/año.

Duración de la Estancia hospitalaria es de 6,9 días la media de OCDE es de 7,2. Visitas persona/año España 7,5 OCDE 6,5 El Gasto de Salud pc de 2, 470€ las $\frac{3}{4}$ del sector público en la OCDE, 2,343€.

-La **Intersectorialización** supone la Coordinación con la Atención especializada, la Salud Mental (referencia 1986), Cuidados paliativos, Drogodependencias (coordinado con CAID Centro de Atención Integral de Drogodependencias), Salud Pública, Salud sexual y reproductiva en los Programas de Orientación familiar; de Salud laboral en la prevención de Riesgos laborales, Salud Escolar, Atención y valoración de las Dependencias físicas o mentales, violencia doméstica (Protocolos).

Coste de los Servicios El Gasto sanitario tiene un déficit del 10% de unos 15,000 a 18,000 M€. El gasto per capita es de 2,430€, con una hiperfrecuentación de un 40% de la media de la UE.

Se requiere una racionalización de la demanda.

El coste de las Visita de Urgencias es de 144€. Pruebas diagnósticas: Radiografía 14. Ecografía abdominal 40, Resonancia 110, PET 730€. Intervenciones Parto 1,600 con Cesárea 3,000.

- Cardiacas IM 2,600€.
- Extirpación Apéndice 2,500 complicado 6.000,vesicula 13,000€.
- Trasplantes: Corazón 100,000, Riñón 1,000.
- Diálisis 200, Quimioterapia 100.

- Altas por cada 100,000 habitantes (Varon, Mujer).
- Embarazo/parto 2,731.
- Ap. Circulatorio 1,535V/1,190 M.
- Ap. digestivo 1,448/1,069.
- Ap. Respiratorio 1,414/926.
- Tumores 975/865.
- Lesiones, evenenamientos 999/799.
- Sjsistema Osteomuscular 578/740.
- Aparato Genitourinario 553/710.
- Sistema Nervioso 308/322.
- Trastorno mental 279/232.

La Estancia media en el Hospital es de 7 días, en los >80 años 11,3.

Las *enfermedades crónicas* suponen en el mundo 35 M de muertes (el 60% de todas las causas), en nuestro país el 5% de la población es enferma crónica, consumen el 70% del presupuesto sanitario, que se podrían evitar como ocurre con el 80% de las E. cardiovasculares, la diabetes tipo2, las Respiratorias (incluida la EPOC) y 1 de cada 3 Cáncer, modificando estilos de vida, (l tabaquismo, abuso de alcohol y dietas desequilibradas). La OMS ha puesto en marcha un plan de acción urgente El R.U fomenta los *autocuidados*. La mitad de estos enfermos incumple la terapia prescrita por su médico.

Factores de Riesgo FR

Como ha señalado Margaret Chan, Directora Gral de la OMS al precisar los problemas mas importantes de los Sistemas de Salud en el 2008, la crisis económica puede afectar a la Organización, Inversiones e inequidades, sobre la situación de la A.P en el mundo, etc. Importa evitar FR prevenibles. El estudio de 2009 la OMS señalaba 5 Riesgos para la Salud: Malnutrición infantil, sexo no seguro, falta de Agua y Saneamiento, Consumo de Alcohol, Hipertensión Arterial, que causan 60 Millones de Muertes al año. Siendo responsables la HTA del 13 %, el Tabaco el 9%, Diabetes 6%, sedentarismo 6%, Sobrepeso 5%. Por ello hay que fomentar la Educación en Salud y modos de vida saludables. La 55 Asamblea de la OMS insiste en la prevención de FR, con un resultado adverso para la Salud, así como la Pobreza, y una Globalización inadecuadas. *Los hay extrínsecos e intrínsecos*. Estos como Marcadores de Riesgo no controlables: La HTA afecta al 17% de V, 16% M (>140/90 Ta), >65 años 37,6%. Se controla el 16%. El *Fumar* causa el 16% de muertes (56,000), ha bajado del 37% (1970) al 27% (2006).

Los Factores de Riesgo FR nos pueden servir para ejercer la acción preventiva a escala individual y poblacional. Hay que considerar *la Epigenética*, así como el *environmental trigger*, y la importancia de los Estilos de vida en el desarrollo de la enfermedad.

Desde el punto de vista individual se consideran los FR como pueden ser el IMC o el Indicador de medir la cintura estimando FR en la mujer >88 cm y en el Varon >102cm. Es importante la consideración de aspectos sociales, sedentarismo, el consumo de alimentos de alta energía, comer fuera de casa, el *fast food*, falta de consumo de frutas y verduras, exceso de bebidas azucaradas (5 latas/semana incrementan violencia en adolescentes), etc. El documento de consenso de la Seedo y Fesmad lo confirman.

Un aspecto a considerar es la hipótesis de Barker sobre el hambre, el estrés de la mujer durante el embarazo y sus repercusiones en los NBPN. (Niños de bajo peso al nacer), e incluso la adquisición acelerada de peso en el determinismo de futuras enfermedades metabólicas. En este sentido realizamos en el Hospital La Paz una tesis sobre los Factores determinantes NBPN y observamos que eran de un 4%, la media en España era de un 5%, estaban en relación con escaso número de controles durante el embarazo, y los Riesgos relativos RR se incrementaban en madres solteras RR 2,7, adolescentes, clase social baja, analfabetismo, etc.

Cambios en la patología

<i>Mortalidad en porcentajes</i>	1901	1960	1990	2010
Enfermedades infecciosas	52	14	1,2	1,7
Enfermedades Cardiovasculares	14	34	44	33
Cáncer	1,5	13,6	23	27
Accidentes y causas externas	1,5	4	5,3	3,7
Esperanza de vida al nacer (EV)	35	70	77,7	81,5 (78V 84,4M)
Mortalidad infantil(MI/1,000 NV)	186	41	7,6	3,5

Hay un gradiente en España de mas salud en el NE y menos en el SO. (según el Informe SEPAS 2003). Los indicadores clásicos son la EV, y la MI, en este indicador de MI con peor situación Andalucía, Canarias, Murcia, Ceuta y Melilla.

Las Enfermedades infecciosas suponen el 26% de las muertes a nivel mundial. Este año la OMS propone la *Resistencia de Antimi-*

crobianos y su propagación mundial, sensibilizar al público en la utilización adecuada de estos medicamentos. En nuestro país se consumen 20,15 Dosis Diaria por cada 1,000 habitantes, 22 (1997), 19,7 (2008-09), los mas consumidos son los derivados de las Penicilinas 62%, le siguen quinolonas 12,2%, macrólidos 9,7%, cefalosporinas 7,9%. Otros medicamentos utilizados deben hacerse con seguridad y eficacia, como en la terapia del Cáncer cada fármaco debería ir con sus biomarcadores.

Especial atención las *Pandemias de VIH/SIDA, Tuberculosis, Malaria.*

En España de *VIH* se declararon 2,264 casos nuevos (2009) el 40% en gay, con una media de 37 años, el 77% por causa sexual, el 50% de diagnóstico tardío, el 30% no lo sabían que estaban infectados. En los Varones el 53,4% homosexuales, 28,5% heterosexuales, por Drogas 8%, en Mujeres 79% heterosexual. La *Tuberculosis* 6,070 casos (2009), es la 3ª EDO, por CCAA Cataluña 1342, Andalucía 838, Madrid 770. Las Resistencias suponen mas costosos tratamientos, provienen de Europa del Este, de Asia, y América Latina. Las *Vacunas* junto al agua potable han supuesto los mayores logro.

Principales Causas de Mortalidad

Las Tasas de Mortalidad en España por 100,000 h son:

Isquemia cardiaca	74,2
E. cerebro-vascular (ACVA)	63,9
Insuficiencia cardiaca	47,5
Cáncer bronco-pulmonar	43,4
Vías respiratorias inferiores	41,6
Demencia	26,4
Diabetes	23,1
Cáncer de colon	22
Neumonía	19
Cáncer de estómago	15,2
Accidentes de Tráfico	15
Cáncer de mama	14,2
Insuficiencia renal	13,8
Cáncer de próstata	13,6
Alzheimer	13,4
Enfermedad hipertensiva	12,6

Las enfermedades crónicas suponen el 70% del Gasto, el 80% de las Consultas de AP, y el 60% de los ingresos hospitalarios. Las Tasas

de la principal causa 74,2 que es la *isquemia cardiaca* es diferente en las CCAA., rebasan las Asturias, C. Valenciana y Andalucía.

Así las Enfermedades Cardiovasculares ocasionan el 33%, de la Mortalidad.

Se producen unos 68,500 Infartos, la mitad en >75 años, y 27,500 muertes súbitas.

La segunda causa son los ACVA (Ictus) que producen hemorragia cerebral en un 40%, y dejan unos 150,000 inválidos, con 5 signos característicos: parálisis, afasia, déficit cognitivos, déficit visual, cefaleas.

Los principales Factores de Riesgo el Tabaco, la HTA, > colesterol, Obesidad, Diabetes y Sedentarismo.

La Diabetes con el 20% del gasto sanitario, viene a ser el 13,8% de la población, el 50% lo desconocen.

El riesgo de mortalidad es el 25% mas alto en el Suroeste español en las provincias de Huelva, Sevilla y Cádiz por infarto de miocardio, diabetes, bronquitis y cáncer de pulmón. Las muertes por accidentes de tráfico predominan en el Norte En varones la Cardiopatía isquémica, Cáncer de pulmón, enfermedad cerebrovascular, EPOC otras enfermedades cardiacas y C. de próstata. En mujeres ACVA, isquemia cardiaca, otras enfermedades circulatorias, Cáncer de mama, Diabetes y Demencias.

El análisis de la ***Mortalidad de adultos 15-60 años*** puede considerarse como indicador de *mortalidad prematura*, por ello la OMS y Banco Mundial consideran así a los que al cumplir los 15 años mueran antes de los 60 (45q 15). Un reciente estudio en 187 países recogiendo datos de 1970 a 2010 de muertes entre los 15 a 60 años. Los países de menor riesgo son Islandia en Varones 65 por mil y Chipre en Mujeres 38/mil. España se encuentra en sexta posición en cuanto a la mujer 43/mil, varones 103/mil. En los peores países esta el África Subsahariana por el VIH y la antigua URSS.

Hay 5 factores a considerar en las variaciones de Mortalidad de adultos: enfermedades de la opulencia, desarrollo socio-económico, mejora de tecnologías sanitarias, disfunción social, VIH.

La Esperanza de Vida E.V. en la UE con una población de 379 M es de 79,5 años 75,5 V, 81,6 M. En España 81,8 (era de 79,4 en el 2000), OCDE 79,3, Irlanda, 80 en Italia y Suecia. El envejecimiento de la población es del 18% >65 años, Recetas por pensionista 69%. A consecuencia del crecimiento de la E.V. de 80 años en los países desarrollados, la mayor preocupación es el envejecimiento poblacional.

Médicos por 1,000 h en España 4,1 con desigual distribución. Las consultas al médico 8,9 por mil, UE 6,2. Así pues dedica mas atención que la media de la UE-15 a la asistencia ambulatoria.

Respecto a la primera causa de Mortalidad, que son las *Enfermedades cardiovasculares ECV* de un 33%, y de ellas el 31% los Infartos de Miocardio IM, y el 28% por accidentes cerebro-vasculares. La Cardiopatía isquémica IM con tasa de Mortalidad de 74,2 por 100,000 h ,es superior en los V, y mas alta del 90 en Andalucía, Valencia, y Asturias. La E. cerebrovascular es de 63,9 por 100,000 h, mas alta en M.

Cáncer en España con 255 por 100,000 h (310 V, 189 M. Murieron 96,907 personas (2004) lo que representa el 25% de las muertes, 31% varones 31,6, mujeres 20,4 Han superado el Cáncer 1,5 M de personas el Cáncer el 665 CON <65 años. Se calcula que en 2015 se diagnosticaran unos 220,000.

Entre los 20 y los 80 años el cáncer de pulmón es el mas frecuente en varones, y el de mama el mas frecuente en la mujer. El cáncer colo-rectal es el segundo mas frecuente para ambos, le siguen el de próstata y vejiga en hombres, y el de ovario, útero y estomago en mujeres. En menores de 20 años es la leucemia el tumor que mas defunciones produce, La *Obesidad* en los niños 13,5%, *Sobrepeso* 30%. El estudio Enkid 14,5% (25 – 65 años, >65 a 17% V, 27% M, *Sobrepeso* 53%. (Disminuye la EV en 3 años el *Sobrepeso*, y en 6 años la *Obesidad*). Se requiere adecuada educación alimentaria (estrategia NAOS).

Síndromes geriátricos son la *Sarcopenia* con perdida de masa muscular, fragilidad y caídas, y el *Delirium* trastorno cognitivo agudo reversible asociado a las *demencias*. En la edad avanzada *el Alzheimer*, unos 800,00 en España. Constituyen el 50 al 70% de estas demencias, así como las vasculares o de cuerpos de Lewy, conocidos como “problemas de memoria”. Así como el estudio del síndrome metabólico (estudio Novomet 2009) sobre Diabetes, HTA, Colesterol, *Obesidad*, etc.

El *Suicidio*. En un estudio realizado en el Hospital La Paz de Madrid (2007-09) con 5,700 expedientes ha supuesto por la crisis económica un incremento del 25% en urgencias psiquiátricas, 14% de incremento de ansiedad, 6% abuso de alcohol y drogas, y un 22% de intentos de Suicidio. En España hubo 3,650 (2009) 78,31% V, 22,56% M. Tasa de 7,5 suicidios por 100,000 h. Según Stuckler (Lancet jul 2010) por el incremento 1% del Paro aumentan los intentos en 0,8, y con un 3% del Paro suben al 4,5%.

Los hijos por mujer en la U.E es de 1,4 por debajo de la sustitución de la pareja. En España es de 1,38. En la UE se necesita el fenómeno inmigratorio.

Asistencia sanitaria Se han Hospitalizado al año, el 8,7% de los >65 el años, (el 15% V, 12% M), el 46,4% por Cirugía el 20%, tratamientos médicos, 15,5% para estudio diagnóstico, 20% por Urgencias. Estancia media de 6,4 días (OCDE 6,3). Acceso a Servicios Sanitarios 99,8%. No acceso 2%.

La cuarta parte acudieron al Médico en las 2 semanas últimas. La mitad a los Centros de Salud. Consumieron medicamentos el 52% (59% M, 44% V) y los >65 años el 85%. Se automedican el 60%. El Consumo de Antibióticos fue en la Infancia del 35%. En el estudio Urano para todas las edades del 19%, corresponde a 20 DHD‰ habitantes. Del 25 al 40% en el Hospital. Los tratamientos por Antibióticos 1/3 se consideran inadecuados. Cobertura vacunal el 95%. Gasto Sanitario el 9,5% del PIB. Gasto por persona 3,067\$ (más en Francia, y menos en R.U. Grecia y Portugal). Número de Médicos 3,8 por 1,000 h Enfermeras 4,9. Consultas anuales por habitante 7,5 (OCDE 6,7). El gasto corresponde el 45% a los profesionales sanitarios. Existe una deuda acumulada en el Sistema Nacional de Salud de 16,000 M€.

Deuda a las Industria Farmacéuticas unos 6,300 M€, a las Tecnológicas 5,200 M, a Concursos de Clínicas privadas 2,200 M, a Oficinas de Farmacia 1,900 M€.

La colaboración público-privada se cifra en un 11% del gasto sanitario público nos 7,600 M€ mutualismo y concesiones administrativas.

En cuanto a la *Crisis económica*. Se han de involucrar los profesionales y los usuarios del Sistema. Mejorar la coordinación, para evitar duplicidad en los Servicios, el consumismo impropio de medicamentos y el Gasto ineficaz (evaluado entre un 20-40%). El turismo sanitario cuesta de 1,000 M€.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALVAR, A. Arbitristas y arbitristos en "La Economía en la España Moderna" Istmo 2006.
- ALVAREZ RICO, M. y otros La crisis del Estado Bienestar en el marco de la globalización. Sociedad y utopía; 12, 1998: 123-125.
- ARAHUETES, A., STEINBERG, F. El Índice Elcano de Oportunidades y riesgos estratégicos para la economía española. Una perspectiva comparada con Brasil, Alemania, EEUU y Marruecos. Real Instituto Elcano diciembre 2009.
- ARTELLS, J. Desarrollo y sostenibilidad del Sistema de Salud descentralizado. Fundación Salud, Innovación, Sociedad. Barcelona 2005.

- BANCO MUNDIAL (2007): "Informe sobre el desarrollo mundial -2007. Lucha contra la pobreza". BANCO MUNDIAL (2001): "La voz de los pobres ¿hay alguien que nos escuche?"
- BERKMAN LISA F, KAWACHI I Social Epidemiology, Oxford Un Press 2,000 N. York.
- CÁRITAS Y FUNDACIÓN FOESSA (1998): "Las condiciones de vida de la población pobre en España. Informe general" Madrid. CÁRITAS Y FUNDACIÓN FOESSA (1999): "Las condiciones de vida de hogares pobres encabezados por una mujer. Pobreza y género".
- CASTRO, M.J. Y FACAL, T. 1996. "La pobreza y la protección social" en ALEMÁN, C. Y GARCÉS, J. 1996. *Administración social. Servicios sociales de bienestar social*, Madrid; Siglo XXI: 543-560.
- DEL CAMPO, SALUSTIANO, TEZANOS, JF. La Sociedad. Biblioteca Nueva Madrid 2008.
- DEL REY CALERO, J. y al Fundamentos de Epidemiología para profesionales sanitarios. Areces Madrid 2007.
- DEL REY CALERO, - et al Cuidar la Salud Ed. Universitaria R. Areces Madrid 2006.
- DEL REY CALERO, La Salud de Los Españoles Instituto de España Madrid 2010.
- DOMINGUEZ-BERJÓN M.F, BORRELL C et al Medidas de privación material en los estudios de áreas geográficas pequeñas. Gac San 2001; sup 4: 23-33.
- ENGELS, F. The condition of working class in England 1848 Stanford Un Press 1958.
- FERNÁNDEZ, A.I., ATANCE J.C., MAGRO, R., BALLESTER, E. Aplicación del APG a un Servicio de Urgencias Hospitalarias Medicina Preventiva 2008; XIV(3): 9-16.
- FISHER, M. 1992. "The development and history of the poverty thresholds" *Social Security Bulletin*, 55, 4:3-14.
- FRANCE, A Y WILES, P. 1997. "Dangerous futures. Social exclusion and youth work in late modernity" , *Social policy and administration*, Vol 31, 5: 59-78.
- FUNDACIÓN "LA CAIXA" (2009): "Anuario social de España", Madrid.
- GALBRAIT, Breve historia de la Euforia financiera. Ariel Barcelona 1990.
- GONZALEZ, J.J, REQUENA, M. Tres décadas de cambio Social Alianza Ed 2007.
- INE, *Desigualdad y pobreza en España*, Madrid. INE (2003): Encuesta de población activa. T anuales 2008.
- LOPEZ-VELEZ, R. Et al Estudio de Inmigración y Salud Pública: Enfermedades infecciosas importadas. Ministerio de Sanidad y Consumo Madrid 2007.
- ORTEGA A., PASCUAL-RAMSAY, A ¿Qué nos ha pasado? El fallo de un país Ed. Galaxia Gutem Bna. 2012.
- RODRÍGUEZ SENDIN, J.J. Et al Futuro del ejercicio profesional en AP. Cong Nnal Méd Titu Alicante 1991.
- RODRÍGUEZ-VIGIL, J.L. Integración o desmoronamiento. Crisis y alternativas del Sistema Nacional de Salud Español. Thomson-Civitas. Pamplona 2008.
- TORTOSA, J.M. 1993. *La pobreza capitalista*, Madrid: Tecnos TORTOSA, J.M. 1997a. "Para seguir leyendo a Wallerstein" en WALLERSTEIN, I. 1997. *El futuro de la civilización capitalista*, Barcelona: Icaria: 103-131 TORTOSA, J.M. 1997b, *De lo global a lo local. Relaciones y procesos*, Alicante: ECU.
- ZAMAGNI, S. Por una Economía del Bien común. Ed Ciudad Nueva 2012.

Algunos Indicadores de Salud

Población habitantes 47 M inmigrantes 12%
 >65 años 18% <14 a 14,5%

Esperanza de Vida 8 2 años(Hombres 79 a Mujer 85 a)
 Características: población envejecida *Pensiones Sistema de reparto* 8M
 Población Activa 17,2 M (Sector 1ª 3,5% construc 2ª 20,5%, 3ª 66%)
 Paro por Sectores: 1er empleo 454,550 174,850 930,000 610,270 3,129,400

Mortalidad infantil 3,5 ‰ NV
 Natalidad 10,5 ‰ Abortos 113,030 (2010) ,118,359 (2011)
 Mortalidad 8,38 ‰
Causas de Muerte: ECV 33%, Cáncer 27%, E. Resp 11%, Causas ext 6%, E.infec 2%

Control F. Riesgo 0 20 30CE 110 140 200
 F IMC andar glucemia* TAs Colesterol*mg/dL

Gasto Sanitario per capita 2,343€ Gasto OCDE p c 2,470 €
 Médicos 3,5/1,000 h (OCDE ·,1) Visitas médicas persona/año 7,5, OCDE 6,5
 Enfermeras 4,82/1,000 h Ue 8,19

Camas hospitalarias 160,300` (3,2 ‰ h, Cataluña 4,52) OCDE 4,9
 Hospitales públicos 350
 privados 450
 Centros de Salud 3,000
 Consultorios 10,250

Gastos sanitario global 97,600 M€ público 71,100 M privado 26,500 M

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE FEBRERO DE 2012

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

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LA LANGERHANS EN LA INFANCIA CLINICAL ASPECTS OF THE LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN CHILDHOOD

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

Académico de Número

Resumen

Se hace una presentación de las principales manifestaciones clínicas de ésta rara y enigmática enfermedad procedentes de las observaciones realizadas por el autor. Se revisan cuestiones nosológicas, etiopatogénicas, diagnósticas y terapéuticas.

Abstract:

The author reviews his clinical experience in this rare and fascinating disease, including nosologic, etiopathogenic, diagnostic and therapeutic aspects.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad enigmática (1). Publicadas las primeras observaciones sobre ella hace ya casi siglo y medio, aún desconocemos numerosos aspectos referentes a la misma: su propia naturaleza, su etiología, su patogenia, sus determinantes evolutivos o su eficaz tratamiento.

Como acabo de indicar, el primer caso descrito lo fue en 1865. Se trataba de un niño que presentaba unas lesiones cutáneas asociadas a otras, en sacabocados, en los huesos del cráneo. El cuadro fue considerado de naturaleza congénita. Algunos años después se produjeron nuevas descripciones clínicas, pero tan dispares entre sí, que se pensó que se trataba de entidades diferentes, y que fueron, en general, interpretadas como procesos distintos y referidos en la bibliografía con los nombres de sus primeros descriptores. Así se habló de la enfermedad de Hand-Schuller-Christian (lagunas óseas craneales, exoftalmos y diabetes insípida), de la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe (cuadros multisistémicos) y del granuloma eosinófilo, término este acuñado por Lichtenstein y que hizo fortuna, olvidándose que la primera descripción del mismo fue hecha por Mignon.

Fue de gran interés la aportación nosológica que hiciera Farber en 1941, cuando sugirió que todos estos procesos que acabamos de mencionar podrían ser formas clínicas diversas de un mismo problema. Esta sugerencia habría de ser definitivamente establecida pocos años más tarde, en 1953, por Lichtenstein, al poner de manifiesto que existía una identidad histológica en las lesiones de todos aquellos cuadros(2). En efecto, histopatológicamente, en todos ellos se observaban unos granulomas en los que junto a macrófagos, linfocitos y eosinófilos, presentes en variable proporción, se hallaban unos histiocitos de núcleo redondo u ovoideo, arriñonado, los que, y por desconocer su naturaleza fueron nominados como histiocitos "X". A partir de este momento, todas las entidades antes mencionadas quedaban englobadas en una sola que, por su indefinición, fue calificada como "histiocitosis X".

Con el paso de los años algunos aspectos se fueron aclarando. Se observó que aquellos histiocitos eran células CD34+, lo que certificaba que se trataba de células de la médula ósea, de estirpe mieloide y procedentes de una célula dendrítica. Tales histiocitos, especialmente tras las varias publicaciones de Nezelof (3,4), se consideró que probablemente eran células de Langerhans, células dendríticas epidérmicas que este autor describió en receptores intraepidérmicos para señales nerviosas. A partir de aquí se modificó el término de "histiocitosis X", proponiendo la Sociedad del Histiocito que la enfermedad fuese conocida como "Histiocitosis de células de Langerhans". Pero no quedaron ahí las cosas, pues pronto se observó que los histiocitos de la enfermedad, si bien tenían importantes caracteres idénticos a los de las células de Langerhans (CL) (proteína S-100, marcadores CD1A y CD207, y gránulos de Birbeck reconocibles en microscopía electrónica),

también mostraban notables diferencias: en lo morfológico, carecían de los procesos dendríticos que tan característicos son en las CL; en lo funcional, en tanto que las CL son muy eficientes presentadoras de antígenos a los linfocitos T “helper”, los histiocitos de la enfermedad no poseen ésta capacidad (5); en lo inmunológico, las células de la histiocitosis expresan marcadores CD14, los cuales no se hallan presentes en las CL (6). Considerando éstas circunstancias, en la actualidad se acepta como más probable que los histiocitos de la enfermedad sean células dendríticas inmaduras (poseen marcadores CD80 y CD86, además de mostrar antígenos de clase II), por lo que algunos autores proponen que mejor que histiocitosis de CL se defina la enfermedad como dendriocitosis, o incluso que se vuelva a la antigua terminología de “histiocitosis X”.

Sería de gran interés conocer la etiología de la enfermedad con vistas a su terapéutica, pero lamentablemente no sabemos nada sobre la misma. La teoría de que fuese secundaria a una infección vírica por adenovirus, o por virus del herpes simple, o por el virus de Epstein-Barr, o por otros varios, sugerida años atrás, no puede ser sostenida a la hora actual tras los muy variados estudios realizados (7). Tampoco se acepta que tenga relación alguna con la existencia de patología tiroidea familiar o con el antecedente de que los padres de los enfermos hubieran estado en contacto con solventes industriales (8). Igualmente, no parece que se hallen implicados factores genéticos pese a que, excepcionalmente, hayan podido ser descritos varios casos entre los miembros de una familia (9) o, incluso, en ambos gemelos homocigóticos; la verdad es que no hay argumentos sólidos para pensar en ésta orientación. Actualmente, y en referencia a la misma, dos ideas son las dominantes. Sería la primera la de que se tratase de un proceso neoplásico. Es difícilmente aceptable en tanto que en las histiocitosis son frecuentes los casos de regresión espontánea, y en que, por otra parte, no se han observado con regularidad alteraciones cromosómicas o génicas en los histiocitos de la enfermedad (10), y ello a pesar de que repetidas veces se ha demostrado la clonalidad (11) de las células en la histiocitosis, así como que con los tratamientos antineoplásicos se obtienen resultados interesantes.

La segunda hipótesis es que la histiocitosis fuera la consecuencia de un proceso reactivo a un antígeno de origen desconocido que daría lugar a una producción incontrolada de células histiocitarias. Estas liberarían ciertas citoquinas que ejercerían un papel de atracción para nuevas células dendríticas mieloides circulantes, además de linfocitos

T, de macrófagos y de eosinófilos. Todas éstas células, a su vez, segregarían muy diversas citoquinas y quimoquinas, provocando lo que se ha llamado una auténtica "tormenta inmunológica". Entre aquellas se incluyen GM-CSF, interferón gamma, Il-1, Il-3, Il-5, Il-8, Il-10 y otros muchos factores que intervendrían en un ulterior reclutamiento de células dendríticas circulantes y de las otras células que hemos referido más arriba aumentándose así el acúmulo celular en las lesiones y contribuyendo, finalmente, a este aumento una clara disminución de la apoptosis, lo que prolongaría la supervivencia celular.

Desde el punto de vista epidemiológico debe señalarse que la enfermedad afecta desde la infancia a la vida adulta, si bien la mayoría de los casos se reclutan por debajo de los 15 años de edad. En la infancia se suele indicar que el mayor número se observa entre 1 y 4 años, si bien no ha sido así en los casos estudiados por nosotros. Globalmente considerada es una enfermedad rara. Estudios llevados a cabo en Dinamarca, en Francia y en USA han sido concordantes en sus resultados: su frecuencia se ha estimado entre 2,5 y 4 casos por millón de niños y año. La distribución por sexos es muy parecida; si acaso, existe un leve predominio en el sexo masculino (8,12); 12 varones por 8 niñas en nuestra serie.

Desde el punto de vista clínico, hoy en día no suele hacerse la distinción en los clásicos cuadros anteriormente citados: los epónimos han sido abandonados. Se sigue, por el contrario, la clasificación propuesta por la Sociedad del Histiocito: 1) Histiocitosis afectando a un solo sistema, si bien su expresión en el mismo puede ser uni o multifocal. 2) Histiocitosis multisistémica, en la que se afectan dos o más órganos o sistemas. En ésta, la participación del hígado, del bazo, del sistema hemopoyético y del pulmón, se consideran circunstancias de mal pronóstico. En los cuadros 1 y 2 se resume nuestra experiencia sobre 20 casos.

Si, como antes queda dicho, los caracteres histopatológicos de las lesiones son similares, sus manifestaciones clínicas son harto dispares y diferentes según cual sea el órgano en el que asiente el proceso.

En cuanto a las lesiones óseas, se suele describir que son las más numerosas en el curso de las histiocitosis y que las presentan alrededor del 80 % de los enfermos (en nuestra serie solo en el 50 %); son especialmente comunes en los niños menores de 5 años de edad. Sus localizaciones preferentes se sitúan en el cráneo, en la pelvis, en los huesos largos y en la columna vertebral (aunque hay quien ha señalado que su localización más frecuente es en la región cervical (13),

la mayoría de los observadores las han descrito a nivel dorsolumbar; así ha sido en nuestros casos).

Del total de las formas óseas, el 70-80% de los casos son monotópicos, siendo estas particularmente frecuentes en los niños ya mayorcitos.

Aunque existen casos asintomáticos, en la mayoría de ellos el cuadro se expresa por una tumefacción dolorosa. La localización lesional, como sería de esperar, tiene sus matices especiales.

A nivel del cráneo, si se sitúan en la órbita, es muy común su asociación a una proptosis ocular; si lo es en la mastoides, suele cursar con una otitis resistente a la terapéutica y evolucionar hacia la sordera; aquellos localizados en las fosas craneales media y anterior (esfenoides, etmoides, temporal) se acompañan frecuentemente de masa endocraneal y son de alto riesgo en lo que se refiere a manifestaciones neurológicas (diabetes insípida o neurodegenerativas).

Las que asientan en la columna vertebral se manifiestan por dolores locales e irradiados o por síntomas de compresión medular. También el dolor es el síntoma más llamativo en los procesos ubicados en los huesos largos (en diáfisis y metáfisis; excepcionalmente en epífisis) (14), al que se añaden de vez en cuando fracturas provocadas por traumatismos menores; en el caso de asentar en los miembros inferiores es común la cojera.

No rara vez los granulomas asientan en los maxilares. Mientras que en los adultos es la mandíbula la localización preferente, ello es raro en la infancia. En ésta suelen asentar en el maxilar superior, produciendo un engrosamiento palatino y de las encías con varias pérdidas dentarias

Radiológicamente, tanto en el cráneo como en la pelvis o en los miembros se aprecian imágenes lacunares que, en algunos casos se hallan rodeadas por un borde esclerótico. En alguna rara ocasión, en el centro de la imagen lítica se aprecia un botón radiodenso que ha sido designado como "secuestro en botón"; de esto último no tenemos experiencia. En la columna se pueden observar dos tipos de imágenes: la primera, y más frecuente (la hemos visto en 2 de nuestras observaciones) consiste en un defecto óseo, a veces completamente redondo, que parece hecho con un sacabocados; la segunda consiste en un aplastamiento vertebral que, siendo de gran intensidad, convierte la imagen del cuerpo vertebral en algo que se describe como una moneda vista de canto.

En los casos de afectación maxilar y mandibular, los dientes pueden aparecer como flotantes.

Otra localización importante y llamativa de los granulomas son los ganglios linfáticos. Es frecuente; más o menos se halla presente en el 33 % de los pacientes. Por supuesto que los ganglios se palpan agrandados y aún, en ocasiones, son visibles. Pueden ser tanto debidos a una infiltración granulomatosa directa como hallarse relacionados con una lesión ósea situada en su proximidad. Con la mayor frecuencia los hemos visto en las ingles, siendo característica su bilateralidad y ello hace que, en sus estadíos iniciales, y si no se acompañan de otras manifestaciones propias de la histiocitosis, se plantee el diagnóstico diferencial con un genuino proceso neoplásico.

Los granulomas pueden, finalmente, hallarse presentes en otros diferentes órganos. Tal ha podido ser en alguna de nuestras observaciones en la glándula tiroides. La presencia de un nódulo palpable, confirmado por gammagrafía, indujo a la práctica de una biopsia, que estableció el diagnóstico.

Con ser muy interesantes las manifestaciones referidas hasta aquí, las más expresivas y versátiles son las que asientan en la piel. En ausencia de experiencia clínica es muy frecuente que se produzcan falsos diagnósticos, durante periodos de tiempo, a veces largos, especialmente cuando las lesiones cutáneas constituyen los primeros síntomas de la histiocitosis. Su incidencia en el contexto clínico de las histiocitosis infantiles es grande; suelen estar presentes en el 50 % de los pacientes (e 11 de nuestros 20 casos).

Su localización preferente es en los pliegues: en el cuello, axilas, ingles, incluso en las flexuras de los miembros. Por lo regular su aspecto es el de una dermatitis seborroide en la que pudiera haberse injertado una candidiasis. El pliegue aparece enrojecido uniformemente, húmeda su superficie y con algunas lesiones descamativas o costrosas.

En el cráneo son frecuentes las lesiones escamosas y eritematocostrosas: pueden asentar sobre las regiones retroauriculares e igualmente sobre la calota. En este último caso pueden confundirse con una costra láctea o simplemente con un acúmulo exagerado de caspa. En algunos enfermos las manifestaciones son extraordinariamente aparatosas sobre y en torno a los orificios naturales. En los ojos pueden desarrollarse importantes cuadros, inflamatorios únicamente en algunos casos; en otros, inflamatorios y costrosos. Igualmente pueden establecerse graves y similares alteraciones alrededor de los orificios nasales o del ano. Tampoco son excepcionales los casos en los que participa el conducto auditivo externo, donde desarrolla una clínica en todo similar a la de una otitis externa; en estos casos es relativamente común que los

granulomas originen una otitis crónica resistente a la terapéutica y que conduce a menudo a un colesteatoma. Finalmente, debe destacarse que hay granulomas de mastoides que se acompañan de una otorrea crónica que acaba determinando una pérdida importante de la audición. Esta participación ótica de la histiocitosis tiene una gran importancia y su diagnóstico debe ser sospechado en todo cuadro ótico crónico, pues a menudo ésta es la sola manifestación de una histiocitosis.

Muy singulares son, también, las alteraciones que presentan algunos enfermos enormemente extensas y difundidas a lo largo de una gran parte de la superficie cutánea; se trata de lesiones costrosas de color rojizo, confluentes. Las hemos visto particularmente en niños menores de 1 año de edad y asociadas a otras graves manifestaciones multisistémicas.

No tenemos experiencia de formas congénitas que se hallan patentes ya en el instante del nacimiento; se presentan como pápulas rojizas asentando en cualquier parte de la superficie cutánea. Por lo regular, éstas formas conocidas como enfermedad de Hashimoto-Pritzker (15), propenden a la curación espontánea. No obstante, se considera prudente vigilar estrechamente a estos enfermos, pues no es excepcional que, andando el tiempo, desarrollen formas viscerales y sistémicas de gran importancia (16).

En las mucosas también es frecuente observar lesiones, Ya hemos indicado anteriormente que, en algún caso, y coincidiendo con granulomas maxilares hemos constatado una importante tumefacción de las encías y pérdida de piezas dentarias. En algún paciente se han descrito lesiones ulcerosas en el paladar.

Finalmente, sí debemos referir que en algún caso hemos observado graves alteraciones ungueales consistentes en formaciones costrosas enrojecidas, paroniquias y onicolisis. Esta localización es sumamente rara (17).

Además de la presencia de algunos de los síntomas referidos, en la mayoría de las formas multisistémicas las asociaciones son muy variadas.

En el sistema nervioso se considera muy típica la afectación de la región hipófiso-hipotalámica que, no obstante, nosotros no hemos tenido la oportunidad de reconocerla mas que en un solo caso. Su consecuencia clínica más relevante es la diabetes insípida; aunque puede ser de aparición o expresión precoz y, a veces, aparentando ser la primera y única manifestación de la histiocitosis, lo probable es que sus rasgos clínicos se manifiesten tardíamente en el curso de la enfermedad. No obstante, y dado que estos, al menos en su inicio pueden

ser poco ostentosos, es por lo que parece recomendable que en toda histiocitosis se explore detenidamente el proceso de la concentración urinaria. Se evitará así el diagnóstico tardío de un problema que, en ocasiones, puede ir seguido de consecuencias muy serias.

Las lesiones hipotálamo-hipofisarias que, como hemos dicho, son particularmente frecuentes en los casos de granulomas situados en la línea media del cráneo se siguen muy raras veces de un panhipopituitarismo; sin embargo, no es excepcional que a lo largo de los años, la diabetes insípida pueda asociarse a un retraso del crecimiento consecutivo a una deficiencia en GH, a un hipotiroidismo hipotirotrópico o a un infantilismo hipogonadotrópico.

Es interesante señalar que algunos enfermos desarrollan una patología neurológica importante y progresiva en los que una ataxia y una disartria son representativas de un problema de muy difícil tratamiento e interpretación, puesto que las alteraciones anatómicas dominantes en estos cuadros son fenómenos de gliosis, y con la particularidad, además, de que en las células allí presentes no se encuentran gránulos de Birbeck.

A diferencia de las alteraciones neurológicas, lo que si hemos apreciado con frecuencia en las formas multisistémicas han sido las alteraciones hepáticas. Aunque sus manifestaciones clínicas son muy diversas, lo que nosotros hemos observado más a menudo ha sido una gran hepatomegalia acompañada de notables alteraciones bioquímicas (hiperbilirrubinemia, elevación de encimas hepáticas, etc.). Ni colangitis, ni tumores hepáticos, descritos ambos en la literatura, hemos podido apreciar en ninguno de nuestros enfermos.

Otra víscera que frecuentemente participa en la patología de las formas multisistémicas es el bazo. Lo hemos visto expresarse como grandes esplenomegalias acompañadas de rasgos de hiperesplenismo. Igualmente es común la infiltración de la médula ósea, particularmente cuando las formas multisistémicas afectan a niños muy pequeños. Hasta hace poco tiempo solo se reconocía la afectación medular cuando en ausencia de una esplenomegalia se reconocía que en la sangre periférica había anemia con reticulocitopenia, leucopenia y trombopenia. En la actualidad, y a través de numerosos estudios, se ha reconocido que existen frecuentes casos de grave invasión de la médula ósea sin una significativa repercusión en la sangre periférica, y cuya existencia se ha identificado tras los oportunos medulogramas (18). La importancia de este hallazgo es considerable por cuanto, como antes dijimos, su presencia, al igual que la hepatopatía o la participación esplénica, influyen decisivamente en el pronóstico.

Interesante es, igualmente, la posible participación pulmonar de la enfermedad (19,20). En la infancia son excepcionales las formas en que primitivamente solo existe patología pulmonar o aquellas otras en las que la sintomatología pulmonar es la predominante; estos cuadros son peculiares de las histiocitosis del adulto, especialmente entre los que fueron fumadores durante largo tiempo. En los niños, la participación pulmonar la hemos visto siempre formando parte de un cuadro multisistémico y mostrando una sintomatología muy expresiva: tos, disnea, cianosis, hemoptisis, etc. Radiológicamente sus manifestaciones son muy variables: imágenes gránulo-reticuladas, bullas de distinto tamaño, lesiones comparables a un panal de miel, neumotórax o derrames pleurales.

Por último, solamente serán citados, por su carácter absolutamente excepcional, los casos en los que la clínica prevalente es la gastrointestinal (21). Los pocos casos conocidos se han producido en niños menores de 18 meses de edad, y en los que las manifestaciones dominantes han sido la presencia de heces teñidas de sangre y frecuentes diarreas alternantes con periodos de estreñimiento. En este mismo grupo de rarezas podría mencionarse también algún enfermo en el que el cuadro inicial fue el de una infiltración parotídea bilateral que planteó el diagnóstico diferencial con una parotiditis (22).

La evolución general de la HCL es variable. El mejor pronóstico indudablemente es el de las formas unísistémicas y monotópicas; con frecuencia incluso, no pocos casos, especialmente óseos, evolucionan espontáneamente a la curación. En el extremo opuesto se hallan formas multisistémicas en las que la mortalidad puede situarse por encima del 50 % de los enfermos; en ellas, son circunstancias de alto riesgo, como ya dijimos, la existencia de patología en hígado, en bazo, en médula ósea, en pulmón y en aparato digestivo. Las formas unísistémicas, pero politópicas, ocupan una situación intermedia; bajo tratamiento, suele producirse en ellas una remisión en un elevado número de casos, si bien en un 75 % de ellos se producirán recaídas y, más o menos, un 3 % fallecerán. Finalmente, debe indicarse que los pacientes afectos de histiocitosis tienen un riesgo elevado de sufrir cánceres secundarios (23). A día de hoy, no sabemos si ello es la consecuencia de la terapia que se aplica en la histiocitosis y que, por sí misma, promoviera secundariamente un tumor maligno, o bien que existiera una predisposición genética con o sin terapéutica inmunosupresora asociada (24).

Desde el punto de vista diagnóstico, los exámenes complementarios, excepción hecha de los de imagen, son prácticamente irrelevantes.

Tanto el examen de la sangre periférica como los estudios bioquímicos que puedan realizarse en la misma o en la orina tienen poco interés a este respecto. Sí que son interesantes, en cambio, en los que se refiere a la valoración de la posible repercusión existente y de la afectación de diversos órganos y sistemas. Para el diagnóstico preciso la pieza fundamental es la histología.

Por simple microscopía óptica ya puede hacer un diagnóstico de presunción. En las muestras obtenidas por biopsia se observa un granuloma constituido por macrófagos, linfocitos y eosinófilos en proporción muy variable según los casos, e histiocitos, células de núcleo grande, plegado, con morfología frecuentemente arriñonada y con un citoplasma homogéneo y a menudo eosinófilo. Es común observar también la presencia de grandes células resultantes de la fusión de macrófagos o de CL, circunstancia que motivó el que en tiempos pasados el proceso fuera sospechado como de origen tuberculoso. En las biopsias llama también la atención que la actividad mitótica en el granuloma es muy discreta o incluso muy baja.

Con todo, el diagnóstico definitivo será establecido en microscopía electrónica o a través de estudios histoquímicos e inmunológicos. Con respecto a la primera, la definición la establece la presencia de los llamados gránulos de Birbeck. Son estos una formación membranosa intracitoplásmica, rara vez intranuclear, a la manera como de un bastoncito formado por dos bordes, en cuyo interior, y longitudinalmente, se aprecia una estructura que recuerda a una cremallera; este bastoncito finaliza en una expansión redondeada, con lo que el conjunto reproduce la forma de una raqueta. Aunque estos gránulos, definitorios de las células dendríticas inmaduras características de la HCL y que aunque se suelen encontrar en todos los granulomas, se hallan en muy escasa proporción en aquellos presentes en las lesiones hepáticas, esplénicas y gastrointestinales.

Con respecto al segundo tipo de estudios referido, la manifiesta expresión de la proteína S-100 en el citoplasma, es un dato de gran importancia; por sí solo, definitorio de los histiocitos patológicos. El cuadro queda inequívocamente confirmado si a este hallazgo se añade la demostración del marcador de superficie CD1a o bien el CD207, marcador de la langerina, proteína específica que induce, por plegamiento de la membrana celular, la formación de los gránulos de Birbeck (25); es un marcador absolutamente específico.

El tratamiento de la enfermedad es complejo y muy diverso en dependencia con la forma clínica de que se trate y del órgano afecto. Dadas las numerosas incertidumbres que comporta, la Sociedad del

Histiocito viene, desde ya hace unos años, aconsejando unos protocolos terapéuticos con los que obtener los mejores resultados apoyados en una amplia experiencia.

De una manera general, y al haberse comprobado la existencia de una clonalidad celular en la enfermedad, se ha recurrido a la aplicación de medicamentos antitumorales. Y la realidad es que se han mostrado, en su conjunto, mucho más eficaces que otros recursos terapéuticos aplicados en distintos momentos y de bien diversa naturaleza, tales fueron los antibióticos, inmunoglobulinas, hormona tímica, etc. o trasplantes de médula ósea.

Por lo que se refiere al tratamiento de las formas monosistémicas y monotópicas la recomendación general es la de no excederse en actitudes agresivas, por cuanto no es excepcional que se produzcan regresiones espontáneas. En el caso de granulomas óseos puede ser suficiente un simple curetaje asociado, en ocasiones, a la administración local de esteroides. La terapia que se aplica otras veces es solamente con medicamentos, siendo las asociaciones más aconsejadas las de prednisona y vincristina o las de prednisona y etopósido; ambos métodos proporcionan resultados similares. Ante casos de recidivas o de fracaso tras 6 semanas de tratamiento se recomienda pasar a actuaciones más agresivas asociando otros medicamentos antitumorales (26).

Una excepción a estas formas de tratamiento es el aplicable a los granulomas vertebrales o situados en el esfenoides o, en general, en la línea media del cráneo. En estos casos se ha recurrido, y con cierto éxito a la radioterapia.

En los granulomas de los ganglios linfáticos puede ser suficiente la escisión biopsica; si no fuera así, el tratamiento debe ser complementado ya con esteroides, ya con una más amplia quimioterapia sistémica.

En la histiocitosis cutánea se han recomendado cremas de esteroides, si bien pocas veces han sido de utilidad. Más eficazmente se han comportado, en general, las cremas de mostazas nitrogenadas.

Finalmente, si se trata de formas multisistémicas, o bien de formas menos extensas que hayan respondido pobremente a 6 semanas de tratamiento, es recomendable proceder al empleo de esquemas terapéuticos de mayor agresividad en los que el metotrexato y la 6-mercaptopurina se asocian a etopósido, vinblastina y prednisona (27,28).

Otras formas de tratamiento han sido con 2-clorodeoxiadenosina (28), anticuerpos monoclonales anti-CD1a marcados con indio, globulina antitímocito, transferencias de genes, etc. Su aplicación se ha hecho de forma diversa, y sus resultados son, hoy por hoy, muy inciertos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- WEITZMAN, S., EGELER, R.M. Langerhans cell histiocytosis: up date for the pediatricians. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:23.
- 2.- LICHTENSTEIN, L. Histiocytosis, X.: integración of eosinophilic granuloma of bones, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 1953; 56:84.
- 3.- NEZELOF, C., BASSET, F., ROUSSEAU, M.F. Histiocytosis X. Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18:365.
- 4.- NEZELOF, C. Histiocytosis, X. A histological and histogenetic study. *Perspect Pediatric Pathol* 1979; 5:15.
- 5.- GEISMANN, F., LEPELLETIER, Y., FRAITAG, S. et al. Differentiation on Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2004; 97:1241.
- 6.- JAKSITS, S., KRIEHLER, E., CHARBONNIER, A.S. et al. CD34+ cell-derived CD14+ precursor cells develop into Langerhans cells in a TGF-beta 1-dependent manner. *J Immunol* 1999; 163:4869.
- 7.- MC CLAIN, K., VIN, H., GRESIK, V. et al. Langerhans cell histiocytosis: lack a viral etiology. *Am J Hematol* 1994; 47:16.
- 8.- BHATIAS, S., NESBIT, M.E., EGELER, R.M. et al. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997; 130:774.
- 9.- ARICO, M., NICHOLS, K.I., WHITLOCK, J.A. et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Brit J. Hematol*, 1999; 107:883.
- 10.- DA COSTA, C.E., SZUHAI, K., VAN EIJK, R. et al. No genomic aberrations in Langerhans cell histiocytosis as assessed by diverse molecular technologies. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48:239.
- 11.- WILLMAN, C.L., BUSQUE, L., GRIFFITH, B.R. et al. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) a clonal proliferative disease. *N. Eng J., Med* 1994; 331:154.z.
- 12.- NICHOLSON, H.S., EGELER, R.M., NESBIT, M.E. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:379.
- 13.- GARG, S., METHA, S., DORMANS, J.P. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long term follow-up. *J. Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 1740.
- 14.- MEYER, JS, CAMARGI, B, The role of radiology in the diagnosis and follow-up of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:307.
- 15.- KAPUR, P., ERICKSON, C., RAKHEJA, D. et al. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): ten years experience in Dallas Children Medical Center. *J. Am Acad Dermatol* 2007; 56:290.
- 16.- LAI, L., KRAFCHIK, B., TREBO, M.M. et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 46:66.
- 17.- DE BERKER, D., LEVER, L.R., WINDEBANK, N. Nail features in Langerhans cell histiocytosis. *Br J. Dermatol* 1994; 3:67.
- 18.- MINKOV, M., PÖTSCHGER, U., GROIS, N. et al. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:694.
- 19.- TRABOLSI, H., ALSHEHRO, M., SHOMRANI, A. et al. "Primary" pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a two-year-old child. Case report and literature review. *J. Pediatr Hematol* 2006; 28:79.

- 20.- HAS, Y., HELMS, P., FLETCHER, M. et al. Lung involvement in Langerhans cell histiocytosis: prevalence, clinical features and outcome. *Pediatrics* 1992; 89:466.
- 21.- HAIT, E., LIANG, M., DEGAR, B. et al. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Pediatrics* 2006; 48:1593.
- 22.- IGBAL, Y., SHAALAV, M., AZAL, N. et al Langerhans cell histiocytosis presenting as a painless bilateral swelling of the parotid glands. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:276.
- 23.- EGELER, R.M., NEGLIA, J.P., PUCETTI, D.M. et al. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993; 71:865.
- 24.- EGELER, R.M., NEGLIA, J.P., ARICO, M. et al. The relación of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas and other solid tumors: The LCH-malignancy. Study group of Histiocyte Society. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:369.
- 25.- VALLADEAU, J., RAVEL, O., DEZUTTER-DAMBUYANT, C. et al. Langerin, a novel C-type lectín specific for Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formación of Birbeck granules. *Immunity* 2000; 12:71.
- 26.- GADNER, H., GROIS, N., ARICO, M. et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans'cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138:728.
- 27.- GADNER, H., HEITGER, A., GROIS, N. et al. Treatment strategy for disseminate Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Studio group. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:72.
- 28.-DHALL, G., FINLAY, J.L., DUNKEO, I.J. et al. Analysis of out come for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 50:72.

CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN CASUÍSTICA

Número de observaciones: 20

Formas monosistémicas: 11

Niños: 7

Niñas: 4

Formas multisistémicas: 9

Niños: 5

Niñas: 4

CUADRO 2**DISTRIBUCIÓN CLÍNICA**

Formas monosistémicas

Óseas: 7

Cutáneas: 4

Formas multisistémicas:

Piel, hígado pulmón, médula ósea

Hueso, tiroides

Piel, hígado, bazo

Piel, ganglios, pulmón

Piel, ganglios, médula ósea

Piel. mucosas, ganglios, hipófisis, pulmón. Hueso

Hígado, bazo, pulmón

Piel, pulmón, hueso

Piel, hueso

INTERVENCIÓN DEL PROF. GARCÍA SAGREDO

Quiero unirme a la felicitación en primer lugar por la valentía de traer una enfermedad rara y, sobre todo, porque ésta es una enfermedad huérfana con el sentido peyorativo del término.

Solo quiero hacerle una pregunta relacionada con la amplia experiencia que tiene en esta enfermedad, esta tarde he consultado la base de datos OMIM, podríamos decir la base de datos del genoma humano, en la que aparece esta enfermedad que no está clasificada como enfermedad hereditaria ni tiene ningún gen asignado como causante de la patología, pero sí se describe que hay una docena de familias en las que se ha repetido la enfermedad en hermanos, incluso se han descrito algunos gemelos monocigóticos que han sido concordantes. Mi pregunta muy concreta es la siguiente, en estos veinte casos que usted ha revisado ¿había alguna familia en la que se hubiera repetido la enfermedad?, ya que sería muy interesante tener localizadas a estas familias no solo para investigar una posible etiología hereditaria sino también ambiental, no hay que olvidar que dentro de una familia el ambiente suele ser parecido.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Quiero comunicarles que a partir de este momento suspendemos la Sesión porque el Dr. Pedro Lorenzo no puede hablar debido a una gran afonía, de manera que él dará su conferencia en otro momento.

Antes de cerrar y levantar la Sesión, quiero felicitar al Prof. Casado, no ya por traer este tema que yo creo que es interesante porque de alguna forma nos hace reflexionar, sino por la brillantez con la que lo ha expuesto. Ha sido tremendamente directo, esquemático, docente y sobre todo porque demuestra que tiene una gran experiencia detrás como ha puesto de manifiesto de una enfermedad tremendamente rara.

Ha planteado la dificultad de seguir algunos casos de mucho interés debido a la jubilación y a los cambios que se producen en los Servicios debido a ello. Esto es un problema muy español, ese maldito sentido de la propiedad y olvido de lo anterior. El seguimiento de muchas enfermedades raras es un problema no resuelto y hay que trabajar para que ello no sea así. Desconozco si la enfermedad de la que ha hablado el profesor Casado es seguida en España en alguno lugar aunque parece que no a pesar de estar continuamente creándose unidades específicas para solucionar estos problemas derivados de una medicina cada vez más sofisticada.

Posteriormente ha realizado una reflexión interesante sobre las enfermedades raras en cuanto a la orfandad e investigación. Creo que la Real Academia debe profundizar en ello y tendríamos que formar un grupo de trabajo en este sentido. El doctor García Sagredo ha insistido también en ello y con acierto. Otra reflexión es que en muchos de estos casos se pone en valor al clínico a pesar del gran desarrollo que ha tenido la tecnología en los últimos 35 años. Quiero felicitar de nuevo al profesor Casado por su magnífica conferencia.

Se levanta la Sesión.

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE FEBRERO DE 2012

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

CANALES ELÉCTRICOS, GENÉTICA Y MUERTE SÚBITA CARDIACA. EL SÍNDROME BRUGADA COMO EJEMPLO

Por el Ilmo. Sr. D. JOSEP BRUGADA TERRADELLAS

Académico Correspondiente Honorario

Resumen

Desde la introducción de las técnicas de biología molecular podemos estudiar las enfermedades hereditarias. Estas técnicas nos permiten localizar el gen que causa una enfermedad en una familia. La identificación de este gen no solo nos permite un diagnóstico y un potencial tratamiento para los afectados por el gen anormal, sino que también nos permite comprender mejor la fisiopatología y la base molecular de las formas no familiares de la enfermedad. La cardiología, a pesar que ha ido incorporando estas técnicas a un ritmo más lento, está ahora completamente sumergida en la biología molecular. El primer gen que fue localizado fue el de la miocardiopatía hipertrofia, en 1989. Desde entonces, hemos avanzado en todas las enfermedades familiares cardíacas. La hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades congénitas y arritmias se han beneficiado de estas técnicas. La comprensión de las arritmias familiares que producen muerte súbita como el síndrome de QT largo o el síndrome de Brugada ha avanzado mucho. Los primeros estudios de terapia guiada genéticamente han mostrado que en un futuro próximo los pacientes con QT largo recibirán una terapia de acuerdo con su defecto. A la velocidad que estas técnicas están evolucionando, junto a los impresionantes avances del Proyecto Genoma Humano, esperamos poder encontrar el resto de genes causantes de enfermedades familiares en los próximos años. Estos resultados son muy alentadores e indican la clara necesidad de hacer un diagnóstico genético en todos los pacientes con estas enfermedades.

Las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de todos estos descubrimientos pueden ser de enorme importancia.

Abstract

Since the introduction of molecular biology techniques hereditary diseases can be studied. These techniques allow us to locate the gene that causes a disease in a family. The identification of this gene not only permits to diagnose and potentially treat those affected by the abnormal gene, but also helps in a better understanding of the pathophysiology and molecular basis of non-familial forms of the disease. Although these techniques have been incorporated slowly in the field of cardiology, now the speciality is completely submerged in molecular biology. The first gene that was found was that of hypertrophic cardiomyopathy, in 1989. Since then, we have advanced in all heart family illnesses. Hypertension, arteriosclerosis, congenital diseases and arrhythmias have benefited from these techniques. The understanding of arrhythmias that cause familial sudden death due to long QT syndrome or Brugada syndrome has progressed a lot. The first genetically guided therapy studies have shown that in the near future patients will receive a therapy according to their genetical default. Looking how fast these techniques are evolving, and the impressive advances of the Human Genome Project, probably the remaining genes causing familial diseases will be described in the coming years. These results are very encouraging and indicate a clear need to make a genetic diagnosis in all patients with these diseases. The diagnostic and therapeutic implications of these findings can be of enormous importance for our patients.

INTRODUCCIÓN

La evolución vertiginosa que esta experimentando la biología molecular y la genética humana ha llevado a la identificación de los defectos genéticos que son responsables de muchas enfermedades. La cardiología ha tardado en incorporar estas técnicas, sin embargo los avances en cardiología molecular han sido espectaculares: en unos pocos años se han descubierto numerosos genes causantes de enfermedades familiares cardiacas; la terapia cardiaca se ha beneficiado de los medicamentos fabricados mediante la ingeniería genética y muchos proyectos con terapia génica están ya en marcha alrededor del mundo. En estos próximos años asistiremos a numerosos descubrimientos de los mecanismos básicos en el campo de la hipertrofia del miocito cardiaco, hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y arritmias por citar algunos. La medicina se beneficiará de todos estos avances con la estratificación mejor de

los individuos con diferentes riesgos genéticos y mejores opciones terapéuticas y preventivas. Se está haciendo imprescindible el adquirir los conocimientos básicos en biología molecular para una mejor comprensión de este fascinante campo que influirá sin duda la práctica clínica en el futuro.

ARRITMIAS

Las arritmias cardiacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población, especialmente en aquellos pacientes con patología cardiaca previa. La muerte súbita suele afectar 400.000 personas al año en Estados Unidos, la mayoría por fibrilación ventricular (1). En un 80 % de estos pacientes el episodio esta relacionado con enfermedad arterosclerótica coronaria, pero hay un 5% de los pacientes con muerte súbita que no tienen evidencia de anormalidad estructural en el tejido cardiaco, indicando el papel de otros factores en la arritmogénesis (2).

Las arritmias, como todas las enfermedades resultan de la interacción de factores ambientales y genéticos. En las ultimas décadas hemos adquirido conocimientos importantes acerca de los factores arritmogénicos ambientales tanto estructurales como arteroesclerosis coronaria y miopatías ventriculares, como los factores funcionales, sobretodo cambios hemodinámicos y electrolíticos. La participación de los factores genéticos en las arritmias ha sido bien documentada a través de publicaciones de familias con distintos tipos de arritmias (3-5). Sin embargo, no ha sido hasta esta última década, con la introducción de la biología molecular en la cardiología, que hemos podido averiguar el substrato genético de algunas de estas arritmias.

ARRITMIAS Y MIOCARDIOPATIA - MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad del miocardio caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la función sistólica y disminución de la relajación diastólica, sin causa externa que la origine. Las manifestaciones clínicas son diversas, el paciente puede presentarse asintomático o con insuficiencia cardiaca y muerte súbita (6). Es la causa mas frecuente de muerte súbita en

los pacientes jóvenes, especialmente atletas. La mortalidad es mayor en los pacientes jóvenes que en los adultos y a menudo la primera manifestación de la enfermedad es precisamente la muerte súbita (7-8).

En 1990 se descubrió el primer gen causante de la enfermedad. Desde entonces se han identificado 5 genes y más de 70 mutaciones con la característica común que todas las proteínas afectadas pertenecen a la estructura sarcomérica del músculo cardíaco. Se han descrito mutaciones en la miosina beta (cromosoma 14) (9), proteína C ligada a la miosina (cromosoma 11)(10), troponina T (cromosoma 1) (11), tropomiosina (cromosoma 15) y cadenas ligeras de la miosina beta (cromosomas 3 y 12) (12). Además se ha localizado una forma de miocardiopatía hipertrófica asociada a Wolff-Parkinson-White como arritmia primaria en el cromosoma 7 sin que se haya descubierto aún el gen afectado (13).

ARRITMIAS SIN MIOCARDIOPATIA DE BASE

En estas enfermedades las arritmias aparecen de forma primaria, sin miocardiopatía o alteración estructural de base que las origine. Se han descrito familias con afectación en los diferentes niveles del tejido cardíaco de conducción. Sin embargo, solo unas pocas de estas arritmias han sido localizadas a unos loci cromosómicos. La razón es la dificultad de encontrar familias con suficientes afectados para unos buenos análisis de ligamiento genético. La alta incidencia de muerte súbita en estas enfermedades no permite la formación de familias extensas. Por lo tanto, en algunas de estas enfermedades la localización del locus será difícil. Este artículo se centrará en las enfermedades arrítmicas en las cuales se ha localizado ya el cromosoma afectado, con especial énfasis en el síndrome de QT largo congénito y el síndrome de Brugada.

- SÍNDROME DE QT LARGO

El síndrome de QT largo es una enfermedad caracterizada por episodios de síncope desencadenados normalmente por estrés físico o emocional y arritmias ventriculares malignas, específicamente torsades de pointes y fibrilación ventricular y una prolongación del QT en el electrocardiograma(14).

CLASIFICACIÓN

El síndrome de QT largo está clasificado en dos grandes grupos: QT largo adquirido y congénito. Una de las formas más comunes de QT largo adquirido es el iatrogénico. Normalmente resulta de medicaciones antiarrítmicas, antidepresores, fenotiazinas. También puede ser debido a alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, sobretodo si concurre con alguna de estas medicaciones. La enfermedad congénita ha abierto las puertas a la elucidación de la fisiología de los canales iónicos. El estudio en las familias ha permitido descubrir genes que están relacionados tanto con el síndrome familiar como con el síndrome adquirido.

BASE GENÉTICA

El síndrome congénito se divide en dos grandes grupos, dependiendo del patrón hereditario de la enfermedad: 1) síndrome autosómico recesivo, descrito por Jervell y Lange-Nielsen en 1957 en el cual el QT largo está asociado con sordera(15). 2) el síndrome autosómico dominante descrito por Romano (43) y Ward (16). No presenta sordera. Al ser autosómico dominante es mucho más común que el primero.

LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA

Mediante análisis de ligamiento genéticos se encontró, en 1991, el primer locus de la enfermedad congénita autosómica dominante en el cromosoma 11(17). En los dos últimos años se han encontrado tres loci más para la enfermedad, en los cromosomas 3, 7 y 4 (18-19). LQT1 (cromosoma 11) y LQT2 (cromosoma 7) son los más frecuentes y LQT4 (cromosoma 4) el menos común.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Con la identificación de los diferentes genes y grados de severidad de la enfermedad se han postulado varias hipótesis de correlación de los datos clínicos con los genéticos para intentar definir mejor los factores pronósticos de la enfermedad.

Los pacientes con mutaciones en SCN5A (LQT3) tienen una onda T de aparición tardía y alta amplitud, significativamente diferente de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados en el cromosoma 7 o LQT2. En el LQT1 la onda T tiene una base amplia y moderada amplitud. Hasta este momento no se ha encontrado aún una correlación clara entre los diferentes genes afectados y las características clínicas de los pacientes. Un análisis genético es imprescindible.

Síndrome de Brugada

El síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 y muerte súbita (síndrome de Brugada) (20-21) es un diagnóstico clínico-electrocardiográfico basado en la ocurrencia de episodios de síncope y/o muerte súbita -resucitada o no- en pacientes con un corazón estructuralmente normal y con un patrón ECG característico. El electrocardiograma muestra una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3, con una morfología que se parece a un bloqueo de rama derecha.

Los episodios de síncope y de muerte súbita (abortada) son causados por crisis de taquicardia ventricular polimórfica rápida. Estas arritmias aparecen de una manera inesperada y sin pródromos.

Etiología y aspectos genéticos

Este síndrome está determinado genéticamente (22). En alrededor de 60% de los pacientes resucitados de muerte súbita que presentan el electrocardiograma característico, hay una historia familiar de muerte súbita, o se encuentran familiares con el mismo electrocardiograma, o se han producido nuevas muertes súbitas durante el seguimiento en miembros de la familia que no se dejaron investigar. También existen formas aisladas del síndrome en pacientes que probablemente son los primeros mutantes dentro de una familia. El tipo de transmisión es autosómico dominante. Hay una clara mayor incidencia de casos en hombres (8:1 en nuestra serie), y en algunas áreas como en Tailandia, la enfermedad parece ocurrir exclusivamente en hombres. Las causas de estas diferencias no son claras, pero podrían encontrarse en algunos factores modificadores genéticos. Si bien se han encontrado

muchas mutaciones hasta el momento actual, estas mutaciones no se han encontrado en todas las familias estudiadas, lo cual indica que la enfermedad es heterogénea y que más mutaciones van a ser descubiertas. Las mutaciones exactas en los individuos tailandeses tampoco son conocidas en el momento actual. Cuando las mutaciones con errores de lectura fueron introducidas en oocitos de xenopus, se observó que las células genéticamente manipuladas recobran la inactivación de su canal de sodio más rápidamente que las células no mutantes. Estas mutaciones afectan la función del canal de sodio. Con ello se crea la base para trastornos de conducción e inhomogeneidad en períodos refractarios que pueden causar arritmias basadas en cambios en la matriz electrofisiológica normal del corazón.

REFERENCIAS

1. COBB, L.A. The Mechanisms, Predictors, and Prevention of Sudden Cardiac Death. In: Hurst's the Heart. 8th ed. McGraw-Hill; 1994:947-957.
2. POOLE, J.E., BARDY, G.H. Sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, Eds. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia, P.A.: WB Saunders Co; 1995:812-832.
3. MEHTA AV, Chidambaran B, Garrett A. Familial Symptomatic Sinus Bradycardia: Autosomal Dominant Inheritance. *Pediatr Cardiol* 1995; 16:231-234.
4. BRUGADA, R., TAPSCOTT, T., CZERNUSZEWICZ, G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N. Engl J. Med* 1997;336:905-911.
5. VIDAILLET, H.J., PRESSLEY, J.C., HENKE, E., et al. Familial occurrence of atrioventricular pathways (Preexcitation Syndrome). *N Engl J Med* 1987;317:65-69.
6. TOWBIN, J.A., ROBERTS, R. Cardiovascular diseases due to genetic abnormalities. In: Hurst's the Heart. 8Th ed. McGraw-Hill; 1994:1725-1759.
7. MARON, B.J., SHIRANI, J., POLIAC, L.C., et al. Sudden death in young competitive athletes. *JAMA* 1996;276:199-204.
8. MARON, B.J., EPSTEIN, S.E., ROBERTS, W.C. Causes of sudden death in competitive athletes. *J. Am Coll Cardiol.* 1986;7:204-214.
9. GEISTERFER-LAWRENCE, A.A, KASS, S., TANIGAWA, G., et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990;62:999-1006
10. BONNE, G., CARRIER, L., BERCOVICI, J., et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Genet.* 1995;11:438-440.
11. HIERFELDER, L., WATKINS, H., MACRAE, C., et al. α -Tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell*;1994;77:701-712.
12. POETTER, K., JIANG, H., HASSANZADEH, S., et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat. Genet.* 1996;13:63-69.

13. MACRAE, C.A., GHASIS, N., KASS, S., et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with 10ff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J clin Invest.* 1995;96:1216-1220.
14. MOSS, A.J., SCHWARTZ, P.J., CRAMPTON, R.S., et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-1144.
15. JERVELL, A., LANGE-NIELSEN, F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68
16. ROMANO, C., GEMME, G., PONGIGLIONE, R. Aritmie cardiache rare in eta pediatrica. *Clin Pediatr.* 1963;45:656-683.
17. WARD, O.C., A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc.* 1964;54:103-106.
18. KEATING, M., ATKINSON, D., DUNN, C., et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey-ras-1 gene. *Science*, 1991;252:704-706.
19. ROY, N., KAHLEM, P., DAUSSE, E., et al. Exclusion of H-ras from the long QT locus. *Nat Gent.* 1994;8:113-114.
20. BRUGADA, P., BRUGADA, J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
21. BRUGADA, J., BRUGADA, R., BRUGADA, P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-6.
22. CHEN, Q., KIRSCH, G.E., ZHANG, D., BRUGADA, R., BRUGADA, J., BRUGADA, P., POTENZA, D., MOYA, A., BORGGREFE, M., BREITHARDT, G., ORTIZ-LOPEZ, R., WANG, Z., ANTZELEVITCH, C., O'BRIEN, R.E., SCHULZE-BAHR, E., KEATING, M.T., TOWBIN, J.A., WANG, Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.

IV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE FEBRERO DE 2012

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

NEUROBIOLOGÍA DE LOS CIRCUITOS NEURONALES IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN

NEUROBIOLOGY OF NEURONAL CIRCUITS INVOLVED IN DEPRESSION

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

Son muchos los autores que afirman que el más importante paso en el estudio de la depresión es conocer los sistemas neurales responsables de esta enfermedad, lo que permitirá orientar el tratamiento a dianas específicas. Hoy ya se conocen algunas de las redes neuronales que están implicadas en la depresión, gracias a estudios moleculares, de neuroimagen, anatomo-patológicos y funcionales; estudios que han permitido precisar el aumento o disminución de actividad, las alteraciones lesionales y bioquímicas, así como los receptores y los procesos de plasticidad afectados en los componentes de dichas redes. Estas redes comprenden estructuras corticales y subcorticales que modulan aspectos cognitivos y emocionales de la conducta, así como sistemas neurales relacionados con la toma de decisiones y la energía-vivacidad en el pensamiento y la acción. En la exposición se describen las redes mejor estudiadas, así como las alteraciones en esas redes, que están probablemente implicadas en la fisiopatología de la depresión y que pueden ser una importante ayuda para orientar su tratamiento.

Abstract

Many authors consider the most important step in understanding depression is to identify the neural systems responsible for this disease, thereby allowing treatment to be guided towards specific targets. Some of the neural networks that are involved in depression are already known thanks to molecular, neuroimaging, pathological and functional studies. Specific increases or decreases in certain activities, certain lesions and biochemical alterations and receptors as well as plasticity processes that are involved in depression-associated neural networks have been identified. These networks include cortical and subcortical structures that modulate cognitive and emotional aspects of behavior and the neural systems related to decision making and energy-vitality in thought and action. This article reviews and presents the best-studied networks and the alterations that are most likely to be involved in the pathophysiology of depression that can be summarized in the following points: 1) The medial prefrontal network is a nodal link of the neural network involved in the major (MDD) and bipolar (BD) depressive disorders, here the anatomical connections in the macaque monkey of one of the most distinctive components of this network: the medial orbitofrontal cortex are reviewed based on the findings of our group. 2) The neuroimaging and pathological findings in terms of size, composition and functionality of brain structures, specially this network, in patients with MDD and BD are summarized. 3) The neural circuit involved in the MDD and BD is proposed and discussed. 4) The results of the first well regulated and controlled study on deep brain stimulation for treatment-resistant MDD and BD patients are presented.

INTRODUCCIÓN

Este artículo tiene su origen en un motivo de cariño y amistad a un gran amigo. Fuimos amigos de infancia, hombre profundamente piadoso, persona inteligentísima y muy culta, profesional prestigioso y siempre dispuesto a ayudar a cualquiera que lo necesitara. Era un enfermo depresivo y su mayor angustia en sus últimos años era saber que podía suicidarse. Finalmente esto ocurrió. Desde entonces tuve una grave inquietud por conocer que estructuras nerviosas se habían lesionado o excitado en mi querido amigo, para que siendo un conductor hábil, cumplidor fiel de las normas de tráfico y cuidadoso, un día se le rompiera la dirección de su vida y lo condujera al precipicio de la muerte.

Unos años después (leyendo la revista Nature en abril de 1997) encontré un artículo en el que describían con estudios por PET y MRI en enfermos depresivos familiares unipolares y bipolares una disminución de actividad y de volumen de sustancia gris en la corteza de la porción subgenual de la circunvolución cingular anterior (CCsg) izquierda (Dre-

vets et al., 1997). Meses antes yo había escrito en una revisión de la neurobiología de la corteza cingular: que la estimulación en el mono de la región anterior de la corteza cingular produce alteraciones somáticas y viscerales; que su lesión en el hombre produce una pérdida de todo afecto, con indiferencia y, finalmente, con completa apatía y con falta de energía para las acciones externas, disminuyendo la vivacidad del pensamiento y del razonamiento; y que la destrucción bilateral produce un estado de mutismo aquinético (Ward, 1948). En 2005 Mayberg et al., en la revista *Neuron*, en un primer estudio piloto de estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral de la CCsg en enfermos con depresión resistente al tratamiento demostraron claros efectos crónicos antidepressivos (seis meses). Todo ello me hizo pensar que la corteza CCsg debía formar parte de una red neuronal implicada en la fisiopatología de la depresión. Tomé la decisión de buscar los componentes de esa red, cuando en otoño del pasado año oí decir a nuestro compañero de Academia, el Prof. Alonso-Fernández, que “*los enfermos depresivos son enfermos de la vitalidad*”. Como he señalado la lesión de la parte anterior de la corteza cingular produce esta falta de vitalidad, y su destrucción bilateral produce un estado de mutismo aquinético.

Hoy conocemos que cada función del sistema nervioso está ligada a una extensa red neuronal, lo que nos obliga a conocer sus componentes, su forma de conexión, la naturaleza química de sus sinapsis, al igual que a las características de las redes de moduladores que sobre ella actúan. El mismo conocimiento es necesario tener sobre las redes neuronales que se afectan en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas si queremos ponerles remedio con la eficacia de actuar sobre las dianas adecuadas. Para ello sigue siendo necesaria la aportación de los neuroanatómicos en el estudio de la representación de esas redes en los primates no humanos; éstas, afortunadamente, hoy pueden completarse con las aportaciones que proporcionan las técnicas no invasivas de modalidades diferentes de imagen, que permiten el mapeo de las conexiones estructurales (tractos de fibras nerviosas), así como conexiones funcionales, y precisar las variaciones individuales en estas conexiones. Variaciones, que bien pueden estar relacionadas con las diferencias individuales en la organización de la conducta y el nivel de conocimiento, o deberse a variaciones por alteraciones patológicas. El objetivo de esta revisión es: partiendo de redes, descritas por nuestro grupo en primates no humanos, definir, valiéndonos de estudios realizados con técnicas de imagen y anatomo-patológicos, cuales son las redes neuronales implicadas en la depresión mayor y depresión bipolar.

DEPRESIÓN

Alonso-Fernández (2009) dice que: La palabra *depresión* proviene del latín *deprimere* (disminuir o hundirse) y significa concavidad hundimiento o abatimiento. Lo que se hunde en la depresión es el plano vital de la persona. Aquí reside el núcleo común a todos los enfermos depresivos. Todos ellos son enfermos de la vitalidad.

El Diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina (DTMRANM) define el vocablo depresión de la siguiente manera: “Síndrome caracterizado por un estado de ánimo depresivo aparente o no (depresiones enmascaradas) acompañado de trastornos vegetativos y de los ritmos vitales (insomnio, anorexia, oscilaciones circadianas de la sintomatología, etc.)”.

Me voy a referir en esta intervención a la “depresión mayor” o “trastorno depresivo mayor” (TDM) y a la “depresión bipolar” o “trastorno bipolar” (TB) ya que son los dos trastornos del ánimo, mejor estudiados y constituyen según The American Psychiatric Association (1994) la primera y quinta causa, respectivamente, de los años vividos por un individuo con discapacidad. Aconsejo para una definición completa acudir a las que proporciona el DTMRANM. Sin embargo, en orden a la brevedad, expondré a continuación un buen resumen hecho por Holtzheimer & Mayberg (2011a):

La depresión mayor (TDM) es un trastorno del humor caracterizado sólo por la presencia de episodios depresivos mayores; que son episodios de estado de ánimo que se definen por la presencia de incapacidad para el placer o anhedonia, además de una combinación adicional de síntomas emocionales, cognitivos, conductuales y / o somáticos.

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del humor caracterizado por períodos de eutimia (estado de ánimo normal), episodios depresivos mayores, episodios maníacos o hipomaníacos, y / o episodios mixtos (ocurrencia de un episodio depresivo mayor y manía al mismo tiempo).

El conocimiento de la fisiopatología de los trastornos depresivos se encuentra obstaculizado por la dificultad de obtener modelos animales de estos trastornos. Sin embargo, el moderno desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha permitido estudiar *in vivo* y localizar en el cerebro humano alteraciones anatómicas, fisiológicas y químicas en pacientes con trastornos depresivos. Un importante papel ha tenido también el estudio postmortem histológico e histoquímico de los cerebros de estos enfermos.

Se han identificado las estructuras afectadas en la depresión con los componentes de las redes neuronales relacionadas con procesos

emocionales. Estas redes se han trazado, principalmente en primates no humanos, con técnicas anatómicas de transporte axonal. Hoy la mayor parte de los autores están de acuerdo que la *red prefrontal medial* es un eslabón nodal de la red neuronal implicada en los trastornos depresivos (Price y Drevets, 2012).

CONEXIONES ANATÓMICAS EN LA RED PREFRONTAL MEDIAL

Price y Drevets (2012) dividen la corteza prefrontal en tres redes o sistemas:

Red prefrontal medial: Ocupa la parte ventral y medial de la cortezas prefrontal y cingular anterior y se prolonga en la parte medial de la corteza orbitaria, ocupando también la mayor parte del polo frontal del hemisferio (Fig. 1). Comprende las áreas de Brodmann 14, 11m y 10 de la corteza prefrontal y las áreas ventrales a la rodilla (subgenuales) del cuerpo calloso de la circunvolución cingular anterior 24sg, 25 y 32m (CCsg). Añaden una pequeña porción de corteza orbitaria situada caudolateral a nivel de límite rostral de la ínsula (Fig. 1, 47s).

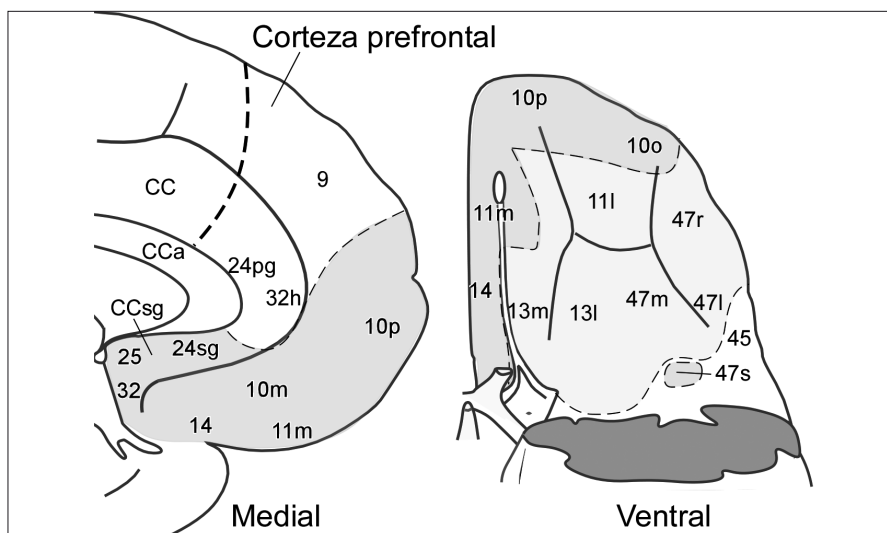


Figura 1. Representación esquemática en las caras medial y ventral u orbitaria de la corteza prefrontal, del hemisferio izquierdo del cerebro humano, de los sistemas prefrontal medial (en gris más intenso), sistema prefrontal orbital (en gris más suave) y de la cara medial del sistema prefrontal dorsal (en blanco —áreas 9, 24pg y 32h—). Los números representan las áreas de Brodmann esquematizadas de Price y Drevets (2012). CC, corteza cingular; CCa, cuerpo calloso; CCsg, área subgenual de la corteza cingular anterior.

Red prefrontal orbitaria: Ocupa la mayor parte de la cara orbitaria (sectores intermedio y lateral) de la corteza prefrontal (Fig. 1). Incluye las áreas de Bodmann 13, 11l y 47 (o 12) m, l, r.

Sistema prefrontal dorsal: Ocupa el resto de las caras lateral y medial de la corteza prefrontal, continuándose en la cara medial con la porción pregenual de la circunvolución cingular anterior, áreas de Brodmann 24pg y 32h (Fig. 1).

Como hemos señalado es la red prefrontal medial la que se implica principalmente en la fisiopatología de los trastornos depresivos. Mientras a la red orbitaria se le considera como un sistema para la integración multi-modal sensitiva y su evaluación, la red prefrontal medial se la considera como un sistema de salida que puede modular las funciones viscerales en relación con la emoción y otras funciones, para lo que proyecta sobre áreas de control visceral del hipotálamo y sustancia gris periacueductal (revisado por Cavada et al., 2000; Price y Drevets, 2012).

Todos los componentes de la red prefrontal medial están estrechamente conectados entre sí, están también conectados con los componentes de las redes prefrontales orbitaria y dorsal y con otras áreas corticales como las cortezas cingulares anterior y posterior; retrosplenial y parahipocampal, formación del hipocampo y cortezas anterior de la circunvolución temporal superior y del labio dorsal del surco temporal superior. Además tiene conexiones con el tálamo, amígdala, estriado, prosencéfalo basal, hipotálamo y tronco del encéfalo. Nosotros hemos estudiado en el macaco las conexiones de uno de sus componentes centrales: el sector medial de la corteza orbitofrontal; su descripción me servirá como base para construir la red neuronal unida a la red prefrontal medial.

CONEXIONES DEL SECTOR MEDIAL DE LA CORTEZA ORBITOFONTAL

Todo comenzó hace casi 30 años cuando estudiábamos las conexiones aferentes a la corteza prefrontal del gato. Descubrimos que su porción orbitaria recibía conexiones del sector CA1 del hipocampo del mismo lado (Cavada et al., 1983). Pasamos unos años después a hacer también inyecciones de un trazador a la vez anterógrado y retrógrado (la peroxidasa de rabanilla) en la corteza orbitofrontal del macaco y comprobamos que también marcaba neuronas en el sector CA1 del hipocampo ipsilateral (Fig. 2) (Cavada y Reinoso-Suárez, 1988). El hecho de que esta inyección marcara conexiones con el sector medial del núcleo

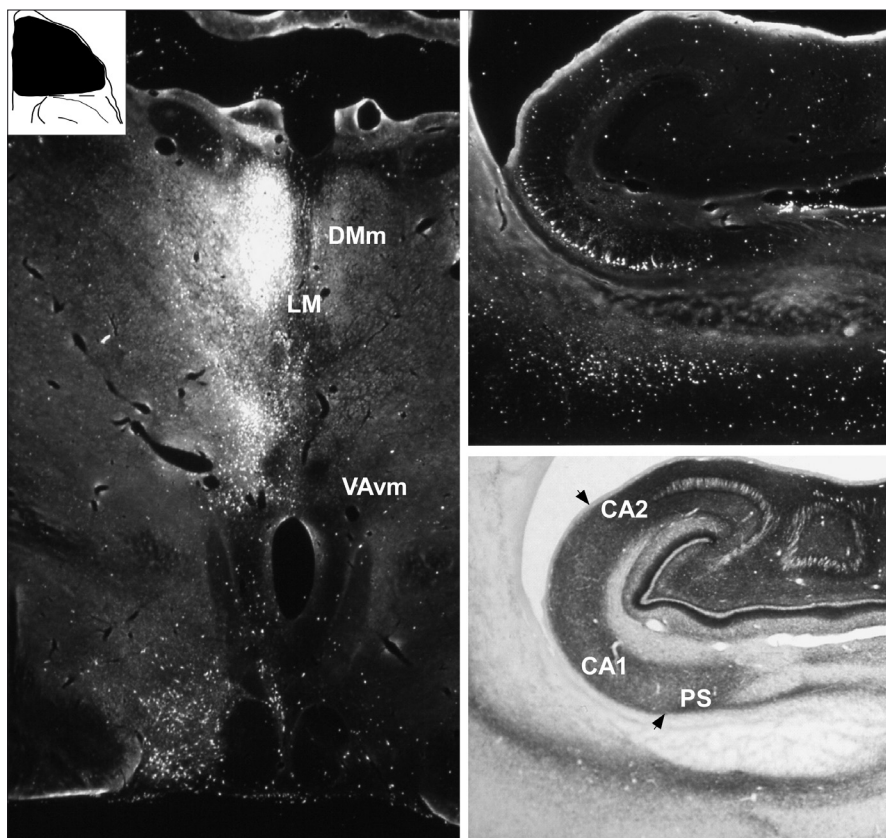


Figura 2. En la viñeta de arriba a la izquierda representación esquemática de una inyección de peroxidasa en la corteza orbitofrontal izquierda de un macaco. La microfotografía de la izquierda representa un corte coronal del tálamo del mismo macaco en el que se observan las neuronas marcadas retrogradamente y las fibras y terminales marcadas por transporte anterógrado en la división medial del núcleo dorsomedial (DMm), en los núcleos de la línea media (LM) que se extienden al lado derecho, y en otros núcleos talámicos como el ventral anterior ventromedial (VAvm). En las dos microfotografías del lado derecho se representan las neuronas piramidales del sector CA1 (CA1) y algunas del prosubiculo adyacente (PS) marcadas por la inyección de peroxidasa en la corteza orbitofrontal ipsilateral. Según Cavada y Reinoso-Suárez (1988).

dorsomedial y otros núcleos de la línea média, anteriores y paralaminares, cuya lesión es patognomónica de las amnesias diencefálicas, y que la lesión de CA1 fuese patognomónica de las amnesias corticales, nos hizo pensar en esta corteza como un eslabón nodal importante en la red neuronal responsable de la consolidación de la memoria (Fig. 2) (Reinoso-Suárez y Cavada, 1993). Quisimos conocer qué región de la corteza orbitofrontal recibía las proyecciones de CA1, para lo que hici-

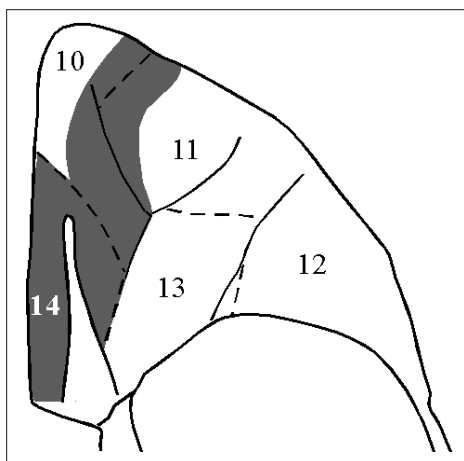


Figura 3. Representación esquemática de la corteza orbitofrontal del macaco: en gris oscuro los lugares en los que la inyección de fluorocromos dan lugar a neuronas marcadas en CA1 del hipocampo ipsilateral (Cavada y Reinoso-Suárez, 1989). Cavada et al. (2000) extendieron a zonas anteriores del área 10 esta zona de proyección de CA1 a la corteza orbitofrontal. Es la porción medial de la corteza orbitofrontal (áreas 14, 11 medial y 10) que se extiende en la parte ventral de la corteza prefrontal medial la que recibe proyecciones de CA1 del hipocampo ipsilateral.

mos inyecciones con diferentes fluorocromos en las diferentes áreas de la corteza orbitofrontal del macaco y comprobamos que era la porción medial de la corteza orbitofrontal, áreas 14, 11 medial y 10 las que recibían proyecciones de CA1 del hipocampo ipsilateral (Fig. 3) (Cavada y Reinoso-Suárez, 1989). En una posterior publicación precisamos que la proyección del hipocampo a la corteza orbitofrontal es ipsilateral y procede principalmente de los sectores CA1 y CA1' con una menor contribución del prosubiculo adyacente a CA1 (Cavada et al., 2000). El 70% de las neuronas marcadas en el hipocampo se encuentran en su tercio anterior y el 20% y 10% en su tercio medio y posterior respectivamente. Confirmamos también qué parte de la corteza orbitofrontal medial (áreas 14, 10 y medial 11), extendiéndose a la cara medial del hemisferio, es la diana de la proyección desde el hipocampo, si bien el polo rostral del área 10 queda libre de esta proyección. Desde el principio conocíamos que gran parte de esta proyección se hacía a través del camino fimbria-fornix precomisural, lo que nos permitió uniendo datos recogidos en la bibliografía, hacer un esquema en el que figuraban los componentes de lo que hoy conocemos como red prefrontal medial, que son la diana de CA1 cuyas fibras utilizan como camino el fornix (Fig. 4).

La corteza orbitofrontal está extensamente conectada con otras áreas corticales, con el tálamo y con otras muchas estructuras subcorticales (Cavada et al., 2000). De estas voy a destacar el núcleo amigdalino, principalmente conectado bidireccionalmente con los componentes de la red prefrontal orbitaria. El hipotálamo tiene abundantes y extensas conexiones bidireccionales con la corteza orbitofrontal, que a su vez proyecta sobre sustancia gris periacueductal; a través de estas

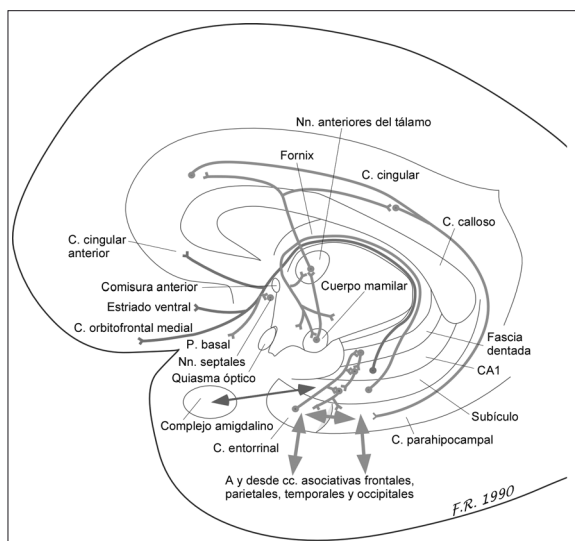


Figura 4. Representación esquemática de las conexiones de la formación del hipocampo. Tiene extensas conexiones con las cortezas asociativas, amígdala, núcleos septales, prosencéfalo basal y diencefalo. Se ha destacado la conexión de CA1 a través del fornix precomisural con el estriado ventral y cortezas orbitofrontal medial, prefrontal ventromedial y cingular anterior.

dos estructuras la corteza orbitaria medial puede contribuir a controlar con los otros componentes de la red prefrontal medial las respuestas autonómicas asociadas con los eventos emocionales. También proyecta sobre región preóptica, zona incerta, sustancia negra compacta y núcleo interpeduncular. El claustrum proyecta abundantemente a la corteza orbitofrontal que a su vez lo hace sobre el estriado, ampliamente sobre las regiones ventromediales de los núcleos caudado y putamen, así como sobre el resto del estriado ventral como el núcleo accumbens.

La corteza orbitofrontal recibe conexiones del sistema reticular ascendente de activación: proyecciones orexinérgicas e histaminérgicas del hipotálamo y GABAérgicas y glutamatérgicas de esta última estructura, del prosencéfalo basal y del tronco del encéfalo, además de otras fibras colinérgicas y aminérgicas. Las colinérgicas proceden en su mayoría del núcleo basal magnocelular, a su vez ampliamente modulado por la corteza orbitofrontal. Las dopaminérgicas en su mayor parte del área tegmental ventral mesencefálica, que a su vez recibe conexiones de esta corteza. Las noradrenérgicas del complejo del locus coeruleus y las serotonérgicas de los núcleos dorsal y central del rafe.

La porción medial de la corteza orbitofrontal recibe y envía conexiones de/a la porción mediodorsal del núcleo dorsomedial medial (MDm), los núcleos anteriores, de la línea media, paratenial, paraventricular, ventral anterior ventromedial, parafascicular, limitans y pulvinar medial talámicos (Figs. 2 y 5) (Cavada et al., 2000). Las conexiones

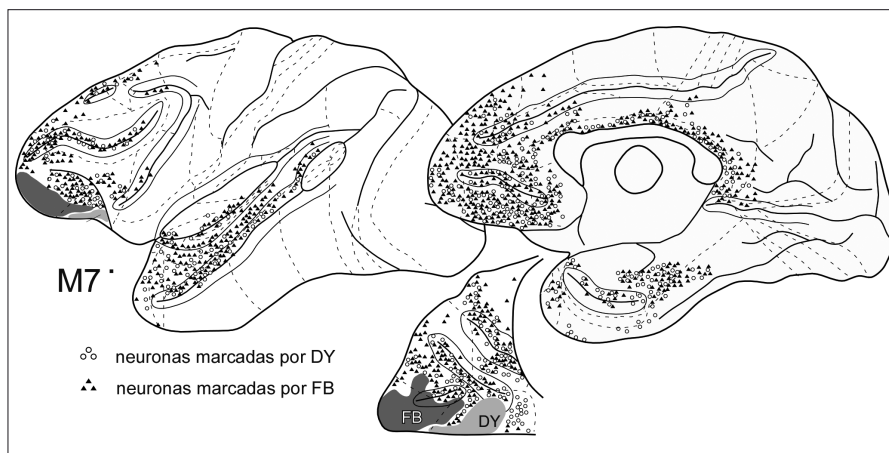


Figura 6. Representación esquemática en las caras lateral, medial y orbitofrontal del hemisferio cerebral izquierdo del macaco M7' en la que se muestran las neuronas marcadas después de dos inyecciones de fluorocromos (FB y DY) en la división medial de la corteza orbitofrontal. ATp, área temporoparietal; CCA, corteza cingular anterior; CCP, corteza cingular posterior; COF, corteza orbitofrontal; CPD, corteza prefrontal dorsal; CPh, corteza parahipocampal; CPM, corteza prefrontal medial; CPi, corteza perirrinal; CRe, corteza retrosplenial; CTS, circunvolución temporal superior; STP, área polisensorial temporal superior; STS, surco temporal superior. Modificada de Cavada et al. (2000).

Estas conexiones en gran medida se superponen, aunque con claras diferencias, con las que Price y Drevets (2012) atribuyen a la red prefrontal medial, por lo que teniendo en cuenta ambas descripciones las he resumido en la Fig. 7. En esta figura he representado una extensa red en la que se añaden a los componentes de la red prefrontal medial las conexiones que he descrito más arriba con las áreas corticales, tálamo, complejo amigdalino, CA1 del hipocampo y estriado ventral. No se representan las proyecciones a hipotálamo y tronco del encéfalo. Se representa, sin embargo, la modulación que recibe, en relación con los diferentes estados de conciencia la red prefrontal medial y en conjunto toda la amplia red con ella conectada, de los componentes del sistema reticular ascendente de activación (SRAA); las neuronas del SRAA están situadas entre prosencéfalo basal y tegmento pontomesencefálico dorsal y utilizan como neurotransmisores: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, histamina, orexina/hipocretina, GABA, glutamato, etc. En esta misma figura, se representan además las conexiones que hipocampo y amígdala tienen entre sí y con el estriado ventral y el circuito de retroalimentación del estriado ventral a la red prefrontal medial a través del pálido ventral y el núcleo DMm. Igualmente, represento las amplias conexiones de las cortezas de la red prefrontal medial y las cortezas

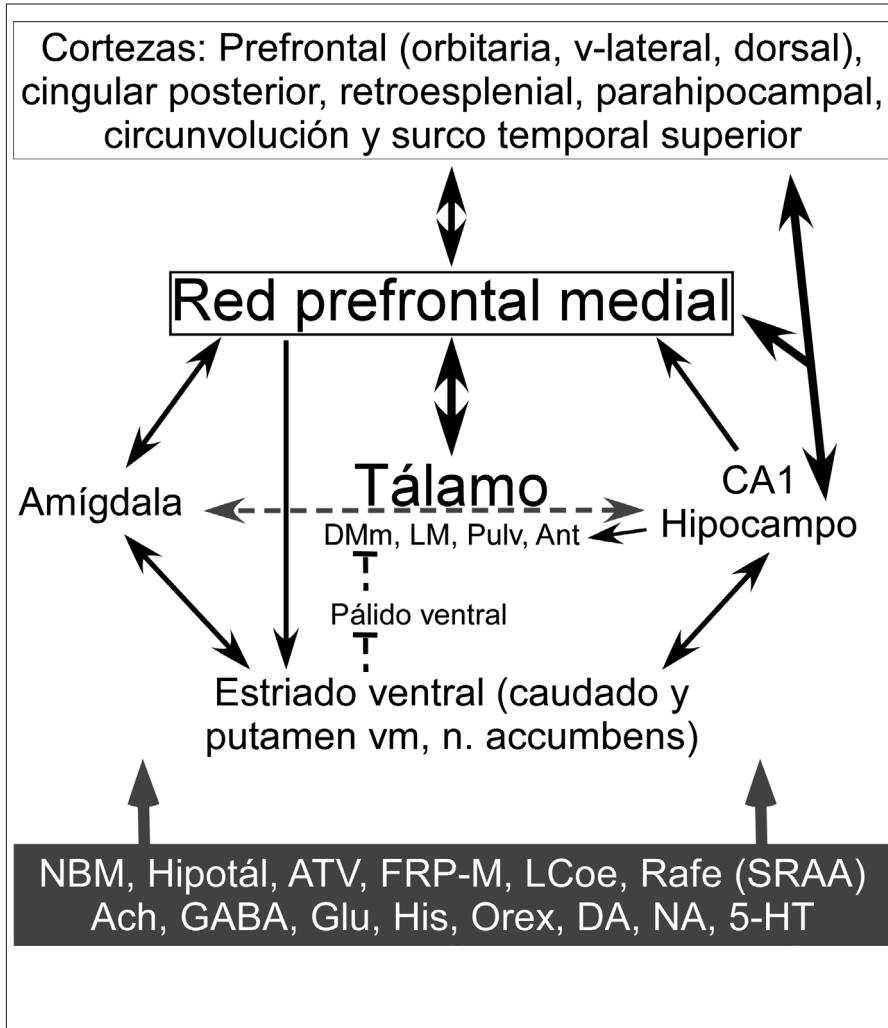


Figura 7. En esquema se representan las conexiones de la red prefrontal medial con otras áreas corticales, tálamo, complejo amigdalino, CA1 del hipocampo y estriado ventral, así como la modulación que recibe de los componentes del sistema reticular ascendente de activación (SRAA). También se representa el circuito de retroalimentación del estriado ventral a la red prefrontal medial a través del pálido ventral y el núcleo dorsomedial medial (DMm); así como las amplias conexiones de las cortezas de la red prefrontal medial y las cortezas conectadas con ella con hipocampo. Ant, núcleos anteriores; LM, núcleos línea media; Pulv, núcleo pulvinar.

conectadas con ella con hipocampo. Hay unas conexiones importantísimas que no están representadas en la figura 7 y son las conexiones que establecen entre si las diferentes áreas corticales a través del tálamo, que pueden ser aún más importantes, y son seguro más plásticas y ricas en matices, que las conexiones directas cortico corticales (Reinoso-Suárez, 1984, 2011; Reinoso- Suárez et al., 2011).

ESTRUCTURAS DEL ENCÉFALO HUMANO AFECTADAS POR LA DEPRESIÓN

Los estudios realizados sugieren que el TDM y TB producen disfunciones en una extensa red neuronal que incluye la corteza de la red prefrontal medial y estructuras anatómicamente-relacionadas con ella: límbicas, de los ganglios basales, diencefálicas y del tronco del encéfalo. El grado o la prevalencia y manifestación de estas disfunciones depende de características clínicas tales como: edad actual del paciente, edad de aparición de la enfermedad y concomitancia con manía o psicosis, o con otras enfermedades neurológicas (Krishnan, 1993; Emsell y McDonald, 2009). Los casos de TDM y de TB de inicio temprano muestran de forma consistente anomalías volumétricas con cambios estructurales en las sustancia gris y blanca en las estructuras nerviosas relacionadas con la red prefrontal medial (Vago et al., 2011; Price y Drevets, 2012).

La más prominente anomalía reportada hasta la fecha es la reducción de sustancia gris y disminución de actividad en la CCsg izquierda, a la que ya he hecho referencia (Drevets et al., 1997). Drevets et al. (2008) describen una reducción del volumen de la sustancia gris de CCsg como manifestación muy temprana en enfermos con TDM y TB; esta mayor reducción se da en adultos jóvenes con grave riesgo familiar de TDM y aumenta el grado de reducción de volumen con la edad. En estudios en reposo debido a la reducción de la sustancia gris en CCsg aparece deprimido el metabolismo por la baja resolución en imágenes funcionales al compararla con controles sanos. Sin embargo, otros estudios reportan una mayor actividad metabólica en CCsg en la depresión, lo que sugiere que estas aparentes discrepancias pueden explicarse por las diferentes cantidades de pérdida de sustancia gris en los diferentes casos (Drevets et al., 2008). De acuerdo con esta hipótesis, en los individuos con TDM y TB que muestran una reducción anormal tanto del volumen de sustancia gris como del metabolismo en CCsg, la corrección de los datos metabólicos en relación con el

volumen de atrofia demuestra que el metabolismo se incrementa en CCsg en la fase depresiva, y disminuye a los niveles normales con el tratamiento antidepressivo. Las proyecciones de CCsg al hipotálamo, sustancia gris periacueductal y otros centros de control visceral, hace que el aumento del metabolismo en CCsg en enfermos con TDM y TB durante los episodios depresivos produzca una sobreactivación del sistema visceromotor que conduce al estado crónico de desasosiego que es un componente común de la depresión.

El volumen de sustancia gris también se reduce en las cortezas prefrontales orbitarias incluidas en la red prefrontal medial en el TDM y TB, en las que se ha descrito un aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en relación con controles sanos (Price et al., 1996). También se ha demostrado un aumento del FSC en cortezas conectadas con la red prefrontal medial en enfermos depresivos, tales como: prefrontal ventrolateral, orbitofrontal lateral e insular (Drevets et al., 2004). En la primera se ha descrito en pacientes con TDM y TB una reducción del volumen de sustancia gris, disminución que en el TDM ocurre también en la corteza frontal polar y dorsal anterolateral y en el TB en la cortezas cingular posterior y la circunvolución temporal superior. La sustancia blanca está disminuida en la rodilla y en el splenium del cuerpo calloso, tanto en adultos con TDM como con TB (Drevets et al., 2008).

Es pues constante el encontrar alteraciones funcionales en enfermos depresivos en áreas de la corteza cerebral que están relacionadas entre sí y específicamente con la red prefrontal medial incluso como describen Brooks et al. (2009) en pacientes ambulatorios con depresión libres de medicación con TB; estos pacientes exhiben un metabolismo cerebral global semejante a los controles sanos, pero con una disminución del metabolismo bilateral en CCsg, corteza cingular anterior, corteza prefrontal medial regional absoluto en la corteza prefrontal dorsolateral (más en la izquierda que la derecha), bilateral en la ínsula (más en la izquierda), precúneo derecho y estriado ventral. Ninguna región manifestó hipermetabolismo. Los niveles metabólicos prefrontales estaban correlacionados inversamente con la gravedad de la depresión.

Cada vez son más los datos que asocian al *hipocampo* con trastornos depresivos que puede en parte explicarse por que en el TDM se encuentran alteraciones estructurales y bioquímicas en el hipocampo que se cree que están en la base de algunos síntomas de la enfermedad (Kingwell, 2010). Al comparar pacientes con depresión y controles sanos se ha encontrado retracción de la parte anterior del hipocam-

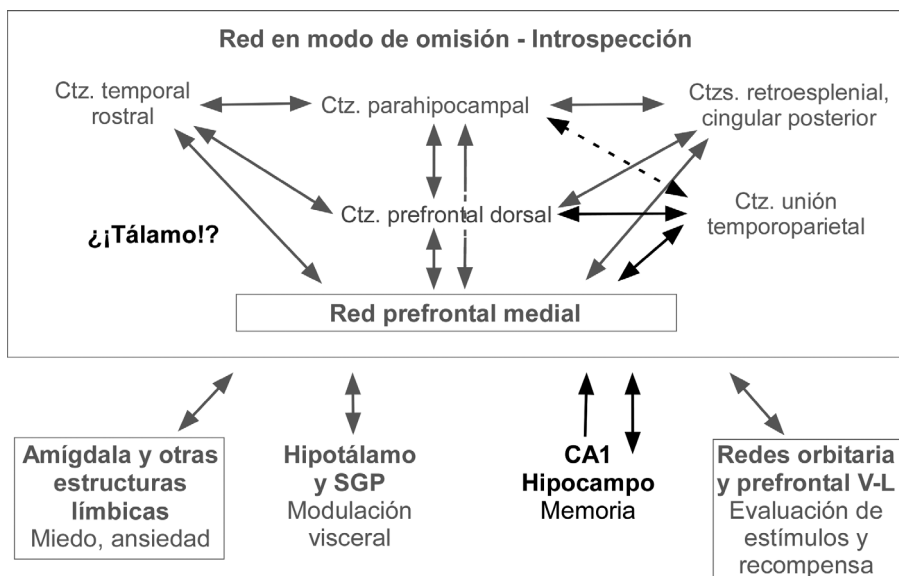


Figura 8. Representación esquemática de la red en modo por omisión (RMO) en la que queda incluida la red prefrontal medial, modificada de Price y Drevets (2012). En ella quedan incluidas otras áreas corticales asociativas que hemos descrito están conectadas con la red prefrontal medial. Estamos seguros que en esta red tiene una participación anatómica y funcional importante el tálamo (¿!?). La RMO está interconectada con (y en consecuencia modulada y modula) la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, el hipocampo y las cortezas prefrontales orbitaria y ventrolateral.

po e igualmente hipermetabolismo en el hipocampo que cede con el tratamiento farmacológico (Small et al., 2011). Los diferentes autores discuten si la retracción del hipocampo en los trastornos depresivos se debe a la retracción del subículo o CA1 de la formación del hipocampo, posiblemente estén afectadas las dos estructuras aunque la que tiene una justificación anatómica experimental más sólida sea CA1, que como he señalado más arriba proyecta especialmente en su tercio anterior sobre los principales componentes de la red prefrontal medial (Figs. 2, 3 y 4) (Cavada et al., 2000). Igualmente al comparar muestras con pacientes con TDM con las de controles sanos, Duric et al. (2010) han demostrado que la proteína enzimática-MKP-1, está disminuida en la circunvolución dentada y el sector CA1 del hipocampo de los TDM. MKP-1 defosforaliza tanto residuos de treonina y tirosina y por lo tanto sirve como un regulador clave de la cascada MAPK, que es una vía importante de señalización implicada en la plasticidad, función, y supervivencia neuronal. Estos hallazgos completados con estudios ex-

perimentales les permite atribuir a este hecho los cambios moleculares que dan lugar a las alteraciones estructurales que se encuentran en el hipocampo de los TMD y que se cree que son la base de algunos síntomas tales como deterioro cognitivo y depresión; igualmente les permite concluir que estos estudios post-mortem y preclínicos que identifican MKP-1 como un factor crítico en la fisiopatología de TMD lo señalan como una nueva diana a tener en cuenta para intervenciones terapéuticas.

Se ha propuesto que la supresión de sueño puede contribuir a la aparición de síntomas depresivos y uno de los mecanismos sugeridos es la alteración de la neurogénesis adulta en la formación del hipocampo por la supresión de sueño. Meerlo et al. (2009) señalan que mientras la interrupción del sueño durante un período más corto de un día parece tener poco efecto sobre la tasa basal de la proliferación celular en fascia dentada, la restricción o interrupción prolongada del sueño puede tener efectos acumulativos que conduzcan a una disminución importante de la neurogénesis adulta, tanto en la proliferación celular como en la maduración y supervivencia de las células recién formadas. Concluyen que mientras que la restricción del sueño moderada puede interferir con el aumento de la neurogénesis asociada con los procesos de aprendizaje, trastornos del sueño prolongados pueden poner en peligro la integridad del hipocampo, lo que conduce a fenómenos de disfunción cognitiva y contribuir al desarrollo de los trastornos depresivos.

Se ha afirmado que la actividad neurofisiológica de las estructuras subcorticales que están ampliamente conectadas con la red prefrontal medial está en correlación con los síntomas depresivos. En consecuencia no es llamativo que en enfermos con TDM exista un aumento del FSC en *tálamo* medial (Drevets & Todd, 2005); llama la atención las escasas referencias bibliográficas que relacionen esta estructura con los trastornos depresivos, recientemente Zhang et al. (2011) han señalado que pacientes con TDM muestran disminución del volumen de sustancia gris en la circunvolución precentral izquierda y aumento de volumen de sustancia gris en el tálamo derecho.

Ha sido el *complejo amigdalino* la estructura subcortical más implicada en estos trastornos. En efecto, el FSC aumenta también en la amígdala, de la que, sin embargo se discute si aumenta o disminuye de tamaño en TMD y TB. Savitz et al. (2010) han tratado de resolver esta duda en pacientes TB usando un GE 3T MRI scanner de alta resolución, estudiando pacientes con y sin medicación. En los TB no

medicados ambas amígdalas son más pequeñas que en los controles mientras que los medicados las amígdalas tienen mayor volumen que sus controles. Llegan a la conclusión de que la neuroplasticidad en la amígdala, asociada con TB es moderada por algunos medicamentos estabilizadores del ánimo. Recientemente se ha descrito una relación entre la gravedad de la depresión y la respuesta hemodinámica de la amígdala derecha al comparar caras que expresan felicidad con caras neutras. En conjunto, estos datos indican que tanto el procesamiento normal en los individuos sanos y la tendencia patológica de procesamiento negativo en el TMD se producen de forma automática, por debajo del nivel de conocimiento consciente, y son mediadas, al menos en parte, por redes rápidas, de procesamiento no consciente en las que participa la amígdala. Este tipo de respuesta en la amígdala se asocia con alteraciones concomitantes en las respuestas hemodinámicas de la corteza cingular anterior pregenual, el hipocampo, las cortezas temporal inferior, prefrontal dorsolateral, cingular posterior y núcleo pulvinar (Victor et al., 2010).

Otra estructura muy estudiada en los pacientes depresivos ha sido el *estriado ventral*; estudios de fMRI muestran que las respuestas hemodinámicas de estas estructuras a los estímulos gratificantes están disminuidas en los depresivos frente a los controles (Price y Drevets, 2012; Treadway & Zald, 2011). Resultado coherente con estudios anatómicos post mórten y de neuroimagen en sujetos vivos que demuestran una disminución del tamaño del putamen y caudado en los enfermos TDM y TB. También se ha demostrado aumento de tamaño de las glándulas hipófisis y adrenal en enfermos con TDM, como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en procesos depresivos (Price y Drevet, 2012).

No es objeto de esta intervención ocuparme de los sistemas neuroquímicos cuya disfunción se ha implicado en la depresión como son los sistemas siguientes: serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico, glutamatérgico, GABAérgico, glucocorticoide y peptidérgico.

Los correlatos histopatológicos de la reducción volumétrica de la sustancia gris, expresivas de la plasticidad celular alterada en enfermos depresivos incluyen la reducción o aumento de las células gliales (reducción de la densidad de astrocitos y oligodendrocitos, mientras que aumenta la densidad de microglía), sin pérdida equivalente de las neuronas, las reducciones en las sinapsis o proteínas sinápticas, las elevaciones o disminución de la densidad neuronal, y las reducciones en el tamaño neuronal o la disminución de interneuronas GABAérgicas.

Las alteraciones morfométricas y de densidad de células generalmente son específicas de cada región y pueden implicar a varios sistemas neuromoduladores, en particular GABAérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y glutamatérgicos (Hercher et al., 2009). Los tratamientos antidepresivos pueden compensar esta disfunción por la modulación de la actividad patológica de las redes neuronales que supuestamente intervienen en los síntomas depresivos y la expresión de factores neurotróficos / neuroprotectores que preservan la función de dichas redes. Estrategias cognitivo-conductuales para el manejo de los síntomas depresivos, en cambio, pueden mejorar la función de estas redes, reforzando así su papel en la modulación del procesamiento y la experiencia emocional.

CIRCUITOS NEURONALES Y DEPRESIÓN

Los circuitos neuronales ligados a la depresión son, en líneas generales, la extensa red nerviosa esquematizada en la figura 7, que representa las principales conexiones de la red prefrontal medial y además contienen las estructuras esencialmente afectadas en el TDM y TB que he descrito resumidamente en el apartado anterior. Sin embargo, a principio de siglo se ha descrito una red que comprende lejanas áreas de las cortezas asociativas frontales, parietales, temporales y límbicas, es la llamada red en modo de omisión (default mode network) (RMO). Se caracteriza porque sus componentes están activos en un estado de reposo, introspectivo, cuando nos recogemos en la intimidad de uno mismo y omitimos el mundo exterior, pero disminuyen la actividad durante las tareas dirigidas externamente. Se ha vinculado a una variedad de funciones auto-referenciales, tales como el estado mental de consciencia de uno mismo, de la comprensión del otro, de los recuerdos y la imaginación (Raichle et al., 2001). Esta red comprende junto con los elementos de la red prefrontal medial las siguientes cortezas: cingular posterior, retroesplénica, entorrinal, parahipocámpica, prefrontal dorsal, temporal anterior y de la unión temporoparietal, como he señalado están conectadas con la red prefrontal medial y en muchas de las cuales se han descrito alteraciones en los pacientes depresivos.

Sheline et al. (2009) han demostrado que los pacientes con depresión, pero no los controles, mostraron una falta de reducción de la actividad de la RMO, cuando realizan una actividad externa. Para ellos estos hallazgos demuestran un fracaso de los enfermos con depresión para

regular la normal actividad a la baja cuando salen del estado de reposo modulado por la RMO y señalan que tales resultados proporcionan un marco de una red cerebral dentro de la cual considerar la fisiopatología de la depresión. Además, Wu et al. (2011) han encontrado alteraciones en la conectividad entre los componentes de la RMO en enfermos con depresión muy antigua y Hamilton et al. (2011) señalan que en el comportamiento de la RMO subyace la representación negativa de la información auto-referencial en la depresión. Por todo ello, y apoyado en otra mucha información reciente, he considerado, modificando el esquema de Price y Drevets (2012), situar la red neuronal de la depresión dentro de RMO, como represento en la figura 8. Vuelvo a insistir que en esta red faltan los núcleos talámicos relacionados con estas cortezas y que son eslabones indispensables en las relaciones funcionales de las mismas (Reinoso-Suárez, 1984; Reinoso-Suárez et al., 2011). Estoy seguro que varios de ellos son los que hemos descrito conectados con la corteza orbitofrontal medial: núcleos talámicos de la línea media, pulvinar medial, ventral anterior ventromedial, etc. Es llamativo que, si bien para los especialistas en neurociencia cognitiva la consideración de las redes neuronales como substrato de estas funciones supone, quizás, el avance más significativo de la Neurociencia en los últimos años, muy pocos de ellos sean capaces de incluir los núcleos del tálamo en estas redes.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA Y DEPRESIÓN

Holtzheimer y Mayberg (2011a) señalan que la definición actual de trastorno depresivo mayor (TDM) surgió de los esfuerzos para crear unos criterios de diagnóstico fiable tanto para su uso clínico y de investigación. Sin embargo, a pesar de décadas de investigación, la neurobiología del TDM es en gran parte desconocida, y los tratamientos no son más efectivos en la actualidad que hace 50 años. Piensan que el concepto actual de la depresión confunde a la investigación básica y clínica. La redefinición es necesaria y debe consistir en definir con mayor precisión un conjunto de síntomas principales. Sin embargo, llegan a la conclusión de que la depresión se define mejor como la tendencia a entrar en, y la imposibilidad de desligarse de, un estado de ánimo negativo, más que el estado de ánimo *per se*. En consecuencia proponen que: a) el tratamiento debe dirigirse a los diferentes síntomas depresivos, y b) el objetivo del tratamiento antidepressivo en última instancia debe ser el regular y mantener en el largo plazo un estado de ánimo normal. Ponen como

ejemplo los resultados obtenidos *con la estimulación cerebral profunda (ECP)*, si bien reconocen, que es un tratamiento altamente invasivo y que, si se confirman los resultados a largo plazo, sólo será adecuado para un selecto grupo de pocos pacientes con las formas más graves de “depresión resistente a tratamiento” (DRT).

Estos mismos autores hacen una interesante revisión sobre el tema de ECP en las enfermedades psiquiátricas (Holtzheimer y Mayberg, 2011b) en la que apoyados en resultados obtenidos, justifican su uso en las formas más graves de DRT, exponen la técnica y discuten los potenciales mecanismos de acción. Finalmente en 2012 han aparecido dos estudios multicéntricos sobre el resultado de la ECP bilateral de la sustancia blanca de CCsg en enfermos DRT médico, en uno de ellos se ha estimulado durante 12 meses (Lozano et al., 2012) y en el otro durante 24 meses (Holtzheimer et al., 2012). Me voy a referir resumidamente a este último estudio:

Los autores pretenden evaluar la eficacia y seguridad de la ECP de CCsg en pacientes con DRT, ya sea con TDM o TB. Diez pacientes con TDM y 7 con TB fueron seleccionados de un total de 323 pacientes examinados. Electrodo de ECP se implantaron bilateralmente en la sustancia blanca CCsg. Los pacientes recibieron estimulación simulada durante 4 semanas, seguido de la estimulación activa durante 2 años. El resultado fue que la estimulación crónica de CCsg produce una disminución significativa en la depresión y un aumento de la función. Remisión y respuesta funcional se observaron en 11 pacientes (92%) después de 2 años (n = 12) de estimulación activa. Ninguno de los pacientes que alcanzaron una remisión experimentaron una recaída espontánea. La eficacia fue similar en los pacientes con TDM y los que tienen TB. La ECP crónica fue segura y bien tolerada y no se produjeron episodios hipomaníacos o maníacos. Los hallazgos de este estudio apoyan la seguridad a largo plazo y la eficacia antidepressiva de la ECP de enfermos con DRT.

EN RESUMEN:

- 1) Considerando que la red prefrontal medial es un eslabón nodal de la red neuronal implicada en los trastornos depresivos TDM y TB he repasado los hallazgos de nuestro grupo sobre las conexiones anatómicas de uno de los componentes más característicos de esta red: la corteza orbitofrontal medial en el macaco.
- 2) He resumido los hallazgos de neuroimagen y anatomopatoló-

gicos en cuanto a tamaño, composición y funcionalidad de las estructuras encefálicas (especialmente en los componentes de la red prefrontal medial) en los pacientes con TDM y TB.

- 3) He discutido y precisado el circuito neuronal que se ha implicado en los TDM y TB.
- 4) He presentado los resultados del primer estudio bien reglado y controlado sobre estimulación cerebral profunda en largo plazo de pacientes con depresión resistente al tratamiento.

Agradecimientos: Realizado con la ayuda del Ministerio de Ciencia y Tecnología BFU2009-06991.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO-FERNÁNDEZ F (2009) *Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo*. Instituto de España, Madrid.
- CAVADA C, COMPAÑY T., TEJEDOR J, CRUZ-RIZZOLO RJ, REINOSO-SUÁREZ F (2000) The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex* 10:220-242.
- CAVADA C, LLAMAS A, REINOSO-SUÁREZ F (1983) Allocortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat. *Brain Res* 260:117-120.
- CAVADA C, REINOSO-SUÁREZ F (1988) Connections of the prefrontal cortex with the hippocampal formation in the cat and macaque monkey. *Neurosci Abst* 14:858.
- CAVADA C, REINOSO-SUÁREZ F (1989) Direct connections from hippocampus to prefrontal cortex: a topographic study in cat and macaque monkey. *Neurosci Abst* 15:341.
- DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR JR, TODD RD, REICH T, VANNIER M, RAICHEL ME (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
- DREVETS WC, GADDE K, KRISHNAN KRR (2004) Neuroimaging studies of depression. En: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (eds) *The neurobiological foundation of mental illness*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.
- DREVETS, WC, PRICE JL, FUREY ML (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213:93-118.
- DREVETS WC, TODD RD (2005) Depression, mania and related disorders. In: Rubin E, Zorumski C (eds) *Adult psychiatry*, 2nd edn. Blackwell Publishing, Oxford.
- DURIC V, BANASR M, LICZNEKSKI P, SCHMIDT HD, STOCKMEIER CA, SIMEN AA, NEWTON SS, DUMAN RS (2010) Negative Regulator of MAP Kinase is Increased in Depression and Is Necessary and Sufficient for Expression of Depressive Behavior. *Nat Med* 16:1328-1332.
- EMSELL L, McDONALD C (2009) The structural neuroimaging of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry* 21:297-313.

- HAMILTON JP, FURMAN DJ, CHANG C, THOMASON ME, DENNIS E, GOTLIB IH (2011) Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry* 70:327-333.
- HERCHER C, TURECKI G, MECHAWAR N (2009) Through the looking glass: Examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *J Psychiat Research* 43:947-961.
- HOLTZHEIMER PE, KELLEY ME, GROSS RE, FILKOWSKI MM, GARLOW SJ, BARROCAS A, WINT D, CRAIGHEAD MC, KOZARSKY J, CHISMAR R, MOREINES JL, MEWES K, POSSE PR, GUTMAN DA, MAYBERG HS (2012) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 69:150-158.
- HOLTZHEIMER PE, MAYBERG HS (2011a) Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci* 34:1-9.
- HOLTZHEIMER PE, MAYBERG HS (2011b) Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annu Rev Neurosci* 34:289-307.
- Kingwell K (2010) Depression: In pursuit of happiness. *Nat Rev Neurosci* 11:786.
- KRISHNAN KR, McDONALD WM, DORAISWAMY PM, TUPLER LA, HUSAIN M, BOYKO OB, FIGIEL GS, ELLINWOOD EH JR (1993) Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:41-46.
- LOZANO AM, GIACOBBE P, HAMANI C, RIZVI SJ, KENNEDY SH, KOLIVAKIS TT, DEBONNEL G, SADIKOT AF, LAM RW, HOWARD AK, ILCEWICZ-KLIMEK M, HONEY CR, MAYBERG HS (2012) A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg* 116:315-322.
- MAYBERG HS, LOZANO AM, VOON V, MCNEELY HE, SEMINOWICZ D, HAMANI C, SCHWALB JM, KENNEDY SH (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660.
- MEERLO P, MISTLBERGER RE, JACOBS BL, HELLER HC, MCGINTY D (2009) New neurons in the adult brain: The role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med Rev* 13:187-194.
- PRICE JL, CARMICHAEL ST, DREVETS WC (1996) Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Prog Brain Res* 107:523-536.
- PRICE JL, DREVETS WC (2012) Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 16:61-71.
- RAICHLE ME, MACLEOD AM, SNYDER AZ, POWERS WJ, GUSNARD DA, SHULMAN GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676-682.
- REINOSO-SUÁREZ F (1984) Connectional patterns in parieto-temporo-occipital association cortex of the feline cerebral cortex. En: *Cortical integration: Basic, archicortical and cortical association levels of neural integration*. Eds. F.Reinoso-Suárez, C.Ajmone-Marsan. IBRO Monograph Series, Raven Press, New York, vol. 11, pp. 255-278.
- REINOSO-SUÁREZ F (2011) La unidad anatomofuncional "tálamo-corteza cerebral" en el estado de vigilia. *An R Acad Nac Med (Madr)* 128:.
- REINOSO-SUÁREZ F, DE ANDRÉS I, GARZÓN M (2011) Functional Anatomy of the Sleep-Wakefulness Cycle: Wakefulness. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, vol 208, Springer, Germany.

- REINOSO-SUÁREZ F, CAVADA C (1993) Confluencia de redes neuronales implicadas en el procesamiento de la memoria en primates. En: *Progresos en Biología Celular*. Ed. J.Becerra, J.M.Pérez-Fígares, P.Fernández-LLébrez. Universidad de Málaga, pp: 263-267.
- SAVITZ J, NUGENT AC, BOGERS W, LIU A, SILLS R, LUCKENBAUGH DA, BAIN EE, PRICE JL, ZARATE C, MANJI HK, CANNON DM, MARRETT S, CHARNEY DS, DREVETS WC (2010) Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage* 49:2966-2976.
- SHELIN YI, BARCH DM, PRICE JL, RUNDLE MM, VAISHNAVI SN, SNYDER AZ, MINTUN MA, WANG S, COALSON RS, RAICHLE ME (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *PNAS* 106:1942-1947
- TREADWAY MT, ZALD DH (2011) Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 35:537-555.
- VAGO DR, EPSTEIN J, CATENACCIO E, STERN E (2011) Identification of neural targets for the treatment of psychiatric disorders: the role of functional neuroimaging. *Neurosurg Clin N Am* 22:279-305.
- VICTOR TA, FUREY ML, FROMM SJ, ÖHMAN A, DREVETS WC (2010) Relationship of Emotional Processing to Masked Faces in the Amygdala to Mood State and Treatment in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67:1128-1138.
- WARD AA JR (1948) The anterior cingulate gyrus and personality. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 27:438-45.
- WU M, ANDRESCU C, BUTTERS MA, TAMBURRO R, REYNOLDS CF 3RD, AIZENSTEIN H (2011) Default-mode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Res* 194:39-46.
- ZHANG X, YAO S, ZHU X, WANG X, ZHU X, ZHONG M (2012) Gray matter volume abnormalities in individuals with cognitive vulnerability to depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 136:443-45.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Un aspecto relevante de su muy interesante conferencia se refiere a los resultados de la estimulación eléctrica cerebral. ¿Qué frecuencia y ancho de pulso se emplea? ¿Se busca alguna proporción o relación con ondas cerebrales conocidas que pueda explicar su favorable efecto sobre la depresión?

Prof. Alonso Fernández

Mi felicitación efusiva al Prof. Fernando Reinoso no sólo por su magnífica exposición, sino por haber traído un tema incrustado en la

vanguardia de la investigación y la clínica. Me ha inspirado múltiples sugerencias de las que voy a extraer las dos más sustantivas.

Una de ellas es puntualizar la oleada de críticas y comentarios adversos sobre la conceptualización del trastorno depresivo como una enfermedad afectiva, puesto que abundan los cuadros depresivos integrados por sintomatología totalmente ajena a la esfera de los sentimientos y las emociones.

Ello se explica porque el cuadro depresivo, según el modelo clínico tetradimensional, lo integran cuatro dimensiones no constantes ninguna de ellas. Precisamente, el modelo tetradimensional de la depresión, un modelo clínico y fenomenológico, ha tomado un fundamento neurobiológico y psicofarmacológico. De tal modo que cada una de las cuatro dimensiones se correlacionan con datos neuroquímicos, neurofisiológicos y psicofarmacológicos.

La anergia con el lóbulo prefrontal y el sistema noradrenérgico, el humor anhedónico con el hipocampo y la amígdala y el sistema serotoninérgico, la discomunicación con el núcleo accumbens y el sistema de la dopamina y la sintomatología ritmopática con el núcleo supraquiasmático y el sistema de la melatonina.

Es conveniente precisar al mismo tiempo que las alteraciones estructurales y funcionales del cerebro detectadas en los enfermos depresivos se localizan en el hemisferio izquierdo, hasta el punto de que la estimulación magnética transcraneal viene trabajando con la aplicación de estímulos activadores sobre el hemisferio izquierdo y estímulos inhibidores sobre el hemisferio derecho.

Este hallazgo obliga a replantear la distribución de las funciones psíquicas entre ambos hemisferios. De todos modos el trastorno depresivo, tanto en su etiología fundamental como en sus datos patogénicos, trasciende la actividad cerebral obligando a considerar la depresión como un proceso vital y antropológico por excelencia que se extiende asimismo a los sistemas neuroendocrino y psicoimmune.

Por esta vía hoy se ha introducido como nuevo marcador de la depresión refractaria la elevación de la tasa plasmática de la proteína C-reactiva. En algún momento habrá oportunidad de intercambiar ideas, experiencias y opiniones detenidamente con el Prof. Reinoso, a quien reitero mi felicitación.

Prof. Blázquez Fernández

Enhorabuena por la brillante exposición que ha realizado sobre un tema de gran importancia y actualidad, lo cual no es extraño dada su extraordinaria trayectoria a través de una vida de actividad científica dedicada a las Neurociencias. Su interesante presentación me ha sugerido varias preguntas que paso a formularle a continuación. Tengo gran curiosidad por conocer cuales son los neurotransmisores más importantes en la transmisión de señales dentro de las vías implicadas en la depresión nerviosa, y si entre ellos se encuentra la serotonina como principal protagonista, o por el contrario otros neurotransmisores se encuentran en mayor proporción que la propia serotonina.

Asimismo me gustaría conocer si en las áreas cerebrales implicadas en la depresión existen cambios en el metabolismo de la glucosa. Actualmente esta valoración es posible gracias a la aplicación de técnicas como la tomografía por la emisión de positrones (PET), utilizando 18F-desoxiglucosa como trazador.

De nuevo mi más profunda felicitación por su excelente conferencia.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**Al Prof. Seoane Prado**

Muchas gracias mí admirado Catedrático de Química por sus palabras y sus siempre agudas e interesantes preguntas.

Contestando a su primera pregunta: En el más reciente estudio multicéntrico de Holzheimer et al. (2012) se colocaron bilateralmente en la corteza cingular anterior subgenua electrodes de un diámetro aproximadamente 1.4 mm., con una punta de contacto activo de unos 3 mm de largo, seguido de tres contactos de 1,5 mm, cada uno, separados entre sí 1.5 mm. Los parámetros de estimulación crónica fueron: 130 Hz, 90 ms-ancho de pulso, 4-8 mA, aproximadamente de 2 a 5 minutos de estimulación activa en cada sesión.

En contestación a la segunda pregunta. El mecanismo de acción no está dirigido a recrear ningún tipo de ondas cerebrales. En principio esta técnica, tanto en la enfermedad de Parkinson, que es donde en más se ha desarrollado, como en el tratamiento de enfermedades

psiquiátricas, ha sustituido a técnicas que producían lesiones a ese mismo nivel, así que el primer objetivo y el mejor conocido es producir un efecto inhibitor local. Algunos autores señalan un efecto añadido de excitación de fibras de paso, como pueden ser las de los sistemas monoaminérgicos y de otra naturaleza del sistema reticular ascendente de activación. Sigue discutiéndose y experimentándose sobre el tema.

Muchas gracias de nuevo, querido Seoane, y quedo a su disposición para contestar cualquier otra pregunta.

Al Prof. Alonso Fernández

Muchas gracias Prof. Alonso Fernández por sus palabras elogiosas y por sus puntualizaciones, que indudablemente suponen, por una parte, un alago y, por otra, un complemento importante de boca de la mayor autoridad en Depresión de nuestra Academia.

Es verdad, como Vd. ha dicho, que tradicionalmente se ha atribuido al hemisferio izquierdo un más estrecha relación con las emociones positivas, de ahí que se haya pensado que la lesión en la parte anterior de este hemisferio facilita la depresión. También la mayor parte de las alteraciones patológicas corticales que he descrito estaban en el hemisferio izquierdo, últimamente se considera bilateral, hasta el punto de que se ha hecho bilateral (como he señalado) la estimulación cerebral profunda en la sustancia blanca de esta corteza par tratar los enfermos graves con depresión resistente a tratamiento médico.

Estoy de acuerdo con el Prof. Alonso Fernández que el trastorno depresivo es un proceso antropológico, porque afecta a funciones fundamentales de la unidad sustancial del ser humano, y las estructuras lesionadas son estructuras humanas. De ahí la dificultad de encontrar modelos animales de depresión.

Muchas gracias de nuevo querido amigo, y agradezco su ofrecimiento de tener un tranquilo y reposado cambio de ideas sobre este interesante tema.

Al Prof Blázquez Fernández

Muchas gracias Prof. Blázquez por su cariñosa felicitación.

En contestación a su primera pregunta: Las complejas redes neuronales que he descrito como implicadas en la depresión son redes

cortico-corticales, cortico-talámicas, tálamo-corticales, cortico-estriadas, cortico-amigdalinas, amigdalocorticales y conexiones con una gran variedad de estructuras subcorticales; todas ellas tienen como principal neurotransmisor un aminoácido excitador, principalmente glutamato. En algún caso he señalado conexiones inhibitorias (p. ej.: estriado ventral, pálido ventral) que utilizan como principal neurotransmisor el GABA. Naturalmente quedan implicadas la compleja variedad de neuronas, glía y neurotransmisores de estas estructuras. La serotonina y las catecolaminas que se han implicado en la patología y tratamiento de la depresión pertenecen al sistema reticular ascendente de activación y en su utilización farmacológica parecen actuar modulando y facilitando la actividad de la zona lesionada. Como he dicho no era objeto de esta intervención ocuparme de los sistemas neuroquímicos cuya disfunción se ha implicado en la depresión.

En el estudio del enfermo depresivo se han utilizado las técnicas por Vd. señaladas y todas las técnicas de imagen y no de imagen que hoy están al alcance de la exploración en neurociencia para conocer cuáles son las estructuras afectadas morfológicamente, sus alteraciones metabólicas y en su actividad funcional como he expuesto en mi intervención. Así, hoy empezamos a contar con dianas obtenidas por uno y otro, y otros caminos, para un más eficaz tratamiento de esta dramática patología.

Muchas gracias de nuevo, querido Enrique, por su interesante intervención.

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE FEBRERO DE 2012

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

AGUAS SUBTERRÁNEAS
GROUNDWATER

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

Académico de Número

LA ESQUIZOFRENIA Y LAS INFECCIONES PREMÓRBIDAS
SCHIZOPHENIA AND PREMORBID INFECTIONS

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

AGUAS SUBTERRÁNEAS

GROUNDWATER

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

Académico de Número

Resumen

Desde la perspectiva de la *Hidrogeología* se establecen el concepto y una introductoria tipología general de las aguas subterráneas.

Desde la perspectiva de las obras de *Ingeniería geotécnica* se consideran las ecuaciones físico-matemáticas de la *Hidráulica de los medios permeables*, que se aplican, mediante simulación analógica eléctrica, a dos casos singulares de importancia mundial: el achique durante la construcción del dique seco del “Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz” y la impermeabilización de la “Presa de Hatillo” en la República Dominicana.

Desde una perspectiva fundamental *física* se relacionan las teorías que constituyen el subconjunto de “teorías físicas analógicas de transporte de tipo Fourier”, entre las que ocupa un papel histórico de cierta relevancia la constituida por las leyes de Adolf Fick de la Fisiología.

Y finalmente, como abstracción filosófica de tanto proceso matemático útil, se sugiere la conveniencia de reflexionar sobre el que se denomina “Principio galileano de matematicidad de la Naturaleza”.

Abstract

From the perspective of Hydrogeology, the concept and an introductory general typology of groundwater are established.

From the perspective of Geotechnical Engineering works, the physical and mathematical equations of the hydraulics of permeable materials, which are implemented, by electric analogical simulation, to two unique cases of global importance, are considered: the bailing during the construction of the dry dock of the “new shipyard of the Bahía de Cádiz” and the waterproofing of the “Hatillo dam” in the Dominican Republic.

From a physical fundamental perspective, the theories which are the subset of “analogical physical theories of Fourier type transport” are related, among which the one constituted by the laws of Adolf Fick in physiology occupies a historic role of some relevance.

And finally, as a philosophical abstraction of so much useful mathematical process, the one which is called "the Galilean principle of the mathematical design of the Nature" is dealt with.

ÍNDICE

A) PERSPECTIVA DE LA HIDROGEOLOGÍA

1. Concepto, naturaleza y cantidad
2. El terreno ambiente: tipología de características básicas
3. Acuíferos continentales
4. Problemática actual

B) PERSPECTIVA DE LA INGENIERÍA GEOTÉCNICA

5. *Hidráulica del medio permeable o Hidráulica subterránea*: ley de Darcy
6. Teorías físicas de transporte de tipo Fourier
7. Simulación analógica

C) ESTUDIOS SINGULARES DE OBRAS RELEVANTES DE *HIDRÁULICA DEL MEDIO PERMEABLE*

8. Dique Seco del 'Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz'
9. Presa de Hatillo (República Dominicana)
10. Una referencia a los estudios térmicos de la Presa Daule-Peripa

D) ANALOGÍA EN MEDICINA

11. Leyes de Fick de la difusión en Fisiología

REFERENCIAS

A) PERSPECTIVA DE LA HIDROGEOLOGÍA

La Hidrogeología es una rama de las ciencias geológicas que trata acerca de las relaciones entre la geología y las aguas subterráneas. En el ámbito de este trabajo, en contraste con la ingeniería geotécnica, puede decirse que se refiere a la Naturaleza tal como ésta naturalmente es y se comporta; es decir, prioritariamente descripción y funcionamiento natural sin obras civiles.

1. Concepto, naturaleza y cantidad

En síntesis apretada y sentido estricto puede establecerse como **concepto** que aguas subterráneas se consideran todas aquellas que se encuentran situadas debajo de la superficie sólida de la Tierra, estén estáticas o circulando bajo ésta, con o sin afloramiento hacia su exterior.

Sobre la **naturaleza** de estas aguas, en tanto que ellas y no la zona terráquea más ellas, con carácter general, puede afirmarse que es análoga a la de las aguas superficiales ya que son fruto de la infiltración de éstas y en el caso de aflorar se convierten de nuevo en superficiales.

Las aguas subterráneas, en general, representan una parte importante de la **cantidad de agua** existente en los continentes. El volumen total es mayor que la totalidad del agua embalsada en lagos incrementada en la fluyente superficial. Desde esta tesitura se consideran como de suma importancia en las respuestas al cada día más acuciante problema de la **escasez** de agua en **cantidad** y **calidad**. Las masas más extensas pueden alcanzar unas extensiones que en su proyección vertical sobre la superficie ocupan millones de km², como por ejemplo los conocidos acuíferos guaraní y libio. Las estimaciones actuales de la distribución del agua en la Tierra (unos 2.000 millones de km³) conducen a los siguientes porcentajes aproximados: océanos (90,5 %), casquetes polares y glaciares (8,90 %), aguas subterráneas (0,68 %), lagos (0,01 %), humedad del suelo (0,005 %), atmósfera (0,001 %), ríos y arroyos (0,0001 %).

2. El terreno ambiente: tipología de características básicas

Las aguas subterráneas se encuentran en ambientes sólidos de diferentes tipos de materiales, desde continuos impermeables hasta

los constituidos como estructuras de redes intersticiales por los que circula el agua o incluso grandes galerías libres de material sólido por las que fluyen a presión o con superficie libre. Así, los terrenos, respecto al agua, pueden ofrecer las siguientes características básicas.

a) Se consideran **terrenos porosos** aquellos que contienen agua como una esponja, de modo que en ellos el agua ocupa intersticios pero no circula. La *porosidad* es la propiedad característica de la conducta, tipo esponja, de estos terrenos. (Análogamente el agua puede ocupar grietas o cavidades de terrenos rocosos consolidados en las que se acumula).

b) Se consideran **terrenos sueltos permeables** aquellos que permiten la circulación del agua por sus intersticios constituyendo, por tanto, una estructura de redes canaliculares, de ordinario con contornos comparativamente impermeables. La *permeabilidad* o *conductividad hidráulica* es la propiedad característica de la conducta de estos terrenos, capacidad que ofrecen para el tránsito del agua a su través. En este contexto se asienta la teoría física *hidráulica del medio permeable* o *hidráulica subterránea*, objeto primordial de este trabajo.

c) El agua también puede circular por **galerías** en terrenos de **roca compacta**. En este caso fluye como las aguas superficiales: a) en *superficie libre*, como en los ríos, canales, acequias; o b) *a presión* como en las tuberías a presión.

d) Un caso típico significativo es el de **rocas solubles**, como las calizas y los yesos que pueden sufrir el fenómeno denominado *karstificación*, por el que el agua excava simas, cavernas y vías de circulación, modelo usual de cuevas turísticas, frecuentemente con estalagmitas y estalagmitas. Como ejemplo harto significativo en la actualidad puede citarse el de los *cenotes* de la península de Yucatán, atractivo turístico de máxima expresión.

La confluencia agua-terreno permite establecer una elemental **tipología de recintos de aguas subterráneas** cuyos ejemplos más significativos, caracterizados por sus condiciones extremas, pueden ser los siguientes.

1. Acuíferos continentales, productos de filtración de aguas superficiales.
2. Ríos subterráneos.
3. Zonas o regiones de intrusión marina, consecuencia de la infiltración de agua de mar en zonas costeras.

3. Acuíferos continentales

Un acuífero es un terreno bajo la superficie en el que se acumula agua subterránea y por el que puede circular ésta.

Si la parte superior del terreno es permeable la estructura básica del acuífero consiste en una *zona de saturación*, que es la situada encima de una capa impermeable en la base, donde el agua rellena completamente los intersticios de material sólido, teniendo como límite superior el nivel freático, que varía elevándose con recargas y disminuyendo con descargas, de modo que entre este nivel y la superficie del suelo queda una *zona de aireación*. Si se perfora el terreno hasta la zona de saturación se obtiene un *pozo ordinario*.

Si el material permeable en el que se acumula el agua está limitado por capas impermeables inferior y superior el acuífero está *confinado* o *cautivo*. En este caso, el agua está sometida a una presión mayor que la atmosférica. Si se perforase el terreno superior hasta el acuífero se dispondría de un *pozo artesiano* por el que el agua fluiría como un surtidor.

En el ámbito de la ingeniería geotécnica interesa de manera especial el comportamiento hidrodinámico del terreno, es decir, la movilidad del agua. Desde esta perspectiva los terrenos pueden catalogarse de la siguiente manera.

Terrenos buenos almacenadores y buenos transmisores de agua subterránea (en cantidad y velocidad; p. e. arenas, gravillas, gravas), propiamente *acuíferos*.

Terrenos buenos almacenadores pero deficientes transmisores (p. e. limos), *acuitardos*.

Terrenos nulos transmisores aunque fueron buenos almacenadores (p. e. arcillas), *acuicludos*.

Terrenos nulos almacenadores y nulos transmisores (p. e. granitos), *acuífugos*.

Un acuífero dispone de una(s) *zona(s) de recarga* o *zona(s) de alimentación* mediante un proceso activo desde la superficie (río, lago, filtración de agua de lluvia o deshielo). La renovación es un proceso lento comparada con la de las aguas superficiales. Se consideran como *acuíferos fósiles* aquellas zonas de agua subterránea formadas en épocas geológicas pretéritas y que por consideraciones geológicas o climáticas no tienen recarga. En algunos casos se procede a una *recarga artificial* del acuífero, pero no es un procedimiento generalizado ni siempre posible.

Un acuífero tiene también zonas de descarga de modo que el agua subterránea puede brotar de forma natural en *manantiales*. Mediante perforaciones en el terreno se dispone de agua en *pozos* en los que adquiere un nivel por debajo del freático del acuífero que sufre de presión hacia ellos. Puede extraerse mediante bombas.

El acuífero que permite un tratamiento mediante un modelo físico-matemático –*Hidráulica del medio permeable*– de aceptable representación puede caracterizarse como aquella formación geológica permeable que permite el almacenamiento y circulación del agua subterránea por su extensa y macroscópicamente homogénea red intersticial. Estas formaciones están constituidas por materiales tales como gravas de río, arenas, areniscas porosas poco cementadas, limos e incluso calizas muy agrietadas.

4. Problemática actual

El agua, en la actualidad y prácticamente en todas partes del mundo, ha adquirido la **condición de recurso**, escaso y de alto valor, de recurso trascendental para la vida humana. Y dada su escasez en cantidad y calidad las aguas subterráneas adquieren un papel de extraordinaria importancia en el abastecimiento humano.

Desde esta perspectiva de su utilización para el consumo, la agricultura y la industria se presentan numerosos diversos problemas, entre los que pueden destacarse como más significativos los siguientes.

1. **Sobreexplotación**, que se produce, de ordinario, cuando las extracciones superan a la recarga natural, de modo que desciende el nivel freático del acuífero. Y consecuencias de este descenso pueden ser la sequía de sus manantiales y el agotamiento de sus pozos.

2. **Contaminación**, de unas aguas que suelen ser potables dado que la filtración colabora en la depuración de partículas y microorganismos contaminantes. Consecuencia de la actividad humana (compuestos orgánicos industriales, combustibles, fármacos, fosas sépticas y vertederos, abonos químicos agrícolas, etc.) es el grave problema de esta contaminación por la permanencia durante largo tiempo y por las dificultades de su depuración ante los problemas del acceso a ellas.

3. **Intrusión marina** o salina, en los acuíferos costeros, consecuencia también de la sobreexplotación, de modo que se provoca la salinización del agua subterránea y, por ende, la de los suelos.

B) PERSPECTIVA DE LA INGENIERÍA GEOTÉCNICA

En aparente contraste con la perspectiva propiamente hidrogeológica, la ingeniería geotécnica se refiere al estudio de la 'novedad' introducida en el terreno por la modificación y/o creación de nuevos terrenos o eliminación radical de algunos y mediante la construcción de obras civiles, de modo que el acento se pone prioritariamente en las consideraciones dinámicas.

Obviamente los temas tratados como de hidrogeología son también temas de interés para la ingeniería geotécnica –civil, agrícola y de minas- en la práctica totalidad de los diferentes aspectos que pueden considerarse: pozos, manantiales, recarga, infiltración, escorrentías, contaminación, etc. Todas estas cuestiones podrían considerarse como ordinarias o usuales. Pero cobran interés especial con ocasión de la construcción de **grandes obras con movimientos de tierra en relación con grandes cantidades de agua en presencia** como ocurre con alguna frecuencia en obras de ingeniería.

Y en muchas de estas ocasiones, tanto con motivo de grandes excavaciones como de grandes aportaciones de materiales sueltos, se provocan importantes flujos de agua subterránea. Casos especiales son los constituidos por las excavaciones para la construcción de diques secos y la construcción de grandes presas de materiales sueltos. Y como singulares, de importancia mundial, pueden considerarse los dos seleccionados de nuestra larga experiencia de investigación teórica y aplicada: 1) el Dique Seco del 'Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz'; y 2) La 'Presas de Hatillo' en la República Dominicana. En estas ocasiones puede utilizarse con éxito contrastado la teoría física *Hidráulica subterránea*.

5. Hidráulica del medio permeable o Hidráulica subterránea: ley de Darcy

El flujo de agua subterránea se representa físico-matemáticamente mediante la ley de Darcy, ley de la física clásica que expresa claramente el trasfondo filosófico del *determinismo causal* y su correlato trasfondo matemático de relación de proporcionalidad generalizada: la causa (la diferencia de potencial hidráulico) produce un efecto (velocidad de filtración) cuya cuantía depende también de una propiedad del medio (la conductividad hidráulica o permeabilidad del terreno):

$$\vec{v} = -K \operatorname{grad} h$$

donde \vec{v} (efecto) es la velocidad de filtración, K el tensor conductividad hidráulica (propiedad del medio) y h el potencial hidráulico (cuyas diferencias espaciales, $\operatorname{grad} h$, son la causa del desplazamiento del agua).

Este campo de velocidades, en dicha teoría (hipótesis de fluido incompresible), es solenoidal, es decir:

$$\operatorname{div} \vec{v} = 0$$

De las dos ecuaciones precedentes, en las hipótesis de homogeneidad e isotropía y régimen permanente, se deduce:

$$\operatorname{div} \vec{v} = K \operatorname{div} (\operatorname{grad} h) = K (\Delta h) = 0$$

de modo que la carga hidráulica o altura piezométrica, h , es un potencial escalar armónico o función que satisface la *ecuación de Laplace*:

$$\Delta h = 0$$

En el caso de medio anisótropo pero homogéneo y en régimen permanente, la ecuación general de recinto es:

$$k_x \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + k_y \frac{\partial^2 h}{\partial y^2} + k_z \frac{\partial^2 h}{\partial z^2} = 0$$

Los problemas usuales se presentan en la determinación de las usualmente desconocidas condiciones de contorno.

6. Teorías físicas de transporte de tipo Fourier

Pero la *Hidráulica del medio permeable* no es, en tanto que modelo físico-matemático, original. Esta teoría fue deudora del modelo de Fourier para el campo térmico como anteriormente lo había sido la del campo eléctrico en medio continuo de Ohm. La teoría de Darcy, aunque novedosa en cuanto ámbito de aplicación no lo fue en tanto que estructura físico-matemática, dado que utilizó la estructuración introducida por Fourier en la *Teoría analítica del calor*. Al conjunto de teorías físicas que utilizan este modelo lo hemos denominado *Teorías físicas de transporte de tipo Fourier*.

7. Simulación analógica

El conjunto de teorías físicas citadas –Fourier, Ohm, Darcy-, de idéntica estructura filosófica y matemática, son formalmente idénticas aunque referidas a “cosas” diferentes (calor, carga eléctrica, materia –agua-) y “acaecimientos” también diferentes (transporte de calor, de carga eléctrica y de masa de agua a través de una red de intersticios sólidos). Pero dada su identidad formal, puede estudiarse un fenómeno de cualquiera de esas teorías en el analógico de otra cualquiera. Lo usual es realizar el estudio en el campo analógico eléctrico que reúne todas las ventajas de confección de modelo, instrumental y facilidad de mediciones.

Los problemas concretos que se presentan no pertenecen, en consecuencia, al planteamiento teórico sino al desconocimiento usual de las condiciones de contorno del problema original y también a las características del material objeto de estudio.

C) ESTUDIOS SINGULARES DE OBRAS RELEVANTES DE HIDRÁULICA DEL MEDIO PERMEABLE

En el ejercicio de la cátedra de Fundamentos Físicos de las Técnicas, primero en las Escuelas Técnicas Superiores de Caminos, Canales y Puertos de Madrid y Santander y posteriormente en la de Arquitectura de Madrid, hemos tenido la oportunidad de realizar investigaciones sobre numerosos casos de relevante importancia en ingeniería geotécnica relacionada con estas teorías físicas de transporte, tanto de *ingeniería hidráulica subterránea* como de *ingeniería térmica en recintos de hormigón en masa*. Estudios requeridos por diferentes asociaciones de grandes empresas para problemáticas obras gigantescas que dieron lugar a numerosos informes técnicos, lógicamente inéditos, y origen de diversas tesis doctorales de colaboradores.

Entre los de mayor relieve, relativos a la hidráulica del medio permeable, pueden destacarse los estudios del Dique Seco del ‘Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz’ y de la ‘Presa de Hatillo’ en la República Dominicana. Por lo que se refiere a problemas térmicos motivados por la generación de calor de la reacción fuertemente exotérmica de la hidratación del cemento, fueron de interés relevante los correspondientes a la Presa de gravedad Daule-Peripa en la República del Ecuador.

Y aquí un recuerdo al maestro en Geotecnia, profesor José Antonio Jiménez Salas, con harta frecuencia solicitado para la resolución de problemas geotécnicos en las grandes obras, quien, a su vez, con relativa frecuencia, sugería que se nos transfirieran los correspondientes a la filtración.

8. Dique Seco del ‘Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz’

El horizonte del ‘progreso indefinido’ de Occidente, en un contexto de cierre del Canal de Suez y de crecimiento de las necesidades de petróleo, exigía un aumento considerable de la capacidad de los buques petroleros al tener que doblar el cabo de Buena Esperanza desde el Golfo Pérsico, de tal manera que se concibieron barcos de hasta un millón de toneladas y, consecuentemente, se hacían necesarios astilleros con diques en los que pudieran construirse y repararse estas futuribles impresionantes naves. Y la España de los años 70 no quiso permanecer al margen en la construcción naval en competencia, entonces, con los astilleros bálticos, coreanos y japoneses. (La apertura del canal de Suez dejó fuera de competencia estas grandes obras, cuestión, no obstante, independiente del estudio científico y del uso de los grandes diques realmente construidos).

Las dimensiones del ‘pozo gigante’ que debía excavarse para la construcción del Dique Seco del ‘Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz’ superaba los 120 m de anchura y los 350 m de longitud.

Iniciado el proceso de construcción, para el achique de las aguas en el recinto que debía excavarse se encontró, con extraordinaria sorpresa, que el volumen de agua a bombear (con devolución al mar) era del orden de unas 20 veces superior al ‘temido’, dada la enorme conductividad hidráulica no imaginada del plioceno en la bahía gaditana. (Hasta 100 pozos de bombeo se hicieron necesarios para evacuar los 10.000 m³/hora que se infiltraban).

Tres tipos principales de problemas básicos se nos presentaron inicialmente: 1) Drenaje de la solera del dique; 2) Estudio de las subpresiones bajo ésta, los muros cajeros y la cámara de bombas; y 3) Determinación de los caudales a evacuar.

Dos cuestiones hacían especialmente difíciles los estudios: a) La gran complejidad del terreno (heterogeneidad –sobre todo una falla separadora de dos zonas de diferente permeabilidad- y anisotropía) unida a la escasez e imprecisión de los datos geológicos e hidrogeológicos; y b) El ritmo exigido de construcción de la obra.

Se estudiaron mediante modelos analógicos eléctricos (directos e inversos) diferentes problemas con distintas hipótesis de alimentación y de relación de conductividades hidráulicas: 1) La red de corriente; b) Las subpresiones bajo la solera, que no debían superar $1,5 \text{ t/m}^2$; 3) Los caudales a evacuar; 4) La posible zona de alimentación hidráulica del plioceno permeable compatible con los caudales a evacuar; 5) La estimación de las permeabilidades vertical y horizontal y su exagerada proporción (K_h/K_v hasta 1000); 6) El nivel de agua en el lecho filtrante bajo la solera, en lámina libre, como en las tuberías drenantes, en el canal de conducción general y en el pozo de la cámara de bombas, para la seguridad de la obra; 7) El sistema de pozos filtrantes a lo largo de los muros cajeros.

Avanzada la construcción se planteó la necesidad de nuevas investigaciones con objeto: a) De estimar el caudal de bombeo delante de la compuerta del Dique para bajar el nivel de agua hasta la cota -15 en la zona del umbral durante su construcción; b) El caudal necesario de recarga en la zona de la Torre de alta tensión para mantener bajo la base de ésta el nivel piezométrico previo del plioceno, evitando el peligro de inclinación durante la construcción del umbral del Dique. [Estas *Torres del tendido eléctrico de Cádiz* son dos torres de alta tensión eléctrica (132 Kv trifásica de doble circuito) situadas a ambos lados de la embocadura de la bahía interior que permiten el tendido de cables de conducción eléctrica desde la antigua central térmica de Cádiz hasta la red general peninsular. Fueron proyectadas por el ingeniero italiano Alberto Toscano y son de una construcción muy poco convencional, cuando las fábricas de acero españolas no podían producir grandes portadores de acero. Las torres —de 156 metros de altura, la de Cádiz, y de 160, la de Puerto Real— representan mástiles huecos de forma troncocónica cuyos perfiles dibujan una suave curvatura desde la cúspide, 6 m de diámetro, hasta los 20,70 m en un basamento de hormigón armado y precomprimido. En la actualidad son Bien de interés cultural]; y c) Finalmente estudios del proceso de supresión de los pozos auxiliares de las diferentes zonas del Dique.

9. Presa de Hatillo (República Dominicana)

Las presas para embalses de agua potable probablemente constituyan el elemento primordial de la *Ingeniería Sanitaria*, es decir, la disponibilidad de agua en cantidad y calidad.

En el río Yuna, provincia de Cotui, en la República Dominicana se proyectó la Presa de Hatillo, presa de materiales sueltos, de más de 1.700 metros de coronación, considerada monumental, y tal que su pantalla de impermeabilización, de 58.000 m², supuso un 'record mundial' de relevancia (entre otros).

Una presa de materiales sueltos es muy permeable y precisa, ella, de un núcleo 'impermeable'. Si se construye sobre suelo permeable precisa, además, de una pantalla de impermeabilización, que impida el flujo subterráneo vigente, y tal que debe penetrar en la base del núcleo de impermeabilización de la presa.

Los estudios de la filtración a través del núcleo (anisótropo) y en especial alrededor del empotramiento de la pantalla se hicieron en modelo analógico con objeto de determinar la conveniente altura de penetración de la pantalla (y el caudal de filtración en función de ésta), las velocidades de filtración en sus alrededores y la conveniencia de un material más impermeable aún que el del núcleo como intermedio entre éste y la pantalla, estableciendo una zona de transición de materiales.

10. Una referencia a los estudios térmicos de la Presa Daule-Peripa

Para la gran presa de gravedad Daule-Peripa, en la República del Ecuador, en zona de elevadas temperaturas, se nos requirieron estudios de evacuación del calor generado por la hidratación del cemento. Este caso es especialmente difícil porque la reacción es fuertemente exotérmica y genera calor en el interior, que debe evacuarse sin que, tras la elevación de temperatura, se produzcan retracciones que fisuren el hormigón. Se planteaba la necesidad de hormigonar con escamas de hielo a -12 °C para rebajar notablemente la temperatura de la puesta en obra del hormigón. La ecuación de recinto del campo térmico es de muy superior complejidad a la del campo hidráulico y, por tanto, la confección de modelos, que denominamos RIC [resistencias, intensidades, condensadores], por la representación mediante diodos de las intensidades eléctricas, magnitud analógica al calor de generación interna.

En este caso, el flujo de calor se representa mediante la ley de Fourier:

$$\vec{q} = -K \text{ grad } T$$

y la ecuación diferencial en derivadas parciales del problema en el recinto de hormigón es:

$$k_x \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + k_y \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + k_z \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \vec{q} = c\rho \frac{\partial T}{\partial t}$$

bastante más compleja (por tratarse de régimen transitorio y generación interna de calor) que en el caso de la hidráulica, aunque las condiciones geométricas de contorno sean bien conocidas.

D) ANALOGÍA EN MEDICINA

11. Las leyes de Fick de la difusión en Fisiología

He tenido oportunidad en anteriores ocasiones de hablar de dos eminentes médicos que ocupan lugar de honor entre los creadores de la historia de la ciencia física. Me refiero nada menos que al descubridor del primer principio de la Termodinámica, J.R. Mayer (1814-1878), y al gran matemático Helmholtz (1821-1894) que matematizó, tras Clausius, la Termodinámica Clásica con el segundo principio. En esta ocasión debo recordar al fisiólogo Adolf Fick (1829-1901).

Considero de especial interés destacar en este foro excepcional que el tema central objeto de referencia en este trabajo, aunque aparentemente se haya expresado en los ámbitos de la matemática, de la física y de la ingeniería, también estuvo, y está en la actualidad, vigente en el ámbito de la Medicina. El mundo físico-matemático-ingenieril descrito, de aplicación útil, quedaría incompleto si en esta Real Academia Nacional de Medicina no se citara a un personaje excepcional que participó de estos fundamentos teóricos y de sus aplicaciones, mediante la extensión de las *Teorías de transporte de tipo Fourier* a la Fisiología, introduciendo las denominadas "Leyes de Fick de la difusión".

Se conoce como *primera ley* de Fick (establecida por él en el entorno de 1855):

$$\vec{j} = -\mathcal{D} \text{ grad } c$$

donde \vec{j} es la cantidad de componente que se difunde por unidad de tiempo y de superficie perpendicular a la dirección del flujo; c , la concentración de sustancia considerada; y \mathcal{D} , la difusividad, propiedad característica del proceso que hace referencia al medio y a la sustancia que se difunde.

Se conoce como *segunda ley* de Fick, en la expresión más sencilla de independencia de la difusividad con la concentración, constante de Fick, la correspondiente a la ecuación de recinto:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\mathcal{D} \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right)$$

Estas leyes son formalmente idénticas a las de Fourier por lo que se consideran también analógicas. El objeto consiste en la integración de la ecuación diferencial para encontrar la concentración en función de posición y tiempo, $c(x,y,z,t)$.

Tras estas consideraciones generales, de naturaleza físico-química mediante expresión matemática, las aplicó a la relación entre el flujo de sangre y el intercambio de gases en los pulmones, que recibe el nombre de *Principio de Fick* del cálculo del 'gasto cardíaco' (caudal de sangre bombeada):

$$\text{gasto cardíaco (l / mi)} = \frac{O_2 \text{ consumido (ml / mi)}}{\text{dif. arterio - venosa de } O_2 \text{ (ml / l)}}$$

expresión matemática elemental de la importante ley fisiológica que caracteriza las complejas funciones de los sistemas circulatorio y respiratorio. Este principio es una variante de la teoría de la disolución de una sustancia (O_2) en una corriente de líquido (la sangre). Su ley de difusión es aplicada todavía en nuestros días.

Finalmente, tras reiterar que todas estas teorías físicas clásicas (Fourier, Ohm, Darcy, Fick) disponen de la formulación matemática común indicada, y a modo de sugerencia, parece apropiado, como abstracción filosófica máxima, repensar seriamente en el que he denominado *Principio galileano de matematicidad de la Naturaleza* [2010], expresión de la fe científica de Galileo, ésta no menor que su fe reli-

giosa, acerca de que toda la Naturaleza “está escrita en lenguaje matemático”, es decir, sobre la ‘normatividad’, en expresión matemática, de todos los procesos de la Naturaleza, dada –presupuesto galileano– la *matematicidad* de ésta.

Agradecimientos a: Jaime Plana Claver (Dr. Ingeniero de telecomunicación), Joaquín Cruces de Abia (Dr. Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos); María Dolores Redondo Alvarado (Dra. Ciencias Físicas), Avelina Cruces de Abia (Lda. Químicas), Salomón Garzón Cantera (Ingeniero Técnico de Telecomunicación), Alfonso García García (Dr. Ciencias Físicas) y Mercedes González Redondo (Dra. Ciencias Físicas).

REFERENCIAS

- BATU, V. (1998): *Aquifer Hydraulics*. Wiley.
- CUSTODIO, E. Y LLAMAS, M. R. (eds.) (1983): *Hidrología Subterránea*. (2 tomos). Barcelona: Omega.
- DAVIS, S. Y WIEST, R. de (1971): *Hidrogeología*. Barcelona: Ariel.
- DEUTSCH, W. J. (1997): *Groundwater Geochemistry: Fundamentals and Applications to Contamination*. CRC Press.
- DOMENICO, P. A. y F. W. Schwartz, F.W. (1998): *Physical and chemical hydrogeology*. Wiley.
- FETTER, C. W. (1998): *Contaminant Hydrogeology*. Prentice-Hall, 2ª ed.
- - - (2001): *Applied Hydrogeology*. Prentice-Hall, 4ª ed.
- FICK, A. (1856): *Die medicinische Physik*. Braunschweig: Vieweg.
- - - (1860): *Compendium der Physiologie des Menschen mit Einschluss der Entwicklungsgeschichte*. Wien: Braumüller.
- - - (1863): *Beiträge zur Physiologie der vergleichenden irritablen Substanzen*. Braunschweig: F. Vieweg u. Sohn.
- - - (1864): *Untersuchungen über elektrische Nervenreizung*. Braunschweig.
- - - (1891). *Compendium der Physiologie des Menschen. MIT Einschluss der Entwicklungsgeschichte*. Wien: Braumüller.
- FITTS, C. R. (2002): *Groundwater Science*. Elsevier.
- FOSTER, S. y HIRATA, R. (1991): *Determinación del riesgo de contaminación de aguas subterráneas. Una metodología basada en datos existentes*. Lima: CEPIS, 1-81.
- FOURIER, J. B. (1822): *Théorie analytique de la chaleur*. París. Traducción española de REDONDO ALVARADO, M. D. (1992): *Teoría analítica del calor*. Madrid: E.T.S. Arquitectura. Universidad Politécnica de Madrid.
- FREEZE, R. A. y J. A. CHERRY (1979): *Groundwater*. Prentice-Hall.
- GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2010a): *El principio galileano de matematicidad de la Naturaleza*. Cantabria Médica. Santander: Real Academia de Medicina de Cantabria. Nº 243; y en *Rev. R. Acad. Cultura Valenciana*, Serie Histórica, nº 31, 331-369.

- - (2010b): *El principio galileano de matematicidad de la Naturaleza. Aplicaciones a las ciencias de la Farmacia*. En vídeo y diapositivas en Real Academia Nacional de Farmacia.
- GONZÁLEZ DE POSADA, F. Y CRUCES DE ABIA, J. (1974a): "Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz. Estudios analógicos para estimar el caudal de bombeo delante de la compuerta del Dique para bajar el nivel del agua hasta la cota -15 en la zona del umbral durante su construcción". (Informe a AEDE Empresarios Agrupados).
- - - (1974b): "Nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz. Estudios analógicos para estimar el caudal de recarga en la torre de la Compañía Sevillana de Electricidad para mantener el nivel piezométrico previo del plioceno durante la construcción del umbral del dique". (Informe a AEDE Empresarios Agrupados).
- - - (1974c): "Nuevo Astillero en la Bahía de Cádiz. Estudios analógicos sobre la supresión de los pozos auxiliares de las zonas Este y Este-Sur del Dique". (Informe a AEDE Empresarios Agrupados).
- GONZÁLEZ DE POSADA, F., GONZÁLEZ REDONDO, F.A., GONZÁLEZ REDONDO, M. Y REDONDO ALVARADO, M.D. (1992): *Hidráulica del medio permeable. Teoría físico-matemática de Darcy*. Madrid: E.T.S. Arquitectura. Universidad Politécnica de Madrid.
- GONZÁLEZ DE POSADA, F. Y PLANA CLAVER, J. (1983a): "República del Ecuador. Presa Daule Peripa. Modelo analógico RIC del comportamiento térmico del Hormigón. 1. Tongada puesta en obra a diferentes temperaturas". (Informe a Agromán y Dragados y Construcciones).
- - - (1984a): "República del Ecuador. Presa Daule Peripa. Modelo analógico RIC del comportamiento térmico del Hormigón. 0. Simulación analógica eléctrica del campo térmico. Descripción del modelo RIC". (Informe a Agromán y Dragados y Construcciones).
- - - (1983b): "República del Ecuador. Presa Daule Peripa. Modelo analógico RIC del comportamiento térmico del Hormigón. 2. Zona parasuperficial. Tongada de 1,20 m a diferentes temperaturas". (Informe a Agromán y Dragados y Construcciones).
- - - (1984b): "República del Ecuador. Presa Daule Peripa. Modelo analógico RIC del comportamiento térmico del Hormigón. 3. Campo térmico en tres tongadas de 1,20 m puestas en obra a ritmo usual". (Informe a Agromán y Dragados y Construcciones).
- GONZÁLEZ DE POSADA, F.; PLANA CLAVER, J. Y CRUCES DE ABIA, J. (1973-1974): "Dique del nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz. Drenaje de la solera, subpresiones y caudales a evacuar. Estudios analógicos bidimensionales verticales y horizontales". (Informes para AEDE Empresarios Agrupados -Auxini, Efyinsa, Dragados y Construcciones y Entrecanales y Távora).
- - - (1974): "Dique del nuevo Astillero de la Bahía de Cádiz. Drenaje de la solera, subpresiones y caudales a evacuar. Estudios s bidimensionales horizontales (II)". (Informe a AEDE Empresarios Agrupados).
- GONZÁLEZ DE POSADA, F., PLANA CLAVER, J., REDONDO ALVARADO, M. D., y GONZÁLEZ REDONDO, M. (1992): *Teorías físicas analógicas de transporte de tipo Fourier. Lecciones teóricas y experimentales*. E.T.S. Arquitectura. Universidad Politécnica de Madrid.

- GUYMON, G. (1994): *Unsaturated zone Hydrology*. New Jersey: Prentice Hall.
- HISCOCK, H. (2005): *Hydrogeology. Principles and practice*. Blackwell.
- KASENOW, M. (2010): *Applied Ground-Water Hydrology and Well Hydraulics*. Water Res. Pub. (3^a ed.)
- PLANA CLAVER, J. y RODONDO ALVARADO, M.D. (1982): *Técnicas de Simulación Analógica Eléctrica. Notas de clase*. Santander. Cátedra de Fundamentos Físicos de las Técnicas.
- PRICE, M. (2003): *Agua Subterránea*. Limusa.
- REDONDO ALVARADO, M. D. (1987): *Orígenes y actualidad de la teoría de la difusión. Reivindicación de Fick para la Física*. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
- SCHWARTZ, F. W. y Zhang, H. (2003): *Fundamentals of Groundwater*. Wiley.
- UGINCHUS, A.A. (1966): *Seepage through earth dams*. Jerusalem: Wiener Bindery.
- URBA, J. y ZAPOROZEC (eds.) (1994): *Guidebook on zapping groundwater vulnerability*. IAH. Vol. 16, 1-131. Hannover: Verlag Heinz Heise.

LA ESQUIZOFRENIA Y LAS INFECCIONES PREMÓRBIDAS

SCHIZOPHENIA AND PREMORBID INFECTIONS

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad de la que se desconoce su etiología. Muchos autores han estudiado su asociación con las infecciones. Mediante meta-análisis los virus son los agentes más estudiados, asociándose con el virus Borna y el retrovirus endógeno humano W. También, el ADN en sangre de *C. pneumoniae* y *C. psittaci* son más frecuentes en los pacientes. Finalmente, hay asociación con la parasitación por *T. gondii*, a pesar de existir sesgos de publicación. Serológicamente, en nuestro medio, la IgG anti-*Toxoplasma* podría ser un factor de riesgo relacionado con la esquizofrenia, y puede tener valor potencial para un mejor diagnóstico y prevención.

Abstract

Schizophrenia is a disease of unknown etiology. Many authors have studied its association with infections. By meta-analysis viruses are the most studied agents, relationship with the Borna virus and human endogenous retrovirus W. Also, *C. pneumoniae* and *C. psittaci* DNA in blood are more common in patients. Finally, there is association with parasitism by *T. gondii*, despite the existence of publication bias. Serologically, in our environment, anti-*Toxoplasma* IgG may be a risk factor related to schizophrenia, and may have potential value for better diagnosis and prevention.

Hemos organizado esta exposición en 5 apartados que pasamos a describir¹: Generalidades, marcadores y factores de riesgo, estudios previos, estudios prospectivos y conclusiones preliminares de nuestras investigaciones.

¹ Este trabajo se ha realizado con la participación de los miembros de los grupos de investigación de la Junta de Andalucía CTS-521 "Investigación Traslacional en Microbiología Médica", CTS-628 "Grupo Andaluz de Investigación en Salud Mental" y FQM-235 "Bioestadística".

GENERALIDADES

El término esquizofrenia, según el diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina, es un término acuñado por Bleuler en 1910, y tiene su origen en las palabras griegas: *skhizo*, que significa división, y *phrenos*, mente. Es una enfermedad discapacitante, que cursa con alteraciones afectivas, conductuales y del pensamiento. Su etiología es desconocida y, actualmente, no tiene tratamiento curativo. Tiene una distribución mundial, afectando al 0,85% de la población, con una prevalencia de por vida de hasta el 1,5%. La prevalencia es mayor en los países desarrollados, influido por el método de estimación numérica, la tasa de mortalidad y la evolución de los casos. La tasa de incidencia anual, según el "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de 2002", es de hasta 5 casos por cada 10.000 personas.

MARCADORES Y FACTORES DE RIESGO

Actualmente se sabe que es posible desarrollar la enfermedad con o sin los elementos de riesgo de los que hablaremos a continuación. Sin embargo, cuantos más elementos tenga una persona, mayor será la probabilidad de desarrollarla. En relación a la herencia, la enfermedad es más frecuente entre los familiares de primer grado que ya la padecen. Si ambos padres la sufren, el riesgo de desarrollarla es del 50%; y sube hasta el 85% si se trata de un hermano gemelo homocigótico, aún viviendo en familias sanas diferentes.

Los estudios han detectado la presencia de varios genes alterados en la esquizofrenia, y se ha descrito una asociación con la variación polimórfica de aquellos. De tal forma que es probable que sea una enfermedad genéticamente compleja, que no siga un patrón de transmisión mendeliano y en la que participen muchos genes alterados, cada uno con un efecto pequeño, y que actuarían en conjunto, de forma sinérgica.

En relación a la edad y el sexo, la enfermedad suele aparecer entre los 10 y 60 años, pero se reduce aquella si hay antecedentes de enfermedad pre o perinatal. En varones se ha observado un inicio más precoz. En las mujeres la incidencia aumenta después de los 35 años. Una posible explicación reside en la presencia de las hormonas femeninas que actuarían de forma protectora. En los sujetos con antecedentes familiares de esquizofrenia estas diferencias parecen no existir.

No obstante, y a pesar de todo lo anterior, parece que no se puede asociar claramente un determinado polimorfismo genético a la enfermedad, sino a una predisposición o vulnerabilidad a padecerla, sobre la que influirían factores ambientales, que determinan su evolución y las recaídas. Entre estos factores están los estupefacientes y vivir en áreas urbanas, por el aislamiento social, el estrés, el aumento de la población y la facilidad de transmisión de las infecciones. Todo esto se ha evidenciado mejor asociado a complicaciones obstétricas, pre- y perinatales, de tal forma que, quizás, algunos factores ambientales han podido determinar las alteraciones genéticas en un momento dado de la vida del sujeto.

En base a lo anterior, en los últimos años, algunos autores han defendido que, en al menos en un grupo de pacientes, la enfermedad sería causada por alteraciones congénitas, connatal o posnatal reciente, que afectan el neurodesarrollo. Las causas de las alteraciones podrían ser factores ambientales infecciosos que fluctúan durante el año, como puede ser la infección estacional, ya que en el hemisferio norte, hay un 5% más de frecuencia de esquizofrenia entre los nacidos en invierno y primavera.

Esta hipótesis se sustenta en evidencias epidemiológicas que han demostrado la potencial exposición del feto a agentes infecciosos neurotrópicos que se reactivan durante la inmunosupresión (como los herpesvirus, virus JC, virus de la enfermedad de Borna, retrovirus y *Toxoplasma gondii*); a virus neurotrópicos que no se reactivan (como los virus de la parotiditis y de la gripe) y a agentes no neurotrópicos de forma primaria (como parvovirus B19 y clamidias). En cualquiera de los casos, una infección, por algún agente capaz de perpetuarse o no, y de forma inmunomediada o no, podría facilitar la aparición de una lesión neurológica irreversible, con alteración en el procesamiento de la información sensorial, y en la expresión de neurotransmisores, como dopamina, que podría conducir, con el paso de los años, a la aparición de la esquizofrenia. Estos sujetos serían susceptibles, quizás, de un tratamiento específico, que podría mejorar su evolución, en el caso de estar presente el agente. Además, la población podría beneficiarse de estrategias de prevención. Reforzando esta hipótesis se ha visto que, en animales, la infección materna podría alterar en el feto la síntesis de neurotrofina 3 y el factor neurotrófico cerebral; y aumentar las citoquinas inflamatorias, como la interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral, que lesionan el cerebro fetal.

Para Tomonaga² las proteínas infecciosas podrían afectar a las funciones gliales, con anomalías en los sistemas glutaminérgicos, y a las migraciones neuronales del desarrollo y a los procesos metabólicos, que conllevarían degeneración sináptica posterior. Recientemente Carter³ sugirió un complejo esquema patogénico que explicaría la interacción entre agentes infecciosos y genes, en el que estos codifican proteínas involucradas en la regulación del ciclo vital del agente en el sistema nervioso, y el desarrollo de fenómenos autoinmunes. Por lo tanto, es razonable, al menos, pensar que las infecciones pueden interactuar cambiando finalmente la expresión de los genes involucrados e incrementando el riesgo de padecer este trastorno.

Finalmente, para la identificación de los factores de riesgo infecciosos se requiere primero la realización de estudios epidemiológicos rigurosos, con suficiente número de casos frente a controles, con resultados estadísticos potentes que demuestren o excluyan esta asociación, que sean comparables entre distintas poblaciones, y que relacionen los polimorfismos genéticos y la presencia del microbio con las diferentes manifestaciones de la enfermedad, lo cual no deja de ser complicado.

ESTUDIOS PREVIOS

Para profundizar en esta materia hicimos una búsqueda sistemática de todos los artículos publicados en revistas indexadas hasta junio de 2011. Los términos de búsqueda fueron “schizophrenia” and “virus”, “bacteria”, “fungi” or “parasites”. Fueron incluidos sólo los estudios con pacientes esquizofrénicos y controles sanos, con resultados accesibles, sobre la búsqueda directa o indirecta de algún microorganismo, tratando de establecer una posible asociación de la infección con la esquizofrenia. Una vez seleccionados los trabajos se extrajeron los datos de forma sistemática. Dos investigadores analizaron la calidad de los artículos, según la escala de casos y controles de Newcastle-Otawa. Se empleó la *odds ratio* para la medida de los resultados de los estudios; y la prueba de Der Simonian y Laird como método de combinación de las *odds* de los artículos. El estudio de heterogeneidad

² Matsunaga H, Tanaka S, Sasao F, Nishino Y, Takeda M, Tomonaga K, Ikuta K, Amino N. Detection by radioligand assay of antibodies against Borna disease virus in patients with various psychiatric disorders. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12:671-6.

³ Carter CJ. Schizophrenia: a pathogenetic autoimmune disease caused by viruses and pathogens and dependent on genes. *J Path.* 2011; Article ID 128318, 37 pages, doi:10.4061/2011/128318.

de los resultados estadísticos se hizo con las pruebas Q de Cochran y la I^2 de Higgins. El sesgo de publicación se evaluó con las pruebas de Begg y de Egger, cuando el número de trabajos incluidos fue igual o superior a cinco. Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico Stata version10.1.

Tras la búsqueda inicial en las bases de datos se encontraron 938 estudios potencialmente relevantes. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión anteriores y se rastreó la bibliografía, siendo, finalmente, el número total de artículos seleccionados de 56 (tabla 1)⁴.

Se han publicado 11 estudios sobre el VHH1, 6 sobre el tipo 2, 4 para el VVZ, y 5 con el VEB, que incluyeron pruebas directas e indirectas, y con un peso y calidad aceptables y similares, en muchos casos. Para ninguno hubo clara asociación significativa, global o individual, salvo en los estudios de Prasad, para el tipo 1, y de Mortensen, con el tipo 2. En todos los casos los tests de Begg y Egger, y de heterogeneidad fueron no significativos, por lo que no hubo sesgo de publicación y las diferencias entre los estudios podrían ser debidas al azar. Es posible que la falta de relación encontrada se deba a que realmente no exista, o a falsos negativos por la utilización de muestras cerebrales con las que ocurrieran problemas técnicos. No obstante, debido a que están demostradas estas infecciones en la infancia y la enfermedad perinatal puede producir encefalitis, el mecanismo podría ser una lesión cerebral directa y estaría justificado realizar estudios con un seguimiento clínico de estos sujetos. Otra hipótesis es que los anticuerpos maternos causaran, por sí mismo, un daño en el cerebro fetal, sin infección vírica del recién nacido. Apoya esta idea el estudio de Mortensen en sangre de recién nacidos.

Se han publicado 15 estudios sobre citomegalovirus (CMV) y 3 sobre el herpes tipo 6, que incluyeron pruebas directas e indirectas, y con un peso y calidad aceptables. En ningún caso hubo clara asociación significativa. Los tests de Begg y Egger, y de heterogeneidad realizados fueron no significativos, por lo que no hubo sesgo de publicación y las diferencias entre los estudios podrían ser debidas al azar. A pesar de la falta de relación no podemos olvidar que CMV es la principal causa de enfermedad congénita vírica, interfiriendo en la migración de las células cerebrales. Su afinidad por el S.N.C. disminuye después del nacimiento, y su potencial participación se debería a una infección

⁴ Ver Arias I, Sorlozano A, Villegas E, Luna JD, McKenney K, Cervilla J, Gutierrez B, Gutierrez J. Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]

congénita. Por lo tanto, para su evaluación se requiere un estudio prospectivo en mujeres embarazadas que sufrieran una infección.

El virus de la enfermedad de Borna se trata del más estudiado, con 23 trabajos. Cinco estudios obtuvieron resultados significativos. La estimación conjunta de la *Odds* fue significativa. El test de heterogeneidad entre estudios está próximo a la significación. Los tests de Begg y Egger fueron no significativos, sin sesgo de publicación. Para entender esta relación hay que pensar que este virus muestra tropismo por el sistema límbico, es de escasa patogenicidad y genera alteraciones de los neurotransmisores. Finalmente, en animales, la infección produce trastornos que recuerdan al trastorno bipolar o la propia esquizofrenia.

Existen razones biológicas que justifican el estudio de la relación entre los retrovirus y la enfermedad, ya que pueden persistir en la célula cerebral, pueden replicarse junto al ADN genómico y alteran la función cerebral de manera prolongada. Los retrovirus más estudiados han sido los conocidos como endógenos humanos K y W.

Cuatro estudios analizaron la presencia de retrovirus endógenos humanos, sin evidencias significativas de relación con la infección, a pesar de los resultados significativos de Huang y Lillehoj.

La asociación del Herv-W se evaluó en cinco estudios de tamaños similares, todos significativos menos uno. La *Odds* conjunta también lo fue. Los tests de Begg y Egger, y de heterogeneidad realizados fueron no significativos, por lo que no hubo sesgo de publicación, pero las diferencias entre los estudios podrían ser debidas al azar. Sólo se encontró un estudio del retrovirus endógeno humano tipo K115 con un valor de *Odds* no significativo.

Se encontraron dos estudios sobre la relación con el HTLV-1, cuyas *Odds* individuales y conjunta no fueron significativas. Finalmente, hasta el 60% de los pacientes infectados por el VIH-1 manifiestan, a lo largo de su evolución, algún trastorno neurológico, relacionado con el propio VIH, infecciones oportunistas o neoplasias. Sólo hemos encontrado un trabajo en estos pacientes con indicios de significación.

Ninguno de los cuatro estudios incluidos en el meta-análisis encontró asociación entre el virus de la gripe y la enfermedad, lo que parece lógico ya que el virus se elimina tras la infección y los anticuerpos se acumulan a lo largo de la vida. No obstante, la exposición materna al virus durante el embarazo ha sido considerada un factor de riesgo. Para demostrarlo se necesitan estudios prospectivos de cohortes. En este sentido, la reciente pandemia de gripe a puede ofrecer oportunidades para la investigación futura.

En el caso de *C. trachomatis* no hubo asociación. Sin embargo, si se encontró para *C. pneumoniae* y para *C. psittaci*. A partir de estos trabajos no se consigue demostrar que las clamidias sean agentes etiopatogénicos, ni que afecten a la duración o la gravedad de la enfermedad, pero sí que se puede detectar con mayor frecuencia ADN bacteriano. No obstante los intervalos de confianza fueron exageradamente amplios debido a los pequeños tamaños muestrales. Para intentar definir esta asociación serán necesarios nuevos trabajos que incluyan más sujetos.

La esquizofrenia fue 2.7 veces más frecuente en personas en las que se detecta algún marcador de infección por *T. gondii*. El primer estudio se publicó en 1953 por Kozar. Desde entonces casi todos los trabajos se basaron en la detección de anticuerpos. A pesar de esta importante relación, esta puede ser espuria ya que los anticuerpos se podrían haber producido después del inicio de la enfermedad por malos hábitos higiénicos, comunes entre ellos. Por otro lado, los estudios con *Odds* no significativas fueron de mayor calidad y peso, pero se realizaron en militares en los que la seroprevalencia es más elevada por su estilo de vida. Además, en los estudios grandes se dificulta la posibilidad de encontrar diferencias. Al realizar el test de heterogeneidad se obtuvo un valor significativo, y el test de Egger fue ligeramente significativo. Pero ¿cómo podríamos relacionar esta infección con la enfermedad? Es probable que *T. gondii* active los astrocitos aumentando la producción de ácido kinurénico intracerebral, que inhibe los receptores de glutamina y nicotina, siendo así responsable del deterioro cognitivo. Este efecto es mayor en los sujetos con una alta actividad triptófano dioxigenasa, observada en los predispuestos genéticamente a la esquizofrenia.

Aunque los resultados no son significativos en el caso de parvovirus y virus JC y BK, los datos biológicos sugieren que estos infectan y permanecen en el cerebro, y por tanto tienen la oportunidad de inducir alteraciones genéticas. Sí se encontró asociación significativa con la infección por *Toxocara* en el estudio de Kaplan, pero la gran amplitud del intervalo de confianza nos informa de la falta de precisión de los resultados.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Además del análisis de lo publicado hemos realizado estudios prospectivos mediante la determinación de IgG e IgA específica. De todos los agentes ya analizados hemos elegido el VHS1-1 y VHH-6, *T. gondii* y *C. pneumoniae*. Para ello se empleó un diseño de estudio de asociación

con los factores de riesgo con metodología caso-control. Actualmente, disponemos de 284 muestras de suero de otros tantos sujetos, recogidas entre 2008 y 2011 en el proyecto GENIMS del grupo de investigación CTS-628, que se sometieron a evaluación clínica en neuropsiquiatría. 142 fueron pacientes con esquizofrenia de menos de 5 años de evolución, atendidos en las áreas sanitarias de Jerez de la Frontera y Jaén. Los pacientes cumplieron los criterios de la cie-10. Su diagnóstico se mantuvo estable durante al menos un año y el paciente también lo estaba en el momento del estudio. Otros 142 sujetos fueron controles, no emparentados, sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, de adicción o de ingesta de fármacos que pudieran influir en la evaluación neuropsicológica. Estos se estratificaron respecto a los casos, y se seleccionaron en las consultas de atención primaria del área sanitaria sur de granada. Todas las muestras de sangre que se analizaron fueron extraídas de sujetos a los que se les informó previamente y dieron su consentimiento para participar en el proyecto GENIMS. En dicho consentimiento informado ya se incluyó la posibilidad de realizar estudios microbiológicos. Las muestras de sangre fueron adecuadamente recogidas y trasladadas en frío hasta el área de microbiología de la facultad de medicina, donde fueron procesadas y conservado el suero a -80°C . Se usaron equipos comerciales para determinar todas las IgG y la IgA de *C. pneumoniae*. Para el resto de las IgA se estandarizó previamente la prueba mediante el empleo de la misma fase sólida de la IgG, y conjugados anti-IgA humanas de otros fabricantes. La muestra se diluyó previamente con anti-IgG y como control positivo se usó una IgA comercial específica, de concentración conocida. Para conocer la dilución óptima de trabajo, del conjugado, de la muestra y de los controles, se prepararon diluciones de estos, que se procesaron por duplicado, comparando el resultado de la absorbancia con el negativo. Se localizó así la mayor dilución con una absorbancia superior a dos veces el negativo. La muestra fue positiva cuando la absorbancia del pocillo fue mayor a la absorbancia media del positivo límite.

Para la recogida y evaluación de los resultados se utilizó el paquete estadístico Stata versión 10.1. La edad se comparó entre los grupos de estudio mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis; y las variables cualitativas (sexo y seropositividad) se compararon mediante el test Chi-cuadrado de Fisher. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

En los resultados obtenidos se evidenció la asociación significativa entre la parasitación por *T. gondii* y la esquizofrenia, a través de la determinación de la IgG, con una mayor prevalencia en los casos

(Tabla 2). Sin embargo, no hubo asociación significativa cuando se analizó este marcador para el resto de agentes infecciosos. Cuando se determinó la presencia de IgA (tabla3) se observó la asociación entre la infección por VHS-1 y la esquizofrenia, aunque en sentido contrario al esperado. Sin embargo, no hubo asociación cuando se analizó este marcador para el resto de agentes infecciosos. El significado clínico de esta asociación, en el sentido del posible efecto protector que causaría la infección por VHS-1, es difícil de establecer, ya que en los sujetos control reclutados en las consultas de atención primaria, es posible que la enfermedad que motivó la consulta pudiera estar asociada a una reactivación herpética. Este hecho es difícil de comprobar de forma retrospectiva y no fue controlado cuando se realizó el reclutamiento de los controles en el contexto del proyecto GENIMS.

	IgG				
	Casos (n=142)		Controles (n=142)		
	Pos	Neg	Pos	Neg	
VHS-1	Número de muestras	125	17	124	18
	Porcentaje	88,0%	12,0%	87,3%	12,7%
VHH-6	Número de muestras	112	30	100	42
	Porcentaje	78,9%	21,1%	70,4%	29,6%
<i>C. pneumoniae</i>	Número de muestras	41	101	47	95
	Porcentaje	28,9%	71,1%	33,1%	66,9%
<i>T. gondii</i>	Número de muestras	56	86	29	113
	Porcentaje	39,4%	60,6%	20,4%	79,6%

Tabla 2: Resultados de la determinación cualitativa de IgG para los cuatro microorganismos, en las 284 muestras del estudio.

Tabla 3: Resultados de la determinación cualitativa de IgA para los cuatro microorganismos, en las 284 muestras del estudio.

	Ig A				
	Casos (n=142)		Controles (n=142)		
	Pos	Neg	Pos	Neg	
VHS-1	Número de muestras	12	130	27	115
	Porcentaje	8,5%	91,5%	19,0%	81%
VHH-6	Número de muestras	3	139	4	138
	Porcentaje	2,1%	97,9%	2,8%	97,2%
<i>C. pneumoniae</i>	Número de muestras	29	113	31	111
	Porcentaje	20,4%	79,6%	21,8%	78,2%
<i>T. gondii</i>	Número de muestras	1	141	2	140
	Porcentaje	0,7%	99,3%	1,4%	98,6%

CONCLUSIONES

Para finalizar, de todo lo anterior podríamos concluir que:

1. La revisión sistemática y el meta-análisis realizados pusieron de manifiesto que los virus han sido los agentes infecciosos sobre los que más se ha evaluado una posible relación entre microbio y esquizofrenia. Así se encontró asociación significativa con el virus de la enfermedad de Borna y el retrovirus endógeno humano w. Entre las bacterias, la detección en sangre de ADN de *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* fue significativamente más frecuente entre los pacientes. Por último, existió, según nuestra metodología, una asociación significativa entre la esquizofrenia y la parasitación por *Toxoplasma gondii*, a pesar de la existencia de un sesgo de publicación. Desde el punto de

vista serológico, podemos afirmar que la detección de anticuerpos IgG frente al parásito podría ser un factor relacionado significativamente con la esquizofrenia.

2. En el estudio realizado sobre nuestras poblaciones se encontró una importante relación entre la enfermedad y la presencia de IgG anti-*Toxoplasma gondii*, lo que podría sugerir, apoyando lo anterior, el valor potencial de la detección de esta parasitación como factor de riesgo, para un mejor diagnóstico y prevención de la enfermedad.

3. No encontramos relación entre la enfermedad y los anticuerpos frente a *Chlamydia pneumoniae* y los virus herpes simple tipo 1 y herpes humano tipo 6.

4. Pensamos que, para obtener una conclusión definitiva, es necesario que se desarrollen nuevos estudios prospectivos y comparativos, con un número suficiente de casos y controles, que utilicen la combinación de varias técnicas microbiológicas para un mismo sujeto y muestra, teniendo en cuenta si el paciente está en fase estable o descompensada de la enfermedad, y analicen simultáneamente sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral mediante técnicas estandarizadas y con sensibilidad adecuada. Todo esto sin perjuicio de estudios que incluyan a mujeres embarazadas y sus hijos, antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Me ha parecido del máximo interés su conferencia, que además, esta perfectamente estructurada y sometidos los resultados a un minucioso cálculo estadístico. Mi pregunta es si, entre las numerosas causas por lo que se han descartado la inmensa mayoría de los casos reclutados, se ha tenido en cuenta la existencia de hipoxia perinatal en esos pacientes, ya que esta es otra causa de alteración en el metabolismo neuronal, que podría actuar como las infecciones.

Prof^a. Maroto Vela

Aparte de felicitarle por la oportunidad del tema tratado y la exposición del mismo, me gustaría hacer una corta reflexión, como

aclaración al mismo. Me pregunto, porque me ha llamado mucho la atención de los resultados obtenidos en el metaanálisis, porque ha aparecido un gran número de microorganismos relacionados con la esquizofrenia, que como poco, podíamos etiquetar de “poco frecuentes”, tales como virus JC, BK, Bornavirus e incluso algunos retrovirus humanos.

A la vista de esos resultados, me gustaría saber cuales han sido los criterios que han seguido para el estudio realizado por ustedes de los microorganismos elegidos.

Prof. Piédrola Angulo

Quiero felicitar al Dr. Gutiérrez por el trabajo realizado y la exposición del mismo, sobre un tema tan poco conocido hasta ahora. Sólo quisiera preguntarle si existe algún grupo español que haya investigado sobre infecciones premórbidas de la esquizofrenia, pues he observado que en el metaanálisis efectuado, todos los autores eran extranjeros. Repito mi enhorabuena.

Prof. Rubia

Muchas gracias por su interesante conferencia. Desde siempre, y cuando digo siempre me refiero desde mi tiempo de estudiante hasta hoy, he considerado que la esquizofrenia es un cajón de sastre. Por esta razón quisiera saber si es posible relacionar los distintos factores patógenos con los diferentes síntomas que se producen en ese cajón de sastre que llamamos esquizofrenia.

Prof. García Sagredo

Mis felicitaciones por el metaanálisis tan profundo que nos ha presentado.

Tengo una pregunta muy corta. Dado que la esquizofrenia, si no un cajón de sastre, al menos es una enfermedad heterogénea, ¿en los trabajos incluidos en el metaanálisis se ha podido diferenciar o considerar de forma separada los casos que eran aislados de los casos familiares? Este sería un dato importante ya que en el caso de una

infección vírica se espera que los odd ratio sean diferentes en los casos aislados de los casos familiares.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Como saben ustedes es costumbre que el Presidente de la Real Academia diga unas palabras finales, y en este caso el Prof. González de Posada se lo pone a uno complicado para poder hacer algún comentario o consideración sobre su magnífica conferencia. Yo como Presidente celebro que él nos traiga estos temas que son ajenos a nosotros pero ello nos ayudará a comprender mejor otras áreas de nuestra Ciencia que lo que hacen de alguna forma es complementar nuestros conocimientos y llevarnos a reflexión.

He hecho referencia en la última parte de su conferencia y también posteriormente en la discusión se ha entretenido sobre ello, sobre la generación del calor y la importancia que tienen estas impresionantes obras en las que él ha participado, tanto en la referida al dique seco de Cádiz como también esa otra en Ecuador.

Ha hecho una consideración sobre la generación de calor, ha debatido sobre ello y ha puesto la figura de Hermann von Helmholtz como una personalidad importante, que además de médico era físico, convergiendo en esa persona una gran cantidad de conocimientos. Fue además uno de los que debatió también en relación a la generación de calor por parte del cuerpo humano o la pérdida de este parte del cuerpo humano. Quiero simplemente recordar la importancia que tuvo el descubrimiento del termómetro a mediados del siglo XIX, mejor dicho no el descubrimiento sino la aplicación clínica del termómetro clínico, y luego el gran debate que se suscitó a mediados de siglo entre dos alemanes, por una parte Karl Wunderlich y por otra Ludwig Traube. La termometría clínica se convirtió en una materia muy estudiada definiendo la temperatura normal y profundizando en la temperatura del hombre enfermo y su variabilidad según el comportamiento de la enfermedad. Es lo único que se me ocurre decir Prof. González de Posada. Hacer un parangón entre la generación de calor en todas las materias de la ciencia tiene una gran importancia y una gran repercusión, de manera que muchísimas gracias una vez más por traer temas que son ajenos a la medicina pero que como yo decía al principio nos hacen considerar otras áreas de la ciencia que son complementarias

en esta Real Academia y por eso tenemos sillones que son ajenos a nuestra propia ciencia médica como tal.

Al Prof. José Gutiérrez Fernández, agradecerle su magnífica conferencia, y la oportunidad que nos da para la reflexión en un tema tan interesante como el metaanálisis, el cual tiene un enorme valor en medicina y se convierte en una herramienta de una gran potencia cuando esta bien realizado. Ha hablado de la dificultad que implica su realización pues muchos de los trabajos que se recogen luego no valen para nada pues no se les puede aplicar una misma metodología. Partiendo de ello nos ha puesto su experiencia personal en los análisis son los factores que pueden incidir en la esquizofrenia y que ha quedado muy claro que con independencia de los factores genéticos está investigando el posible papel de las enfermedades infecciosas por virus, clamidias, parásitos, etc.. Estos estudios nuevos sobre la posibilidad de que algunas enfermedades no vinculada a infección respondan desde el punto de vista causal a ellas están llenos de sentido y nos están sorprendiendo continuamente. Quizás uno los ejemplos mas llamativos sea el de la úlcera gastroduodenal y *Helicobacter pylori*. Siguen siendo los principios de Koch a tener muy en cuenta y no olvidad las bases de la nueva microbiología. Por ello todos los avances en este campo y las innovaciones debemos contemplarlas como una posibilidad para solucionar etiológicamente muchas enfermedades que permanecen en la oscuridad etiológica. Gracias profesor José Gutiérrez Fernández por habernos traído este tema y plantearnos tantos retos.

Se levanta la sesión.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE MARZO DE 2012

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

NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO NEW STRATEGIES FOR SENDARY PREVENTION OF CERVICAL CANCER

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO VIDART ARAGÓN

Académico Correspondiente

Resumen

La incidencia actual del cáncer de cuello uterino se estima en 5.300.000 nuevos casos por año en el mundo y una mortalidad de 275.000 casos. El 80% de estos casos se distribuyen por países en vías de desarrollo.

El cribado, debe ser poblacional, es decir, iniciativa de salud pública, con un test previamente validado, basado en la asistencia primaria. No ofrece garantías individuales. Su criterio básico es la eficiencia.

La citología vaginal es la mejor técnica jamás utilizada por la Medicina Preventiva ya que en *los países con cobertura suficiente y aplicación adecuada*, la reducción de la incidencia / mortalidad se puede estimar en un 75%. La introducción del test del VPH ha supuesto una mucho mejor sensibilidad y una discreta menor especificidad. Posteriormente se ha incorporado al cribado, propuesto por la Sociedad española de Obstetricia y Ginecología la determinación de los genotipos.

El Cribado debe ser mantenido incluso en mujeres que han sido vacunadas, ya que pueden estar en riesgo de contactar con otros tipos virales de alto riesgo no vacunales.

En un próximo futuro, tendrán gran importancia los biomarcadores. La inactivación del gen supresor del retinoblastoma por el oncogen E7 del VPH

incrementa los niveles de **p16INK4a** en el **citoplasma**. El **Ki67** es un antígeno **nuclear** marcador de proliferación celular, sobreexpresado en la infección por VPH.

Abstract

The current incidence of cervical cancer is around 5,300,000 new cases per year worldwide and mortality 275,000 cases per year. The 80% of these cases are distributed in developing countries.

Cervical cancer screening should cover to as much population as possible, for instance, through public health initiative; should be use previously validated test, and based on primary care. The efficiency is the basic criterion of this screening. The Pap smear is the best technique ever used by the Preventive Medicine; and in countries with sufficient capacity and proper application, the incidence / mortality can be decreased until 75%. The introduction of DNA-HPV testing has increased the sensitivity of detecting cervical cancer, but with lower specificity. Actually it has been incorporated into the cervical screening as proposed by the Spanish Society of Obstetrics and Gynecology.

The cervical screening must be maintained even in women who have been vaccinated; because of they may be at risk of contact with other high-risk HPV types not included in the vaccine.

In the future, biomarkers will be of great importance. Inactivation of the retinoblastoma suppressor gene by the oncogene HPV E7 increases levels of p16INK4a in cytoplasm. Overexpression of nuclear antigen Ki67 is a marker of cell proliferation by HPV infection.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la incidencia mundial de cáncer de cuello uterino es de 530.000 nuevos casos al año con una mortalidad de 275.000 mujeres¹. Casi el 80% de estas cifras corresponden a países en desarrollo, centro y Sudamérica, África subsahariana y Europa del este. Ello supone que una mujer fallece cada dos minutos por cáncer de cuello en el mundo.

En la Europa continental (38 países) se diagnostican sesenta mil casos nuevos cada año de CCU. Las tasas ajustadas de **incidencia** más altas (del 14 al 31 por cien mil mujeres/año) se describen para los países del este de Europa y para Portugal y Noruega. El centro y el sur europeos presentan cifras menores, que se mueven entre el 7 y el 11 por cien mil mujeres/año². Una mujer fallece en Europa cada 18 minutos por cáncer de cuello

¹ Arbyn M, et al. *Ann. Oncol.* 2011 Apr 6.

² Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. *Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base n° 5 Version 2.0.* Lyon: IARC Press, 2004.

En España, para mujeres de cualquier edad, la tasa anual de incidencia es de 10.3 por cien mil mujeres/año, cifra que sitúa al CCU en el séptimo lugar de una clasificación encabezada por el cáncer de mama (77.8) y colorrectal (46.9). Cuerpo uterino y ovario/anejos ocupan la tercera (18.9) y la cuarta plaza (16) respectivamente.

Sin embargo, si se estudia el grupo de edad más joven, entre 15 y 44 años, el CCU sube en España a la segunda plaza (6.6 por cien mil mujeres/año), precedido por el cáncer de mama (25.4) y seguido por el de ovario y anejos (5.5).

CRIBADO

Iniciativa de Salud Pública por la que se aplica a personas asintomáticas un test previamente validado (eficaz, efectivo y eficiente) para clasificarlas como “probable” o “improbable” en sufrir la enfermedad problema. Una prueba de cribado debe ser sencilla en su uso, cómoda para quien la recibe y reproducible en sus resultados. De ella no debe esperarse un diagnóstico: el objetivo es que su aplicación sistemática reduzca la mortalidad causada por la enfermedad problema en la población estudiada.

No ofrece garantías individuales: su teoría y su práctica están relacionadas

con el problema comunitario.

El *criterio básico es la eficiencia*: el coste/beneficio económico (rentabilidad) y sanitario (incremento de diagnósticos precoces) deben estar garantizados.

El ***Cribado Poblacional*** tiene estructura propia basada en la Asistencia Primaria, utiliza una base censal para la captación activa de las mujeres diana, con sistemas de re-llamada a las no asistentes, sólo ofrece la técnica de cribado validada y cuenta con circuitos propios de derivación a un segundo escalón de Asistencia Especializada (AE) para evaluación, control y eventual tratamiento de los casos detectados.

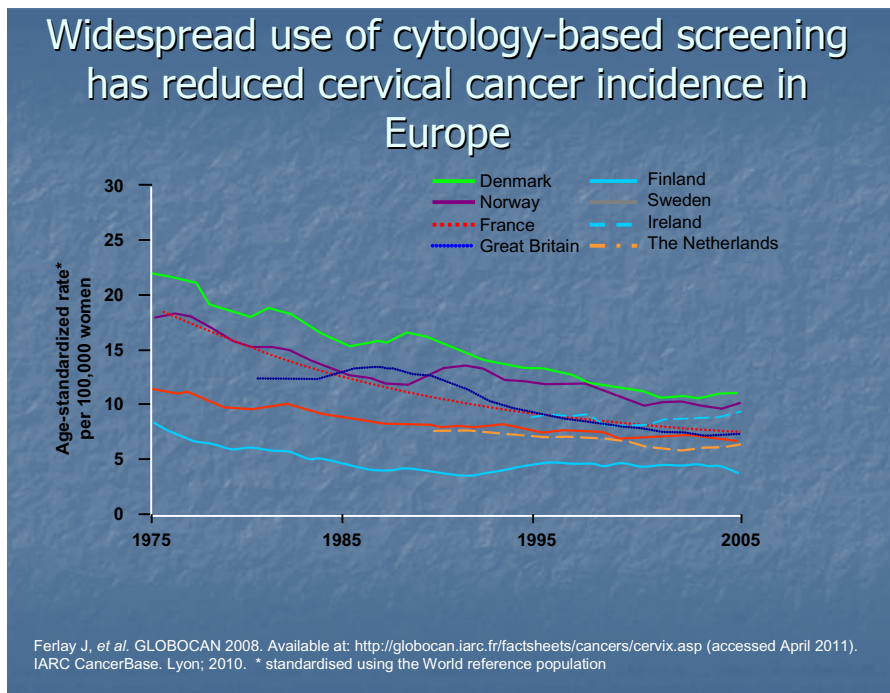
La ***Asistencia*** debe estar orientada a ofrecer a la persona que solicita una revisión preventiva de salud ginecológica una garantía de diagnóstico usando un nivel de asistencia personal exigida por la buena práctica, no abordable, por razones de eficiencia, por el cribado. El *criterio básico es la eficacia*.

La asistencia prestada en un Servicio de Ginecología es inherente a él, cuenta con sus propios protocolos y no debe entremezclarse con la estructura del programa de cribado.

La citología vaginal es la mejor técnica jamás utilizada en Medicina Preventiva. Informe global de U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), abril 2006: En los países con cobertura suficiente y aplicación adecuada, la reducción de la incidencia / mortalidad se puede estimar en un 75%.

En el Reino Unido J Peto³ establece que El cribado ha evitado una epidemia que hubiera matado a 1 de cada 65 mujeres británicas nacidas a partir de 1950 y culminada con alrededor de 6000 muertes / año en este país.

El amplio uso de la citología como cribado ha reducido claramente la incidencia del Cáncer en Europa, si bien en los últimos años se observa una cierta estabilización⁴.



La citología es muy específica, pero por el contrario tiene una baja sensibilidad y una mala reproducibilidad tanto intra como interobser-

³ Peto, J.: Lancet 2004; 364: 249 – 56.

⁴ Ferlay J, *et al.* GLOBOCAN 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp> (accessed April 2011). IARC CancerBase. Lyon; 2010. * standardised using the World reference population.

vador. J. Cuzick recoge una encuesta de laboratorios de referencia de Europa y Norteamérica, encontrando que la sensibilidad media de la citología era de un 53%, con lo que con esta técnica, prácticamente se nos escapaba una paciente de cada dos. Destaca la baja sensibilidad de los estudios alemanes, uno de los cuales ofrece una sensibilidad de un 19%. En esta misma encuesta se pone de manifiesto una sensibilidad muy superior del test del VPH sobre la citología (96/53%) con una discreta menor especificidad (96/91%).

Estos resultados produjeron una importante controversia y polémica. Pero un año más tarde Mayrand⁵, en un estudio aleatorizado de más de 10.000 mujeres obtuvo unos resultados semejantes a los anteriores con lo que quedó claramente manifiesta la importancia de la introducción del test en el cribado, ratificado por el trabajo de Dillner sobre la incidencia acumulada de CIN III en mujeres seguidas durante 72 meses y según el punto de partida: citología, Test de VPH y Citología+ test de VPH⁶.

Citología y Test de VPH en la identificación de CIN 2+

		<u>Sensibilidad</u>	<u>Especificidad</u>
1	Citología	53%	96%
	Test de VPH	96%	91%
2	Citología	55.4%	96.8%
	Test de VPH	94.6%	94.1%

1: Encuesta de Laboratorios de Referencia de Europa y Norteamérica

Cuzick, J.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical screening.

Int J Cancer 2006; 119: 1095 - 101

2: Aleatorización de 10.154 mujeres de entre 30 y 64 años

Mayrand MH.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1579 - 88.

N Engl J Med 2007; 357: 1579 - 88

⁵ Mayrand MH.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1579 - 88.

⁶ Dillner J.: BMJ 2008; 337: a1754.

Protocolo de Cribado: Consenso Español 2006

Prog Obstet Ginecol 2006; 49 Supl 2: 5 - 62

- Metodología poblacional o mixta
- 1ª Citología a los 3 años de la 1ª R.S.
- Citología anual 2 años: si ambas valorables y negativas, control trienal.
- Citología +:
 - ASC.US: Test de HPV :
 - Negativo, Citología al año
 - Positivo, Colposcopia
 - Resto: Colposcopia, excepto LIE.BG < 25 años: Control citológico en 6 meses.
- 35 años: Citología (C) y Test de HPV
 - C - / Test - : Control en 5 años
 - C - / Test + : CC y test al año
 - C + : ASC.US, mismo protocolo. Resto, colposcopia
- Si se ha seguido el programa adecuadamente, finalización a los 65 años.
- No citologías a mujeres histerectomizadas por procesos benignos

En el año 2006 la SEGO nos encomendó un protocolo de cribado, que fue luego avalado por otras Sociedades Nacionales.⁷

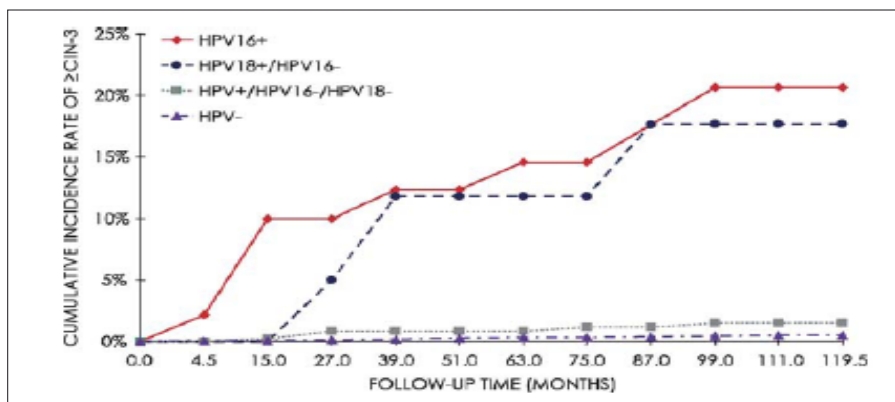
En él puede observarse como a partir de los 35 años se aconseja el test del VPH.

Posteriormente comenzó a verse la importancia de el genotipado de los virus y su prevalencia en las lesiones de alto grado y cáncer, siendo los genotipos 16 y 18 los mas prevalentes en las lesiones más graves hasta tal punto que los genotipos 16 y 18 son los responsables de algo más del 70% de los cánceres de cuello.⁸ En la figura siguiente puede verse la incidencia acumulativa de CIN III+ según los genotipos⁹.

⁷ Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A et al.: Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Gynecol 2006; 49 Supl 2: 5 - 62.

⁸ de Sanjose S, et al. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1048-1056.

⁹ Khan MJ.: *JNCI* 2005; 97: 1072 - 79.



Khan MJ.: JNCI 2005; 97: 1072 – 79.

CRIBADO ACTUAL

En 2011 y nuevamente por encargo de la SEGO, se nos encomendó un nuevo protocolo de cribado del cáncer de cuello¹⁰, en el que teníamos en cuenta una serie de puntos:

El principio del cribado del 2006, es en realidad Asistencia y no cribado.

En todos los registros la incidencia del cáncer invasor de cuello de útero por debajo de los 30 años es extremadamente baja. Además, la edad media de presentación de la neoplasia intraepitelial de cuello de útero (CIN) 2+, objetivo del cribado, se sitúa entre 30 y 33 años.

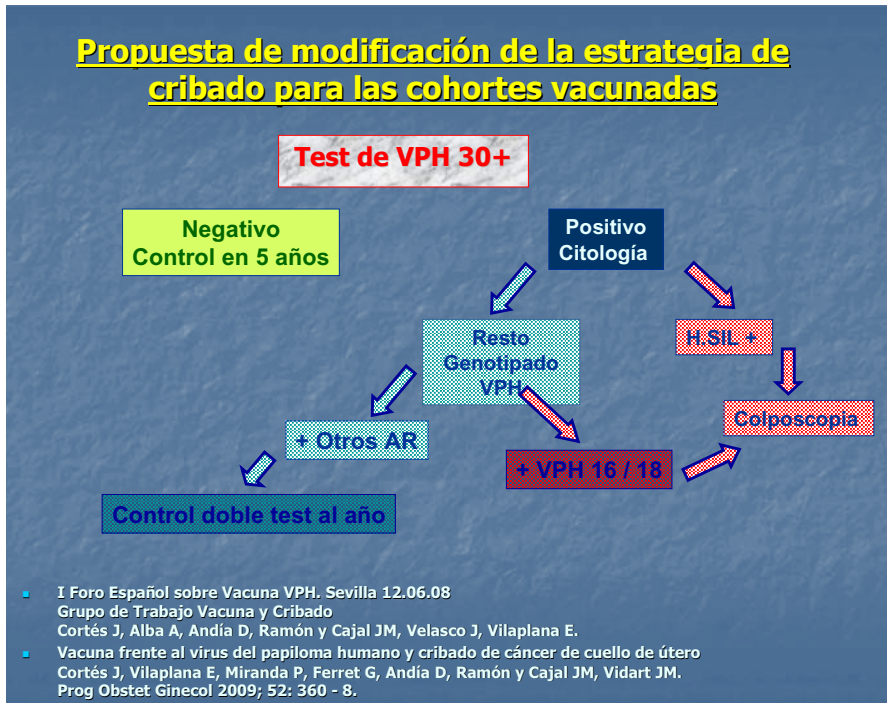
Iniciar antes de los 30 años el programa no garantiza ventajas sustanciales sobre el objetivo primordial (descenso de la mortalidad por cáncer de cuello de útero) y sin embargo genera la detección, control y eventual injustificado tratamiento de numerosas atipias indeterminadas o lesiones de bajo grado de escasísimo potencial oncológico. Todo puede penalizar mucho el coste / beneficio del procedimiento.

Si se planifican estrategias poblacionales – obligado – es muy probable que todos los casos prevalentes sean detectados en la primera vuelta. En consecuencia, *la edad recomendada de inicio de los programas de cribado es 30 años*^{11 12}.

¹⁰ Cortés J, Garrido R, Miranda P, Xercavins J, Vidart JA. Recomendaciones para el diagnóstico precoz y el cribado del cáncer de cuello de útero. En "Recomendaciones Para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología" Capítulo 5. Madrid 2011

¹¹ Arbyn M.: Summary: Screening in EU. Ponencia MA-02-007 al 5th. European Congress of the EFC. Berlin, 27 – 29 May 2010.

¹² Cuzick J.: Screening of Cervical Cancer. Ponencia a la Lancet Conference



El cribado se realiza conjuntamente con citología y test de VPH. El valor predictivo negativo de ambas técnicas juntas es en la práctica de un 100% de manera que si ambas son negativas el control siguiente puede realizarse a los 5 años. Si la citología es normal, pero el test VPH es positivo, se aconseja el genotipado. Si este es positivo para 16/18, se indica una colposcopia, pero si es positivo para cualquier otro, basta con repetir el doble control al año.

En las mujeres vacunadas, es preciso mantener el cribado, ya que se puede producir un cáncer por alguno de los genotipos no vacúnales. Nos vamos a encontrar con una menor tasa de resultados citológicos anómalos y una mayor posibilidad de falsos positivos citológicos por la tendencia a sobrevalorar alteraciones citológicas intrascendentes, como inflamación, Reparación, o atrofia. En estas circunstancias precisamos de test de alta sensibilidad.

POSIBILIDADES DE FUTURO

Una vez visto en el momento presente la importancia del test del VPH y su genotipado en los programas actuales de cribado, queremos plantearnos la importancia que en un futuro a corto medio plazo pueden tener la utilidad de biomarcadores.

P16

La p16 NK4A es un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, que se sobreexpresa en el tejido precanceroso y canceroso. Al cabo de cierto tiempo, la infección crónica con VPH de alto riesgo, puede dar lugar a un trastorno del complejo proteínico funcional pRb-E2F. Una de las proteínas expresadas por el virus dentro de la célula es la proteína E7. La actividad oncogénica principal de E7 es la de inhibir la función de la pRb. De esta manera el pRB no se une al factor de transcripción E2F, lo que produce una transcripción de genes que promueven la proliferación celular. Solo en las infecciones en las que han comenzado los procesos de transformación oncogénica los niveles de proteína E7 se suelen elevar en las células competentes para replicarse. Por esta razón p16 es un elemento de predicción, mas preciso para el cáncer cervical que la presencia de VPH de alto riesgo.

La proteína **Ki67** es un biomarcador de proliferación celular.

La detección de p16 y Ki67 en la misma célula: (tinción dual).

- Es un indicador de desregulación del ciclo celular.
- Correlaciona con la presencia de transformación oncogénica inducida por VPH de alto riesgo.
- Nos proporciona un criterio objetivo para identificar aquellas mujeres que tienen más probabilidades de tener una lesión de alto grado.
- La detección es sencilla pudiendo observarse un atenuado marrón del citoplasma, indicando la sobreexpresión de p16 y una tinción roja del núcleo, indicando la sobre expresión de Ki67

La tinción doble p16/Ki67 (CINtec plus®) ha demostrado¹³ un valor predictivo positivo para CIN2+ del 96% a un año, con valor predictivo negativo del 0.9%, en estas mujeres citología negativa / prueba de VPH positiva. La búsqueda de la expresión en estos casos de estos

¹³ Petry KU.: Triage of Pap negative, HPV positive screening test results using p16/Ki-67 Dual-stained Cytology. Comunicación 232 a la 26 IPV. Conference, 3-8 de Julio 2010, Montreal.

marcadores de integración/progresión, junto a la expresión de mRNA¹⁴, pueden ser técnicas de incorporación inmediata a la práctica clínica.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

“La amplia cobertura temática de su excelente conferencia me sugiere dos preguntas, una epidemiológica, quirúrgica la otra.

En primer lugar, respecto a la prevención de cáncer de cérvix ¿Qué actuaciones concretas se clasifican como prevención primaria y cuáles cómo secundaria?

Por otra parte, se indicaba en una de las imágenes que la citología no es precisa en pacientes histerectomizadas. ¿se excluyen también aquellas cuya cirugía , de cara a evitar un futuro prolapso vaginal, conservó los ligamentos de suspensión en el extremo distal de la vagina y, por tanto, supuso un tallado del cuello uterino con conservación de una parte del mismo?

Muchas gracias y mi enhorabuena.

Prof. Clavero Núñez

Quiero felicitar al prof. Vidart por la excelente conferencia en la que con toda claridad nos ha expuesto como se realiza la prevención secundaria del cáncer de cervix. Yo quiero aclarar por que la citología vaginal tiene menos sensibilidad aquí que en el diagnostico precoz del cáncer.

Y es porque la exfoliación de las células vaginales es mucho mas copiosa en las células anaplasicas que en las displasicas, las percance-rosas, y todavía es menor en las células normales, entre las que englobamos los koilocitos, típicas de la infección por HPV. Pero además de la especificidad de estas células, hoy podemos detectar los virus en las que no presentan ninguna alteración morfológica mediante sencillos test. Esto hace que la citología vaginal exfoliativa, como siempre se ha denominado, tenga mucho valor en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

¹⁴ Burger EA, Kornør H, Klemp M, Lauvrak V et al.: HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review.

Gynecol Oncol. 2010.

Ahora quiero hacerle una pregunta: ¿Que conducta debe tomarse con los varones de esas mujeres infectadas?

J.A.Clavero

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente.

Me levanto inmerecidamente al final de los intervinientes y no para cerrar la discusión ya que estoy aquí por motivos administrativos.

Quiero en primer lugar felicitar al Prof. Vidart que siempre trae temas de actualidad y los pone perfectamente al día.

El cáncer de cervix es todavía muy frecuente en zonas geográficamente subdesarrolladas social y económicamente y por tanto de alto riesgo.

Ya nos ha hablado en otra ocasión de la prevención primaria con la vacuna a las mujeres preadolescentes y con las recomendaciones higienico-sanitarias con respecto a las relaciones sexuales, tabaco, etc.

La prevención secundaria ha cambiado desde la disposición del test VPH de mayor sensibilidad, pero que no desbanca a la citología que sigue teniendo vigencia desde que la introdujo Papanicolau. Sí es ahora distinta la cadencia y metodología del cribado de las lesiones precancerosas del cervix que pueden ser asintomáticas hasta 15 años.

Para su diagnóstico la conferencia de Consenso auspiciada por la SEGO recomienda hacer citologías vaginales con menos frecuencia en mujeres con test de VPH negativos.

Siendo esto cierto yo quiero defender la revisión ginecológica periódica anual, para cánceres ginecológicos, en especial del de endometrio, mama y ovario.

Creo que coincidimos y querría saber su opinión al respecto.

Nuvamente mis felicitaciones.

Muchas gracias.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Seoane Prado

La prevención primaria está basada en la vacunación en muchachas preadolescentes, (entre los 9 y los 14 años) en las que al no haber

tenido relaciones sexuales, no han podido tener contacto con el papilomavirus. La prevención secundaria se basa en la aplicación de un test validado para detectar a las mujeres de riesgo, que son las que tienen un test de VPH positivo (especialmente 16/18) o una citología anormal. La prevención debe estar en manos de atención primaria.

La citología no es precisa en mujeres a las que se ha practicado una histerectomía total (se ha extirpado el cuello uterino) pero si se aplica en mujeres a las que se conserva el cuello.

Al Prof. Clavero

Las CDC de Atlanta no aconsejan ningún tipo de acción en las parejas de mujeres infectadas, salvo la utilización de preservativo que ofrece una importante pero no total protección.

Al Prof. Clavero

Cada prueba tiene su cronología y por ello estoy completamente de acuerdo con el Prof. Escudero en las revisiones anuales, pero eso no es un cribado, sino una revisión en salud, ya que como Vd. conoce perfectamente, los únicos cánceres que se aceptan como susceptibles de cribado son el de mama, cáncer de cuello y el de rectocolon. En estas revisiones lo que predomina es la eficacia y además de la exploración ginecológica, la implementaremos con las pruebas oportunas.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE MARZO DE 2012

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

INGENIERÍA TISULAR DEL NERVI PERIFÉRICO
TISSUE ENGINEERING OF PERIPHERAL NERVE

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

EL FENÓMENO ANANCÁSTICO EN PSIQUIATRÍA
(ANCLAJES Y ALBURES EN LA VIDA MENTAL)

ANANKASTIC PHENOMENA IN PSYCHATRY
(PREDESTINATION AND DACE IN MENTAL LIFE)

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS ALBERTO ROJAS MALPICA

Académico Correspondiente Extranjero

INGENIERÍA TISULAR DEL NERVIIO PERIFÉRICO

TISSUE ENGINEERING OF PERIPHERAL NERVE¹

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

Resumen

La utilización en la patología traumática del nervio periférico de conductos nerviosos de distintos materiales para conectar los cabos nerviosos seccionados y facilitar la conexión de las fibras nerviosas no ha contribuido hasta el momento a resultados muy satisfactorios. En el presente trabajo se exponen los resultados preliminares sobre la utilización de técnicas de ingeniería tisular para facilitar la regeneración nerviosa en dichos conductos. La investigación realizada a nivel clínico, histológico, histoquímico y neurofisiológico demuestra que existe en relación con los controles una mayor regeneración nerviosa al introducir en los conductos un biomaterial de fibrina- agarosa y en mucha mayor medida al añadir a dicho biomaterial células madre mesenquimales de la grasa del propio animal de experimentación. Los resultados obtenidos podrían contribuir en el futuro a resultados terapéuticos más eficaces en la patología traumática del nervio periférico.

Abstract

The use in traumatic peripheral nerve pathology of conduits of different materials to connect the severed nerve ends and facilitate nerve fibers connection has not so far led to very satisfactory results. This paper presents preliminary results on the use of tissue engineering techniques to facilitate nerve regeneration using those conduits. Research carried out by clinical, histological, histochemical and neurophysiological methods shows a higher degree of nerve regeneration regarding the controls when a fibrin-agarose biomaterial is introduced in the conduit and even more when stem cells from the fat of

¹ En la investigación han participado los Dres. Juan Garrido Gómez y Victor Carriel. La investigación ha sido financiada por el Programa IMPACTO IPT-2011-0742-900000 del Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Unión Europea y el Proyecto de Excelencia P10-CTS-6060 de la Junta de Andalucía.

the experimental animal are added to the fibrin-agarose biomaterial. These results could contribute to develop in the future better effective therapeutic results in traumatic peripheral nerve pathology.

INTRODUCCIÓN

El 26 de junio de 1907 Don Santiago Ramón y Cajal pronunciaba su discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina titulado “Mecanismo de Regeneración de los Nervios” (1) iniciando una línea de investigación muy productiva que alcanza su máxima expresión con su obra “Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso” publicada en 1913 y 1914 (2) que lo convierte en uno de los pioneros de lo que en nuestros días ha venido a denominarse medicina regenerativa. De 1912, hace cien años, es su trabajo sobre la Influencia de las condiciones mecánicas sobre la regeneración de los nervios periféricos que publica en el Tomo X, fascículo 4 de la revista Trabajos del Laboratorio de Investigación biológica (3).

Desde entonces la investigación sobre la regeneración de los nervios periféricos ha constituido un capítulo de extraordinario interés en el ámbito de la investigación médica dado el importante problema de salud que suponen las lesiones traumáticas de los nervios periféricos como consecuencia de los accidentes de tráfico, laborales y deportivos y el elevado coste social que asimismo supone el tratamiento y rehabilitación de las incapacidades laborales que generan, la necesidad cirugías paliativas y de atención por especialistas, el consumo de analgésicos y psicotrópicos y las secuelas motoras y sensitivas que originan dichas lesiones (4) (5).

El objetivo de este trabajo es comunicar a la Academia los estudios preliminares que ha realizado nuestro grupo de investigación sobre la regeneración del nervio periférico utilizando las nuevas técnicas que aporta la ingeniería tisular, especialmente el uso de células madre y de nuevos biomateriales. En los dos siguientes apartados describiremos por un lado las características histológicas de los nervios periféricos, los distintos tipos de lesiones que los traumatismos generan en ellos y las distintas terapias actualmente existentes y finalmente los resultados preliminares que experimentalmente hemos obtenido utilizando protocolos de ingeniería tisular.

HISTOLOGÍA Y PATOLOGÍA TRAUMÁTICA DEL NERVIIO PERIFÉRICO

El nervio periférico es una estructura cordonal constituida por fascículos de fibras nerviosas que conduce impulsos nerviosos hacia o desde el sistema nervioso central o en ambos sentidos. Las fibras nerviosas de los fascículos pueden ser mielínicas o amielínicas o más frecuentemente de los dos tipos. Cada fascículo de fibras nerviosas está rodeado por el perineuro que está constituido por capas de células aplanadas entre las cuales existen fibras de colágena orientadas longitudinalmente. Entre las fibras nerviosas de los fascículos y rodeado por el perineuro se encuentra el endoneuro que formado por tejido conjuntivo laxo con fibroblastos, algunos mastocitos y fibras de colágena orientadas longitudinalmente. El endoneuro contiene vasa nervorum y vasos linfáticos. Rodeando los fascículos y entre ellos existe el epineuro formado por tejido conjuntivo denso con fibras de colágena de curso ondulante orientadas longitudinalmente. Entre los fascículos nerviosos existe vasa nervorum, linfáticos y tejido adiposo. Periféricamente al epineuro existe el paraneuro formado por tejido conjuntivo laxo y adiposo (6).

La patología traumática del nervio periférico tiene una etiología diversa que no siempre altera la integridad anatómica del nervio. Es frecuente sin embargo la existencia de lesiones asociadas a una solución de continuidad de la estructura nerviosa de cuyo grado depende la evolución clínica y el pronóstico de la misma. Existen diversas clasificaciones de las lesiones traumáticas del nervio periférico. Describiremos muy esquemáticamente la clasificación propuesta por Seddon (7) al sustentarse en criterios básicamente estructurales. De acuerdo con lo postulado por dicho autor podemos distinguir en primer lugar la neuroapraxia en la que estructura nerviosa está intacta si bien el impulso nervioso no puede transmitirse. Los axones en este tipo de lesión se encuentran íntegros y no existe ninguna degeneración distal al sitio de lesión. En general la lesión está limitada a un área de mielina que, reparada por las células de Schwann restaura la función del nervio sin secuelas (7) (8) (9). En la axonotmesis, el segundo tipo de lesión, el axón está dañado o destruido, pero el tejido conectivo de sostén de los axones, fundamentalmente el Perineuro, se encuentra íntegro. En el tercer tipo de lesión, denominada Neurotmesis, el cordón nervioso está totalmente seccionado y no hay continuidad anatómica de las fibras nerviosas. El tejido conjuntivo que rodea a estas en los distintos niveles arriba indicados

está dañado o interrumpido. (7) (8). Las lesiones traumáticas del nervio periférico son lesiones difíciles de reparar y cuando la separación de los cabos alcanza una distancia superior a los cinco mm se puede generar proliferación del tejido conjuntivo, dolor neuropático, neuroma y síndrome del miembro fantasma.

El tratamiento de las lesiones traumáticas del nervio periférico se realiza microsuturando a nivel epineural o fascicular cuando los cabos pueden enfrentarse si generar tensión lo que ocurre si el defecto no supera los cinco mm de separación en el ser humano. La aparición de fibrosis epi y endoneural que impide la progresión de los brotes axonales constituye la complicación mas importante en estos casos (5). Cuando existe pérdida de sustancia se abordan técnicas de microcirugía reconstructiva utilizando injertos nerviosos generalmente sensitivos con el objeto de que la interposición permita la conducción de los brotes axonales entre ambos cabos. La eficacia clínica de este procedimiento es muy variable así como sus limitaciones por las lesiones generadas tras la extracción del nervio donante (5) (10). En tiempos recientes se han comenzado a utilizar los denominados conductos nerviosos compuestos por distintos materiales - colágeno, ácido poliglicólico o caprolactona- que al conectar ambos cabos a través del epineuro pueden facilitar la conexión nerviosa (11). La utilización de estos conductos, que se rellenan de suero heparinizado, tampoco han conducido a resultados clínicos muy eficaces. (5) (10) (12) (13). En algunas ocasiones, se ha rescatado la denominadas neurotizaciones, descritas hace más de un siglo en las que de forma directa se aboca el cabo proximal del nervio seccionado a un vientre muscular o en las que de forma indirecta se utilizan otros nervios como puente entre el nervio lesionado y el vientre muscular (14). En cualquier caso ninguna de estas técnicas permite restituciones ad integrum lo que obliga a seguir indagando en terapias más eficaces para este tipo de patología

INGENIERÍA TISULAR DEL NERVI0 PERIFÉRICO

El constructo elaborado por ingeniería tisular para el tratamiento de las lesiones traumáticas del nervio periférico se realizó utilizando biomateriales de fibrina agarosa, ya utilizados por nuestro grupo en la elaboración de otros tejidos artificiales (15) (16) (17) y células madre mesenquimales del tejido adiposo también utilizadas por nuestro grupo en protocolos de ingeniería tisular (18).

Para la elaboración del gel (10ml de volumen) se utilizan 7,6 ml de plasma sanguíneo humano como fuente de fibrinógeno, 750 µl de medio de cultivo DMEM, 150 µl de ácido tranexámico como agente inhibidor de la fibrinólisis del hidrogel, 1 ml de Cl_2 Ca 1% (p/v) para inducir la polimerización del plasma y la conversión del fibrinógeno en fibrina y 0,5 ml de agarosa tipo VII disuelta al 2% (p/v) en PBS y calentada hasta alcanzar el punto de fusión (19).

Para aislar células madre mesenquimales de tejido adiposo se extirpa y fragmenta tejido adiposo inguinal de las ratas y se procede a la digestión enzimática con colagenasa, cultivo en DEMEM con 10% de suero bovino fetal, antibióticos y antimicóticos. Para la elaboración del constructo se utilizan 10.000 células madre por ml de gel de fibrina-agarosa (19).

Una vez generada la mezcla, ésta se introduce el material de fibrina agarosa en la luz de un tubo de colágeno reabsorbible Neuragén de 1,5 cm de longitud y 3 mm de diámetro. Las células se introducen justo antes de inducir la gelificación mediante adición de calcio y la introducción en los tubos de colágeno (19).

La investigación experimental se realiza en ratas en las que se genera una lesión experimental extirpando un segmento de nervio ciático de 1 cm de longitud. Se establecen varios grupos experimentales en los que la reparación se realiza mediante un tubo de colágeno relleno de suero heparinizado, un tubo de colágeno relleno solo de biomateriales de fibrina agarosa y un tubo de colágeno relleno de biomateriales y células madre mesenquimales de tejido adiposo. En un último grupo se llevó a cabo la lesión sin proceder a la reparación quirúrgica (19).

En los distintos grupos se realizaron estudios clínicos evaluando las úlceras neurotróficas, estudios histológicos, histoquímicos e inmunohistoquímicos y estudios neurofisiológico determinando las electromiografías de los grupos musculares distales a la lesión para evaluar reinervación y denervación. Los estudios se realizaron a los tres meses de aplicar los distintos protocolos terapéuticos.

El estudio clínico pone de relieve que cuando no hay reparación las úlceras neurotróficas están presentes en el 100% de los animales de experimentación. Cuando la reparación se realiza con tubo de colágeno relleno de células madre mesenquimales del tejido adiposo (ADSC) inmersas en biomateriales de fibrina y agarosa las úlceras están solo presentes en el 10% de los animales. Cuando se utiliza en los tubos sueros heparinizados o solo fibrina-agarosa la presencia de úlceras neurotróficas es de 58% y 36,5%.

El estudio histológico pone de relieve la existencia de un cono de regeneración formado por brotes axonales que desde el cabo proximal del nervio lesionado tiende a migrar distalmente a través del conducto nervioso sintético (Fig. 1). Este cono de regeneración presentó mayor longitud y mayor diámetro en el caso de los tubos de colágeno rellenos de biomateriales con células madre en su interior, seguido del conducto nervioso que sólo contiene hidrogel de fibrina-agarosa en su seno, lo cual sugiere que la presencia de fibrina y agarosa en el interior del armazón de colágeno podría favorecer la migración axonal a partir del cabo nervioso proximal y, por tanto, la regeneración de la lesión existente en el nervio ciático. Los resultados obtenidos revelan además que la incorporación de células madre en el seno del biomaterial biocompatible incrementa el grado de migración axonal a su través consiguiendo así que aumente el grado de regeneración (Fig.2) . Cuando no se aportan las células madre al biomaterial se observa que los brotes axonales no contactan con el cabo nervioso distal seccionado, sino que crecen de forma paralela al cabo distal sin penetrar en su interior. El desarrollo de la mielinización, los marcadores correspondientes a la laminina y al patrón arquitectural de la colágena en los distintos grupos está en relación con el avance del brote axonal y la maduración.

El estudio histológico del músculo estriado mostró que el grado de atrofia es variable y que el patrón arquitectural varía notablemente con un grado de distorsión progresivamente menor según se utilice en los conductos solamente biomateriales de fibrina agarosa o biomateriales de de fibrina agarosa y células madre (Fig.3).

Los resultados preliminares que comunicamos ponen por tanto de relieve que los conductos nerviosos de colágeno a los que se añaden biomateriales biocompatibles de fibrina y agarosa favorecen el proceso de regeneración nerviosa en el defecto que queda entre ambos extremos del nervio lesionado, fenómeno este que se favorece cuando al biomaterial se añaden células madre mesenquimales procedentes de la grasa del animal previamente cultivadas en el laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMÓN Y CAJAL, S. (1907). Mecanismo de Regeneración de los Nervios. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
2. RAMÓN Y CAJAL, S. (1913-14). Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Tomos I y II. Imprenta de hijos de Nicolás Moyá. Madrid.

3. RAMÓN Y CAJAL, S. (1912). Influencia de las condiciones mecánicas sobre la regeneración de los nervios periféricos (nota preliminar) Trabajos. del Lab. de Invest. Biol. X, 4.
4. NOBLE, J; MUNRO, CA; PRASAD, VS; MIDHA, R. (1998). Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J. Trauma.* 45:116-122.
5. CAMPBELL, W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology* 119:1951-1965.
6. KIERSZEMBAUN, AL. (2008). *Histología y Biología Celular.* Elsevier, Mosby. Madrid.
7. SEDDON, H. (1943). Three types of nerve injuries. *Brain* 66: 237-288.
8. SEDDON, H.J. (ed) (1975). *Surgical disorders of peripheral nerves.*, Churchill Livingstone. Edinburgh.
9. DEVRIES, G.H. (1993). Schwann cell proliferation. En: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al, (eds). *Peripheral neuropathy.* WB Saunders, Philadelphia;290-298.
10. PABARI, A; YANG, S.Y.; SEIFALIAN, A.M; MOSAHEBI, A. (2010). Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J. Plast. Reconstr. Surg.* 8;1-8.
11. RAIMONDO, S; FORNARO, M; TOS, P; BATTISTON, B; GIACOBINI-ROBECCHI, M.G; GEUNA, S. (2011). Perspectives in regeneration and tissue engineering of peripheral nerves. *Ann. Anat.* 193:334-340.
12. TARAS, J.S; NANAVATI, V; STEELMAN, P. (2005). Nerve conduit. *Journal of Hand Therapy* 18(2):191-1917.
13. TARAS, J.S; JACOBY, S.M. (2008). Repair of lacerated peripheral nerves with nerve conduits. *Tech. Hand and Upper Extrem. Surg.* 12(2):100-106.
14. SIEMIONOW, M; BOZKURT, M; ZOR, F. (2010). Regeneration and repair of peripheral nerves with different biomaterials: review. *Microsurgery* 30:574-588.
15. ALAMINOS, M; GARZON, I; SANCHEZ-QUEVEDO, MC; MOREU, G; GONZALEZ-ANDRADES, M; FERNANDEZ-MONTOYA, A; CAMPOS, A. (2007). Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*1:350-359.
16. ALAMINOS, M; DEL CARMEN SANCHEZ-QUEVEDO, M; MUÑOZ-AVILA, J.I; SERRANO, D; MEDIALDEA, S; CARRERAS, I; CAMPOS, A. (2006). Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:3311-3317.
17. SANCHEZ-QUEVEDO, M.C; ALAMINOS, M; CAPITAN, L.M; MOREU, G; GARZON, I; CRESPO, P.V; CAMPOS, A. (2007). Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histol. Histopathol.* 22:631-640.
18. NIETO-AGUILAR, R; SERRATO, D; GARZON, I; CAMPOS, A; ALAMINOS, M. (2011). Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold. *J. Biomater. Appl.* 25:743-768.
19. GARRIDO, J. (2011). Regeneración de los nervios periféricos mediante constructos tridimensionales de células madre mesenquimales de la grasa e hidrogeles de fibrina -agarosa. Tesis doctoral. Granada.

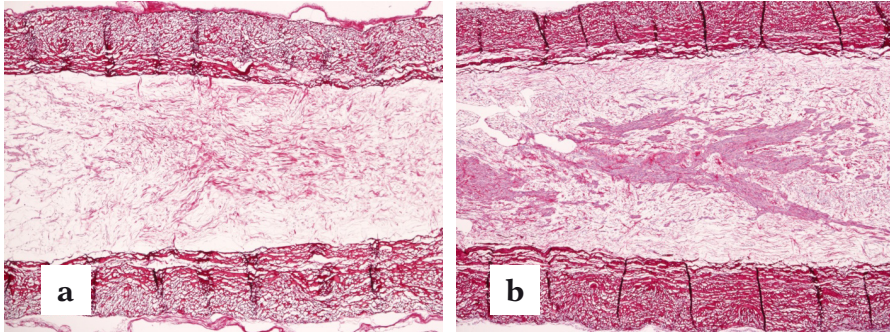


Fig. 1. Conductos de colágena a) con suero heparinizado en su interior y b) con fibrina agarosa y células madre mesenquimales.

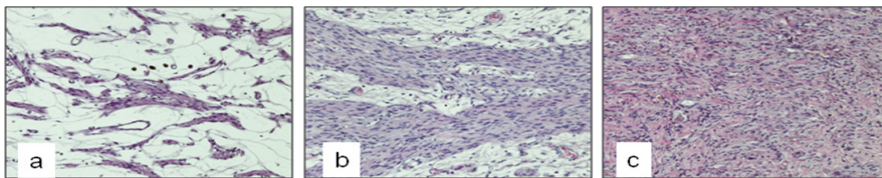


Fig. 2. Brotes axonales en la región media del conducto de colágena utilizando a) suero heparinizado, b) fibrina agarosa y c) fibrina agarosa y célula madre mesenquimales.

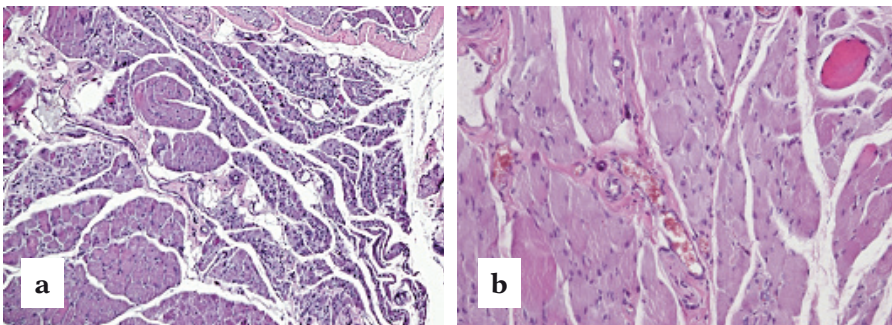


Fig. 3. Histología de la musculatura distal a la lesión utilizando en los conductos de colágena a) suero heparinizado y b) fibrina-agarosa y células madre mesenquimales.

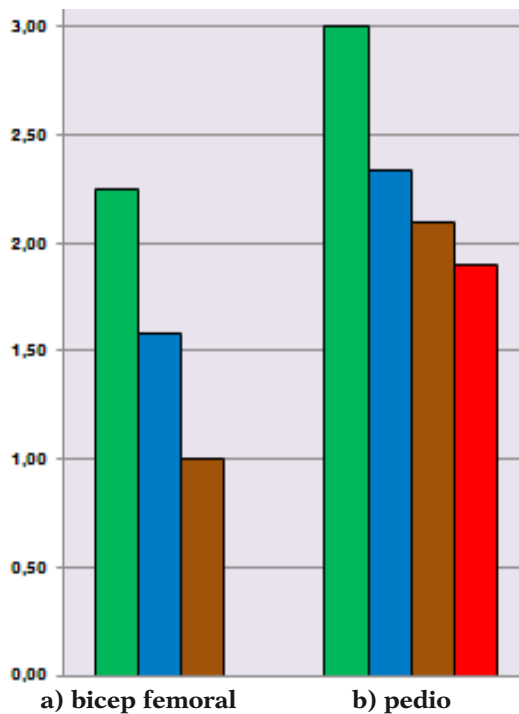


Fig. 4. Estado de denervación de los músculos distales a la lesión a) bíceps femoral, más cercano a la sección y b) pedio, más lejano a la sección.

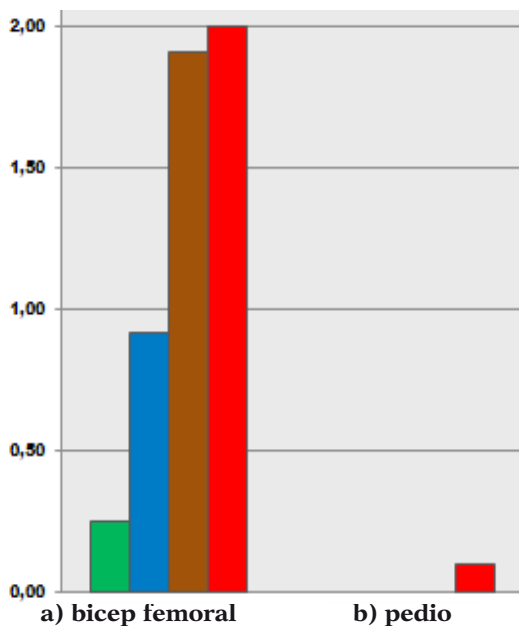


Fig. 5. Estado de reinervación de los músculos distales a la lesión a) bíceps femoral, más cercano a la sección y b) pedio, más lejano a la sección.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

“La, como siempre, concisa e inteligentemente apasionada presentación del Prof. Campos me sugiere dos preguntas. En primer lugar, ¿resultaría aplicable esta técnica tanto a las fracturas neuronales completas de axón y vaina, como a aquellas en que la vaina está intacta? De otro lado, ¿qué protocolo se sigue desde la extracción del tejido adiposo hasta el aislamiento de las células mesenquimales que han de incorporarse al medio fibrina-agarosa?. Mi enhorabuena por su interesantísimo trabajo en este complejo aspecto de la Ingeniería Tisular neuronal.”

Prof. Rodríguez Rodríguez

Una vez más el profesor Campos aporta una interesante investigación de ingeniería titular. Una presentación preliminar produce siempre cuestiones definitivamente no resueltas.

Sólo y en honor a la brevedad, al objeto de conocer la generación o neoformación nervioso, se podría utilizar en EMG un estudio electro-neurografía o de conducción nerviosa, o incluso utilizando la sensitiva ortodrómica. Enhorabuena por la aportación por el desarrollo de la nueva aportación científica.

Prof. Guillén García

Primero felicitar al Exmo. Prof. D. Antonio Campos Muñoz, por su excelente trabajo de investigación sobre “Ingeniería Tisular del Nervio Periférico.

Bien, su exposición excelente me sugiere dos preguntas:

- Las fibras nerviosas que aparecen no siguen patrón alguno y por tanto la función “de nervio” no la desarrollaría. Así nos ha ocurrido en el cultivo del LCA sobre membrana de colágeno.

- Quizá mejorarías los resultados con mayor densidad celular, pues es nuestra experiencia dice que cuando pasamos de 1 millón/cm² a 5 millones/cm², el tejido obtenido fue mucho más parecido al original (cartílago-cartílago hialino).

En resumen la mayor densidad celular mejora el resultado de los cultivos celulares, como ya publicamos en 2010 en la RANM.

Prof. Blázquez Fernández

Enhorabuena por su extraordinaria conferencia y por el entrañable recuerdo del Prof. Santiago Ramón y Cajal. Cada año nos sorprende gratamente sobre un tema relacionado con la Medicina Regenerativa y este año no ha sido una excepción, con su excelente presentación sobre la regeneración del nervio. A propósito de ello quiero conocer si además de los estudios que han realizado con técnicas de microscopía óptica, han hecho o tienen programados otros relacionados con las de microscopía electrónica, puesto que ello daría una valiosa información subcelular de las estructuras estudiadas y muy especialmente de las placas neuromotoras que hayan aparecido durante el proceso regenerativo.

Otra pregunta que quiero formularle es si además de las células madre del tejido adiposo han utilizado otras como las procedentes de la médula ósea.

De nuevo mi felicitación más efusiva por el excelente trabajo experimental que han realizado.

Prof. Ribera Casado

“Felicitó yo también al Prf Campos por su exposición, clara, brillante y didáctica, al tiempo que le planteo una pregunta parcialmente relacionadas con el tema. Cuando se estudia el envejecimiento de cualquier sistema o aparato del organismo suele haber una correlación bastante precisa entre las pérdidas morfológicas y funcionales que ocurren en el transcurso del mismo. En algunos casos las pérdidas morfológicas son muy llamativas y la repercusión funcional escasa; pero el único ejemplo de pérdida funcional evidente sin que, hasta donde yo sepa se haya descrito una altaración anatómica o histológica paralela es el nervio periférico. Se sabe que con el envejecimiento se enlentece la transmisión del impulso nervioso por el nervio periférico a cualquier territorio del organismo, pero no parece que se haya encontrado un sustrato morfológico paralelo alterado que ayude a entender este hecho. ¿Tiene Vd. alguna interpretación o alguna información a este respecto?”

Dr. Miguel Alaminos

Gracias, Señor Presidente. Soy miembro del Grupo de Ingeniería Tisular de Granada y conozco bien el trabajo que el Profesor Campos que acaba de presentar. Por este motivo, no voy a hacer ninguna pregunta. Sin embargo, sí me gustaría felicitar al Profesor Campos por su excelente presentación y por el trabajo que a diario realiza en la Universidad de Granada. Además, quiero expresar mi satisfacción y mi reconocimiento por el hecho de que la persona que ocupa el sillón de esta Real Academia que en su día perteneció a D. Santiago Ramón y Cajal, continúa en la actualidad realizando aportaciones muy significativas al campo de la neurohistología y mantiene viva la llama de la Escuela Histológica Española. Por todo ello, gracias.

EL FENÓMENO ANANCÁSTICO EN PSIQUIATRÍA (ANCLAJES Y ALBURES EN LA VIDA MENTAL)

ANANKASTIC PHENOMENA IN PSYCHATRY (PREDESTINATION AND DACE IN MENTAL LIFE)

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS ALBERTO ROJAS MALPICA

Académico Correspondiente Extranjero

Resumen

El propósito de la presente comunicación es contrastar la mineralización de la conducta que ocurre en la enfermedad mental, con la plasticidad y frescura del comportamiento saludable. Los fundamentos epistemológicos del trabajo comprenden las teorías del caos y de la complejidad de Edgar Morin, el concepto de autopoiesis elaborado desde la teoría de sistemas, los más recientes desarrollos sobre la neurobiología de la consciencia y sus asociaciones con la psiquiatría darwiniana y además, partiendo de Laín Entralgo, la recreación del concepto griego de ananké para describir el anclaje de la conducta en un lugar anacrónico de la physis que ocurre en la enfermedad mental. Se aportan algunos datos empíricos para fundamentar la propuesta, y todo ello es examinado con el rigor de la fenomenología hermenéutica y sus posibilidades teóricas. Este replanteo epistemológico conduce a una propuesta clínica y terapéutica que apunta al sujeto y la recuperación de su libertad.

Palabras clave: Fenómeno anancástico. Neurofilosofía. Enfermedad mental. Salud mental. Psiquiatría darwiniana.

Abstract

The purpose of this communication is to compare behavioral mineralization occurring in mental illness to the freshness and plasticity behavior in health. The epistemological fundamentals of this paper include the theories of chaos and complexity of Edgar Morin, the concept of autopoiesis developed from the theory of systems, the latest discoveries on the neurobiology of consciousness and their associations with Darwinian psychiatry and also, following Lain Entralgo, recreating the Greek concept of ananke to describe the behavior fixation in an anachronistic place of the physis in mental illness. It provides some empirical evidence to support the proposal, and all this is rigorously

examined with hermeneutic phenomenology and its theoretical possibilities. This leads to an epistemological rethinking of clinical and therapeutic proposal aimed at the subject and the recovery of his or her freedom.

Keywords: Anankastic phenomena. Neurophilosophy. Mental Illness. Mental health. Darwinian psychiatry.

INTRODUCCIÓN

En el debate filosófico contemporáneo es frecuente leer afirmaciones acerca de la muerte del sujeto y la muerte del hombre, especialmente entre los autores posmodernos. La reflexión no puede ser ociosa para una medicina que reivindica la persona y se precia de una actitud antropológica. Debe entonces aclararse que tales afirmaciones se refieren al sujeto cartesiano y/o kantiano de la modernidad, pensado y construido sobre categorías trascendentales y absolutas como la razón y el pensamiento ordenado por las líneas abstractas del tiempo y el espacio. Ese sujeto que la modernidad homologa como ciudadano, seriado, con deberes y derechos idénticos, a la manera de un héroe solipsista, ciertamente parece estar en crisis. Por el contrario, sí se acepta una nueva subjetividad con desplazamientos excéntricos y laterales, de vida cotidiana, con seres que desde Heidegger vienen siendo situados en el mundo y que con Unamuno, están colocados ante la angustia carnal de la muerte, en una relación oscilante entre la autonomía y la heteronomía con el ambiente, o en términos de Ortega y Gasset, como el yo y sus circunstancias^{1, 2}. La medicina debe sentirse concernida por este apasionante debate, para el cual requiere una nueva hermenéutica y una lógica no circunscrita a lo antropocéntrico, así como de una mirada que llegue y pase por la ecología y las relaciones sociales. El mundo ptolemaico, donde el hombre era el centro del universo cesó hace ya bastantes siglos, pues la única manera que tiene la humanidad para preservarse es conservando el ambiente, terriblemente amenazado por la modernidad y su episteme antropocéntrica. Por otra parte, es necesario que la medicina dialogue con la ética, la estética, la filosofía y la historia. En esa exploración se pueden rescatar los interesantes aportes de la Antigua Grecia que serán comentados a continuación.

¹ Fernández Colón, G. Transfiguraciones del sujeto en tres filósofos latinoamericanos contemporáneos: Varela, Capriles y Fornet-Betancourt. *Estudios Culturales*, 1 (1): 2008, pp 11-32.

² Puerta, Jesús. De la muerte a la superación del hombre. *Estudios Culturales*, 1 (1): 2008, pp 33-48.

Para los médicos griegos, dijo Laín Entralgo³, era muy importante discriminar si la enfermedad observada ocurría *kat' anánkē*, es decir, por una forzosa necesidad de la *phýsis*, expresiva de un lugar natural más profundo y definitivo que los *nómoi* o convenciones sociales de los hombres, visible sobretodo en las enfermedades de curso inevitable, o bien *kat à týkhēn*, como en aquellos casos en que la acción del azar se ha apoderado de la *phýsis*, pero que el médico logra modificar o evitar con su *tékhne*. Pero el concepto puede ir más allá de lo forzosamente trágico o fatal, pues “*las enfermedades otoñales curan kat' anánkēn en primavera*”. Para Demócrito, “*en el cosmos no existe el azar (tykhe), ni la finalidad (telos); sólo la ley inexorable de la necesidad (anánkanánkē) rige sus movimientos*”⁴. Es decir, que el concepto alude a lo inexorable, trátese esto de enfermedades de curso fatal, como lo anuncia la facies hipocrática del moribundo, o bien de las regularidades meteorológicas de las estaciones. De tal manera que la *anánkē* es propia de la naturaleza de algunas enfermedades que los médicos de Cos preferían no tratar por considerar que tomarían un curso inevitable. El objetivo fundamental de la *tékhne iatrikē* de los autores del *Corpus Hippocraticum*, estaba dirigida hacia el conocimiento individual del enfermo, pero también a captar la *phýsis* a través de un ejercicio disciplinado de la razón (*logismós*), con la intención de aprehender el orden propio de la naturaleza morbosa. La distinción entre lo estocástico y lo anancástico en la antigua Grecia, es necesario para debatir lo que sigue a continuación.

FUNDAMENTOS EPISTEMOLÓGICOS

Si bien las matemáticas lineales y el pensamiento adscrito a la modernidad desde el positivismo francés, han sido útiles para acumular el enorme saber de las ciencias médicas de hoy en día, no es menos cierto que estas herramientas metodológicas se muestran francamente insuficientes cuando se trata de abordar temas de mayor complejidad, como el comportamiento humano. Como punto de partida, debe señalarse que el itinerario evolutivo que conduce hasta el sujeto más complejo de la filogénesis se va enriqueciendo con complejidad e incertidumbres. La especie humana, además, se comporta como un generador darwiniano

³ Laín Entralgo, Pedro. La Medicina Hipocrática. Madrid: Revista de Occidente, SA. 1970.

⁴ Laín Entralgo, Pedro. Cuerpo y Alma. Madrid: Editorial Espasa Calpe, SA.1995.

de singularidades. Los teóricos que estudian las relaciones entre caos y salud proponen, al contrario de lo que se ha venido pensando hasta ahora, que la salud tiene un alto ingrediente de incertidumbre, de la misma manera que una ausencia de variabilidad y caos fisiológico y comportamental conduce a una mineralización de las posibilidades de existir, tal y como ocurre en la mayoría de los trastornos mentales.

En la intimidad biológica se da un tenso balance entre lo estocástico y lo anancástico. Ocurren procesos de apoptosis o muerte celular programada, regularidades fisiológicas como los equilibrios homeostáticos, ritmos biológicos y ciclos hormonales, así como intercambios de oxígeno, CO₂ y otros nutrientes, regulados por mecanismos que requieren una alta estabilidad, pero que pueden ser alterados por el estrés del día, o la irrupción del sueño en el durmiente. Al mismo tiempo, se observan complejos fenómenos de neurogénesis y neuroplasticidad que renuevan permanentemente los ajustes de la fisiología, incluso por la influencia de factores socio-ambientales y farmacológicos⁵, ⁶. La consideración de los procesos estocásticos amplía y mejora la comprensión del funcionamiento cerebral. Las neurociencias actuales se han enriquecido con la perspectiva darwiniana, encontrando las trazas de la incertidumbre en la filogénesis y en numerosas investigaciones, que las han llevado a proponer una Teoría de la Mente desde una nueva lectura no lineal de los procesos cerebrales. Para ello ha sido indispensable un diálogo con la filosofía y las humanidades, que recuerda el pensamiento jacksoniano de Henry Ey y su propuesta sobre la psiquiatría, como ciencia de la libertad.

Los investigadores chilenos Francisco Varela y Humberto Maturana, desde la Teoría de Sistemas, entienden a los seres biológicos como sistemas abiertos, pero con "*clausura operacional*", es decir, separados del medio exterior, pero de posibilidades circunscritas a sus propios límites y determinaciones, y en una relación con el ambiente en términos de autonomía y heteronomía. La autopoiesis o autopoyesis (del griego αυτο-,auto,"sí mismo", y ποιησις, poiesis, "creación" o "producción"), es un neologismo propuesto en 1971 por dichos biólogos chilenos para designar la organización de los

⁵ Arias Carrión O, Olivares-Buñuelos R, Drucker-Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto. Revista de Neurología, 2007 May; 44 (9).

⁶ Lin Lua, c, Guobin Baob, Hai Chena, Peng Xiab, Xueliang Fana, Jisheng Zhanga, Gang Peib and Lan Ma. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. Experimental Neurology, Volume 183, Issue 2, October 2003, Pages 600-609.

sistemas vivos. Una descripción breve sería decir que la autopoiesis es la condición de existencia de los seres vivos en la continua producción de sí mismos⁷. También puede decirse que autopoiesis significa determinación del estado siguiente del sistema a partir de la estructuración anterior a la que llegó la operación⁸. Maturana y Varela proponen una teoría biológica del conocimiento a partir de procesos que implican *ensembles neuronales*. Así mismo, desarrollan el concepto de *enacción*, un neologismo del inglés *enaction*, por medio del cual explican la asimilación del mundo exterior como un proceso activo de la conciencia que resulta peculiar para cada sujeto.

El estudio de la conciencia y los mecanismos cerebrales que le dan sustento, es fundamental para abordar una nueva forma para comprender los trastornos mentales. A continuación serán abordados los aportes teóricos de Jean-Pierre Changeux, JL Díaz, Francis Crick y Christof Koch, Antonio Damasio y Gerald Edelman. Se trata de neurocientíficos cuya obra apunta a una nueva Teoría de la Mente.

Jean-Pierre Changeux no ignora los debates de la filosofía alrededor de la conciencia, el sujeto y la misma epistemología del saber. Recuerda que Kant reflexionó sobre el Yo y sus atributos, mientras que Lamarck hablaba de una especie de *sentimiento interior* común al hombre y los animales. Para Changeux, el cerebro y sus redes neuronales funcionan como un sistema auto-organizado, abierto y motivado, capaz de activarse por sí mismo. Esa relativa autonomía, funciona en un arreglo termodinámico con el exterior, que recuerda el comportamiento de las estructuras disipativas de Prigogine. El autor propone que la conciencia daría acceso al presente, el pasado y el futuro mediante procesos cognitivos de simulación y supervisión. En el medio, se encuentran las *representaciones globales previas*, que se activan en cada situación que lo demande, pero no de manera automática, sino que el conocimiento es adquirido indirectamente, es decir, seleccionado de las

⁷ RUIZ BARRIA, Guido. REFLEXIONES Y DEFINICIONES DESDE LA TEORÍA BIOLÓGICA DEL CONOCIMIENTO: APRENDIZAJE Y COMPETENCIA EN LA UNIVERSIDAD ACTUAL. *Estud. pedagóg.* [online]. 2008, vol.34, n.1 [citado 2011-01-24], pp. 199-214 . Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07052008000100012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0718-0705. doi: 10.4067/S0718-07052008000100012.

⁸ Rodríguez M., Darío, Torres N., Javier. Autopoiesis, la unidad de una diferencia: Luhmann y Maturana. *Sociologías* [online]. 2003, n.9 [cited 2011-01-24], pp. 106-140 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-45222003000100005&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1517-4522. doi: 10.1590/S1517-45222003000100005.

representaciones previas o esquemas preliminares ya existentes en el cerebro. La similitud con la enacción de Valera y Maturana es obvia. En el cerebro se produce un conocimiento que es al mismo tiempo, personal y universal. La hipótesis del *espacio de trabajo consciente* de Changeux postula la existencia de dos espacios computacionales. El primero es una *red de procesamiento* integrada por procesadores paralelos sensoriales, motores, memorias de largo y corto plazo, el yo, datos autobiográficos, sistemas de recompensa y emociones. El segundo, es un *espacio de trabajo global* constituido por neuronas corticales excitadoras, conectadas por largos axones que se proyectan horizontal y verticalmente. La importancia del espacio tálamo-cortical es fundamental para el medio consciente. El autor considera que en el proceso de evaluación podrían activarse representaciones intencionales de alto nivel capaces de promover comportamientos voluntarios. *Es posible que una instrumentación neuronal de la **autonomía** de la conciencia no sea tan descabellada como parece*⁹. En íntima relación con la afirmación anterior, está el tema de los *qualia*, es decir, los estados subjetivos peculiares de cada persona. Además, considera que el pensamiento creador se gesta cuando dos representaciones previas altamente disímiles se confrontan en la conciencia¹⁰, lo cual recuerda la dialéctica hegeliana.

El investigador mexicano JL Díaz ha publicado varios trabajos sobre el tema de la conciencia. Sus aportes son diversos y relevantes. Acá queremos destacar su *Teoría de los procesos pautados*. De acuerdo a ella, existen módulos neuronales de funciones discretas, es decir, el grupo neuronal que discrimina el rojo no ve el azul y viceversa, pero que trabajan coaligados con otros grupos constituyendo redes. En su esfuerzo por superponer la arquitectura cognitiva con la cerebral, propone que dichas coaliciones ocurren como en las Redes de Petri, donde los sucesos ocurren en asociación estocástica en diversos ritmos de iteración temporal y con distintas expresiones cualitativas en el dominio espacio-temporal¹¹. Lo estocástico logra generar propiedades emergentes a través de procesos hipercomplejos, multidimensionales, imposibles de reproducir en un ordenador, que viajan a través del cerebro coordinando múltiples mecanismos de procesamiento de la información, sin los cuales sería imposible la conciencia ni el com-

⁹ Changeux JP. El hombre de verdad. México DF: Fondo de Cultura Económica. 2005.

¹⁰ Changeux JP. Razón y placer. Barcelona: Tusquets Editores, S.A. 1997.

¹¹ Díaz JL. A patterned process approach to brain, consciousness, and behavior. *Philosophical Psychology*. Vol 10, N°2, 1997. Pags 179-195.

portamiento organizado. Según Díaz, la teoría de los procesos pautados resuelve el problema de la mente o la materia como realidades últimas, proponiendo que la realidad fundamental es el movimiento complejo, que es la *materia mental*. Los contenidos de la conciencia, son representaciones, sobre todo de tipo cognoscitivo. Por debajo, fluye una corriente de actividades inconscientes, como las aguas profundas bajo la superficie de un río caudaloso. Aunque el modelo de Díaz no requiere de un Yo como núcleo alrededor del cual se configura la conciencia, si admite los qualias o estados subjetivos, de alguna manera inefables (nunca podremos explicarle el color rojo a un ciego) y que por sus características peculiares en cada sujeto, constituyen un espinoso problema para las necesidades de generalización de la ciencia. A lo mejor, el tema del Yo requiere de un abordaje alternativo que pase a considerarlo como una representación mental que provee de un sentido de unidad a la persona, de tal manera que igual se podría hablar de autoconciencia, a la manera de una función cognoscitiva de alta complejidad y jerarquía¹². En todo caso, debe subrayarse que el Yo concebido desde la modernidad, requiere de un replanteo a la luz de las neurociencias.

Crick y Koch se han interesado por los Correlatos Neurales de la Conciencia (CNC). Parten de la misma concepción darwiniana de los autores contemporáneos. Crick y Koch hablan incluso, de un homúnculo inconsciente y de zombie modes que pueden ser pensados como reflejos corticales inconscientes estructurados como respuestas rápidas y estereotipadas. El símil con el zombi sería el comportamiento automatizado en un sujeto con cierto grado de alteración de la conciencia, que al mismo tiempo, luce vacío de iniciativas voluntarias y de reflejos vivaces en la conducta. La metáfora tiene sentido, porque sí, efectivamente, todo el comportamiento del sujeto no estuviese iluminado con el brillo vivencial de la conciencia, luciría como una especie de robot neuromotor. La conciencia se concierta mucho más lentamente y con ingresos sensoriales más amplios, menos estereotipados, muchas veces configurados en imágenes, y se toma más tiempo para decidir entre pensamientos y respuestas apropiados que requieren complejos procesos de elaboración. Ese proceso de cualificación consciente de los diversos matices sensoriales y su progresiva complejización es un rasgo progresivo, que, en la evolución filogenética, conduce hasta el *homo sapiens sapiens*. Es curioso, pero

¹² Díaz JL. La conciencia viviente. México DF: Fondo de Cultura Económica. 2008.

esos reflejos vivaces proceden de un sector, que los autores llaman *penumbra*, que se deben relacionar conceptualmente con los *qualia*¹³, responsables del contenido *personal* de las vivencias y representación simbólica de la vasta gama de informaciones implícitas en los CNC. De acuerdo con esta hipótesis, *muchos aspectos de alto nivel como la toma de decisiones, la planificación y la creatividad quedan al margen de la consciencia ...y son ejecutadas por el homúnculo no consciente que reside en la parte anterior del prosencéfalo*¹⁴. Tampoco somos directamente conscientes de nuestra habla y pensamientos, sólo de sus representaciones sensoriales. Koch considera que las neuronas fusiformes, limitadas, pero altamente concentradas en la corteza frontal de los humanos, pero escasas en los grandes simios y ausentes en los grandes monos, podrían estar implicadas en el *autocontrol y la consciencia de uno mismo*.

Antonio Damasio es un neurocientífico luso-americano que trabaja en los Estados Unidos. Como los autores anteriores, elabora una Teoría de la mente, con un punto de partida darwiniano. Se interesa por los *qualia* y habla de una consciencia central, que informa del aquí y del ahora, y de una consciencia ampliada que se inscribe en lo biográfico y da acceso al presente, el pasado y el futuro, aunque no sean separables una de la otra en el flujo total de la actividad mental. Su investigación enfatiza las emociones y los sentimientos. La consciencia ampliada, por su riqueza semántica, permite discriminar una policromía de sentimientos. Hay allí, una expresión de complejidad y variedad que son indispensables para la consciencia¹⁵, y que nos interesará contrastar con la reducción del mundo emocional en la enfermedad mental. El sujeto que nos plantea Damasio, es un ser *sentiente*, que nos recuerda más a Zubiri que a Descartes, porque siente y luego existe. Por debajo de la consciencia ampliada hay un clamor emocional esperando presentarse en su escenario¹⁶. Sin embargo, aunque acepta el Yo, el autor no considera que todas las acciones que ejecuta el sujeto sean deliberadas, sino que la mayoría pueden explicarse como reflejos, aunque también admite que poseer una mente, significa formar representaciones

¹³ Crick F, Koch C. A framework for consciousness. *Nature neuroscience*. Feb 2003; 6(2):119-126.

¹⁴ Koch Christof. *La consciencia. Una aproximación neurobiológica*. Barcelona: Editorial Ariel, S.A. 2005.

¹⁵ Castaints Teillery, Juan. *Antropología simbólica y neurociencia*. *Alteridades*, Vol 18 (35), 2008, pp 129-138.

¹⁶ Damasio, Antonio. *L'Erreur de Descartes. La raison des émotions*. París: Éditions Odile Jacob. 1995.

neurales susceptibles de transformarse en imágenes que puedan ser manipuladas en el *pensamiento*, y desde allí, planificar el futuro y sus probables consecuencias.

Gerald Edelman tiene zonas conceptuales comunes con los autores ya citados. El reconocimiento del Yo, la concepción compleja de la conciencia y los fenómenos estocásticos que la subyacen están presentes en su *Teoría Seleccional de Grupos Neuronales*, que viene desarrollando desde 1978¹⁷. Los grupos neuronales, que trabajan con información especializada, gracias a la configuración anatómica del SNC, que organiza las áreas especializadas en un sistema paralelo de señales re-entrantes, logran integrar la información almacenada en la memoria y presentarla en una escena coherente y unificada en la consciencia¹⁸. Aunque no hay una *zona máster* desde la que se gobierne la conciencia, existe un *núcleo dinámico* constituido por redes de grupos neuronales que cambian constantemente, de allí que se les puede considerar N-dimensionales. Es allí donde ocurre el maravilloso fenómeno por el que una actividad física cerebral, se transforma en mental. En el proceso inicial de la ontogénesis, sólo existe una conciencia primaria, sede del *proto-yo*, luego vendrá una conciencia de orden superior donde se inscribe un Yo discriminable y nombrable, desarrollado al calor de las relaciones sociales. Las características de la experiencia consciente son la integración, privacidad, coherencia, diferenciación (complejidad), informatividad (reducción de la incertidumbre), posibilidades de aprendizaje y respuestas rápidas. Es posible calcular matemáticamente la coexistencia de especialización e integración, expresada como *complejidad neural*, la cual proporciona una medida de la cantidad de información integrada en el sistema neural. Edelman reconoce la existencia de procesos inconscientes y habla de inconsciente cognitivo, pero no se atreve a incursionar en el inconsciente freudiano, pues admite que no hay suficiente conocimiento neurobiológico para abordarlo con propiedad. Investiga y teoriza sobre los qualia siguiendo un itinerario darwiniano, los ubica como instantes en la vastedad N-dimensional de los procesos gestados en los grupos neuronales, que expresan los aspectos cualitativos de la conciencia *...el teatro privado de cada uno, con unidad continua y variedad infinita...*¹⁹.

¹⁷ Ojeda, César. La tercera etapa. Ensayos críticos sobre psiquiatría contemporánea. Santiago de Chile: Editorial Cuatro Vientos. 2003.

¹⁸ Tononi G, Edelman G, Sporns O. Complexity and coherency: integrating information in the brain. Trends in Cognitive Sciences. Vol 2, N°12, Dec 1998, pp 474-482.

¹⁹ Edelman G, Tononi G. El universo de la conciencia. Cómo la materia se convierte

Edelman desarrolla una Teoría de funcionamiento del SNC adecuada para comprender sus propósitos de estudio.

LOS DATOS EMPÍRICOS

Ya Freud advirtió que en la vida anímica, a veces se instala una obsesión de repetición que se ubica más allá del principio del placer, la cual relacionó con la pulsión de muerte o *todestriebe*²⁰. Se preguntaba por los mecanismos psicológicos de los fracasos constantes y las derrotas amorosas en algunas personas de vida permanentemente conflictiva. Sin necesidad de seguir un orden estricto, expondremos a continuación, una serie de observaciones clínicas que parecen coincidir en buena parte con las observaciones de Freud y otros autores. El aporte metodológico de la fenomenología hermenéutica ha sido indispensable para lograr esta aproximación.

Sin apelar al diagnóstico de una estructura clínica en particular, todo psiquiatra acopia en su experiencia algunos casos de parejas que se mantienen en el tiempo, a pesar de ser altamente conflictivas. A veces ocurre la separación y alguno de ellos, o ambos, consiguen otra pareja de rasgos muy similares al anterior. Parece ocurrir una pérdida seria en la búsqueda de alternativas existenciales que se expresa en un enclavamiento en una estructura rígida desde la cual se hacen las elecciones de pareja.

El mejor ejemplo de conductas repetitivas se encuentra en las obsesiones. Fue Donath, en 1895, el primero en utilizar el término *anancasmus* para designar un cuadro que había sido descrito por Thomsen en 1895, como Estado Obsesivo Idiopático. Luego Schneider propuso hablar de Personalidad Anancástica en 1950²¹. Acá no será utilizado el término anancástico para referirse a los aspectos visibles en la externalidad de la conducta, sino en su sentido hipocrático antiguo, para describir la regulación forzosa del comportamiento desde un lugar anacrónico de la physis.

El fenómeno alucinatorio y delirante ha sido detenidamente estudiado por nosotros en otra comunicación. Allí queda claro que el delirio llega a instalarse en el centro de la vida del enfermo, como

en imaginación. Barcelona: Editorial Crítica S.L. 2005.

²⁰ Freud, Sigmund. Obras Completas. Vol I y II. Editorial Biblioteca Nueva. Madrid. 1948.

²¹ Vallejo Ruiloba, J. Estados Obsesivos. Barcelona: Salvat Editores, S.A. 1987.

una representación mineralizada del mundo y de sí mismo, hasta estructurar la mayor parte de su conducta y su vida de relaciones. Las alucinaciones fueron descritas por Falret como un rumiar de las sensaciones y el delirio fue entendido por Sarró como un mitologema. Uno y otro fenómeno parecen explicarse por un asalto en la conciencia de las representaciones globales previas de Changeux o los zombies de Crick y Koch. En este caso, de una conciencia incapaz de realizar un ejercicio de metacognición que permita distinguir los contenidos psicopatológicos de la realidad²². La pérdida de riqueza subjetiva y complejidad existencial es evidente en el autismo final de muchos procesos esquizofrénicos.

La profunda alteración que opera en el enfermo depresivo ha sido excelentemente descrita por Alonso-Fernández. El sombrío humor depresivo, la discomunicación, la alteración de los ritmos vitales y el hundimiento energético dan cuenta de un enclavamiento vital que puede ser muy severo²³. Interesa destacar la pérdida de policromía y complejidad emocional de la que habla Damasio a propósito de la conciencia ampliada, al punto que algunos autores se refieren al fenómeno como narcisismo depresivo, pues se sabe que estos enfermos, sobre todo aquellos mortificados por preocupaciones hipocondríacas, no logran sacar la atención de su cuerpo para dirigirla a la diversidad de estímulos que proporciona el ambiente.

En los denominados Trastornos de Ansiedad, especialmente en aquellos que cursan con Ataques de Pánico, también opera una reducción significativa de la complejidad emocional. Los pacientes suelen estar dominados por la ansiedad anticipatoria o los mecanismos contrafóbicos. La libertad personal se constriñe a los lugares que proporcionan mayor seguridad y se crean dependencias familiares por el temor a quedarse solos. El temor a la muerte, que en el sujeto sano promueve la trascendencia y el despliegue existencial, en el enfermo ansioso corroe la existencia y la circunscribe a un agobiante y dilatado presente.

En las diversas expresiones del Autismo Infantil suelen observarse estereotipias motoras, que al igual que en los tics, la corea y la Enfermedad de Parkinson, se acompañan de una severa reducción de la expresión psicomotora y de la expresión emocional. En las adiciones y sus diversas formas clínicas se observa también una tendencia a la

²² Rojas Malpica, Carlos. Las alucinaciones y el delirio como representaciones anancásticas. *Salud Mental* 2010; 33: 379-387.

²³ Alonso-Fernández, Francisco. *Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo*. Madrid: Instituto de España. 2009.

recurrencia y recaídas, que hablan del mismo enclavamiento al que hemos venido haciendo referencia.

No es necesario continuar presentando evidencias clínicas para confirmar el enclavamiento comportamental que interesa describir. Ya es momento de promover conclusiones y alternativas

CONCLUSIONES

La abundante producción de las neurociencias apunta a la ratificación del sujeto, la peculiaridad de su vida mental y su conciencia. La complejidad, diversidad y los procesos estocásticos de los eventos cerebrales y extracerebrales que conducen a la conciencia resultan confirmados por los autores examinados en esta comunicación. Parece legítimo estudiar la salud y la enfermedad mental a la luz de una teoría de la libertad como lo ha hecho Alonso-Fernández²⁴ y como lo hizo Henry Ey en su momento.

Las evidencias empíricas examinadas apuntan a una reducción de la complejidad y del caos que caracteriza la vida saludable. Considerar que en la enfermedad mental se produce un enclavamiento anacástico en un lugar anacrónico de la physis, tiene consecuencias en el diagnóstico y el tratamiento, así como en aspectos éticos relevantes. La conducta del psiquiatra debería apuntar a la libertad y no a la fijación del enfermo en el lugar de su ananké. Cada vez hay mayores evidencias que la psicoterapia y los tratamientos farmacológicos, en sus más variadas expresiones, promueven la neurogénesis y la neuroplasticidad, pero que la enfermedad tampoco cancela por completo las posibilidades a las que da acceso el talento creador. Por lo tanto, es urgente un replanteo epistemológico audaz y revelador, que permita avanzar más allá de lo esquemático y cómodamente adaptativo, hacia esos qualia que se asoman como la punta de un iceberg bajo el cual subyacen la inmensa ecuación personal y el libre albedrío, impregnados de azar e intangible subjetividad.

²⁴ Alonso-Fernández, Francisco. *El hombre libre y sus sombras. Una antropología de la libertad. Los emancipados y los cautivos.* Barcelona: Anthropos Editorial. 2006.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchísimas gracias por su interesante conferencia. Quisiera hacerle tres preguntas. Ha mencionado el fenómeno anancástico entre las parejas que reproducen siempre las mismas conductas y que pierden complejidad. Me he sentido en cierto sentido retratado. Yo elegí pareja hace casi cincuenta años y he perdido sin duda complejidad. ¿Cuál sería la diferencia entre el comportamiento normal y el comportamiento patológico?

La segunda pregunta está relacionada con la autoconsciencia. Si la definimos como consciencia de uno mismo, entonces las ballenas azules, los cachalotes, los delfines, los simios, y últimamente la elefanta Happy se reconocen en un espejo. Por tanto, la autoconsciencia es probablemente anterior al ser humano.

Y la última pregunta se refiere a una frase que decía que la especie humana es la especie con mayor subjetividad. Yo he trabajado con muchos animales: ratas, gatos y monos, y nunca he podido acceder a la subjetividad de esos animales. ¿Cómo se entiende entonces esa frase?

Prof. Alonso Fernández

La comunicación del Prof. Carlos Rojas ha seguido la magnífica línea de intervenciones habituales suyas en el continente americano por cuyo motivo le expreso con reiteración mi efusiva felicitación.

Para ceñirme al fenómeno anancástico resaltado en el título, debo recordar que los grandes psiquiatras clásicos alemanes, especialistas en profundizar en la maravillosa descripción fenomenológica, como Strauss y von Gebssaettel, hablaban del mundo anancástico (anankastische Welt) y no del mundo obsesivo (Zwangswelt).

Porque una cuestión es el mundo anancástico principalmente representado por el trastorno obsesivo-compulsivo y otra muy diferente el fenómeno obsesivo aislado, caracterizado por ser transnosográfico y ubicuo, extendida incluso su presentación por fuera de la psicopatología, por ejemplo, como una manifestación de fatiga mental.

El denominador común de esta serie de fenómenos se encuentra en el marco de la temporalidad, en forma de la parada o anclaje del tiempo vivido, cuya amplitud oscila entre un mundo anancástico atemporal, donde es igual el hoy al mañana, con suspensión por tanto de

la historicidad, una expresión obsesiva más liviana como ocurre en el agotamiento intelectual o como una psicopatología satélite, en forma de lo que literariamente podríamos definir como “un instante detenido”.

Ilmo. Sr. D. Santiago Martínez-Fornés

Felicito efusivamente al Prof. Rojas Malpica por su original conferencia, condiciéndome desde la Enfermedad Obsesiva de mis tiempos jóvenes a la Personalidad Anancástica actual.

Cuando empecé a ejercer, la Enfermedad Obsesiva —en los casos graves— era una de las patologías que hacían sufrir más al paciente: horas y horas seguidas a lo largo de días, meses y años, repitiendo sin cesar una idea, una imagen, un sentimiento, unas palabras o un gesto. Era horrible para los familiares y no disponíamos de tratamiento alguno.

(Obsesión procede del latín *obsidere*, asediar. Los obsesos eran el ejército que sitiaba una fortaleza o una ciudad hasta que se rendía o abandonaban por imposible.)

Pesábamos entonces que el cerebro de los enfermos creaba unos circuitos neuronales por los que circulaban sin cesar el mensaje obsesivo.

Era un criterio mecanicista comparable a un disco de pizarra rayado que podía permanecer días enteros repitiendo el contenido del surco rayado.

Esta teoría llevó a Egas Moniz a tratar los casos graves con la leucotomía prefrontal, que convertía la vida infernal del paciente en una vida puramente vegetativa, en una persona-planta. Posteriormente, reduciendo la cantidad de fibras seccionadas seguía desapareciendo la obsesión y el paciente conservaba una moderada actividad.

Cuando conocí personalmente a Egas Moniz le habían concedido ya el Premio Nobel de Medicina —1949— por introducir la arteriografía cerebral y diseñado la leucotomía prefrontal.

Sentía fascinación y la sigo teniendo por contemplar las manos de los grandes cirujanos y pianistas.

Me sorprendió dolorosamente ver las manos de Egas Moniz completamente deformadas por la gota. Más que manos parecían unas bolas muy irregulares.

También recuerdo con tristeza las manos de Christian Banard deformadas por artritis reumatoide, que le impedían operar pese a

su juventud. Representaba, cuando yo tuve algún trato con él, unos cincuenta años, en contraste con los veinte-veinticinco de su segunda esposa.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias en primer lugar al Prof. Carlos Rojas Malpica por su magnífica conferencia, sea bienvenido a esta su Casa puesto que es Académico Correspondiente Extranjero, y además también le traslado el afecto y la disculpa del Prof. Hipólito Durán por no haber podido estar esta noche aquí. Me da un mensaje cariñoso para usted y que le recuerda con mucho afecto y le deseaba además también que pudiera tener un gran éxito como yo creo que lo ha tenido. Me ruega le trasmita que tratará de verlo por internet por la WebTV de la Academia, puesto que nosotros todas las Sesiones que hacemos en la Real Academia las transmitimos por una web interna.

Creo que ha sido una magnífica conferencia, no solamente en el sentido psiquiátrico sino además también en el sentido filosófico que ha expuesto y sobre todo en el debate tan enriquecido que ha habido sobre la personalidad y el fenómeno anancástico, con la discusión que ha planteado también el Prof. Alonso Fernández de que pueden haber dos personalidades o dos fenómenos anancásticos incluso también en la persona normal. Yo añadiría que hay seguramente un hecho fundamental en la personalidad y en el fenómeno anancástico que es el reconocimiento de lo absurdo por parte de quien lo padece, es decir la absurdidad es fundamental para esto y luego además también que genere o no genere un estado de ansiedad o un estado de angustia, si en una persona normal no genera estado de ansiedad o angustia, reconociendo que puede ser un estado o un fenómeno anancástico. Es evidente que la neurofisiología hoy puede aclarar muchísimo estos pensamientos, muchísimo de aquello que no comprendemos y que estamos viendo. Es el año de la neurociencia y hemos celebrado recientemente, dirigido por el profesor Francisco Rubia, un ciclo de conferencias sobre aspectos neurofisiológicos y estamos viendo como la psiquiatría moderna se está enriqueciendo profundamente por todos estos conceptos neurofisiológicos. Yo creo que ha dicho una cosa muy interesante, lo que significa primera desgraciadamente esas ideas dominantes y persistentes que existen en el sujeto y llevan a la personalidad anancástica. Por otra parte ha dicho una cosa muy bo-

nita y muy gráfica que es el comportamiento caótico a diferencia que ocurre fundamentalmente en el sujeto normal. Ha hablado del sueño como un ejemplo del caos tan maravilloso que nos pueda envolver y sin embargo como ese comportamiento no existe en el caso de las alucinaciones. Yo creo que la riqueza seguramente del ser humano está precisamente en el caos y en el momento que perdemos el caos seguramente empezamos a deteriorarnos de una forma manifiesta. Le felicitamos por su magnífica conferencia que nos llena de sugerencias, así como a todos los que han intervenido.

Al Prof. Antonio Campos, como siempre una vez más felicitarle porque nos trae siempre temas de investigación que está desarrollando con su grupo en Granada y que son verdaderamente importantes. Además también porque él hace siempre honor al sillón que ocupa, el sillón de Ramón y Cajal. Ha comenzado con una referencia a los tres grandes hitos en el obra de Cajal, como fue toda la teoría neuronal, los centros nerviosos y sus conexiones y finalmente cuando ha hecho esta referencia y la regeneración de los nervios, además todo ello adornado de imágenes realmente bellas.

Creo que el planteamiento que ha hecho Antonio Campos en esta conferencia, magnífica, con resultados personales, son en primer lugar el tipo de lesiones que se pueden producir, desde la neuropraxia, como puede ser luego la neurotmesis, y como a partir de ahí, existen diferentes mecanismos para poder de alguna forma entre comillas regenerar ese nervio. Desde la unión simplemente de los nervios, con un tercer nervio o simplemente la producción de nervios artificiales. Sobre estos conductos a que él ha hecho referencia está haciendo estudios de bioingeniería pioneros muy similares a otros que habitualmente nos viene trayendo. A veces le escuchamos “aquí tenemos un tubo colágeno que lo rellenamos de fibrina, lo rellenamos de agarosa y luego de células madre procedentes del tejido adiposo...”. Verdaderamente es de una finura preciosa que luego complementa con unos resultados fantásticos. Su espectacular presentación de unas ratas en las que se ven estos resultado complementa cuanto nos ha dicho. Hay que felicitarle a usted y a su grupo por la magnífica idea y sobre todo por esta ingeniería tisular que continuamente que nos está trayendo y que seguramente dará unos resultados en un futuro verdaderamente espectacular.

Muchísimas gracias a todos, a los que han intervenido, se levanta la Sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE MARZO DE 2012

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

EL MONASTERIO DE GUADALUPE Y LA DOCENCIA
DE LA MEDICINA

THE GUADALUPE'S MONASTERY AND
THE TEACHING OF MEDICINE

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

Académico de Número

EL ACADÉMICO D. PEDRO MATA EN EL II CENTENARIO
DE SU NACIMIENTO

ACADEMICIAN D. PEDRO MATA ON THE SECOND
CENTENARY OF HIS BIRTH

Por el Ilmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico Correspondiente

EL MONASTERIO DE GUADALUPE Y LA DOCENCIA DE LA MEDICINA

THE GUADALUPE'S MONASTERY AND THE TEACHING OF MEDICINE

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

Académico de Número

Resumen

El Monasterio de Guadalupe, desde la Baja Edad Media hasta 1835, fue un importante centro para la docencia de la medicina como consecuencia de la alta cualificación de sus profesionales, sus magníficas instalaciones y su perfecta organización. Sucesivamente se analiza el origen del monasterio y su gobierno para, a continuación, describir los hospitales de que disponía, su organización y funcionamiento, y la práctica médica, para concluir con unas reflexiones sobre la consideración como Escuela de Medicina y una alusión a algunos de sus médicos más sobresalientes.

Abstract

The Monastery of Guadalupe was an important medical science teaching center from late Middle Ages until 1835, as a result of the high qualification of its professionals, its excellent facilities and perfect organization. Subsequently, we analyze the origin of the monastery and its government, the hospitals it held, its organization and functioning, and medical practice. We conclude with selected thoughts about the consideration of the Monastery as a School of Medicine, and a mention of some outstanding caregivers.

Durante la Baja Edad Media y en los albores del Renacimiento, el Monasterio de Guadalupe fue un importante centro de asistencia médica y, al mismo tiempo, de enseñanza no universitaria de la medicina y la cirugía. En efecto, en torno al primitivo Santuario de Nuestra Señora de Guadalupe, surgió un vecindario (la Puebla de Guadalupe) y se construyó una serie de hospitales destinada a dar cobertura sanitaria

a los peregrinos que acudían al lugar; como consecuencia de la experiencia y alta cualificación de los médicos y cirujanos que allí ejercían su profesión, se erigió en una verdadera Escuela de Medicina, aspecto éste menos conocido y poco difundido a pesar de su trascendencia.

En el Monasterio de Guadalupe la vida de los monjes se repartía entre la oración y el trabajo. La actividad laboral se desarrollaba mediante diferentes oficios, como escribanía de códices, miniado y copia de libros, bordados, pintura y otros talleres artesanales, el gobierno de la Puebla, la administración y explotación de la hacienda dependiente del convento, la atención a los peregrinos y la asistencia a los enfermos ingresados en los hospitales. Pues bien, el Monasterio de Guadalupe, desde su origen hasta la desamortización de Mendizábal en 1835, influyó de forma muy importante en el ejercicio y la enseñanza de la medicina y de la cirugía, contribuyendo de forma muy notable a su progreso.

I. ORIGEN DEL MONASTERIO

Al indagar sobre el origen del Monasterio de Guadalupe, necesariamente se mezclan aspectos fantásticos o legendarios, esto es, hechos o afirmaciones que tienen más de tradicionales o maravillosos que de históricos y verdaderos, con aspectos reales¹. Así, a finales del siglo XIII o según algunos autores entre 1317 y 1332², un vaquero llamado Gil Cordero encontró el cadáver de una vaca de su hatu que se le había perdido; al hacer una incisión en el pecho en forma de cruz para desollarla y aprovechar la piel, el animal se levantó y al pastor se le apareció la Virgen, que le pidió que contara a los clérigos locales lo que había visto, y que en aquel lugar cavasen la tierra, donde encontrarían una imagen suya y allí mismo deberían edificar una iglesia. Así sucedió y en ese preciso lugar, utilizando piedras y troncos levantaron unos muros que cubrieron con “corchas”, según dicen las crónicas, y allí depositaron la imagen de la Virgen.

Y ¿cómo llegó la imagen a este lugar? Según la tradición, siguiendo un complicado camino. Obra de San Lucas, fue descubierta en la tumba del evangelista en Acaya (Peloponeso) a mediados del siglo IV, y trasladada a Constantinopla, entonces capital de la Cristiandad, donde fue venerada hasta el año 582; en esta fecha, el cardenal Gregorio, representante del Papa ante el Imperio bizantino, regresa a Roma con la talla de la virgen como regalo personal del emperador. En el año

590, Gregorio, que habría de ser *San Gregorio Magno*, fue elegido papa con el nombre de Gregorio I y entronizó a la Virgen en su Oratorio privado, atribuyéndosela la protección de la población romana en una epidemia de peste, lo mismo que había ocurrido en Constantinopla durante el terremoto del año 446.

La talla llegó a España en los últimos años del siglo VI, después de superar una impresionante tempestad durante la travesía marítima, de la mano de San Isidoro, que asistía a un concilio convocado en Roma por el Papa Gregorio, como regalo del Pontífice a su amigo San Leandro, Arzobispo de Sevilla y hermano de San Isidro, con quien había coincidido en Constantinopla en el año 581. Nada más llegar a Sevilla, San Leandro entronizó la imagen en la iglesia mayor de la ciudad, donde fue venerada durante el reinado visigodo. Con la llegada de los árabes, los clérigos, hacia el año 714, abandonan Sevilla, se dirigen hacia Extremadura y ocultan la imagen y una campanilla de plata en una recóndita cueva de la sierra de las Villuercas, en la falda meridional del cerro de las Altamiras, junto al río Guadalupejo o Guadalupe, que significa río oculto o río escondido, y a una tumba de mármol que probablemente contenía los restos de San Fulgencio, hermano de San Isidoro y San Leandro.

Y es en este lugar donde Gil Cordero encontró la talla de la Virgen y donde se erigió la modesta caseta para depositar su imagen. Ésta fue el germen del futuro Monasterio de Guadalupe, pues pronto comenzaron las peregrinaciones al lugar y la primitiva ermita fue creciendo. Además, para dar cobijo a los peregrinos y enfermos que acudían a implorar la ayuda de la Virgen, fueron surgiendo los primeros centros de acogida, que aunque fueron llamados *hospitales* no estaban dedicados a la curación de enfermedades, sino que funcionaban como simples albergues, hospederías o asilos.

II. GOBIERNO DEL SANTUARIO Y DEL MONASTERIO

Inicialmente esta pequeña iglesia, dependiente del Arzobispado de Toledo, era administrada por el sacerdote de Alía don Pero García (que murió hacia 1330), correspondiendo los cuidados materiales de la misma a Gil Cordero y sus descendientes. El Rey Alfonso XI, que frecuentaba estas tierras en sus actividades cinegéticas, donó terreno y dinero para construir una iglesia nueva, pues la primitiva edificación se encontraba en ruinas³. Las obras duraron desde 1330 hasta 1336.

Tras la victoria sobre los sarracenos en la batalla del Salado (1340), en reconocimiento de la ayuda de la Virgen a la que se había encomendado, donó al Santuario una gran parte de los bienes y objetos confiscados a los árabes y concedió a esta iglesia la recaudación de la “martiniega” (impuesto real que se cobraba por san Martín, el 11 de noviembre). El Arzobispo de Toledo, don Gil Carrillo de Albornoz, que acompañó a Alfonso XI en la anterior batalla, concede al Rey el Patronato de Guadalupe el 6 de Enero de 1341, eleva su iglesia a Priorazgo y le otorga la facultad para nombrar priores.

Comienza así el **Priorato Secular** que habría de durar hasta 1389. Fue su primer prior el cardenal don Pedro Gómez Barroso (que había sido el segundo tenedor de la ermita de Guadalupe antes de ser nombrado obispo de Cartagena en 1326). Le sucedió don Toribio Fernández de Mena, capellán del Rey y cardenal de España, que en 1348 obtuvo para el Prior del Santuario el señorío civil de la Puebla como privilegio real e hizo grandes obras: depósito de aguas, comienzo del monasterio propiamente dicho, viviendas para los lugareños, albergues para peregrinos y además aumentó el patrimonio de Guadalupe. A su muerte en 1367, continúa como prior don Diego Fernández, nombrado por Enrique II de Trastámara, que concede numerosos privilegios (exención de pagos, de alcabalas, de pechos, de pedidos y de otros tributos e impuestos) y le confirma el señorío sobre los habitantes de la Puebla. Tras unos dieciséis años de mandato, accede al priorato don Juan Serrano, capellán real de Toledo y canciller del Rey, que tuvo que afrontar difíciles situaciones, como la crisis del clero secular (simonía, barraganía y otros vicios), la llegada de los judíos al olor del dinero, los enfrentamientos entre judíos, cristianos y clérigos de la Puebla, etc. Para atajar estos males, don Juan Serrano, por consejo de la Reina Beatriz, segunda esposa de Juan I, ofrece el gobierno y la administración del Santuario a los Mercedarios, pero éstos no congenian con el prior y un año o año y medio después de su llegada se marchan del Santuario, como relata fray Gabriel Téllez en su *Historia General de la Orden de la Merced*. Por esta razón, el Prior de Guadalupe se pone en contacto con fray Fernando Yáñez de Figueroa, Prior y fundador en 1373, junto con los hermanos Pedro y Alonso Fernández Pecha, de la Orden de los Ermitaños de San Jerónimo, para lo cual les hace una visita en el Monasterio de San Bartolomé de Lupiana (Guadalajara), la casa madre de la Orden, haciéndoles el mismo ofrecimiento que a los Mercedarios, y aceptan. El 15 de Agosto de 1389, el Rey Juan I ordena que el santuario de Guadalupe se transforme en Monasterio

y sea entregado a fray Fernando Yáñez de Figueroa y sus monjes, al tiempo que renuncia a su real patronato y cede todos sus derechos a los nuevos monjes y sus sucesores, conservándoles todos los privilegios de la etapa previa. El 11 de Octubre de 1389 se produce la renuncia al priorazgo secular de don Juan Serrano y el 22 de Octubre de 1389 llega a Guadalupe fray Fernando Yáñez, acompañado de treinta y un frailes más y toman posesión del recinto.

Comienza así la nueva etapa de **Priorato Regular** del Monasterio, durante la que se desarrolló una intensa actividad apostólica, humanística y sanitaria⁴. En este período, se realizaron en Guadalupe numerosas construcciones, como el claustro mudéjar o de los milagros, construido entre 1389 y 1405, el templete gótico-mudéjar de este claustro y el Hospital de Hombres dedicado a San Juan Bautista, realizado durante el priorazgo de fray Fernando Yáñez, aprovechando las edificaciones realizadas previamente bajo el mandato del Prior secular don Toribio Fernández de Mena; el Hospital de Mujeres u Hospital Nuevo, construido entre 1435 y 1447 siendo Prior fray Juan de Zamora; el Hospital de la Pasión se construyó durante el priorazgo de fray Pedro de Vidania (1498-1501); el claustro gótico como Enfermería de los Monjes fue edificado en 1519-1535, casi todo durante el mandato de fray Juan de Siruela, que también terminó la construcción del Hospital de las bubas.

El Priorato de los Jerónimos se mantuvo hasta la denominada *Desamortización* de 1835, obra de Juan Álvarez y Méndez, conocido como Mendizábal, ministro de Hacienda desde septiembre de 1835 en el gobierno del Conde de Toreno durante la regencia de María Cristina⁵. El 21 de diciembre de 1835 se aprobó en las Cortes la Ley del voto de confianza con el objetivo de acopiar fondos para terminar la guerra sin subir los impuestos: es el comienzo de una dictadura administrativa. El 28 de enero de 1836, siendo ya Mendizábal Jefe del gabinete, se clausuran las Cortes y el 19 de febrero de 1836 se promulga un primer decreto por el que se procede a la incautación de los bienes de las Órdenes Religiosas para ser vendidos en subasta pública. Como consecuencia de estas funestas disposiciones, se dilapidó y expolió una parte importante del patrimonio artístico y se dispersaron, se perdieron y se destruyeron, en gran parte, los fondos bibliográficos del Archivo del Monasterio de Guadalupe.

La junta directiva del gobierno de Extremadura, el 18 de septiembre de 1835, siendo prior fray Zenón de Garbayuela, dispuso que los monjes de Guadalupe fueran desalojados del monasterio, lo que supuso

la exclaustración de los jerónimos después de casi 446 años de permanencia en el lugar. Algunos de los más viejos, que permanecieron allí, fueron muriendo por edad hasta que no quedó ninguno. Desde la exclaustración el Santuario quedó convertido en parroquia secular dependiente de la archidiócesis de Toledo, servida por sacerdotes diocesanos. La consecuencia de estos hechos es que, además de perder la importante actividad religiosa que tuvo hasta entonces, desaparecieron también sus hospitales y las tareas asistenciales que desarrollaban.

El Monasterio fue vendido parcialmente por el Ayuntamiento de la Puebla a particulares que, invadiendo parte de sus dependencias, construyeron viviendas o las utilizaron como pajares y aprisco de cabras y ovejas, sufriendo un enorme deterioro.

Por una real orden de Alfonso XIII la Orden Franciscana llegó a Guadalupe el 7 de septiembre de 1908, y desde entonces ocupa y regenta el Monasterio. Este hecho ha permitido recuperarlo del estado de descuido y lamentable abandono, en ruinas en algunas zonas, en que se encontraba, y restablecer su importancia como centro religioso de indudable interés pastoral, artístico, histórico y cultural. Una labor muy importante en esta última etapa ha sido la de la recuperación y el aumento de sus fondos bibliográficos.

Al Monasterio de Guadalupe le fue concedida en 1879 la categoría de Monumento Nacional Histórico-Artístico por Alfonso XII, el Santuario fue elevado a la categoría de Basílica Pontificia por Pío XII en 1955 y en 1993 el Real Monasterio ha sido declarado Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO.

III. LOS HOSPITALES DE GUADALUPE

Desde la aparición de la imagen de Santa María de Guadalupe, el Santuario dedicado a su nombre, fue un importante centro de peregrinación, al que acudían muy diversos tipos de visitantes: romeros, penitentes, caminantes, enfermos, desvalidos, pobres, ancianos, niños, mujeres, etc., que cada vez fueron más abundantes. Como consecuencia de este hecho, surgieron locales de acogida, en forma de hospederías, albergues y asilos, en los que los peregrinos pudieran dormir bajo techo y comer para sobrevivir. El aposento y la comida eran gratuitos durante tres días, se les prestaba asistencia sanitaria si la necesitaban y además les daban un par de zapatos y algo de pan y vino para el camino de vuelta.

Aunque muchos de estos locales recibían el nombre de hospitales, inicialmente no eran propiamente sitios de atención médica dedicados a la curación de enfermos, sino meros albergues o casas destinadas a recoger pobres y peregrinos durante un tiempo limitado, es decir lugares en los que se ejercitaba la virtud de la hospitalidad para cubrir las necesidades de los acogidos⁶.

Como hospitales propiamente dichos, es decir establecimientos destinados a la atención de enfermos, durante los primeros años del Priorato Regular solamente hubo uno, conocido como Hospital de San Juan Bautista. Ante la demanda progresiva de asistencia sanitaria el hospital inicial se quedó pequeño, por lo que a mediados del siglo XV se edificó el Hospital Nuevo, destinado a la atención de mujeres, y a finales del mismo siglo se construyó el Hospital de la Pasión, dedicado al tratamiento de las “bubas”. Formando parte del propio Monasterio, ya en el siglo XVI, se edificó la Enfermería de los Monjes, si bien éstos siempre tuvieron un espacio destinado a la atención de los miembros de la Orden. Algunos otros edificios, aunque también se denominan hospitales, realmente sólo fueron hospederías, pero ocasionalmente, si las circunstancias lo exigían, sus camas se ocupaban con enfermos.

Se trata por tanto de una auténtica *ciudad sanitaria* o *complejo hospitalario*, en expresión de nuestros días, que surgió en torno al Monasterio de Nuestra Señora de Guadalupe.

El **Hospital de San Juan Bautista**, también conocido como *Hospital de Hombres*, es el más antiguo del complejo y el más próximo al Monasterio (figura 1). Fue construido en 1402 por fray Fernando Yáñez, aprovechando la edificación previa de la hospedería levantada por don Toribio Fernández de Mena durante la etapa de Priorato Secular. Hoy día persisten restos arquitectónicos del antiguo hospital, como el *Claustro principal*, gótico, con una fuente en el centro, con distintas salas y dependencias en dos plantas, que forma parte, junto con el Colegio de Gramática, del actual Parador Nacional de Turismo. Fuera del perímetro de éste, había un segundo claustro, más pequeño, conocido como *Claustro de las unciones y sudores*, con elementos mudéjares y góticos, al que se llegaba desde el claustro principal y contaba con algunos aposentos para enfermos contagiosos. En el sótano había una *Sala de operaciones*, llamada tradicionalmente *Sala de autopsias*. En su parte posterior tenía una huerta grande y jardines y había varias casas destinadas a vivienda de algunos empleados. Adosada al ala sur del Claustro principal, estaba la cabecera de la capilla gótico-mudéjar de San Juan Bautista. La entrada al Claustro princi-



Figura 1. Puerta de entrada al Hospital de San Juan Bautista.

en ocasiones llegó a tener hasta 100 camas), en el que podía ingresar cualquier paciente, excepto los enfermos con procesos contagiosos, incurables o de larga evolución, a fin de no limitar las camas disponibles para los peregrinos y para evitar posibles epidemias. Los enfermos que no cabían en el hospital eran, a veces, ingresados en casas particulares, pero siempre eran tratados por los médicos del hospital. Se trata de una modalidad de asistencia sanitaria actualmente denominada “*hospitalización a domicilio*”. Los enfermos ingresados en el hospital se distribuían en cuatro salas de la planta superior: una para los seminaristas, colegiales (estudiantes del Colegio de Gramática, entre los que se encontraban los de medicina y cirugía) y sirvientes o donados de la Orden; otra, para heridos y operados; una tercera para enfermos con calentura; y, la última, para los pacientes con procesos de mayor riesgo (¿el antecedente de la UCI?). La planta baja se utilizaba como enfermería de verano. El claustro menor se dedicaba al tratamiento de enfermedades contagiosas, sobre todo del “mal francés” o sífilis. Además, la llamada Sala de operaciones o de autopsias, anteriormente citada, se supone que pudo servir de depósito de cadáveres y de prácticas de anatomía. Los cadáveres de los fallecidos eran enterrados en un cementerio contiguo denominado *Campo Santo*.

La plantilla de este hospital estaba constituida por un médico principal, un médico pasante de medicina, un cirujano y seis aprendices de cirugía. El médico principal tenía tres cargos oficiales: profesor de la Escuela de Medicina, que tenía como anejo ser médico de los hospitales, de la casa-cuna y de los monjes y, además, médico titular

pal, en la calle Marqués de la Romana, se hace a través de una puerta de traza renacentista, coronada por un escudo con un jarrón de azucenas, como emblema mariano, con la leyenda “*Languido collo nitet*” (Brilla en la enfermedad) (figura 2).

Era un edificio de notables proporciones, dotado de unas 80 camas de hospitalización (aunque

de la Puebla, para atender a los vecinos del pueblo por un contrato de iguala, pagado por ellos, llamado “*facendera*”.

El **Hospital Nuevo**, llamado también *Hospital de Mujeres*, situado en la calle Real, fue construido con donaciones de fray Julián Jiménez de Córdoba, acaudalado herrero, que abandonó la vida seglar después de la muerte de su esposa y de sus hijos para entrar en la Orden de San Jerónimo, siendo Prior fray Juan de Zamora. Fue inaugurado entre 1435 y 1447. Estaba dotado de un claustro amplio, con habitaciones en dos plantas, de traza gótica, que todavía se conserva, y aunque en el acta fundacional se dice que en él pueden ingresar tanto hombres como mujeres, sin embargo a lo largo de toda su historia sólo fue ocupado por mujeres. Las enfermas eran atendidas por otras mujeres de buena vida conocidas como “*beatas*”.

El **Hospital de la Pasión**, también conocido como *Hospital de las bubas*, situado en la plazuela de la Pasión, fue edificado durante el priorato de fray Pedro de Vidania (1498-1501). Construido inicialmente para sacar del Hospital de San Juan a los enfermos sifilíticos, adquirió gran importancia como centro monográfico de tratamiento de las bubas, que recibieron el nombre de sífilis a partir de 1521. Eran tratadas con ungüentos de mercurio y se aislaba a los enfermos a pesar de no ser conocido todavía el carácter infeccioso del proceso. El hospital estaba atendido por miembros de la Cofradía de la Pasión, aunque la asistencia médica era prestada por los médicos del Monasterio. Sin embargo, en algunas reseñas de la época, se hace alusión al tratamiento de este mismo proceso en el Hospital de Hombres.

La **Enfermería de los Monjes** se ubica dentro del propio Monasterio, en el claustro gótico, que estuvo destinado a la nueva farmacia y a la hospitalización de frailes. La construcción se decidió en un acuerdo capitular de 1502⁷ con el fin de guardar y conservar las medicinas; el actual claustro gótico, fue mandado construir por el prior fray Juan de Siruela en 1519 y se terminó, después de varias interrupciones, en 1535, cuando ya había muerto, en 1531, este prior. Es una bonita pieza arquitectónica, que actualmente forma parte de la hospedería de Guadalupe, de tres plantas, con un orden de arcos en



Figura 2. Escudo sobre la puerta de entrada al Hospital de San Juan Bautista.

cada una (figura 3), en las que se encontraban las celdas para los monjes enfermos. La distribución de las mismas se hacía teniendo en cuenta los años de profesión monástica del paciente, así como la orientación, la altura (las de la planta baja en verano) y las vistas de la estancia. En el centro tenía un pozo-cisterna, que se conserva, y una fuente en cada una de las cuatro esquinas.



Figura 3. Claustro gótico.

El edificio del **Hospital del Obispo** fue construido siendo Prior don Toribio Fernández de Mena y está situado en el antiguo Camino Real del Norte, a más de 30 Km del Monasterio. Se utilizó inicialmente como palacete cinegético del Rey Pedro I y después como albergue de peregrinos. El nombre del hospital se debe a que don Diego de Muros, que era Obispo de Canarias, amplió el edificio y le dotó de todo lo necesario para socorrer a los pobres. Nunca hubo enfermería en este hospital.

El **Hospital de los Niños Expósitos** o *Casa Cuna*, fundado en 1484, regido por un fraile del Monasterio, recogía niños abandonados por sus padres que, avisando con unos golpes, levantaban un “alzapón” de una ventana y depositaban a la criatura en una cuna. Los niños eran recogidos, registrados y cuidados por la casera, una mujer de buenas costumbres de la Puebla, que dormía en la misma habitación. A los niños se les buscaba un ama durante la época de la lactancia, y eran mantenidos en esta institución hasta los siete años. Después de esta edad se les enseñaba un oficio.

El **Hospital de las Beatas de Mayor** procede de la reconversión de un Beaterio en albergue de peregrinos. Tan curioso nombre se debe a que la congregación fue fundada, en 1456, por cuatro mujeres y una de ellas se llamaba Mayor. Dependían del Prior de Guadalupe. El Beaterio fue suprimido en 1509 y, transformado en una pequeña hospedería de peregrinos, nunca prestó asistencia sanitaria.

El **Hospital de Pero Diente**, también llamado *Hospital de María Andrés*, fue fundado en 1422 y debe su primer nombre al de la persona que donó el edificio y el segundo a que fue la madre de María Andrés quien lo recibió en herencia. Realmente fue la vivienda de algunos servidores del Monasterio y del Hospital de San Juan Bautista.

El **Hospital de San Bartolomé**, conocido además como *Hospital de los Pobres*, era una casa de una sola planta dedicada al refugio de transeúntes indigentes. Pertenecía a la Cofradía del mismo nombre para que sus miembros ejercitasen la humildad y la caridad atendiendo a los menesterosos, pero no era centro de atención sanitaria.

El **Hospital de San Sebastián** pertenecía a otra Cofradía y estaba destinado a la atención no solo de peregrinos pobres, sino también de los cofrades enfermos y si alguno fallecía asistían a su entierro llevando las insignias y distintivos de la Cofradía. Como el anterior, tampoco era centro médico.

El **Hospital de Nuestra Señora de la O** también pertenecía a la Cofradía del mismo nombre y se utilizaba como centro de acogida de peregrinos pobres y de cofrades enfermos.

En esta época, además de las Cofradías citadas, había otras tres (la del Santísimo Sacramento, la de Santiago y Santa Ana y la de San Juan) de las que no hay referencia alguna en actividades de atención a peregrinos necesitados.

En definitiva, puede decirse que en Guadalupe hubo dos grandes hospitales, el de San Juan y el de las Mujeres, con dotación material y humana adecuada, para los cuidados médicos de los seculares. La Enfermería de los Monjes, dedicada exclusivamente a la atención de los frailes enfermos, estaba a la altura de los grandes hospitales. El resto de los hospitales tenía el carácter de centros de acogida de peregrinos, o de niños abandonados en el caso del Hospital de los Niños Expósitos, aunque en determinados momentos podían aportar algunas camas para el tratamiento de enfermos.

Como complemento de los Hospitales, el Monasterio de Guadalupe, desde la llegada de los Jerónimos en 1389, tuvo una **Botica** propia. Desde 1502, estuvo situada en el lado sur del actual Claustro gótico y desde 1524, para mejor conservación de los medicamentos, en el lado norte de dicho Claustro, que por esta razón también es conocido como *Claustro de la Botica*. Se accede a la farmacia por la galería de la planta baja, a través de una bonita puerta que era la entrada al comedor de la Hospedería. Estaba dirigida por el padre Boticario y en ella prestaban sus servicios otros monjes y también seculares. Estaba muy bien dotada de material de laboratorio, de productos y de plantas, procedentes de las huertas próximas en su mayor parte. En la botica de Guadalupe se practicó la fiturgia, ciencia que estudia el cultivo y los beneficios de las plantas medicinales. La farmacia permaneció en este lugar hasta el segundo cuarto del siglo XIX, que se trasladó a la portería.

IV. ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LOS HOSPITALES DE GUADALUPE

Los Hospitales de Guadalupe dispensaron una asistencia médica de muy alto nivel y en ellos, sin ser instituciones universitarias, se enseñó medicina y cirugía, como un poco más adelante veremos. El Hospital de Hombres funcionó desde 1402 hasta 1835 y el de las Mujeres desde 1435 hasta 1835 y en ambos fueron atendidos, de forma absolutamente gratuita, los peregrinos enfermos y otros pacientes procedentes del entorno próximo o alejado del Monasterio, al que llegaban atraídos por la fama y buen hacer de los médicos y cirujanos del lugar.

Transcurrida la etapa inicial, en la que no existen normas escritas, en el Libro de los Oficios del Monasterio de Santa María de Guadalupe, escrito en 1462 (Archivo del Monasterio de Guadalupe [A.M.G.], código 227), se recogen disposiciones, datos y detalles sobre el funcionamiento de los hospitales, especialmente en cuanto al personal sanitario se refiere, así como en la ordenación y gobierno de los centros. En los cuadernos de mayordomía de otro código, escritos hacia 1463, se recogen también cuestiones de ordenación hospitalaria. Así, en el primero de los libros, se hacen recomendaciones para la buena gestión del hospital, como son buena comida, buena cama y limpieza, buenos médicos que conozcan bien a los pacientes y buen criado y servidores caritativos, lo que hará que el enfermo se ponga bueno.

Algunos libros de historia del Monasterio, otros códigos, manuscritos, libros de actas de los capítulos de los monjes, de defunciones, de censos y de rentas, así como otros documentos que se conservan en el Archivo de Guadalupe y en otros archivos y bibliotecas, han permitido conocer muchos de los aspectos relacionados con la medicina en esta institución.

En enero de 1999, don Carlos Cordero Barroso ha donado al Archivo del Monasterio de Guadalupe un código titulado "*Ordenanzas y Costumbres de los Reales Hospitales de Nuestra Señora Santa María de Guadalupe*"⁸ [A.M.G. Código 259], fechado en 1741, que es una pieza clave para la interpretación de la medicina guadalupense. Perteneció al último médico de estos hospitales⁹, don Ruperto Sacristán Nieto, casado con una tía bisabuela del donante. En este documento, del que no existía referencia alguna, se recoge una amplísima experiencia en el funcionamiento de los hospitales, con recopilación de antiguas normas y de nuevas disposiciones, y se confirma la existencia de una auténtica Escuela de Medicina, con clases teóricas y prácticas para la docencia de medicina, cirugía y

anatomía, calendario del curso, etc. Se analizan también los derechos y obligaciones del Padre Administrador; de los practicantes (estudiantes de medicina y cirugía), profesores, capellán, porteros, despenseros, gallineros, hortelanos, mozos de huerta, poyeteros (vendedores de frutos y hortalizas del hospital), cocineros, mozos de cocina, beatas y criados. Igualmente se detalla el personal ocupado en la asistencia hospitalaria así como la cualidad de los enfermos que, en principio, no debían ser ingresados y las posibles excepciones a esta regla.

La asistencia sanitaria era llevada a cabo por monjes médicos, cirujanos y auxiliares que no habían recibido órdenes sagradas o mayores, es decir, que no estaban ordenados *in sacris*. La práctica de la medicina y la cirugía estaba prohibida a los clérigos por la Iglesia desde los comienzos del segundo milenio del cristianismo (Concilio Maguntino de 1023, Concilio de Reims de 1131, Concilio de Letrán de 1139, Concilio de Lemans de 1147, Concilio de Tours de 1163, Concilio de Letrán de 1216, diversos rescriptos papales y otras disposiciones canónicas), por considerarle un oficio extraño al estado clerical, por lo que algunos monjes tenían problemas de conciencia para ejercer la medicina. Por otra parte, la atención médica en los hospitales era una necesidad imperiosa, por lo que el Prior de Guadalupe, con un escrito bien fundamentado, alegando los escrúpulos de conciencia de los frailes para atender a enfermos y la falta de médicos seculares a menos de dos jornadas de distancia, solicitó el indulto pontificio para el ejercicio de la medicina y la cirugía en los hospitales del Monasterio. El Papa Eugenio IV, en el rescripto "*Alias sui providentia*" de 13 de Julio de 1442, autoriza que los monjes no ordenados *in sacris*, médicos o cirujanos antes de su ingreso en la Orden, pudieran atender, sin limitación de enfermedades o procedimientos, tanto a los frailes de la Enfermería monástica como a los enfermos de los hospitales, siempre que la asistencia fuera gratuita. El mismo Papa, en el rescripto "*Cum ad monasterium*" de 31 de Marzo de 1443, renueva la autorización. Y en 1452, el Papa Nicolás V, con el rescripto "*Alias felicitis recordationis*" de 2 de Agosto, autoriza el ejercicio de la medicina y la cirugía a los frailes no ordenados *in sacris*, aunque antes de su ingreso en la Orden no hubieran sido doctos en las materias.

Aunque con frecuencia se ha dicho que las primeras autopsias y disecciones anatómicas de humanos fueron realizadas en Guadalupe, sin embargo, esta afirmación no es un aserto como veremos más adelante.

En cuanto a los médicos y cirujanos de Guadalupe se refiere, en 1510 tiene lugar un acontecimiento interesante. Hasta esa fecha, desde

la llegada de los Jerónimos, convivían y trabajaban juntos médicos regulares y médicos seglares. Ese año, se produjo la rebelión de los "*Legos de corona*" cuando un acuerdo del Capítulo General de la Orden prohibió a éstos llevar tonsura y disfrutar de determinados privilegios (los mismos de los monjes consagrados) que antes habían tenido, con riesgo de quedar con la categoría laboral de simples servidores. En la revuelta, encabezada por fray Eugenio, el Boticario, y secundada por el cirujano fray Luis de Madrid, entre otros, se acabó quemando la comunicación escrita del General de la Orden en el hornillo de la Farmacia, y todo terminó con la imposición de diversos castigos a los amotinados e incluso el destierro a Talavera, donde murió, del cabecilla de la rebelión. Ante estos acontecimientos, se retiró la confianza a algunos de los monjes legos que habían promovido la revuelta y a partir de estos momentos la asistencia médica se cubrió en los hospitales con médicos titulares seglares contratados y se acabaron los monjes médicos en Guadalupe.

El control de camas, como sucede ahora, era un duro y difícil ejercicio, pues la demanda de ingresos solía superar al número de camas disponibles, por lo que era imprescindible limitar y regular la admisión de enfermos. Así los pacientes considerados contagiosos, incurables o crónicos no eran ingresados, bien fuera por el riesgo de epidemias o para evitar la ocupación prolongada de las camas. Tal es el caso de los enfermos éthicos (héticos), tísicos, hidrópicos, camarientos, tiñosos, sarnosos, con lamparones, asmáticos, leprosos, cuartanarios o caríacos¹⁰ (Figura 4). Esta era la norma general, pero, no obstante, si el paciente estaba ingresado para curarse de otro proceso y aparecía o se descubría alguna de las enfermedades excluyentes de admisión, en este caso el enfermo no era dado de alta del hospital, sino que era sacado de la sala y ubicado en cuartos especiales para estos casos. Igualmente, algunos de estos pacientes podían ser ingresados cuando, a juicio del médico, había posibilidades de curación.

Los pases de visita, sus horarios y su sistemática estaban claramente establecidos. La visita diaria empezaba, a toque de campana, a la hora prima y se iniciaba por la Enfermería de los Monjes, para después recorrer los distintos hospitales dependientes del Monasterio y terminar con la visita, en los domicilios de la Puebla, de los enfermos que no cabían en el hospital, de los enfermos crónicos y de aquéllos que tenían una economía saneada y podían costearse su asistencia. También había de pasarse otra visita por la tarde. De la visita

participaban el médico, que era el principal responsable, el cirujano, que asumía el peso de la visita cuando faltaba el médico, el boticario y los aprendices, y además eran acompañados por los enfermeros, que tomaban nota de las medidas a tomar y las ejecutaban. El cirujano mayor, tenía la obligación de visitar los hospitales cuando tenía enfermos de su

competencia, aunque no tenía una hora fija, sino de acuerdo con las necesidades; en cualquier caso tenía que ir por la mañana y por la tarde por si había algún ingreso y hacer disecciones en enfermos fallecidos. El médico pasante tenía que dormir en el Hospital de hombres para atender a los enfermos nuevos que llegasen después de ausentarse el médico principal, acompañar a los practicantes en el reparto de las medicinas y atender las incidencias nocturnas. Además, a la puerta del Convento, todos los días se pasaba una consulta gratuita, en la que los médicos examinaban la orina (uroscopia) y ponían tratamientos, facilitando la botica del Monasterio los medicamentos prescritos de forma gratuita.

Otro aspecto interesante de los hospitales de Guadalupe era su carácter docente, pues en ellos se impartían enseñanzas tanto teóricas como prácticas de forma muy bien organizada y reglada, como más adelante comentaremos. Estaba perfectamente establecida la duración de los cursos, que comenzaban el día después de San Lucas, es decir, el 19 de octubre, y terminaban el 1 de mayo; los métodos docentes y los textos, los días lectivos, los profesores, los horarios de las clases (entre la una y las dos de la tarde) y los momentos de estudio (todas las hora del día que estuviesen desocupados), así como las prácticas de cirugía y anatomía. El Monasterio de Guadalupe y sus dependencias eran por tanto una verdadera Escuela de Medicina u Hospital-Escuela.



Figura 4. Códice 259: Ordenanzas y Costumbres de los Reales Hospitales de Nuestra Señora Santa María de Guadalupe, 1741, fol. 2 vto.-3 r.

V. LA PRÁCTICA MÉDICA EN GUADALUPE

La terapéutica de la medicina medieval se basa en un trípode constituido por la doctrina de una adecuada alimentación o dietética, la farmacoterapia o empleo de medicamentos en la curación de las enfermedades y el arte de tratar las heridas, drenar los abscesos, reducir e inmovilizar las fracturas y realizar la flebotomía, actividades que corresponden al terreno de la cirugía. Ésta era el último recurso a utilizar cuando la dietética y la farmacoterapia fracasaban. Gracias al desarrollo de la Anatomía, impulsado por la práctica de disecciones en cadáveres humanos, que fueron iniciadas en Italia por Mondino da Luzzi en los primeros años del siglo XIV (1315), la cirugía experimentó un notable progreso. Ya en el siglo XVI, con Andrea Vesalio (1515-1564), la Anatomía alcanza un gran avance y la cirugía adquiere un carácter científico después de la publicación de su obra magna *De humani corporis fabrica* en 1543. Los hospitales de Guadalupe participan de estas prácticas y de este avance.

Aunque no existen demasiadas alusiones a la labor asistencial en los hospitales de Guadalupe, en los cuadernos de mayordomía y en el Libro de los Oficios se hace referencia al funcionamiento de tres centros: el Hospital de Hombres, el Hospital de las Mujeres y la Enfermería de los Monjes, que son los más importantes¹¹.

Para las funciones sanitarias, según se describe en el Libro de los Oficios, en el Hospital de San Juan Bautista, trabajaban cuatro enfermeros, tres aprendices de cirujano y un subalterno para aplicar lavativas (ayudas) a los enfermos. En la Enfermería de los Monjes, el personal sanitario son cinco personas, todas ellas frailes (médico, cirujano, boticario, enfermero e, incluso, el encargado de poner las ayudas). En el Hospital de las Mujeres, éstas eran atendidas por las beatas, en número no precisado.

El ejercicio de la profesión médica era llevado a cabo, fundamentalmente, por "legos de corona" y también por médicos seglares contratados, hasta que en 1510, por las razones anteriormente comentadas, dejó de ejercerse la medicina y la cirugía por los monjes para pasar a manos de médicos seglares.

Del análisis del inventario de material existente en la época, reflejado en el libro del oficio de cirugía (jeringas, cuchillos, ventosas, cauterios, sierras, trépanos, tenazas para sacar muelas y flechas, limas, agujas para coser, ungüentos, lavativas, etc.) puede deducirse una relación de procedimientos médicos que realizaban¹²:

- Administración de enemas, que era competencia de subalternos dedicados a estos menesteres. En unas ocasiones serían medicamentosos y otras veces tendrían la finalidad de provocar o facilitar la evacuación intestinal.

- Elaboración y aplicación de emplastos y ungüentos.

- Extracción de flechas y saetas.

- Flebotomía para sangrías, uno de los procedimientos terapéuticos más importante para el cirujano medieval, y aplicación de ventosas. La flebotomía era de la incumbencia de los cirujanos de formación artesanal (barberos y sangradores).

- Cuidado de afecciones bucodentales y extracciones dentarias.

- Trepanaciones en heridas craneales complicadas, fracturas con hundimiento, supuraciones o hemorragias intracraneales.

- Amputaciones.

- Sutura de heridas, antes de que Bartolomé Hidalgo de Agüero, defensor de la sutura primaria, hubiera nacido.

- Ligaduras vasculares, antes de que fueran descritas por Ambrosio Pareo, como procedimiento de hemostasia, en lugar de la compresión o el cauterio.

- Operaciones obstétricas, como fetotomía y legrado uterino, realizadas en el Hospital de las mujeres o en el domicilio de las pacientes.

- Tratamiento de fracturas y luxaciones, así como corrección de deformidades de la columna vertebral y de los pies.

- Drenaje de abscesos, que previamente se maduraban con emplastos.

- Operaciones de cirugía plástica.

- Operación de la hernia.

- Litotomía.

- Extirpación de tumores externos o destrucción con el cauterio.

- Tratamiento de la sífilis (bubas), ya conocida en Guadalupe a finales del siglo XV. Para ello se habilitó una sala especial para estos enfermos en el Hospital de Hombres y después se construyó el Hospital de la Pasión, monográfico para el tratamiento de esta enfermedad. El tratamiento se hacía a base de "fumigaciones, sudoríferos y uncciones mercuriales", según lo describe Francisco de Arceo, que trabajó en Guadalupe. Estas curas tenían lugar entre el 3 de mayo y el 24 de junio (San Juan Bautista), aunque los preparativos se hacían desde los primeros días de marzo. Se comenzaba con una preparación del enfermo durante tres o cuatro días antes administrando un purgante a base de jarabe de fumaria y miel de rosas, o una infusión con

polipodio, semillas de sen, tomillo y epítimo, u otras fórmulas. Las unciones se hacían, una vez al día, mediante fricciones y emplastos con un unguento sobre la piel a base de enjundia de cerdo, manteca, aceite de laurel, de manzanilla, de eneldo y de dialtea con mercurio apagado (procedente de Almadén), hasta que apareciera inflamación en la boca y las encías, lo que de ordinario ocurría después de la segunda a cuarta sesión; la dieta durante el tiempo de las unciones debía ser proteica (carne de gallina, cabrito o carnero) con vino blanco aguado como bebida. También se utilizaban sahumeros colocando una vasija con brasas, a las que se añadían unas pastillas de cinabrio e incienso, debajo del sillón, con un agujero en el asiento, en el que se sentaba el enfermo; este quedaba en el interior de un receptáculo hecho con sábanas, apoyadas sobre un armazón de mimbres, del que no debía escaparse el humo; se mantenía así hasta después de una hora de sudores y el tratamiento se hacía durante tres días consecutivos. Otra forma de inducir la sudoración era con una infusión de guayaco (palosanto) o de zarzaparrilla. Adquirió tal prestigio este tratamiento que, hasta el cierre de los hospitales en 1835, acudía gente de toda España a tratarse de este mal.

- Farmacoterapia de los más diversos procesos, gracias a una Farmacia muy bien dotada, con medicamentos de los tres reinos naturales (plantas del lugar y de América, minerales y animales) y a unos boticarios de gran prestigio, que preparaban con precisión las fórmulas magistrales prescritas por los médicos.

- Dietoterapia, utilizando dietas adecuadas para cada proceso.

La Biblioteca del Monasterio estaba bien surtida y disponía de todas las publicaciones más importantes del momento, lo que permitía a sus médicos una actualización adecuada de sus conocimientos. Conocían y practicaban todas las operaciones quirúrgicas de la época con habilidad y además introdujeron innovaciones técnicas e instrumentales.

VI. ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA EN EL MONASTERIO DE GUADALUPE

Aunque ha sido un aspecto debatido, con detractores¹³ y defensores¹⁴ de su existencia, actualmente puede afirmarse con rotundidad, que el Hospital de San Juan Bautista, la institución emblemática del Monasterio, fue, no sólo un centro asistencial de primer orden, sino

además, un lugar dedicado a la docencia y al aprendizaje de la medicina y de la cirugía^{15,16}, con formación en dietética, farmacoterapia y cirugía. Aunque no tenía carácter universitario, ni otorgaba títulos académicos, pueden incluirse en la categoría de Hospital-Escuela. Este tipo de Escuela de Medicina, según algunos historiadores de la Medicina, comenzó a funcionar en Padua, en 1543, cuando Giovanni Battista da Monte, en el Hospital de San Francisco, impartía docencia teórica y práctica a un grupo de alumnos.

Numerosos hechos permiten hacer esta afirmación. Hay textos de 1561 (Gaspar Barreiros que había visitado el Monasterio en 1536)¹⁷ y de 1597¹⁸ en los que se relata que los médicos y los cirujanos dictaban lecciones teóricas que eran recibidas por los aprendices y por quienes les acompañaban en sus visitas diarias a los enfermos de los hospitales y de los domicilios particulares. Las clases teóricas eran impartidas por el médico principal o el cirujano mayor entre la una y las dos de la tarde, después de la visita de los enfermos y también durante ésta, a la cabecera del enfermo, para los que iban a ser médicos.

El comienzo de esta actividad docente con toda probabilidad se remonta a los primeros tiempos del Monasterio, antes de que los rescriptos papales de 1442, 1443 y 1452 autorizasen a los monjes no ordenados *in sacris* a estudiar y practicar medicina y cirugía. Algunos de los médicos seculares que trabajaron en Guadalupe fueron llamados por los Reyes Católicos, visitantes asiduos del Monasterio (hasta en veintidós ocasiones)¹⁹, para constituir el primer *Protomedicato*, una especie de tribunal encargado de valorar los conocimientos de los médicos, lo que constituye un buen índice para juzgar de la calidad y cualificación como docentes de los médicos y cirujanos guadalupenses.

La docencia teórica se completaba con el estudio en los libros de la Biblioteca del Monasterio, que estaba actualizada y muy bien dotada, con obras en latín y en romance.

La docencia práctica se realizaba en la cabecera del enfermo, curando heridas y participando en las operaciones quirúrgicas, así como en las disecciones anatómicas en el cadáver.

La fecha de comienzo en Guadalupe de la disección en cadáveres humanos es un aspecto controvertido²⁰, aunque con frecuencia se dice que fue precisamente en el Hospital de San Juan Bautista donde, por un privilegio papal, se realizó la primera autopsia de España²¹. Según López Piñero, por influencia italiana, a lo largo de los siglos XIV y XV, se difundió por Aragón la costumbre de realizar disecciones en cadáveres humanos y en Montpellier, zona de influencia de Aragón,

los estatutos de 1340 de su Facultad de Medicina permitían hacer la disección de un cadáver cada dos años²². En nuestro país, la Universidad de Lérida en 1391, por un privilegio de Juan I, contó con la autorización de realizar la autopsia de un condenado a muerte cada tres años, y en Barcelona, en 1402, Martín I autorizó la disección de dos cadáveres anuales. Ya en 1477, Juan II concedió autorización al Gremio de Cirujanos y Barberos de Valencia para realizar autopsias²³, y en 1488, los Reyes Católicos hacen lo propio en Zaragoza con la Cofradía de Médicos y Cirujanos²⁴.

En Guadalupe no es posible documentar las disecciones anatómicas humanas hasta bien entrado en siglo XVI. El Padre Gabriel de TalaveraNumerosos hechos permiten hacer esta afirmación. Hay textos de 1561 (Gaspar Barreiros que había visitado el Monasterio en 1536)¹⁷ y de 1597¹⁸ en los que se relata que los médicos y los cirujanos dictaban lecciones teóricas que eran recibidas por los aprendices y por quienes les acompañaban en sus visitas diarias a los enfermos de los hospitales y de los domicilios particulares. Las clases teóricas eran impartidas por el médico principal o el cirujano mayor entre la una y las dos de la tarde, después de la visita de los enfermos y también durante ésta, a la cabecera del enfermo, para los que iban a ser médicos., dice a propósito de la docencia en el Monasterio: *“A estas lecciones acuden con gran provecho, por la experiencia ordinaria que se hace de lo que se enseña y anatomías que pueden hacer los cirujanos por indulto de Su Santidad”*. También otro historiador oficial del Monasterio, el Padre San José, afirma en 1743²⁵ que *“Ay indulto de su Santidad para hacer anathomías”*. Probablemente ambos autores se refieren a los indultos de Eugenio IV y Nicolás V, en los que en la autorización para la práctica de la medicina y de la cirugía incluiría permiso para realizar disecciones anatómica, hecho que permitiría datar el comienzo de estas prácticas a mediados del siglo XV; en cualquier caso, ninguno de los dos historiadores dice desde cuando se hacen disecciones anatómicas. Francisco Hernández, que fue médico en Guadalupe de 1565 a 1569, refiere haberlas hecho en el hospital para su formación y habérselas enseñado después a *“los que estaban asistiendo a las prácticas de la medicina, chirurgia y dissection”*²⁶.

En el inventario de los hospitales se hace mención expresa de la sala, mesas, sillas y otro material didáctico utilizado por los médicos para impartir sus lecciones.

Otro aspecto claro es el de la presencia de alumnos. El Colegio de Gramática, fundado por los Reyes Católicos a finales del siglo XV, era

una especie de Colegio Mayor, que alojaba a 42 colegiales de humanidades y a cuatro de cirugía. Parte del personal que trabajaba como enfermero podría corresponder a estudiantes pertenecientes a familias sin medios económicos que se colocaban en el Monasterio para tener acceso a la enseñanza. Había aprendices seculares y también monjes legos o aprendices profesos como estudiantes de medicina y cirugía.

Además los hospitales de Guadalupe fueron centros de ampliación de estudios y de conocimientos para médicos titulados. Tal fue su fama durante los siglos XV y XVI, sobre todo, que acudían allí para aumentar y completar su formación teórica, para adquirir experiencia práctica y para aprender determinados procedimientos terapéuticos que se encontraban más desarrollados en Guadalupe que en otros lugares. En el Libro de Sepulturas del Archivo del Monasterio figuran los nombres de algunos médicos de fuera que habían venido al hospital a perfeccionar su profesión, como Francisco Arias López, de Burgos, que estaba *“tomando experiencias”*²⁷. El citado Francisco Hernández, alude a la estancia con él del médico catalán Francisco Micó, que había estudiado en Salamanca y era discípulo de Cosme de Medina, y que estuvo en Guadalupe practicando la medicina y haciendo disecciones anatómicas con mucha destreza. En Guadalupe no es posible documentar las disecciones anatómicas humanas hasta bien entrado en siglo XVI. El Padre Gabriel de Talavera¹⁸, dice a propósito de la docencia en el Monasterio: “A estas lecciones acuden con gran provecho, por la experiencia ordinaria que se hace de lo que se enseña y anatomías que pueden hacer los cirujanos por indulto de Su Santidad”. También otro historiador oficial del Monasterio, el Padre San José, afirma en 1743²⁵ que “Ay indulto de su Santidad para hacer anathomias”. Probablemente ambos autores se refieren a los indultos de Eugenio IV y Nicolás V, en los que en la autorización para la práctica de la medicina y de la cirugía incluiría permiso para realizar disecciones anatómicas, hecho que permitiría datar el comienzo de estas prácticas a mediados del siglo XV; en cualquier caso, ninguno de los dos historiadores dice desde cuando se hacen disecciones anatómicas. Francisco Hernández, que fue médico en Guadalupe de 1565 a 1569, refiere haberlas hecho en el hospital para su formación y habérselas enseñado después a “los que estaban asistiendo a las prácticas de la medicina, chirurgia y dissection”²⁶.

La Biblioteca del Monasterio comenzó a formarse de donaciones particulares, muchas de ellas de civiles al ingresar en la Orden, como fray Lope de Olmedo en 1415 o fray Bartolomé de Córdoba. Otros

fondos bibliográficos son los correspondientes a libros enviados para su reproducción en el *scriptorium*, que estaban en la Biblioteca de forma temporal mientras eran reproducidos, o quedaban allí de forma definitiva como pago del trabajo o donados por el autor. Por último, libros “de molde” comprados a libreros. Los fondos bibliográficos eran muy completos, con textos de medicina y teoría médica, de cirugía, de farmacología, colecciones de historias clínicas (*consilia*) y de etnología. Había libros en latín y traducidos al romance y contaba con las obras de Avicena, Averroes, Ali Abbas, Guy de Chauliac, Pietro D’Abano, Lanfranco de Milán, etc²⁸.

En conclusión, en el Monasterio de Guadalupe concurrían todos los elementos para considerar a esta institución como una verdadera Escuela de Medicina. En efecto, disponía de centros en los que se realizaba una medicina de altura, empleando la dietética, la farmacoterapia y la cirugía como armas terapéuticas; existían profesores, que eran auténticos maestros, y alumnos, tanto aprendices como profesionales titulados venidos de otros lugares; se impartía docencia teórica y práctica, incluida la disección anatómica en cadáveres; en algunos aspectos los médicos guadalupenses fueron pioneros, como en la sutura primaria de las heridas, las ligaduras vasculares y en el diagnóstico y tratamiento de la sífilis; disponían para su formación de una buena biblioteca, con textos actualizados para la época; dieron a conocer y difundieron su experiencia en diversas publicaciones; evolucionaron en la concepción e interpretación de las enfermedades e incorporaron novedades terapéuticas médicas y quirúrgicas; y su quehacer influyó en las actividades de sus contemporáneos y estuvo presente en las tareas de otras Escuelas.

En cualquier caso, llama la atención el hecho del atractivo profesional de un lugar tan apartado de la vida social de la época que, además, al no tener carácter universitario tenía que competir, en difíciles circunstancias, con las pujantes universidades emergentes que trataban de acaparar la primacía científica del momento. Una de las razones pudiera ser el aspecto económico, en el caso de los médicos seculares contratados, que estaban muy bien pagados en dinero y en prebendas (casa, leña, pescado, trigo, cebada, miel, cera, etc.)²⁹; otra, la condición de judíos conversos de muchos de los monjes de Guadalupe, lo que supuso una mayor diversificación del origen social de los jerónimos, que al principio procedían mayoritariamente de familias nobiliarias.

Desde este punto de vista, desde el comienzo de las peregrinaciones al Santuario, atraídos por una buena perspectiva económica, llegaron

muchos judíos con oficio a Guadalupe y allí se establecieron. Durante la etapa del Priorato Secular, a pesar de las pugnas entre judíos y cristianos, los primeros adquirieron una gran representatividad e influencia sobre los segundos. Algunos judíos se convirtieron al cristianismo y entre los judíos conversos y los cristianos viejos también surgieron disputas. En el plano de la sanidad los médicos y cirujanos judíos eran casi los únicos que ejercían estas funciones en la sociedad laica. Con el Priorato Regular, los Jerónimos contrarrestaron el poder de los judíos en la Puebla y, ante las luchas entre conversos y cristianos viejos, muchos de los conversos o sus descendientes se refugiaron en el convento, donde llegaron a ser un grupo dominante y ocuparon los puestos más importantes durante el siglo XV, hasta que fue implantado el *Estatuto de Limpieza de Sangre* de la Orden³⁰, ya en el siglo XVI, después de las actuaciones de un tribunal inquisitorial propio.

Naturalmente estos acontecimientos tuvieron su influencia en la práctica de la medicina en Guadalupe, donde como hemos reseñado adquirió un gran auge, se hizo más científica y menos empírica, muy diferente de la ejercida en otros monasterios, que se limitaban a hospedar al enfermo, darle de comer, asistirle espiritualmente y a aplicarle remedios elementales para sus enfermedades. En este cambio influyó el hecho de que a los judíos no les planteaba problemas de conciencia trabajar sobre el cuerpo humano y, al conocerlo mejor, podían tratar mejor sus afecciones. Además los judíos difundieron las ideas de Averroes y las implantaron en el quehacer habitual: estudio y práctica de la anatomía, visita diaria a los pacientes, docencia a la cabecera del enfermo, lecciones teóricas del profesor; utilización de las historias clínicas para el aprendizaje, etc. Y así es como se actuaba y se enseñaba en Guadalupe a lo largo del siglo XV.

VII. MÉDICOS Y CIRUJANOS DE LOS HOSPITALES DE GUADALUPE

Es muy probable que desde que comenzaron las peregrinaciones al Santuario de Guadalupe hubiera médicos que prestaran sus cuidados a los enfermos que hasta allí se desplazaban, pero no existe constancia documental expresa de esta suposición. Desde la llegada de los Jerónimos en 1389 hasta 1510, las tareas asistenciales de los hospitales estuvieron encomendadas, de modo preferente aunque no exclusivo, a monjes profesos pero no ordenados *in sacris* o legos. Tras la rebelión de los *Legos de corona* de 1510, la atención médica estuvo en manos

de médicos seculares, contratados por la Orden. La relación de médicos y cirujanos que trabajaron en Guadalupe es muy extensa. La Enfermería de los Monjes se ubica dentro del propio Monasterio, en el claustro gótico, que estuvo destinado a la nueva farmacia y a la hospitalización de frailes. La construcción se decidió en un acuerdo capitular de 15027 con el fin de guardar y conservar las medicinas; el actual claustro gótico, fue mandado construir por el prior fray Juan de Siruela en 1519 y se terminó, después de varias interrupciones, en 1535, cuando ya había muerto, en 1531, este prior. Es una bonita pieza arquitectónica, que actualmente forma parte de la hospedería de Guadalupe, de tres plantas, con un orden de arcos en cada una (figura 3), en las que se encontraban las celdas para los monjes enfermos. La distribución de las mismas se hacía teniendo en cuenta los años de profesión monástica del paciente, así como la orientación, la altura (las de la planta baja en verano) y las vistas de la estancia. En el centro tenía un pozo-cisterna, que se conserva, y una fuente en cada una de las cuatro esquinas., unos clérigos y otros seculares o civiles, de los que citaremos a los más importantes.

Monjes sin órdenes sagradas³¹

El primer médico del Monasterio fue fray Gonzalo, el físico, que era de Llerena y es uno de los 31 frailes que en 1389 acompañaron a fray Fernando Yáñez de Figueroa para tomar posesión de Guadalupe y establecer el Priorato Regular; murió en 1415. Como dice Beaoujouan⁶, este monje ya era médico (físico) antes de profesar, a diferencia de los demás hermanos legos que eran hospitaleros, enfermeros o cirujanos, sin que nada demuestre que tuvieran formación médica de tipo universitario.

Otros de los médicos más antiguos fueron fray Juan, enfermero, que murió en Guadalupe en 1398; otro fray Juan, cirujano, identificado como "*el coxuelo de Xerez*"³², que murió en 1402 (o en 1408 según Mañés Retana³¹); fray Diego, el enfermero, muerto en 1415; fray Pedro de Guadalcanal, cirujano, también fallecido el mismo año; y muchos más cuyos nombres figuran en las necrologías del Monasterio y en otros documentos. Otros cirujanos que trabajaron en los hospitales de Guadalupe, son fray Diego († 1432), fray Rodrigo de Córdoba († 1447), hijo de un cirujano famoso llamado Ruy González, fray Martín de Arjona († 1472), fray Alonso de Béjar († 1480) y fray Juan de Mondragón († 1486).

Sin duda fray Luis de Madrid, muerto en 1525, que era boticario en 1486, fue el último gran monje cirujano de Guadalupe. Gozó de un merecidísimo prestigio por su buen hacer y tuvo un gran ascendiente sobre los monjes ordenados y sobre sus compañeros legos. La propia Reina Isabel la Católica, en 1503, le envía una carta desde Medina en la que le solicita que atienda a su hija María, reina de Portugal (por su matrimonio con Alfonso I el Afortunado) que padecía dolores de cabeza. En 1504, de nuevo el Rey de Portugal requiere sus servicios para la familia real y para otros señores y caballeros de su corte. Era tal su fama, que para evitar las reiteradas y prolongadas ausencias del Monasterio, hubo de prohibírsele salir de éste para atender a enfermos de fuera de Guadalupe. Participó en la rebelión de los *Legos de corona* en 1510 que precipitó la contratación de médicos y cirujanos seculares y que terminaría paulatinamente con el ejercicio profesional de los monjes.

Médicos seculares

También es muy numerosa la relación de médicos civiles que prestaron sus servicios en los hospitales de Guadalupe. Los más antiguos coincidieron en su labor profesional con la de los legos. Tal es el caso de los cirujanos Alonso Rodríguez (1446), Alonso González (1430-1470), Juan López de Córdoba (1430-1452), Juan de Aspa (1476), Maestre Rodrigo (1476-1487) y más, y de los médicos Maestre Alfonso el físico (1392-1407), el primer médico contratado por los frailes, que antes había ejercido en Talavera de la Reina, Alfonso Álvarez Ocampo (1445), Fernando Díaz (1462-1466), y otros.

Muchos de estos médicos laicos tuvieron gran renombre y prestigio. El Maestre Juan de Guadalupe estuvo al servicio de los Reyes Católicos desde 1483 y trató a su hijo el Príncipe don Juan, muerto en 1497; fue miembro del Tribunal del Real

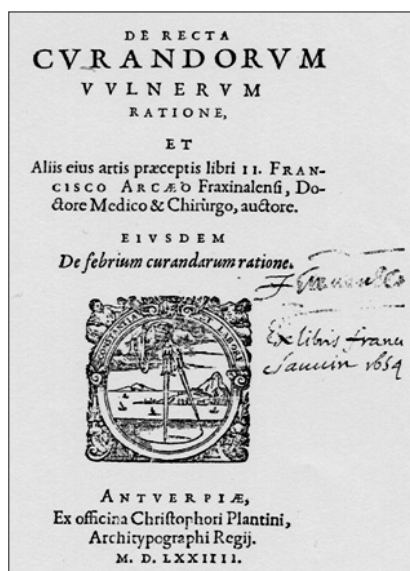


Figura 5. Portada del libro de Francisco de Arceo, *De recta curandorum vulnerum ratione*. 1574.

Protomedicato de Castilla. Alonso Fernández de Guadalupe también fue examinador del Protomedicato de Castilla. Nicolás de Soto fue médico de los Reyes Católicos desde 1487 hasta 1504, después de haber ejercido en los hospitales de Guadalupe desde 1478 a 1483; también trató al príncipe Juan. Juan de la Parra ejerció en Guadalupe desde 1480 hasta 1488 y después fue médico de los Reyes Católicos, de Juana I de Castilla y de Carlos I. También Diego de Ceballos trabajó en Guadalupe desde 1509 a 1519 y perteneció al Protomedicato de Carlos I.

Una de las figuras más importantes de esta época es Francisco de Arceo (1493-1580)³³, considerado por algunos como el mejor cirujano de Europa en su tiempo³⁴. Nació en Fregenal de la Sierra (Badajoz), estudió Medicina y Cirugía en la Universidad de Alcalá de Henares. Al terminar la carrera fue nombrado cirujano de los hospitales de Guadalupe y están documentadas sus actuaciones quirúrgicas ya en 1516. Se estableció después en Llerena trasladándose con frecuencia a otras poblaciones (Fregenal, Calzadilla, Valverde de Llerena, Fuentes de León, Fuente de Cantos, etc.) para atender a enfermos que solicitaban sus servicios; enseñó cirugía a varios médicos, entre otros a Diego de Ceballos, al doctor Moreno, protomédico de Felipe II y a Joan del Águila, todos ellos con ejercicio en los hospitales de Guadalupe, y a Arias Montano, que había aprendido medicina en Alcalá de Henares con Pedro de Mena.

Francisco de Arceo tenía una sólida formación anatómica y fue un hábil cirujano que practicó una cirugía innovadora y de gran altura³⁵. Concebía la cirugía como una disciplina científica y no como una práctica popular de barberos y sangradores. Preocupado por el tratamiento de las úlceras y de las heridas, elaboró un ungüento a base de trementina, gomo-resina elemí, grasa de cerdo y sebo de carnero, que fue conocido y utilizado como "bálsamo de Arceo"³⁶.

En 1574 publicó en Amberes su obra *De recta curandorum vulnerum ratione et aliis ejus artis praeceptis, lib. II* (figura 5), que se difundió rápidamente por Europa, siendo traducida al inglés en 1588, al alemán en 1600, 1674 y 1717, al francés en 1634 y al holandés en 1667. La obra original fue escrita en un latín refinado y tiene un abundante contenido clínico y de técnica operatoria. Uno de los prefacios de la obra es de Benito Arias Montano y en él destaca la valía y experiencia quirúrgica del autor. El libro tiene dos partes, una primera dedicada a problemas quirúrgicos, en la que se tratan aspectos relacionados con la cirugía craneal, con la patología torácica, abdominal y de los miembros, y concluye con consideraciones sobre úlceras, sífilis

y niños cojos de nacimiento. La segunda parte contiene una extensa relación de remedios farmacológicos y termina con un análisis de los procesos febriles.

Las facetas más destacadas de la actividad de Francisco de Arceo fueron la traumatología craneal y la trepanación, el estudio de las heridas, la práctica de la rinoplastia, la valoración clínica y el tratamiento de la sífilis y el estudio de las malformaciones congénitas de los pies, con reducción manual de la deformidad y el empleo de diversos artilugios (sandalias de madera, férulas de madera o de hierro) para mantener la reducción.

Francisco Hernández, nacido en Puebla de Montalbán (Toledo) en 1517 o 1518, estudió en Alcalá de Henares. Después de ejercer la medicina en Sevilla, fue médico principal de los hospitales de Guadalupe desde 1556 hasta 1560, donde estudió anatomía y botánica. Más tarde residió en Toledo, donde inició la traducción al castellano de la *Historia Natural* de Cayo Plinio Segundo, enciclopedia del conocimiento humano que escribió su autor en el siglo I de nuestra era. En esta época ejercía la medicina y practicaba la cirugía en el Hospital de la Santa Cruz. Perteneció al Protomedicato de Felipe II y fue muy amigo de Andrea Vesalio hasta que éste abandonó la corte de Madrid en 1564. Por encargo del rey, con el nombramiento de Protomédico general de todas las Indias, Islas y Tierra Firme del Mar Océano, estuvo en Nueva España (México) desde 1570 hasta 1577 estudiando la flora medicinal y las enfermedades del nuevo continente. El resultado de sus investigaciones dio lugar a una extensa obra, *Historia Natural de la Nueva España*, que junto con el resto de sus escritos han sido publicados por la Universidad Nacional de México, desde 1959 a 1985, en siete tomos³⁷. Murió en Madrid, donde había fijado su residencia a la vuelta de México, en 1587.

Juan Sorapán de Rieros³⁸, nació en Logrosán (Cáceres) en 1572, estudió medicina en el Monasterio de Guadalupe después de haberse graduado en Artes en la Universidad de Salamanca en 1592. Ejerció como médico en Llerena, donde fue médico de la Inquisición, y en Granada, ciudad en la que fue nombrado médico de la Real Chancillería. Es el primero y más ilustre de los paremiólogos médicos españoles, que en 1616 publicó su obra *Medicina española contenida en proverbios vulgares de nuestra lengua*³⁹. Murió en 1638 en su lugar de nacimiento.

De Francisco Sanz de Dios y Guadalupe es poco conocida su biografía. Estudió medicina en Salamanca y después de ejercer en varios pueblos de Castilla la Vieja (en Medina del Campo en-

tre otros) fue médico de la casa real y médico principal de los hospitales de Guadalupe. Es el autor del libro *Medicina práctica en Guadalupe*, editado en Madrid en 1730 y del que, al menos, se hicieron cuatro ediciones.

Para concluir y a modo de **reflexión** puede decirse que los monjes jerónimos realizaron, en torno al Monasterio de Guadalupe, una agrupación de hospitales, al estilo de lo que en nuestros días se ha llamado ciudad sanitaria primero, y después complejo hospitalario. El hecho de que en sus hospitales dispusieran de espacios para aislar a los enfermos graves, bien podría considerarse como un antecedente de unidad de enfermos especiales, de cuidados intensivos o de pacientes en estado crítico. El ingreso de los enfermos en domicilios particulares puede considerarse un antecedente de la hospitalización a domicilio en unos casos, o de la asistencia domiciliaria pagando una iguala (*facendera*) en otros casos. El Administrador del hospital es un buen ejemplo de un Servicio de Admisión unipersonal, de gestión de la lista de espera y de preocupación por la estancia hospitalaria. No puede dudarse del trabajo en equipo, del carácter jerarquizado de éste, de la realización de guardias de presencia física en unos casos o localizadas en otros, de la existencia de una cartera de servicios, de las tareas de docencia teórica y práctica de carácter tutorial, complementada con una encomiable labor investigadora, además de contar con una buena biblioteca y una magnífica y bien surtida farmacia. Y, por si esto fuera poco, toda esta actividad sanitaria era universal y gratuita.

BIBLIOGRAFÍA

1. GARCÍA-SANCHO MARTÍN, L.: *La medicina y la cirugía en el Monasterio de Guadalupe durante los siglos XV y XVI*. En Rodríguez Montes JA: *Historias de la Cirugía* (director). Madrid, Astra-Zeneca. 2003. pp. 103-126.
2. MUÑOZ SANZ, A.: *Los hospitales docentes de Guadalupe*. Badajoz, Junta de Extremadura. 2008. p. 25
3. ARRANZ CASTELL, F.: *Anecdotario sobre el Monasterio de Guadalupe*. I Jornadas Regionales Extremeño-Lusas de Historia de la Medicina. Ed. Caja de Ahorros de Plasencia, 1974. pp. 59-65.
4. *El Real Monasterio de Santa María de Guadalupe*. www.diomedes.com/guadalupe-p.htm
5. PÉREZ GARZÓN, J.S.: *Revolución burguesa y guerra civil. La regencia de María Cristina*. En: Domínguez Ortiz A. *Historia de España*. Tomo 9. Barcelona, Planeta SA. 1997. pp. 313-344.
6. BEAUJOUAN, G.: *La Medicina y la Cirugía en el Monasterio de Guadalupe*. *Asclepio* 1965; 17: 155-170.

7. GARCÍA, S.: *Los Reales Hospitales de Nuestra Señora de Guadalupe*. Estudio preliminar a la edición del Códice: *Ordenanzas y Costumbres de los Reales Hospitales de Nuestra Señora Santa María de Guadalupe. 1741*. Edición facsímil. Ediciones Guadalupe. 1999. pp. 11-72.
8. *Ordenanzas y Costumbres de los Reales Hospitales de Nuestra Señora Santa María de Guadalupe. 1741*. Edición facsímil. Ediciones Guadalupe. 1999.
9. ÁLVAREZ, A. *El último médico de los Reales Hospitales de Guadalupe*. En Álvarez A: *Guadalupe, Arte, Historia y devoción mariana*. Madrid, Studium. 1964. pp. 309-313.
10. Códice 259: *Ordenanzas y Costumbres de los Reales Hospitales de Nuestra Señora Santa María de Guadalupe, 1741*. Edición facsímil. Ediciones Guadalupe, 1999. fol. 2 vto.-3 r.
11. GARCÍA, S.: *La medicina en Guadalupe*. *Rev. Guadalupe* 1989; 697: 311-327.
12. ARANA AMURRIO J.I.: *Medicina en Guadalupe*. Departamento de Publicaciones. Diputación Provincial de Badajoz, 1990. pp. 141-149.
13. CHINCHILLA, A.: *Anales históricos de la Medicina en general y biográfico-bibliográfico de la española en particular*. New York, Johnson Reprint Corporation. 1967.
14. ÁVILA TALAVERA, D.: *La Escuela de Medicina de Guadalupe*. *Rev. El Monasterio de Guadalupe* 1952; 438: 230-234.
15. PÉREZ JIMÉNEZ, N.: *Escuela de Medicina del Monasterio de Guadalupe*. En Barrantes V. *Virgen y mártir. Nuestra Señora de Guadalupe*. Badajoz, 1895. pp. 149-157.
16. SILVEIRA PEREIRA, E.: *La Escuela de Medicina de Guadalupe*. *Rev. El Monasterio de Guadalupe* 1952; 433: 106-114.
17. BARREIROS, G.: *Chorografía de algunos lugares que stam un caminho que Gaspar Barreiro o anno MDXXVI començando na cidade de Badajoz en Castella te a milam am Italia*. Coimbra, 1561. fol. 38 vto. Citado por García S, 1999. p. 55.
18. TALAVERA, G.: *Historia de Nuestra Señora de Guadalupe*. Toledo, Thomas de Guzmán, 1597. Citado por García S, 1999. p. 55.
19. ÁLVAREZ, A.: *Relaciones entre los Reyes Católicos y el monasterio de Guadalupe*. *Revista Ciencia y Santidad*: Guadalupe, enero-junio 1948.
20. MUÑOZ SANZ, A.: *La Escuela de Medicina de Guadalupe y el controvertido origen de las autopsias clínicas*. Badajoz. Ed. El autor, 1996.
21. HERNÁNDEZ MOREJÓN, A.: *Historia bibliográfica de la medicina española*. Obra póstuma. New York and London: The sources of sciences, n° 9. Johnson Reprint Corporation. 1967
22. LÓPEZ PIÑERO, J.M.: *La disección y el saber anatómico en la España de la primera mitad del siglo XVI*. *Cuad Hist Med Esp* 1974; 13: 51-110.
23. GARCÍA BALLESTER, L.: *La cirugía en la Valencia del siglo XV. El privilegio para disecar cadáveres de 1477*. *Cuad Hist Med Esp* 1967; 6: 155-171.
24. DÍAZ DE TERÁN, G.: *Medicina y cirugía en los inicios de la Modernidad: la actividad médica en el Monasterio de Guadalupe*. *Revista Abril* n° 89. www.abril.org/89diaz.htm
25. SAN JOSÉ, F.: *Historia universal de la primitiva y milagrosa imagen de Nuestra Señora de Guadalupe*. Madrid. 1743. Citado por García S, 1999.
26. HERNÁNDEZ, F.: *Comentarios a la historia natural de Plinio*. Madrid, Biblioteca Nacional, Ms. 2864 (ca. 1565-1569). Citado por Arana Amurrio, pp. 166-167.

27. MUÑOZ SANZ, A.: *La Escuela de Medicina del Monasterio de Guadalupe*. Jornadas de Información y Documentación en Ciencias de la Salud (9. 2001. Cáceres). Libro de actas, 2002. pp. 11-24.
28. BEAUJOUAN, G.: *La Bibliothèque et l'Ecole Medicale du Monastère de Guadalupe a l'aube de la Renaissance*. En: *Médecine humaine et veterinaire à la fin du Moyen Age*. Geneve: Droz y París 1966. pp. 365-468.
29. ESTEBAN, V.: *Escuelas de Medicina y Cirugía de Guadalupe y sus hospitales*. I Jornadas Regionales Extremeño-Lusas de Historia de la Medicina. Ed. Caja de Ahorros de Plasencia, 1974. pp. 117-129.
30. CARRETE PARRONDO, C.: *Los conversos jerónimos ante el estatuto de limpieza de sangre*. *Hemántica* 1975; 26: 97-116.
31. MAÑÉS RETANA, J.: *Médicos y cirujanos de la Escuela de Medicina de y hospitales de Guadalupe durante la dominación jerónima (siglos XIV y XV)*. En *La Medicina Latina*. Tomo 7. 1934. pp. 194, 284-294, 370-388, 430-440. Citado por García S, 1999 y Arana Amurrio JI.
32. RUBIO, G.: *Historia de Nuestra Señora de Guadalupe*. Barcelona, Thomas. 1926. Citado por Arana Amurrio.
33. RIERA, J.: *La obra de Francisco de Arceo*. *Cuad Hist Med Esp* 1964; 3: 89-98.
34. COBOS BUENO, J.M., MUÑOZ SANZ, A.: *Francisco de Arce maestro de los cirujanos europeos del siglo XVI*. El Humanismo Extremeño. IV Jornadas (pp. 299-328), Trujillo. Real Academia de Extremadura de las Letras y las Artes, 2000.
35. OYOLA FABIÁN, A., COBOS BUENO, J.M.: *Método verdadero de curar las heridas. Método de curar las fiebres. Francisco Arceo de Fregenal*. Biblioteca Montañana 21. Servicio de Publicaciones, Universidad de Huelva. 2009.
36. COBOS BUENO J.M., OYOLA FABIÁN, A, GARCÍA ÁVILA: *El bálsamo de Francisco Arceo de Fregenal*. LLULL 2010; 33: 241-268.
37. SOMOLINOS D'ARDOIS, G. (editor): *Obras completas de Francisco Hernández*. Universidad Nacional de México. 1959-1985.
38. SÁNCHEZ GRANJEL, J.: *Vida y obra de Sorapán de Rieros*. I Jornadas Regionales Extremeño-Lusas de Historia de la Medicina. Ed. Caja de Ahorros de Plasencia, 1974. pp. 15-31.
39. SORAPÁN DE RIEROS, J.: *Medicina española contenida en proverbios vulgares de nuestra lengua*. Biblioteca clásica de la Medicina española. Tomo XVI. Reedición. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina. 1975.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por tan amena y bien documentada conferencia sobre la Medicina en los Hospitales de Guadalupe. Quisiera detenerme en el Hospital de la Pasión en la curación de las “*bubas*”. Quizás estas temibles “*bubas*” podrían referirse también a las epidemias de peste

bubónica, que venían asolando Europa desde el s XIV, en algunas epidemias morían hasta 10,000 personas al día.

Por la fecha de su creación 1498, ya la Sifilis se extiende por Europa. En el tercer viaje de Colon soldados de fortuna que regresan, se dirigen a Napoles, a combatir con los franceses, de ahí el nombre de *morbus napolitano*, *morbus gálico o nuevo morbo*. Se ha dicho que llevamos al Nuevo mundo la Viruela, gripe etc y trajimos la Sifilis. Fracastor de Verona había escrito “*De contagione et de contagiosis morbis*” en que precisaba que las enfermedades infecciosas se trasmitían como una semilla “*seminaria morbis*” por 3 mecanismos “*per contactum*”, “*per fómites*” “*per distans*”, es decir de un modo directo como la sífilis persona a persona, o de un modo indirecto. También expresa la infección como causa, la epidemia como consecuencia. Por ello hay que aislar a los pacientes infectados. El nombre de Sifilis surge del poema de Sifilo pastor condenado por los dioses a padecer esta enfermedad escrito en 1530 por Facastor “*Siphilis sive morbus gallicus*”. El tratamiento que se ejercía en dicho hospital con derivados mercuriales que tanta fama consiguió.

Quisiera también saber las posibles relaciones que pudo tener el nuevo enfoque de la enseñanza de la Medicina, que arranca del cerco de Gibraltar donde coinciden Pedro Virgili y el francés Lacombe, “*el tio la comba*”, como le llamaban en Cádiz, con la idea de que en el Real Colegio para Servicio de la Armada, los Cirujanos aprendieran algo de Medicina, y los médicos algo de Cirugía. Se aprobaron los Estatutos del Real Colegio de Medicina de Cádiz en 1749, incluso un alumno J. Celestino Mutis difundió estas enseñanzas en Nueva Granada, en el Nuevo Mundo. Se fundarían posteriormente los Colegios de Barcelona 1763 y Madrid 1783. Por otro lado si se llevó la viruela, mas tarde se llevó la vacuna en “Expedición filantrópica” con Balmis en tiempos de Carlos IV(1803) .Parte de la Co-ruña hacia el Nuevo Mundo con niños , brazo a brazo, se mantiene la linfa vacunal, es la primera experiencia sanitaria internacional.

Muchas gracias por tan excelente conferencia y por la relación del pasado con el presente en el desarrollo de la asistencia y la docencia médica.

Prof. Domínguez Carmona

Mi más cordial felicitación y gratitud al Prof. Garcia Sancho por la brillante Conferencia que acaba de presentarnos sobre ese histórico hito de la Medicina Española que representa Guadalupe y su Monasterio que yo creía conocer. Ya Letamendi, como me ha recordado el Prof.Rey

Calero nos dejó dicho: “El médico que solo sabe Medicina , ni Medicina sabe” y García Sancho sabe Cirugía, la quiromántica Medicina en la que la profesionalidad es un arte, pero además habla y escribe el español correctamente algo tan importante, y por otro lado, tan raro, actualmente. En varias ocasiones he afirmado que el mejor libro de Medicina es el Quijote y al decirlo no me refería al bálsamo de Fierabras, sino al profundo conocimiento del ser humano que Cervantes tenía y que aún hoy, junto con la nueva semiología debe tener el médico.

Prof. José Manuel Pérez García

Quiero felicitar y agradecer al Prof. Luis García-Sancho Martín, por traer a la Academia tan interesante tema. Ha sido un placer seguir su descripción de los hospitales principales y secundarios, su organización, misiones, dedicación, así como alguna importante enfermería para los monjes.

En alguno de estos hospitales se practicó una medicina y cirugía muy completas, con conocimiento en los territorios de los dominios españoles. En Guadalupe se instauró un tipo especial de Escuela de Medicina, el Hospital-Escuela, que con detalle ha expuesto.

Se ha afirmado que en Guadalupe todo se inició en 1389 con la llegada de la Orden de los Jerónimos, que con su formación y laboriosidad realizaron una importante actividad médica.

Francisco Hernández (1514-1587), natural de Puebla de Montalbán (Toledo), que estudió Medicina en Alcalá de Henares, graduándose en 1554 ocupó el puesto de médico del Monasterio de Guadalupe, y en 1567 fue nombrado médico de Cámara de Felipe II. Este monarca le comisionó como protomédico de las Indias Occidentales en 1570 para estudiar la Materia médica americana en México y Perú.

Conocemos por el Prof. Francisco Guerra que el Jardín Botánico de Huaxtepec (México) del Emperador Moctezuma, fue utilizado por Francisco Hernández para sus estudios sobre plantas. Escribió una famosa Historia natural de México (1628-29), que no llegó a ser publicada.

Concluyo reiterando mi felicitación.

EL ACADÉMICO D. PEDRO MATA EN EL II CENTENARIO DE SU NACIMIENTO

ACADEMICIAN D. PEDRO MATA ON THE SECOND CENTENARY OF HIS BIRTH

Por el Ilmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico Correspondiente

Resumen

El 14 de Junio de 2012 se cumplió el II centenario del nacimiento de Pedro Mata, una de las personalidades más singulares del panorama médico español del siglo XIX. Con motivo de esta efeméride se repasa de forma concisa su biografía, especialmente como creador de la Medicina Legal en España, y se valora su actividad como Académico de la Real Academia Nacional de Medicina, institución en la que fue protagonista destacado tras la lectura de un discurso en el que animaba a superar la obra de Hipócrates.

Abstract

On 14 June 2012 marked the second centenary of the birth of Peter Mata, one of the most unique personalities medical Spanish doctor of the panorama of the nineteenth century. On the occasion of this anniversary is concisely recalls his biography, especially as the creator of the Forensic Medicine in Spain, and recalls its activity as Academician of the Royal National Academy of Medicine, an institution that was the protagonist after reading a speech in which he called overcome the work of Hippocrates.

El pasado 14 de junio se cumplió el segundo centenario del nacimiento de Pedro Mata, una de las figuras más singulares y poliédricas de la Medicina española del siglo XIX. Estamos, pues, en plazo para celebrar esta efeméride de quien ha llegado a ser identificado como “el introductor de la ciencia europea en España¹.” Su prolífica

¹ Cfr: Del Valle, A., Labrador, C. *La Universidad en Madrid. (Presencias y Aportes en los siglos XIX y XX.)* Madrid, 1992. (53.)

actividad como médico, literato, político o filósofo, a su vez en muy diversas facetas, no nos permite sino una aproximación resumida a su biografía para después dedicarnos a su labor académica, no obstante participó en varias comisiones de esta Academia, especialmente en el área de la Medicina Legal, protagonizando además en su seno una de las polémicas médicas más ruidosas del siglo XIX. Síntesis biográfica²

Pedro Mata Fontanet nació en Reus el 14 de junio de 1811. Era hijo del doctor y humanista Pedro Mata Ripollés, autor de una *Refutación completa del sistema del contagio de la peste y demás enfermedades epidémicas en general*, de 264 páginas, que publicaría en aquella ciudad tarraconense en 1834.

Pasó después a estudiar tres años de Filosofía en Tarragona y de allí marchó a Barcelona donde cursaría Física experimental y Botánica, y después los siete años de Medicina con “notas sobresalientes”, aunque sin abandonar el cultivo de la música, el dibujo y la literatura, con frecuentes apariciones en la prensa barcelonesa.

Tuvo desde muy joven una afinidad por la acción política y como entusiasta de la causa liberal tomó las armas cuando la creación de los voluntarios de Isabel II, incluso compuso un himno patriótico que su batallón imprimió y fue muy celebrado. Tras la sublevación de La Granja vino la de Barcelona y allí fue detenido Mata, aunque liberado antes de que pudiera ser deportado a Filipinas. El 4 de mayo de 1837 se sublevaron algunos milicianos que fueron vencidos y se quiso identificar a Mata entre ellos, pero no le valió la demostración de su ausencia y debió emigrar hasta Montpellier, donde permaneció durante nueve meses que dedicó al estudio de la medicina en la universidad del lugar. Regresó a España en abril de 1838 y se estableció en su patria chica donde se dedicó a la atención de los enfermos próximos, pero de nuevo fue detenido y encarcelado pasando al destierro sin formación de causa ni delito demostrado.

Fue ahora su destino la capital francesa donde viviría por espacio de dos años que no desaprovechó para estudiar la medicina, aunque también se empleó como traductor y compuso algunas obras poéticas y

² Probablemente, el estudio más completo sobre la figura de Pedro Mata, especialmente en su vertiente filosófica, siga siendo al día de hoy el siguiente: Toro Mérida, J. Prieto Alberca, A. *Pedro Mata y Fontanet. Vida, obra y pensamiento (1811-1877)*. Madrid, 1986. No obstante, por su proximidad cronológica, sigue siendo de gran utilidad el libro de R. Labajos y compañía, *Los diputados pintados por sus hechos* (Madrid, 1869), que en las páginas 164 a 167 se ocupa de Pedro Mata y es el que seguiremos a continuación. Labajos da por buena esta fecha de nacimiento, aunque en algún otro lugar aparece la del 13 del mes siguiente.

también la novela *El poeta y el banquero* y asimismo se le citará como uno de los introductores de la Fotografía en España una vez aprendiera las técnicas de este arte en París. Durante este bienio contrajo matrimonio con una joven española. Pero, sin duda, el tiempo mejor aprovechado fue el que transcurrió al lado del maestro Mateo Orfila, de quien conocerá directamente su magisterio y asimilará la evolución que experimentaba la Medicina Legal en Francia. Este conocimiento será decisivo para la instauración de esta especialidad en España³.

Pero no sólo la Medicina Legal verá favorecido su arraigo definitivo y posterior desarrollo gracias a la obra de Mata, también la Psiquiatría es una especialidad que se inicia de su mano, tal es el parecer de Granjel: *Su efectiva implantación en España tiene lugar con la obra de Pedro Mata, no obstante estar ésta orientada a lograr la participación de los médicos en la administración de justicia; la fundamentación teórica de su interpretación de los padecimientos psíquicos la realiza Mata en su Compendio de Psicología (1866) y la completa con la edición del tercer volumen de su Tratado de la razón humana (1878)*⁴.

Después de la revolución de 1840 regresa a su país con intención de dedicarse a su profesión y a las letras pero no será así. Instalado en Barcelona y centrado en el ejercicio médico será nombrado Alcalde de Barcelona y poco después Diputado a Cortes por la provincia. En la legislatura que comenzara en 1842 fue nombrado Secretario del Congreso. Cerradas las Cortes permaneció en la capital de España como articulista y poeta de varios periódicos para ganar su subsistencia y de nuevo saldría elegido tanto Diputado como posteriormente Secretario del Congreso en las siguientes elecciones.

Después del levantamiento de 1843 obtuvo el cargo de Oficial 1º de Gobernación en el Ministerio López y redactó el Plan de Estudios de la Facultad de Medicina de la Universidad Central que fue publicado en la *Gaceta* de 10 de octubre. Para Albarracín, era nuestro protagonista un *médico de poca notoriedad todavía pero periodista que había alcanzado particular renombre por su campaña contra el Regente, llevada a cabo desde la prensa política, que le valdría ser nombrado oficial del Ministerio con el cambio de situación*⁵. Este plan de estudios será conocido malévolamente como el “mata-plan” en un vulgar

³ S. Granjel, L. *La Medicina Española Contemporánea*. Salamanca, 1986. (76, 106.)

⁴ S. Granjel, L. *Historia política de la Medicina Española*. Salamanca, 1985. (144.)

⁵ Albarracín Teulón, A. “La Facultad de Medicina de Madrid (1843-1967).” En Danón, J. (Coord.) *La enseñanza de la Medicina en la Universidad Española*. I vol. Barcelona, 1998. (32-54.)

juego de palabras acuñado por la clase médica que se pone enfrente, de tal manera que en 1845 será sustituido por el denominado “Plan Pidal”, aunque en parte recoge las novedades del propuesto por Mata dos años atrás.

Narra Labajos que a los tres meses de esa misión presentó su dimisión y el Ministro le concedió la Cátedra de Medicina Legal y Toxicología y a esta tarea se consagraría, dejando al margen de momento la actividad política. Ya el 2 de octubre de 1844 lee el discurso inaugural de la Facultad de Ciencias Médicas de Madrid titulado *Importancia de la Medicina legal y necesidad de su estudio*⁶. Tres años después edita su *Tratado de Medicina Legal y Toxicología*, obra de la que se harían varias ediciones, incluso en el tercer decenio del siglo siguiente. Asimismo, fruto de su participación en peritajes médico-forenses será su obra *Criterio médico-psicológico para el diagnóstico diferencial de la pasión y la locura* (1868-69.)

Decididamente instalado en la Corte, se incorporó a foros científicos señalados como el Ateneo de Madrid. Aquí, y también en la Academia Quirúrgica Matritense, dictó durante dos años un curso que compendió en el texto *Sinopsis filosófica de la Química* (1849) y fruto también de otro tanto tiempo en el Ateneo publicaría una crítica a una especialidad en auge en aquellos años bajo el rótulo de *Examen crítico de la Homeopatía* (1850).

Después de veinte años de dedicación a la ciencia médica sin prestar atención directa a la política, vuelve a participar activamente en diferentes convocatorias electorales obteniendo escaño al ser elegido por los monárquicos de Reus.

Vivió Mata en la calle Atocha *hacia el centro de la calle, en los números pares*⁷, no en vano la proximidad con la Facultad de Medicina le era propicia. Y en algún momento tuvo por vecino a Manuel Bretón de los Herreros a tenor de una anécdota bien sabida en los cenáculos madrileños. Mata, cansado de que llamaran a su puerta preguntando por el escritor, colocó un cartel que rezaba: *En aquesta habitación no vive ningún bretón*. Lo cual tuvo ingeniosa y rápida respuesta en la pluma de aquel con esta redondilla: *Vive en esta vecindad/cierto médico poeta/que al pie de cada receta/pone “Mata” y es verdad*.

Pedro Mata fue un médico sin enfermos. Y también sin fortuna material. Labajos ve así su circunstancia vital ocho años antes de su muerte: *A pesar de las muchas y excelentes obras que ha publicado,*

⁶ Editado en Madrid ese mismo año.

⁷ Álvarez Sierra, J. *Historia de la medicina madrileña*. Madrid, 1968. (122.)

*principalmente en ciencias, a pesar de los cargos importantes que en la facultad de Medicina por tanto tiempo viene desempeñando, el Dr. Mata es pobre, dicho sea en honra de su moralidad política y de su conciencia de profesor, que no lo ha permitido ejercer nunca el arte de curar, por el cual siente y ha sentido siempre invencible repugnancia. Si Mata se hubiera resignado a practicar la medicina, de seguro que habría recogido óptimos frutos de su gran popularidad y de su inteligencia innegable, aumentando a un tiempo su hacienda y el número de sus amigos y partidarios*⁸.

PEDRO MATA Y LA ACADEMIA

No sabemos con exactitud cuándo ingresó Mata en la Real Academia de Medicina si bien su condición de Catedrático en la Facultad de Medicina madrileña le debió llevar a tal puesto conforme al “Reglamento para el Régimen Literario é interior de las Reales Academias de Medicina y Cirugía del Reino”, ejecutado por la Real Cédula de 31 de agosto del año siguiente⁹. Así disponía dicho Reglamento en el Capítulo II. Artículo 7: *Los catedráticos de los Reales Colegios de Medicina y Cirugía, los de Medicina de las Reales Universidades, y los actuales examinadores de las subdelegaciones de este ramo de la Ciencia de curar, serán socios natos de número de las Academias establecidas en sus respectivas capitales...*¹⁰ En los libros de actas de la institución encontramos su nombre por vez primera en la sesión del 16 de enero de 1845, cuando se eligen las comisiones¹¹ y ahí Mata formará parte de la “Comisión de Medicina Legal”¹².

A partir de este momento sus apariciones son irregulares, de hecho no vuelve a hacerlo hasta el 15 de diciembre del mismo año. Apenas

⁸ Labajos, R. *Op. Cit.*

⁹ *Reglamento General para el Régimen Literario é interior de las Reales Academias de Medicina y Cirugía del Reino*. Madrid, 1830. Ejecutado en la *Real Cédula de S.M. y Señores del Consejo de 31 de agosto de 1831 por la que se manda observar el reglamento general para el régimen literario é interior de las Reales Academias de Medicina y Cirugía*. Madrid, 1831.

¹⁰ *Reglamento...* (18.)

¹¹ El reglamento establecía que los Académicos de número o numerarios se agruparían en número de tres a cinco, formando comisiones. Éstas serían las de “Sanidad o Higiene Pública”, “Policía de la Facultad”, “Medicina Legal”, “Topografías”, “Vacunación”, “Aguas Minerales” y “Subdelegaciones”.

¹² Libro de Actas de la Academia 1843-1849. S.p. Sesión extraordinaria del 16 de enero de 1845.

amanece 1846, en la sesión del día 2 de enero, pasa a formar parte de la “Comisión de Topografías” y de nuevo no acude a las reuniones más que una vez, el 15 de enero, y ahora transcurrirá más de un año hasta que su nombre rece en los márgenes de los libros de actas. En efecto, el 15 de marzo de 1847 regresa a la “Comisión de Medicina Legal”. Ahora su presencia es más constante y se registra los días 10 de junio, 1, 7 y 15 de julio, 23 de octubre y 4 de noviembre, pero de nuevo se ausenta por más de un año para reaparecer el 9 de diciembre de 1848 y asiste ese día a las sesiones general y ordinaria.

En las actas de las “Sesiones generales” su presencia es también escasa, de tal manera que aparece dos veces en 1850 (20 de enero y 30 de noviembre), otras tantas en 1853 (12 y 14 de mayo) y en 1854, tras acudir el 13 de febrero y el 1 de abril. Este año, el 1 de abril, es elegido miembro de la Comisión de “Medicina Legal” en la “Sección de Toxicología y Análisis química” (sic.) Entonces pide la palabra y, según rezan las actas de la corporación, *leyó un proyecto de organización de la medicina forense, que fue tomado en consideración por la Acad^a. nombrando p^a su examen una comisión compuesta del mismo Sr. Mata y de los SS. Usera y Martínez¹³. Mata, ya dijimos, era catedrático de Medicina Legal y esta “organización” se debería sin duda a la creación del Cuerpo de Médicos Forenses que, bajo su impulso, sería una realidad en 1862. También será de su mérito la creación de la ley del Registro Civil, en 1870.*

Su presencia en el año 59 será notoria (acude los días 16 de enero; 23 de febrero; 10, 24 y 31 de marzo; 7, 14 y 28 de abril; 15, 19 y 26 de mayo; 16 y 30 de junio; y 7 y 18 de julio), no obstante es el “protagonista de la Academia”.

El 16 de enero de 1859 el doctor Mata y Fontanet pronuncia en la Facultad de Medicina madrileña, y encandila a los estudiantes, el reglamentario discurso de apertura de la Real Academia de Medicina con el título *Hipócrates y las escuelas hipocráticas*¹⁴. La polémica estaba asegurada, a nuestro juicio más por el tono que por el fondo si se leyerá despacio y conociera la personalidad del orador. Creía Mata que se asistía en estos años centrales del XIX a una nueva restauración de la medicina hipocrática: *Nos encontramos, señores, en la tercera restauración de la medicina hipocrática... Hoy torna el hipocratismo en*

¹³ Libro de Actas de Sesiones Ordinarias 1840-1842 y 1850-1859. S.p. Sesión del 1 de abril de 1854.

¹⁴ Este discurso puede consultarse en su integridad en la web: www.filosofia.org/aut/mat/1859hipo.htm

alas de una reacción política, empeñada en desenterrar todos los fósiles y en galvanizar todas las momias que sepultó en el panteón de los tiempos el siglo XVIII. El gran péndulo del movimiento intelectual ha oscilado, desde principios de la edad moderna, hacia la observación de los hechos y fenómenos; en el pasado siglo tal vez llegó a su máximo, y ahora viene oscilando hacia el extremo opuesto¹⁵. Y esto le parece al autor actitud intolerable.

Mata utiliza un tono provocador en un discurso erudito, principalmente en su arranque, cuando expone el ambiente cultural en tiempos de Hipócrates, sobretodo en el terreno de la filosofía donde no faltan nombres, bien conocido por él en tanto que tal filósofo que es. Sin embargo, llega un momento en el que habla no en nombre propio sino de la corporación: *La Academia de Castilla aspira a salir de su letargo; cansada de agotar sus fuerzas en sesiones privadas y negocios médico-forenses, quiere que se abra un palenque científico, donde crucen cortésmente el cuento de su lanza los mantenedores de las diversas doctrinas que hoy día se disputan la primacía en el campo médico-filosófico¹⁶. Probablemente éste sea el mayor enojo suscitado entre muchos de sus compañeros de la Academia al erigirse en portavoz de un sentir que no es general, ni mucho menos, como veremos después. De hecho, en la sesión de 24 de enero varios académicos manifestaron no apareciesen como de la Academia las opiniones expresadas en su discurso, porque creían que solo debían considerarse como propias de su autor¹⁷.*

No menos lo sería, pensamos, la irrespetuosidad hacia la figura de Hipócrates. Valgan como ejemplo estas “biopsias” que tomamos al discurso: *Hipócrates en la olimpiada octogésima tercera es una gran figura; en el siglo XIX es una figura vulgar, que hace dudar de su talla, consignada por la historia¹⁸; Hipócrates... no fue más que la continuación de los filósofos y médicos coetáneos suyos¹⁹; Se le atribuye una filosofía médica que no tuvo, y que ninguno de sus libros justifica, o por lo menos, se la violentan de tal modo sus partidarios, que vienen a sacar consecuencias diametralmente opuestas al espíritu de esa filoso-*

¹⁵ Mata Fontanet, P. *Hipócrates y las escuelas hipocráticas. Discurso pronunciado en la solemne apertura de las sesiones del año 1859 en la Real Academia de Medicina de Madrid, por el Doctor Don Pedro Mata, socio de la misma.* Madrid, 1859. (9.)

¹⁶ Idem. (8.)

¹⁷ Libro de Actas de la Academia. Acta de la Sesión extraordinaria de 24 de Enero de 1859.

¹⁸ Mata Fontanet, P. *Hipócrates y las escuelas hipocráticas...*(9.)

¹⁹ Idem. (11.)

*fia*²⁰; *La filosofía de Hipócrates aplicada a la medicina, no es original: es eminentemente socrática, por lo menos, en la intención; en cuanto a la aplicación práctica, es algo más que socratismo puro*²¹. Y, por no alargar, citemos la siguiente: *las hipótesis de Hipócrates no son hijas de la experiencia, son falsas; sus teorías son erróneas, su sistema, en nuestros días, es ridículo*²².

Sin embargo, poco cabría objetar al orador cuando, tras recordar la evolución del hipocratismo, se dirige así al auditorio: *Ved en qué se parece el hipocratismo de Montpellier y de la Revista Médica de París, al hipocratismo de Sydehnam, este al del siglo XVI, este al de Galeno, este al de la escuela dogmática de Alejandría, y esta escuela a la de Coos*²³. Efectivamente, el hipocratismo tuvo evolución propia en diferentes escuelas, hijas de su tiempo.

*El final del discurso, como no podía ser de otra manera, acaba siendo contundente: ¡Médicos españoles, que aspiráis a ser algo en el vasto y escabroso campo de la medicina práctica!, no os dejéis arrastrar por el torrente reaccionario que baja de la política a la filosofía, y de la filosofía a la medicina; no caigáis en el pérfido lazo que se os tiende con el disfraz hipocrático: ved que el hipocratismo del que se os habla, no tiene ya, no digo precisamente nada de las doctrinas del gran médico de Coos, insuficientes e inútiles para nosotros, sino ni aun su espíritu filosófico; el método a posteriori, la observación ilustrada con el raciocinio, la experiencia razonada, a cuyos albores el hipocratismo debió su primera restauración en el siglo XVI, a cuya proclamación más acabada por la concepción baconiana, tornó a brillar en el siglo XVIII, y a cuyas reglas os inclináis todos, porque la conciencia os dice que es el método mejor para dar con la verdad donde quiera que se oculte para que la busque el hombre: os está llamando a voz en grito al estudio de las ciencias físicas y químicas, al estudio de la anatomía química y microscópica, para rasgar el velo que cubre los arcanos fisiológicos; al estudio experimental de los fenómenos objetivos, para elevarse desde ellos de generalidad en generalidad a la gran síntesis*²⁴.

Y concluye: *¿Quereis marchar siempre a remolque de las naciones extranjeras, quedaros al ínfimo nivel en que os dejado vuestros padres, no figurar jamás donde se escriben los nombres de los que empujan la*

²⁰ Idem. (12.)

²¹ Idem. (14.)

²² Idem. (16.) Insistimos en el tono. ¿No habría sido más elegante, menos provocador, cambiar el adjetivo “ridículo” Por “superado”?

²³ Idem. (23.)

²⁴ Idem. (26.)

humanidad hacia el progreso? Seguid durmiendo en el regazo de la especulación con que, a nombre de Hipócrates, se os brinda por vez tercera.

¿Quereis elevaros al nivel de las demás naciones, tomar activa parte en ese movimiento científico que las ha colocado a tanta altura; dar a la España médica las proporciones de un gigante? Levantaos todos, sacudiendo las trabas de la idolatría que os subyuga, y gritad a voz en cuello: a trabajar²⁵.

Tras el discurso vino la tormenta. Y sin tardanza. “El Siglo Médico” emprendió una cruzada que no enmudeció al académico, antes al contrario. Este periódico, referencia entre las primeras de los profesionales sanitarios, tomó partido sin duda por quienes le contestaron, y a lo largo de todo el año acogió como tema principal el fuego cruzado entre dos bandos: el de los hipocratistas y el suyo, prácticamente reducido a su persona.

El número del 23 de enero fija su atención en lo que ya corre por la Corte: la sesión pública de la Academia de una semana atrás y es referenciada con abundancia de detalles. Pero el 13 de febrero se invita a tomar parte en la polémica: *...abrimos desde ahora las columnas de EL SIGLO MÉDICO á cuantos deseen defender en ellas las doctrinas del inmortal oráculo de Cos²⁶*. Tan sólo una frase basta para despejar dudas, si es que las hubiere, sobre la preeminencia hipocrática. En ese mismo número, el Decano de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela –hasta allí han llegado las voces-, D. José Varela de Montes, abre el fuego con la primera entrega de una tanda de cinco en las que rinde admiración, acaso culto, a la obra de Hipócrates²⁷. A él se sumarían las plumas de los académicos Garófalo y Calvo y Martín, también las de Joaquín Quintana y Enrique de la Rosa e incluso llegará pólvora desde el otro lado de los Pirineos en la pluma del Dr. Andrey al traducir el parecer de éste insertado en la “Revista Médica de París” (sic.) pues la onda expansiva se había extendido hasta la capital francesa. Justo es decir que la valoración de Rafael Cerdó y Oliver hacia el *brillante discurso que en la sesión pública de apertura de la Real Academia de Medicina y Cirujía de Castilla la Nueva, pronunciado por mi amigo el Dr. Mata²⁸*, no es desfavorable y esta apreciación no es censurada por el periódico.

²⁵ Idem.

²⁶ El Siglo Médico. 13 de febrero de 1859, (51).

²⁷ El Siglo Médico. 13 de febrero de 1859, (53-54); 20 de febrero de 1859, (61); 27 de febrero, (63-70); 6 de marzo, (81-82) y 13 de marzo, (89-91).

²⁸ El Siglo Médico. 20 de marzo de 1859, (97).

Este escenario casi bélico de papel recoge un testimonio en la misma línea de D. Tomás Santero bajo el título *Vindicación de Hipócrates y su sistema* que había sido leído en la propia corporación cuatro días atrás²⁹. El académico deja en el primer párrafo no ya su convencida e inamovible posición al respecto, sino también, por extensión, la de la Academia: *Un compromiso de consecuencia con los principios de cuya verdad tengo arraigada convicción; el deseo de contrarrestar los efectos que haya producido en el ánimo impresionable de la juventud, aun no aleccionada por la sabia experiencia, el discurso presentado en la apertura del actual año académico, por el digno individuo a quien tocó por turno hacer los honores de esta festividad anual; la deferencia que obligaba a aceptar el reto que el autor de la indicada Memoria hizo en público en ella, a todos los hipocráticos que corresponde casi en su totalidad á esta ilustre y antigua Academia; y el deber en que se halla tan respetable corporación de defender la doctrina fundamental que ha profesado, han sido los móviles poderosos que me han inducido a ofrecer á su ilustrada consideración el siguiente trabajo, que, sin otra pretensión que la de sostener los fundamentos de la verdad médica, tiene la honra de someter a su esclarecido juicio, el menos apto para el objeto, pero el más obligado a ello por circunstancias especiales conocidas de los señores académicos...*³⁰

Tan arraigado está el conflicto que en apenas dos meses queda elevado a la categoría de sección habitual a partir del 13 de marzo bajo el rótulo “Cuestión hipocrática” y así se justifica: *Abrimos hoy en EL SIGLO MÉDICO esta nueva sección que las circunstancias hacen necesaria, y que durará tanto como duren los debates que nos obligan á crearla*³¹. Así será. Durante muchos números de este año esas dos palabras –cuestión hipocrática– que parecieran sintetizar un contenido entre diplomático y aséptico acogerán los coletazos de la polémica.

Pero esta polémica no había sido transferida al papel como pudiera parecer. Antes al contrario, seguía encendida en la propia corporación y las sesiones se prolongaban en las siguientes con un tema monográfico como jamás se hubiera visto, y lo vivido tenía crónica y valoración en

²⁹ Libros de Actas de la Academia. Sesión pública de 23 de febrero de 1859. *El Socio Dn. Tomas Santero leyo un discurso titulado Vindicación de Hipocrates y su sistema*. Fue contestado por el propio Mata diciendo que alguna cosa grave agitaba a esta corporación, por que la veia dar muestras de una animación desusada. Que el Sor. Santero no habia combatido su discurso, limitandose a hacer un comentario mas de Hipócrates: que no tenia necesidad Hipócrates de ser vindicado...

³⁰ El Siglo Médico. 27 de febrero de 1859, (72-78).

³¹ El Siglo Médico. 13 de marzo de 1859. En ella debuta el sevillano Manuel de Hoyos Limón y es contestado en el mismo número por Mata.

“El Siglo Médico” a continuación sin escatimar detalles reporteriles de cuanto se oraba y discutía en la Academia.

El empecinamiento, es obvio, no fue sólo cosa de una parte. En el periódico, no muy a finales del año, el 18 de septiembre, se inserta el anuncio de una publicación que saldrá en tres entregas bajo el título de *Defensa de Hipócrates, de las escuelas hipocráticas y del vitalismo. Hecha en la Real Academia de Medicina de Madrid por los Académicos de Número Doctores Santero, Castelló y Tagell, Calvo y Martín, Alonso y Rubio, Méndez Álvaro, Drumén y Nieto Serrano.*

Al año siguiente, Pedro Mata no se quedaba atrás y editaba un volumen de casi el millar de páginas (966) reafirmando en su postura y contraatacando las algaradas de sus adversarios. *Doctrina médico-filosófica española, sostenida durante la gran discusión sobre Hipócrates y las escuelas hipocráticas en la Academia de Medicina y Cirugía de Madrid y en la prensa médica* era el título de un volumen en el que reafirmaba de cuanto expusiera en la tribuna académica aquel 2 de enero de 1859. Su objeto será el de *iniciar la Medicina positiva, y llamar a la juventud médica española hacia el progreso, trabajando. Es medicina positiva, porque la enseña nacional que enarbolamos el 16 de enero lleva escrito en su corbata: ¡Abajo los ídolos! ¡Libertad de pensamiento! ¡Guerra a las ficciones ontológicas! ¡Paso a las ciencias físicas y químicas en el vasto campo de la vida! Es llamamiento hacia el progreso, porque es la aspiración del siglo XIX, por más que bastardas pero efímeras reacciones de todo género se esfuerzen temerariamente en ahogarla*³².

Para Granjel fue ésta *la más ruidosa polémica doctrinal del siglo, la que enfrentó el ideario positivista de Pedro Mata con los defensores de un ya añejo ideario hipocrático, rótulo que enmascaraba una actitud de rechazo a las que eran en tal momento las más renovadoras corrientes ideológicas de la Medicina europea*³³. Item más, en su impagable historia de esta corporación, se referirá el eminente historiador a las dos disputas del momento, *de dispar importancia*³⁴. La primera se refiere a un *enfrentamiento profesional de Diego de Argumosa con Bonifacio Gutiérrez, pero la segunda, más tumultuosa y dilatada, la inicia la*

³² Mata, P. *Doctrina médico-filosófica...* Madrid, 1860. (7.)

³³ S. Granjel, L. *La Medicina Española Contemporánea.* Salamanca, 1986. (24.) Entre los “médicos hipocráticos” contemporáneos cita Granjel a Santero, Nieto y Serrano, y, sobretodo, Letamendi.

³⁴ S. Granjel, L. *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina.* Madrid, 2006. (177.) El asunto de Argumosa con Gutiérrez fue a propósito de un caso clínico, que se resolvió con una aparente reconciliación pero que sería el germen del alejamiento definitivo de Argumosa de la Academia en 1844.

lectura por Pedro Mata de su discurso "Hipócrates y las doctrinas hipocráticas". Ésta tuvo mayor resonancia, tanto académica como social, pues Pedro Mata, defensor de un criterio positivista, el vigente en la Medicina europea del siglo, que encontraría el rechazo casi unánime del cuerpo académico mantenedor de la tradición hipocrática que había hecho suya la Tertulia en 1733... Méndez Álvaro, buscando evitar actitudes agresivas, aceptó, "como el señor Mata", "libertad de pensamiento y libre examen", pero pidiendo respeto a las "autoridades", lo que suponía ratificar su fidelidad al hipocratismo. Mariano Benavente –recuerda Granjel– solicitaría que los discursos académicos, referencia clara al de Mata, se considerasen como expresión de la personal ideología de su autor. Así, la Academia quedaría a salvo y la permanencia de sus esencias hipocráticas también.

Esta reticencia a aceptar posturas diferentes a las acrisoladas de siglos como parece ser venía siendo el sentir de la Academia, era una tónica no particular sino general como ha estudiado Granjel y así algunas de las más recientes conquistas médicas, sólo fueron defendidas por un sector minoritario del cuerpo académico³⁵, de tal manera que en 1870 todavía muestra resistencia a admitir en la Medicina el criterio experimental y racional, propulsor de la radical mudanza que se introduce en la Medicina ochocentista; se busca en la Academia fortalecer la doctrina de raigambre hipocrática de la individualización del enfermar y se apoya en la que considera "piedra angular de la filosofía médica"³⁶.

No podemos extendernos más en esta actitud anti-innovadora, si acaso recordando que en 1880, muerto Mata tres años atrás, se recusa de nuevo el positivismo de que fue valedor y lo combate la mayoría de los académicos pues lo considera contrario al vitalismo heredado de tiempos ancestrales que *se mantiene incólume a través de las edades, aunque sufriendo muchas y variadas transformaciones*³⁷.

Posterior a su discurso, de nuevo Mata se dejará ver poco entre los académicos. Pero su elección como miembro de diferentes comisiones, principalmente de "Medicina Legal" será más bien constante³⁸.

³⁵ Idem. (190.)

³⁶ Idem.

³⁷ Idem.

³⁸ Los libros de Actas y Sesiones de la Academia en estos años se solapan y algunos muestran vacíos de varios años. De todos ellos proceden los datos referidos, pero están sin paginar la mayoría, por lo cual citamos aquí su contenido: Libro de Actas de 1843 a 1849. Libro de Actas de Sesiones generales de 1834 a 1842 y de 1854 a 1859. Libro de Actas de Sesiones Extraordinarias de 1855 a 1861. Libro de Comisión de Gobierno

-10 de enero de 1860: Comisión de “Medicina Legal”, “Sección Médica.”

-25 de mayo de 1861: Comisiones de “Filosofía y Literatura médica” y “Medicina Legal.”

-23 de febrero de 1863: Comisión de “Medicina Legal.”

-4 de febrero de 1865: Comisión de “Medicina Legal.”

-19 de julio de 1867: Comisiones de “Filosofía y Literatura médica” y “Medicina Legal.”

-1 de febrero de 1871: Comisión de Medicina Legal.”

Alrededor de tres décadas permaneció como Académico de Número. Seguramente hasta su jubilación como catedrático.

Pedro Mata falleció en Madrid el 21 de mayo de 1877. En Reus, su patria chica, tuvo el reconocimiento de sus paisanos en 1910 cuando se dio el nombre de Instituto Pedro Mata (hoy Institut Pere Mata) a una institución frenopática creada en 1896 como Manicomio de Reus.

Terminamos este necesario recuerdo y discreto homenaje a la figura de uno de los científicos españoles imprescindibles del novecientos, de uno de los miembros de esta Real Academia Nacional de Medicina más innovadores de aquel siglo, con la valoración de Menéndez Pelayo, en su “Historia de los Heterodoxos Españoles”, sobre la aportación filosófica de Pedro Mata, imprescindible para su fundamentación médica: *En años posteriores, el propagador más ilustre, elocuente, convencido y honrado, del materialismo, fue el Dr. D. Pedro Mata, catedrático de Medicina Legal y Toxicología en la Universidad de Madrid. No será posible dejar en olvido esta simpática personalidad, cuando se trace la historia de la ciencia española. Tal como fue, tiene más condiciones para durar y ser leído y famoso que Sanz del Río y otros nebulosos plagarios de libros alemanes. No es original en el sistema pero lo es en los pormenores. Sirve, digámoslo así, de transición entre el materialismo tradicional del siglo pasado y el positivismo de éste. Tiene del primero la claridad de expresión y cierto buen sentido que le hace invulnerable contra las fantasmagorías idealistas. Recibe del segundo mayor copia de hechos y observaciones fisiológicas, y una más cabal interpretación de los fenómenos naturales. Con haber encarecido toda su vida el poder de la experimentación, con ser tan experimentalista y tan empírico en teoría, no era hombre de anfiteatro ni de laboratorio. Nadie ignora que Mata explicaba*

de 1861 a 1866. Libro de Actas de Sesiones Ordinarias de 1840 a 1842 y de 1850 a 1859. Libro de Actas de Sesiones de Gobierno de 1860 a 1864 (Único paginado.) Libro de Actas de Sesiones de Gobierno de 1864 a 1871.

Toxicología sin hacer experimentos en la cátedra. Más que hombre de ciencia, para lo cual le faltaba cierto desinterés y reposo, era un activo vulgarizador científico, dotado de extraordinaria lucidez de palabra, que parecía agrandarse al contacto con las realidades de la tierra...

La filosofía de Mata, aún más que materialista y empírica, es sensualista y nominalista: consistía en un horror a los universales, a la personificación de las abstracciones, a los conceptos puros y abstractos. Era un anti-yoísmo, un antiidealismo, mucho más que un materialismo en el estricto rigor de la palabra... No niega el alma, no le escatima facultades, pero es lo cierto que el alma en su sistema sobra. Su observación no es la experiencia psicológica, es la observación de la masa encefálica y del sistema nervioso. No niega la psicología, pero la refunde en la fisiología, como una parte de ella.

El suponer las pasiones y los sentimientos resultado exclusivo de la organización, lleva al Dr. Mata, hombre sincero y de mucha lógica a su modo, a consecuencias ominosas para la libertad moral, y a fundar un criterio médico-psicológico, sumamente laxo, en todas las cuestiones relativas al diagnóstico diferencial de la pasión y la locura y a la imputabilidad de los actos atribuidos a los locos y personas enajenadas. En tan resbaladizo terreno se defendió mal de la nota de fatalista, y de los reparos experimentales de la práctica forense, que no ya los psicólogos, ni los juristas, sino los médicos, opusieron a su doctrina, la cual lleva derechamente a considerar el crimen como estado patológico, y a sustituir los presidios con los manicomios... Mata, frenólogo primero, y secuaz fervoroso de las doctrinas de Gall, como lo patentizan sus lecciones de La Razón Humana... fue por más de treinta años el portestandarte de los empíricos o nominalistas españoles, para lo cual le sirvieron admirablemente su facundia improvisadora, la claridad de su expresión, su nunca rendido ardor polémico, su ardiente fe científica y el prestigio que su enseñanza le daba entre innumerables oyentes. Casi puede decirse que fue jefe de secta. De él dijo pintorescamente Letamendi que "tuvo fuerza dialéctica, tan robusta de suyo, pero tan mal empleada, que no parece sino encaballada de hierro construida para sostener tejados de esteras³⁹."

³⁹ Menéndez Pelayo, M. *Historia de los heterodoxos españoles*. Tomo III. Madrid, 1882. (700-703.)

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias por su documentada conferencia. Mi pregunta es la siguiente: Ha mencionado la libertad moral y el libre albedrío. ¿Qué decía Pedro Mata al respecto, por curiosidad?

Prof. Domínguez Carmona

Precioso y magnífico discurso el que esta tarde nos ha presentado el Prof. Sanz sobre la figura señera de la Medicina en cuya exégesis no puedo entrar como fue el Prof. Pedro Mata. Una de sus publicaciones se llama “Examen crítico de la Homeopatía” que parece extraña para un Catedrático de Medicina Legal que desarrollo en forma de lecciones, que fueron muchas aunque no recuerdo su número, que pronunció en el Ateneo madrileño. o que llamó la atención es que siempre empezaba diciendo: ¡Señores! y me gustaría saber porque Mata ignoraba a las mujeres? ¿No iban damas al Ateneo? ¿les estaba prohibida su entrada? Me permito recomendar a los asistentes a estas conferencias que lean ese Examen Crítico, disponible en la Biblioteca de esta Real Academia y podrán disfrutar de una preciosa epietemiología de la Medicina y de un magnífico español. Reitero mi felicitación al Prof. Sanz

Prof. Ribera Casado

“Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento al Prf. Javier Sanz por su espléndida charla. Decir que he aprendido mucho en un tema importante. Pedro Mata fue una gran figura no sólo de la medicina sino también de otros muchos ámbitos dentro de la vida intelectual española del XIX. Sin embargo, sigue siendo bastante desconocida, por lo que dedicarle recordatorio erudito y extenso en el marco de lo que fue su Academia resulta de indudable interés. Quería, además, hacer un comentario al hilo de algo que aquí se ha dicho al citar a D. Marcelino Menendez y Pelayo. Es un vicio deleznable bastante instaurado en nuestro país iniciar la alabanza a alguien criticando previamente a otro. es lo que hace D. Marcelino cuando para destacar la labor de Pedro Mata ataca a D. Julián Sanz del Río calificándole de «nebuloso plagiarío de

libros alemanes», una crítica que, además de injusta, resulta especialmente inadecuada en la medida en la que el aludido no podía defenderse, ya que había fallecido si no recuerdo mal en 1868, años antes de que D. Marcelino escribiera su historia de los heterodoxos. Sanz del Río, en efecto, tradujo la obra de Krause y su «Ideal de la humanidad para la vida» supuso en España una nueva corriente de pensamiento que, entre otras cosas, sirvió de inspiración para que poco tiempo después surgiera «La Institución Libre de Enseñanza», sin duda el movimiento dinamizador de la cultura y de la educación en general más importante que ha existido en España hasta 1936, por lo que trivializar su persona y su obra resulta doblemente injusto». Gracias de nuevo al Prf. Sanz

Un saludo

Prof. Lucas Tomás

Doctor Sanz felicidades por su excelente estudio sobre el académico D. Pedro Mata. No haré ningún comentario sobre el contenido de su conferencia puesto que nada sabía del doctor Mata, salvo que era persona polémica y activa en el mundo de la prevención.

Si me gustaría destacar la sensación que he recibido al oír la exposición del Dr. Sanz Serrulla y ver que es un académico con matiz de médico humanista y que se preocupa de temas no ligados a patología o a la clínica.

Dr. Sanz, su trabajo científico y la exposición que de él ha hecho, corresponde a un experto que ha pasado tanto tiempo al lado del profesor Diego Gracia y que colabora en actividades de médico historiador o de historiador médico. Lamento que no esté hoy el profesor Sánchez Grangel pues siempre le gustó hacer esta diferenciación conceptual sobre los que se dedican al arte de la historia de la medicina.

El doctor Sanz Serrulla es un universitario cabal que sabe y entiende de esos detalles universitarios que dan trascendencia a la docencia y a la disciplina, conoce cual es la postura del alumno, del profesor, del maestro y respeta una serie de principios que parecen no estar de moda últimamente.

Tan solo quisiera hacerle tres preguntas concretas:

La primera, si su trabajo de los últimos años corresponde, a un trabajo de médico historiador y si esa actividad es fruto de la afición o de la vocación.

La segunda pregunta está ligada a los trece libros que tiene publicados. La mitad de ellos trata de hospitales, universidad, centros de salud, de hospicios de la ciudad de Sigüenza. ¿Qué tiene la ciudad de Sigüenza que merece su atención y devoción en tantos trabajos?

Tercera pregunta, a título personal, sobre su capacidad como caricato. Quiero que se sepa en esta su primera sesión pública como académico y que le reconozcan como al autor de las felicitaciones de Navidad que se realiza esta Academia con caricaturas de miembros de la misma. Doctor Sanz, esa capacidad suya ha sido desarrollada con alguna metodología o es un arte innato.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

En primer lugar me gustaría felicitar al Prof. Sanz Serrulla en su primera conferencia en la Real Academia, darle la bienvenida en nombre de la Real Academia, que sepa que está en Casa y que esperamos mucho de toda la actividad que pueda introducir en ella. El Prof. Sanz Serrulla es, como ustedes han oído, Profesor Titular de Historia de la Odontología, es Presidente es este momento además de la Sociedad Española de Historia de la Odontología y además también en Director del Museo de Odontología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Madrid. Es una persona con una vocación tremenda, no solamente por su especialidad que es la historia de la medicina sino además también, en el poco tiempo que lleva en la Academia incluso antes de presentar una conferencia, por la profunda vocación que tiene por la Academia, por ser Académico y no ya por cuanto lleva de honor sino por cuanto lleva de compromiso como lo está demostrando hace mucho meses. Está involucrado en el proyecto del Museo de la Real Academia, el proyecto Museo Infanta Margarita, perteneciendo a la Comisión y trabajando de forma ardua, y además también recientemente se ha incorporado a un nuevo proyecto, que estamos poniendo en marcha que es un Banco de Imágenes de la Medicina Española. Por lo tanto lo que espera la Real Academia Nacional de Medicina del Prof. Sanz Serrulla es muchísimo, primero por su juventud, por su fuerza, por sus conocimientos y por esa capacidad que tiene de hacer ese análisis crítico, como ha hecho esta noche, de la figura de alguien que fue tan importante en esta Academia y la Medicina Española como Pedro Mata Fontanet. Enhorabuena Prof. Sanz Serrulla, bienvenido, le deseamos larga vida y que siga deleitándonos con conferencias, y ese análisis crítico que ha hecho de la obra de Pedro Mata.

Magnífica la conferencia del Prof. Luis García-Sancho. Hay que ser muy buen médico y creer mucho en la medicina para hacer una conferencia como la que él ha hecho, metiéndose en vericuetos, que no son obviamente de su materia. Su materia es la cirugía y siempre nos ha deleitado desde que es Académico con temas quirúrgicos verdaderamente espectaculares, y hoy nos trae un tema que forma parte de la misma medicina. Había un primer ejercicio en las oposiciones a Cátedra que decía: "Concepto, métodos, fuentes de la asignatura en cuestión", y cualquier Profesor Universitario, Catedrático que se preciaba en su materia hacia en ese ejercicio una introducción en general lo más extensa posible y lo más prudente para él dentro de su limitación histórica una incursión sobre lo que eran los conocimientos históricos de la materia, de la medicina en general y de su especialidad en particular. Por lo tanto no se puede desvincular lo que ha dicho Luis García-Sancho de la propia materia de la cual es responsable y ocupa un sillón en este momento. Creo que la conferencia que ha dado es muy interesante, y además se ve que la ha vivido en primera persona.

Hemos visto como el Prof. Sanz Serrulla bebe en las fuentes, pero en las fuentes primarias no en las fuentes secundarias, las fuentes secundarias sirven para luego hacer la autocrítica, la reflexión, el análisis, pero las fuentes primarias son para saber donde está el origen de las cosas. En este sentido, no lo ha dicho pero me imagino que estas fotografías que nos puesto seguramente están hechas por él porque se ha ido a Guadalupe a estudiar todo lo que nos ha presentado aquí, por lo tanto hay que felicitarle en el sentido que ha hecho un gran esfuerzo para realizar este estudio y además también ese esfuerzo reflexivo final en el cual nos lleva a intentar comparar dos sistemas sanitarios que son muy diferentes y sobre todo con cuatrocientos o quinientos años de diferencia. Es muy interesante la anotación que ha hecho Diego Gracia, en el sentido de que el concepto de enfermería y el concepto de hospitalización eran diferentes seguramente a los que tenemos, con lo cual ese matiz nos reivindica el papel de la medicina moderna que tenemos unos recursos que en aquella época no se tenían. Aquellos recursos eran prácticamente casi espirituales según él nos ha comentado, y eran los remedios y esas hospederías que se convertían en hospitales. Sinceramente animamos al Prof. García-Sancho a profundizar en este estudio que está haciendo y a que nos lo traiga a la Academia.

Se levanta la Sesión, felicitando también a todos los que han intervenido.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE MARZO DE 2012

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

ENVEJECIMIENTO E INFLAMACIÓN:
KLOTHO, DIETA Y LA CONEXIÓN RENAL

AGING AND INFLAMMATION:
KLOTHO, DIET AND THE KIDNEY CONNECTION

Por el Ilmo. Sr. D. ALBERTO ORTIZ ARDUAN

Académico Correspondiente

Resumen

A pesar del tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis, los pacientes con enfermedad renal crónica sufren un envejecimiento acelerado que conlleva una mortalidad 10-1000 veces mayor de la que les corresponde para su edad. Klotho es una proteína de origen renal que se comporta como hormona anti-envejecimiento y como co-receptor para la proteína fosfatúrica FGF23. La expresión renal de Klotho está regulada por mediadores de la inflamación. En ratones con defectos genéticos de Klotho que sufren un envejecimiento acelerado la restricción de fósforo mejora la supervivencia y el fenotipo. La mejor comprensión de la interrelación Klotho-fósforo-inflamación puede generar nuevas ideas que permitan mejorar el pronóstico de los enfermos renales e incluso retrasar el envejecimiento de la población general.

Abstract

Despite renal replacement therapy mortality among chronic kidney disease patients is 10-1000-fold higher than in age-matched controls. Klotho is a kidney protein with anti-ageing hormonal properties that is also a co-receptor

for the FGF23 fosfatonin. There is a bidirectional relationship between Klotho and inflammation. Thus, inflammation decreases renal Klotho and Klotho has anti-inflammatory properties. Mice with genetic defects in Klotho suffer from accelerated aging and early death. Decreasing the phosphate load improves the phenotype and prolongs survival in these mice. Unraveling the Klotho-phosphate-inflammation interaction may open new avenues for research that may improve the outcomes of kidney patients as well as provide new tools to retard aging in the general population.

Excelentísimo señor vicepresidente, excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores, señoras y señores, agradezco la oportunidad de estar aquí para comentar algunos de los problemas que inquietan a la comunidad nefrológica. En concreto nuestro problema es éste: un paciente de 30 años que esté diálisis tiene una mortalidad similar a una persona de la población general de 80-85 años. Los pacientes con insuficiencia renal sufren un envejecimiento acelerado y se mueren antes de lo que les corresponde.

Una vez planteado el problema, este va ser el argumento, la secuencia de la charla: primero haré referencia a unos recuerdos de la infancia relacionados con la historia que vamos a contar, a continuación entraremos en la historia propiamente dicha y mencionaremos el riñón, la inflamación, la dieta y finalmente un resumen para cuando volvamos a casa, tarde y cansados, podamos justificar a nuestra familias que hemos aprendido en la sesión de la Academia.

1. RECUERDOS DE LA INFANCIA

Recuerdo que mis abuelos andaban preocupados por el fósforo, andaban buscando los alimentos que contenía más fósforo para mejorar la memoria. Hay anuncios de la época, de 1958, que anunciaban el fósforo glutámico como carburante para el cerebro. Esta idea sigue estando vigente en la cultura popular. De hecho se venden suplementos que contienen fósforo para la memoria. Entre las personas más jóvenes, entre los usuarios de los foros de Internet existe también esta idea de que cuanto más fósforo mejor. En este ejemplo Cristina pregunta en un foro: ¿qué es el fósforo?, ¿qué alimentos tienen mucho fósforo?, ¿es realmente bueno para la memoria? La mejor respuesta, elegida por la propia usuaria, la dió Chiky, que le respondió: “efectivamente, el fósforo sirve y mucho para la memoria” y propone una serie de alimentos que contienen mucho fósforo para que la pobre Cristina, que está preocupada por el tema, pueda tomar todavía más fósforo. En resumen, en

la cultura popular se piensa que el tomar fósforo, mucho fósforo, tiene propias saludables, incluida la memoria y esto nos lleva a la historia.

2. LA HISTORIA

Una historia que podría haber comenzado en Madrid, una historia que podría haber comenzado cerca del puente de Segovia, una historia que podría haber comenzado en la quinta de Goya. La quinta de Goya, también llamada quinta del sordo, no por el pintor sino por el anterior dueño de la quinta. En 1900 esta casa tenía dos plantas, la planta de abajo y la planta de arriba. En la planta de arriba Goya pintó sus pinturas negras en las paredes. Pintó la pelea a garrotazos y pintó también, en la misma pared, las Parcas. Las Parcas representan a Klotho, Láquesis y Átropos, que en la pintura de Goya llevan maniatado a un hombre hacia su destino inevitable, la muerte.

La historia podría haber comenzado también en Grecia. Las Parcas pertenecen a la mitología griega, eran hijas de Zeus. Pero tampoco comenzó en Grecia. La historia comenzó en Japón. El protagonista de la historia es un ratoncito. Un ratoncito chiquitín y jorobado, chiquitín y jorobado cuando lo comparas con su hermano sano que no tenía la mutación en un único gen, gen que los investigadores japoneses llamaron Klotho. Cloto figura en el diccionario de la Real Academia Española cuando entras en el término Parca. Según la RAE, las Parcas eran cada una de las tres deidades hermanas, Klotho, Láquesis y Átropos, con figura de viejas, de las cuales la primera, Klotho hilaba el hilo de la vida, que Láquesis devanaba y finalmente Átropos cortaba, terminando con la vida del hombre. Klotho todavía no figura en el Diccionario de Términos Médicos editado por esta casa y probablemente haya que subsanar esta omisión.

No sabemos cómo terminará esta historia. Mi hipótesis es que terminará en los servicios de nefrología y terminará en los servicios de nefrología en base a noticias como ésta, de la prensa lega: "Hormona anti-envejecimiento, encontrada en ratones, podría ayudar a los humanos". Es posible que estemos en la antesala de una revolución en la práctica de la nefrología, en cómo tratamos a los pacientes con insuficiencia renal y si las cosas van bien incluso cómo trataremos a la población general para evitar y enlentecer el envejecimiento. Y estos son los protagonistas de la historia, unos ratoncitos carentes de una mutación en un único gen que codifica una única proteína, Klotho.

Estos ratones morían, envejecían en tres meses, una edad en la que los ratones son adolescentes. A esa edad los ratones que carecen de Klotho envejecen y mueren. Los ratones normales empiezan a envejecer y mueren entre los dos y los tres años. Llamativamente cuando a los ratones normales se les hace sobre expresar Klotho, cuando se aumenta la dosis de Klotho, la supervivencia se prolonga. Esto es, estamos ante un gen que codifica una proteína cuya carencia acelera el envejecimiento y conduce a una muerte temprana y cuyo exceso prolonga la vida, al menos en ratones. ¿Puede tener esto alguna relevancia para humanos? No lo sabemos todavía con seguridad. Empiezan a aparecer algunos datos. Por ejemplo se sabe que Klotho tiene SNPs, tiene polimorfismos. Determinados polimorfismos se asocian a una mayor expresión de Klotho. Es decir las personas, entre las cuales espero encontrarme, que tiene estos polimorfismos, tienen más Klotho, producen más de esta proteína con propiedades anti envejecimiento. En un estudio en pacientes en hemodiálisis la mortalidad de las personas con los polimorfismos de Klotho asociados a una mayor expresión, a una mayor cantidad de la proteína, tienen mejor supervivencia que las que tienen el polimorfismo asociado a una menor expresión de la proteína. Hay estudios parecidos en la población general.

Este es de nuevo el protagonista de historia, el ratoncito que no crece, que empieza a envejecer, que tiene achaques de mayor entre los cuales se encuentra la osteoporosis que condiciona la jorobita. Al igual que ocurre en el envejecimiento humano el calcio y el fósforo salen de los huesos condicionando la osteoporosis para ir a depositarse en los vasos condicionando calcificación vascular. La calcificación vascular es un factor de riesgo para la mortalidad de causa cardiovascular. Estos ratones pequeñitos, jorobados, que envejecen rápidamente con osteoporosis y calcificación vascular tienen altos niveles de fósforo circulante, tienen altos niveles de fósforo sérico, tienen altos niveles de fósforo sérico como ocurre con los pacientes con enfermedad renal crónica. Esto podría ser una primera asociación entre los niveles de fósforo y el envejecimiento. Pero hay antecedentes, como hicimos notar hace tres años en el *New England Journal of Medicine*. Al leer una revisión sobre los escasos casos conocidos de la progeria humana, del envejecimiento acelerado humano, de los niños que envejecen y mueren de viejos con 10 años, observamos datos presentados pero no comentados por los autores: estos niños tienen unos niveles de fósforo más altos que los que les corresponda a su edad, asociados a una baja excreción urinaria de fósforo. El fósforo es más alto porque orinan

menos fósforo, a pesar de tener un aclaramiento de creatinina, una función renal, normal. Estos niños con progeria tienen un problema para eliminar el fósforo de la dieta, como los ratones deficientes en Klotho y como los pacientes con enfermedad renal crónica.

El envejecimiento acelerado de los ratones deficientes de Klotho tienen una serie de características similares al envejecimiento humano. Sin embargo algunos rasgos del envejecimiento humano no se observan. Por ejemplo estos ratones no desarrollan neoplasias de forma temprana ni cataratas ni diabetes ni atrofia cerebral. Sin embargo, al igual que el envejecimiento humano y en concreto al igual que el envejecimiento acelerado de los pacientes con insuficiencia renal, estos ratones son infértiles, tienen un retraso crecimiento como los niños con insuficiencia renal, tienen calcificaciones ectópicas a destacar las vasculares, tienen atrofia de la piel, aterosclerosis, osteoporosis y atrofia muscular entre otros aspectos del fenotipo.

3. EL RIÑÓN

¿Y dónde está el riñón en esta historia? Hemos empezado con la preocupación de que la enfermedad renal crónica se asocia a envejecimiento acelerado, hemos presentado a la proteína Klotho, cuyo defecto produce un envejecimiento acelerado y cuyo exceso produce aumento de la supervivencia, pero ¿dónde está el riñón en esta historia? Los autores que describieron Klotho hace ya 15 años identificaron al riñón como el órgano de mayor expresión del gen y producción de la proteína. En concreto, los túbulos renales secretan Klotho. De hecho, varias funciones de Klotho tienen que ver directamente con su posición en el riñón. Por ejemplo la función mejor caracterizada de Klotho es la inducción de fosfatúria: es una fosfatonina, es una proteína que favorece la excreción urinaria de fósforo, Klotho hace orinar fósforo. Además se han descrito otra larga lista de propiedades de Klotho algunas de las cuales resumo aquí. Klotho tiene propiedades antioxidantes, Klotho tiene un efecto anti inflamatorio y Klotho tiene un efecto antifibrosante. ¿Cómo una única proteína tiene tantos efectos, algunos locales en el riñón y otros sistémicos? Vamos a intentar comprender un poco la biología de Klotho. Klotho se expresa en la membrana celular del túbulo renal. Klotho de membrana se une al FGFR1, un receptor de factores crecimiento fibroblásticos, formando un receptor específico para FGF 23. FGF 23 es una hormona secretada

por los huesos que actúa en el riñón y favorece que nos desembarcemos del fósforo, favoreciendo la excreción urinaria de fósforo. El fósforo normalmente se filtra por el glomérulo y los túbulos encargan de recuperarlo mediante unos transportadores de membrana. FGF 23, a través de Klotho, favorece la excreción de fósforo porque elimina los transportadores de la membrana luminal tubular que recuperan el fósforo de la orina. Además la activación de este receptor por FGF 23 disminuye la síntesis de vitamina D activa, disminuye la síntesis de calcitriol. La disminución de calcitriol tiene aspectos negativos, ya que el déficit de vitamina D se ha asociado con el desarrollo de todo tipo de patologías desde cardiovasculares a tumores. Sin embargo, la principal función conocida de la vitamina D es regular el metabolismo calcio-fósforo. FGF 23, al impedir la síntesis de calcitriol, disminuye la absorción intestinal de fósforo. Es un sistema diseñado para protegernos del exceso de fósforo. Pero además Klotho puede ser soluble, hay una enzima de membrana que rompe su unión a la membrana y lo libera. Klotho soluble es circulante y puede acceder a muchas células del organismo. Klotho soluble es la parte responsable de esta larga lista de propiedades que hemos enumerado de Klotho: antioxidante, antifibrosis, antiinflamatorio. ¿Cómo es posible que tenga tantas propiedades? Parece que la clave está en que tiene actividad enzimática, actividad glicosidasa que degrada los residuos glicídicos de receptores de membrana, transportadores de membrana, de proteínas de membrana con lo cual dejan de cumplir con eficacia su función. Por ejemplo Klotho degrada los residuos glicídicos de transportadores de fósforo. Klotho hace que deje de funcionar el transportador de la célula tubular proximal que recupera el fósforo de la orina. Klotho per sé, sin necesidad de FGF 23, produce fosfaturia. Otras dianas de Klotho son los transportadores de fósforo PIT1 y PIT2 que son responsables de la calcificación vascular. Las células musculares lisas cogen fósforo del ambiente y producen calcificación vascular utilizando estos receptores que Klotho inutiliza. Además Klotho interrumpe la función de otros receptores, por ejemplo los receptores de TGF, una citoquina fibrosante, con lo cual evita su efecto profibrótico. Klotho tiene múltiples acciones a través de su actividad enzimática que inutiliza receptores y proteínas de membrana.

¿Qué se sabe de Klotho en la enfermedad renal? Lo que se sabe de Klotho en la enfermedad renal es preocupante. La disminución de Klotho es la primera manifestación conocida en la enfermedad renal crónica a nivel de metabolismo calcio-fósforo. Los pacientes con en-

enfermedad renal crónica estadio 1, pacientes con función renal completamente normal, filtrado glomerular por encima de 90 ml/minuto, pero con proteinuria, tienen ya disminuida la producción de Klotho. Este cambio precede a la disminución de la producción de vitamina D, al aumento de la PTH y otros aspectos de la enfermedad renal. El defecto de Klotho ocurre ya en el estadio 1 de la enfermedad renal crónica, con masa renal conservada, con los riñones funcionando bien en casi todos sus aspectos. ¿Qué repercusión puede tener esto? Klotho es un coreceptor para el FGF 23. Un mecanismo de retroalimentación habitual es que si la citoquina, en este caso FGF 23, no puede cumplir con su función por que disminuye Klotho, entonces aumenta la concentración de FGF 23 de forma compensatoria. De hecho en pacientes con enfermedad renal crónica la concentración de FGF 23 aumenta hasta 100 y 1000 veces por encima de lo normal y esto se asocia a un aumento de la mortalidad. El exceso de FGF 23 es capaz de activar otros receptores, en ausencia de Klotho. Por ejemplo FGF 23 activa receptores de cardiomiocitos produciendo hipertrofia a nivel de la célula aislada y a nivel del animal entero. O sea la falta de Klotho, además de efectos adversos directos, favorece un aumento de FGF 23, que tiene per se propiedades deletéreas en múltiples órganos.

4. LA INFLAMACIÓN

¿Dónde está la inflamación en esta historia? Todavía no ha aparecido la inflamación y para comprender cuál puede ser el papel de la inflamación vamos a mostrar dos imágenes, de un riñón normal a tamaño real y de un riñón de un paciente con enfermedad renal crónica en diálisis. El tamaño del riñón dañado disminuye al perder masa renal. Además, las células, glomérulos y túbulos son sustituidos por una masa fibrótica donde las células han desaparecido, hay atrofia celular, han desaparecido las células tubulares productoras de Klotho. Se comprende bien que entonces un riñón con enfermedad crónica avanzada produzca poco Klotho porque no hay masa renal, no hay células productoras de Klotho. El problema que tenemos que resolver es por que disminuye el Klotho en los estadios tempranos, cuando la masa renal es normal. Una característica común a todo los estadios de la enfermedad renal crónica es la inflamación. La proteinuria produce inflamación. Un paciente con proteinuria pero con función renal normal tiene inflamación a nivel del riñón.

Por esto en nuestro laboratorio decidimos explorar cuál podría ser la influencia de la inflamación sobre la producción renal de Klotho. Para ello utilizamos un modelo experimental en ratones de fracaso renal agudo. Se sabe ahora que el fracaso renal agudo, incluso el denominado necrosis tubular aguda, tiene un componente importante de inflamación local en el riñón, inflamación que no es tan evidente como una pielonefritis, que es difícil de ver con la microscopía óptica convencional pero que cuando tiñes con técnicas específicas para macrófagos resulta evidente. En este modelo de fracaso renal agudo reversible, como suele ser en el caso de los humanos, la disminución de la producción renal de Klotho se produce muy tempranamente y además de forma persistente. A pesar de la recuperación de la función renal, persiste la inflamación local que, hipotetizamos, disminuye la producción renal de Klotho. ¿Cómo podemos intervenir terapéuticamente? Nuestro laboratorio lleva trabajando años en la citoquina TWEAK, una citoquina de la superfamilia del TNF. El tratamiento del fracaso renal agudo con anticuerpos neutralizantes anti-TWEAK conservó la expresión normal de Klotho en riñones. Sin embargo, esto es un animal entero, es decir si TWEAK tiene propiedades deletéreas, a lo mejor hemodinámicas o de otro tipo, que estamos neutralizando, y evitamos que el riñón se dañe, evitaremos todas las secuelas del daño renal incluida la disminución de Klotho. No necesariamente la conservación de Klotho sería un efecto específico de la neutralización de TWEAK. Podría ser un aspecto más de la mejoría de la función renal. Por ello nos planteamos cómo podemos evitar la pérdida de Klotho en la enfermedad renal. ¿Sería posible que disminuyendo la inflamación conservemos la producción de Klotho? O, si eso no es posible, ¿Podríamos minimizar las consecuencias de la ausencia de Klotho?, reconocer que no somos capaces de evitar que Klotho desaparezca pero aun así desarrollar algún tipo de maniobra terapéutica que impida los efectos adversos de la pérdida de Klotho.

¿Podríamos, en definitiva, disminuir la inflamación para conservar Klotho? Para profundizar en este aspecto estudiamos células tubulares cultivadas, las células que producen Klotho. Observamos que diversas citoquinas proinflamatorias como TWEAK o TNF, a nivel de la célula aislada, independiente de cualquier otra modificación que tenga lugar en el animal entero, disminuyen Klotho. Además una intervención terapéutica sobre NF κ B, un factor de transcripción muy importante en la génesis y mantenimiento de la inflamación, conservaba la expresión de Klotho. Esto ocurría también a nivel del animal entero, en este caso en

un ratón sano al cual inyectamos TWEAK. TWEAK, la citoquina proinflamatoria per sé, en ausencia de cualquier otro tipo de daño renal, disminuyó la producción renal de Klotho y esto también se podía evitar inhibiendo NFκB. Esto es, interviniendo sobre la inflamación, es posible conservar la producción renal de Klotho. Frente al concepto clásico de NFκB como un factor que favorece la transcripción de moléculas pro-inflamatorias, hemos identificado una función de NFκB supresora de la transcripción de determinados genes, de genes con propiedades anti-envejecimiento, de genes con propiedades anti-inflamatorias, como Klotho, dando lugar a un círculo vicioso de aumento de la inflamación. Es posible realizar otras maniobras terapéuticas destinadas a conservar la producción renal de Klotho pues en este mismo sistema experimental de células tubulares cultivadas tratadas con citoquinas inflamatorias, es posible conservar la producción de Klotho interviniendo sobre las modificaciones epigenéticas de las histonas. La tricostatina, un inhibidor de una de acetilasa de histonas conservó la expresión tubular de Klotho. Hasta ahora hemos intentado definir posibilidades terapéuticas para conservar la producción de Klotho cuando se daña el riñón. Pero la inflamación no es sólo un fenómeno renal, los pacientes con enfermedad renal crónica tienen inflamación renal que destruye los riñones y también tienen inflamación sistémica. La inflamación sistémica, sobre todo en presencia de altos niveles de IL6 circulante y de altos niveles de TWEAK circulantes, se asocia a una menor supervivencia de pacientes en hemodiálisis. En este sentido ya anticuerpos neutralizantes anti-TWEAK, que se han probado en ensayos clínicos en fase uno y está en marcha un gran ensayo clínico en la nefritis lúpica para comprobar si la neutralización de TWEAK terapéutica en humanos es antiinflamatoria y evita el daño renal.

5. LA DIETA

Todavía no hemos mencionado la dieta. Estaba en el título de la conferencia, hacíamos mención al principio de la charla de que, en general, se considera que el fósforo es un elemento bueno de los alimentos, que hay que intentar buscar alimentos ricos en fósforo para, por ejemplo, conservar la memoria. Pero también sabemos que la principal función de Klotho es eliminar fósforo, es una proteína fosfatúrica, cuya ausencia produce envejecimiento acelerado y muerte. A lo mejor el fósforo no es tan bueno como pensábamos. De hecho, si

no es posible evitar que los riñones pierdan la expresión de *Klotho*, sí es posible, al menos a nivel experimental, manipular el fósforo de la dieta para prolongar la vida de estos ratones. Recordemos que el ratón que tiene el gen *Klotho* mutado envejece rápidamente y se muere en tres meses. En este experimento al ratoncito con una mutación de *Klotho* le hicieron una segunda mutación: doble knock out conservaba la mutación de *Klotho* y además tenía una mutación en el transportador de fósforo, el transportador de fósforo que reabsorbe el fósforo del túbulo proximal. El túbulo de estos ratones es incapaz de recuperar fósforo de la luz tubular. Estos ratones con *Klotho* mutado, pero que orinan mucho fósforo y tienen hipofosfatemia vuelven a tener un fenotipo normal. Si a estos mismos ratones doble knock out, ratones con mutación en *Klotho* y que además orinan mucho fósforo, se les da una dieta mucho más rica en fósforo para restaurar la hiperfosfatemia, entonces vuelven a ser pequeños y jorobados. Es más, los ratones normales viven sus tres añitos, los ratones que no tiene *Klotho* se mueren a los tres meses de viejos, los ratones que además de no tener *Klotho* orinaban mucho fósforo tiene una supervivencia normal y los ratones que no tenían *Klotho* y que orinaban mucho fósforo pero que se les da mucho más fósforo en la dieta volvían a morir en tres meses. Esto sugiere que manipulando el fósforo de la dieta podríamos ser capaces eventualmente de vencer la carencia de *Klotho* que caracteriza a la enfermedad renal crónica. Recordemos que el 10% de la población general tiene una enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5 y *Klotho* disminuye ya en el estadio 1, con función renal normal. Esto y más literatura que no voy a comentar por razones de espacio, ha hecho replantearse las necesidades dietéticas de fósforo, con artículos con títulos como ¿es el fosfato el nuevo colesterol?, o, “El fósforo, una asesino más silencioso de lo esperado”. En efecto, existen estudios epidemiológicos observaciones que sugieren que niveles de fosfato de la población general en el rango alto de la normalidad se asocia a mayor mortalidad cardiovascular y hay todo un campo de investigación en este sentido.

6. ¿QUÉ LE CUENTO A MI FAMILIA?

Cuándo volvamos a casa, ya de noche, ¿qué es lo que vamos a decir?, ¿a qué hemos dedicado la tarde? La hemos dedicado a aprender sobre *Klotho*, que es una proteína secretada por los riñones con

propiedades antienvjecimiento. Obviamente, si la producen los riñones y se pierde la masa renal, pues hay menos Klotho. Pero, además cuando la masa renal esta conservada, la inflamación hace disminuir la producción renal de Klotho, lo que nos ofrece una oportunidad para el tratamiento. Además, cuando Klotho falla, el limitar la ingesta de fósforo es capaz de minimizar las consecuencias adversas de la falta de Klotho.

Muchas gracias por la atención.

REFERENCIAS

1. CARRERO JJ, ORTIZ A, QURESHI AR, MARTÍN-VENTURA JL, BÁRÁNY P, HEIMBÜRGER O, MARRÓN B, METRY G, SNAEDAL S, LINDHOLM B, EGIDO J, STENVINKEL P, BLANCO-COLIO LM. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:110-8
2. FAUL C, AMARAL AP, OSKOEI B, HU MC, SLOAN A, ISAKOVA T, GUTIÉRREZ OM y cols. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393-408
3. FRIEDMAN DJ, AFKARIAN M, TAMEZ H, BHAN I, ISAKOVA T, WOLF M, ANKERS E y cols. Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1847-55.
4. GONZALEZ-PARRA E, GONZALEZ-CASAUS ML, GALÁN A, MARTINEZ-CALERO A, NAVAS V, RODRIGUEZ M, ORTIZ A. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2567-71
5. GONZALEZ-PARRA E, TUÑÓN J, EGIDO J, ORTIZ A. PHOSPHATE: a stealthier killer than previously thought? *Cardiovasc Pathol*. 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
6. HU MC, SHI M, ZHANG J, PASTOR J, NAKATANI T, LANSKE B y cols. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010;24:3438-50
7. HU MC, SHI M, ZHANG J, QUIÑONES H, GRIFFITH C, KURO-O M, MOE OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124-36.
8. KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, KAWAGUCHI H, SUGA T, UTSUGI T y cols. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45-51
9. KURO-O M. Disease model: human aging. *Trends Mol Med*. 2001;7:179-81.
10. KURO-O M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008;389:233-41.
11. KURO-O M. A potential link between phosphate and aging--lessons from Klotho-deficient mice. *Mech Ageing Dev*. 2010;131:270-5.
12. KURO-O M. Klotho and the aging process. *Korean J Intern Med*. 2011;26:113-22.

13. KUROSU H, YAMAMOTO M, CLARK JD, PASTOR JV, NANDI A, GURNANI P y cols. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309:1829-33
14. MERIDETH MA, GORDON LB, CLAUSS S, SACHDEV V, SMITH AC, PERRY MB, BREWER CC y cols. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:592-604
15. MORENO JA, IZQUIERDO MC, SANCHEZ-NIÑO MD, SUÁREZ-ALVAREZ B, LOPEZ-LARREA C, JAKUBOWSKI A, RAMIREZ R, SELGAS R, RUIZ-ORTEGA M, EGIDO J, ORTIZ A, SANZ AB. NF κ B-dependent regulation of Klotho expression by the inflammatory cytokines TWEAK and TNF α in kidney cells. *J Am Soc Nephrol*, 2011;22:1315-25
16. OHNISHI M, RAZZAQUE MS. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging. *FASEB J*. 2010;24:3562-71
17. ORTIZ A. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358:2410
18. ORTIZ A, MASSY Z, FLISER D, LINDHOLM B, WIECEK A, MARTINEZ-CASTELAO A y cols. Clinical usefulness of novel prognostic biomarkers in patients on hemodialysis. *Nat. Rev. Nephrol*. 2011;89:141-150
19. RAZZAQUE MS. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120:91-7
20. SANZ AB, JUSTO P, SANCHEZ-NIÑO MD, BLANCO-COLIO LM, WINKLES JA, KREZTLER M, JAKUBOWSKI A, EGIDO J, RUIZ-ORTEGA M, ORTIZ A. The Cytokine TWEAK Modulates Renal Tubulointerstitial Inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:695-703
21. SANZ AB, SANCHEZ-NIÑO MD, RAMOS AM, MORENO JA, SANTAMARIA B, RUIZ-ORTEGA M, EGIDO J, ORTIZ A. NF- κ B in renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1254-62
22. SANZ AB, SANCHEZ-NIÑO MD, ORTIZ A. TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. *Kidney Int* 2011;80:708-18
23. SUGIURA H, YOSHIDA T, SHIOHIRA S, KOHEI J, MITOBE M, KUROSU H, KURO-O M, NITTA K, TSUCHIYA K. Reduced Klotho Expression Level in Kidney Aggravates Renal Interstitial Fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Feb 15. [Epub ahead of print]

INTERVENCIONES

Prof. Rodríguez Rodríguez

El contenido de la exposición ha tenido una gran novedad e interés científico. Ello unido a la innovación expositiva y claro desarrollo la confiere la cualidad de excelente.

Desearía hacerle dos cuestiones.

Tenemos experiencia en la osteoporosis producida en insuficiencia renal por las diálisis continuadas. Hemos valorado diversos factores

concomitantes a esta osteoporosis para indagar su causa principal y las derivadas que generan diferente depleción de la densidad mineral ósea.

¿Es probable que alguno de los pacientes con polimorfismo atípico o deficiencia de Kloto, la osteoporosis que se produce sea más acusada?

Una de las señalizaciones nucleares en las células óseas es la producida y coaligada con la proteína Wnt y la β catenina, tanto en su vía canónica como no canónica.

Supongo que la proteína kloto puede estar implicado en la Wnt. La utilización de la PTH recombinante 1-84 o 1-36 esta determinada por la calciuria elevada. ¿Es probable que una fosfaturia, un síndrome kloto, posibilite o impida la utilización de la PTH en la osteoporosis?

Enhorabuena y Muchas gracias.

Prof. Blázquez Fernández

He seguido con mucho interés su excelente conferencia, en la que ha conseguido combinar con gran acierto y rigor científico los asuntos familiares con los aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares de procesos tan importantes como el envejecimiento, la inflamación y las observaciones realizadas en la enfermedad de Klotho. A pesar de esta mezcla tan heterogénea, ha sido una presentación muy estimulante que ha mantenido satisfactoriamente el interés de la audiencia.

Fruto de ese interés son las preguntas que quiero formularle a continuación. La primera de ellas es si en la enfermedad de Klotho, aparte de las modificaciones de las citocinas que han estudiado, existen otras que también se alteran.

La segunda pregunta está relacionada con el conocimiento que tenemos actualmente de la inflamación, tan diferente del que teníamos hace unos años, lo que ha permitido considerar a grandes síndromes y enfermedades como inflamatorias. Dada la similitud en la expresión de citocinas y otros parámetros en estas entidades nosológicas y la enfermedad de Klotho pienso que podría existir una relación entre ellas que merecería ser estudiada.

Finalmente quiero reiterarle mi felicitación por su excelente conferencia.

Prof. Lucas Tomás

Dr. D. Alberto Ortiz

Conocía sobradamente la valía del Dr. Ortiz como investigador y como clínico, gracias a los trabajos que presentó en su “curriculum vitae” hace unos meses. Entonces me llamó la atención la capacidad investigadora en temas de innovación y actualidad en el campo de la nefrología. Todos los que estamos aquí presentes hemos leído ese “curriculum” porque es obligado en cada concurso académico correspondiente.

También conocía la repercusión internacional de sus comunicaciones, como se deriva por los puestos de dignidad que desempeña en Estados Unidos.

Estaba deseando comprobar su capacidad docente en la conferencia que hoy nos ocupa. He de decirle que he quedado realmente sorprendido de cómo ha enfocado y desarrollado el tema que acaba de concluir. Y es evidente que se le ha escuchado con un silencio casi religioso, por nosotros, “viejos” curtidos en cien batallas de clases y conferencias.

No haré ninguna pregunta, pero si algún comentario sobre el esquema de su trabajo. Usted le ha llamado índice y ha introducido dos puntos sobre *redes sociales*, haciendo una cita de la Srta. Cristina y la Srta Chiqui. Y quiere decir, de forma moderna, como trasciende la utilidad del fósforo, su metabolismo, etc, en la capacidad de la función renal. También nos ha hablado de las parcas y ha terminado por dirigirse a buscar ¿“*donde está el riñón*”? En efecto, la hormona “anti aging” llamada “Klotho” es una proteína que tiene funciones múltiples, que yo desconocía. Todo muy interesante.

Como queda dicho, conozco sus publicaciones y también se de sus antecedentes laborales, puesto que usted trabaja en la “Fundación Jiménez Díaz”, hospital en el que yo trabajé hace ya tantos años. Pero sobre todo se de sus antecedentes familiares. Conociendo a su padre y a su madre, tanto como que fuimos condiscípulos durante toda la licenciatura de medicina, no me sorprende la calidad de su hijo. Bienvenido. Decir “de tal palo tal astilla”.

En este caso, no tendrá que desarrollar el último epígrafe de su Conferencia, que usted mismo ha denominado: ¿“que le cuento a mi familia al llegar a casa”? Bien, puede contar a su familia que ha hecho una exposición tan brillante como didáctica y moderna, que ha todos nos ha alegrado oír Dr. Alberto Ortiz. Usted viene a esta casa como principio de renovación, modernidad, actualización y buen futuro.

Esto es lo que se espera de usted, nada más y nada menos. Buen comienzo pues.

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE ABRIL DE 2012

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

ROBERT KOCH, EMINENTE BACTERIÓLOGO MÉDICO
GRAN IMPULSOR DE LA MICROBIOLOGÍA APLICADA
Y SU TÉCNICA

ROBERT KOCH, EMINENT MEDICAL BACTERIOLOGIST,
CREATOR OF THE APPLIED MICROBIOLOGY AND ITS
TECHNNOLOGY

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

NUEVA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN FRENTE A LA
ENFERMEDAD MENINGOCÓLCICA: VACUNA FRENTE
AL MENINGOCOCO B

A NEW PREVENTIO STRATEGY AGAINST
MENINGOCOCCAL DISEASE: THE MENIGOCOCCUS B
VACCINE

Por el Ilmo. Sr. D. ÁNGEL GIL DE MIGUEL

Académico Correspondiente

ROBERT KOCH, EMINENTE BACTERIÓLOGO MÉDICO GRAN IMPULSOR DE LA MICROBIOLOGÍA APLICADA Y SU TÉCNICA

ROBERT KOCH, EMINENT MEDICAL BACTERIOLOGIST, CREATOR OF THE APPLIED MICROBIOLOGY AND ITS TECHNNOLOGY

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

En esta comunicación se pretende traer a un primer plano la egregia figura de Robert Koch a los cien años de su óbito. Nadie ha contribuido tanto al desarrollo de la Bacteriología como ciencia única e independiente. De Koch se han escrito numerosas semblanzas y libros, en alemán, inglés y francés, con diferentes matices e interpretaciones a lo largo de su vida. Sin embargo nadie duda de su espíritu innovador y científico, al más alto nivel. En esta comunicación se revisan y discuten diversos capítulos de su vida, como innovador genial, científico, líder de grupos y Maestro.

Abstract

In our communication we wish consider to bring at a first instance the egregious figure of Robert Koch a hundred of years after his dead. Nobody else had contributed so much in the development of the bacteriology as unic and independent science. Several books and biographical sketches had been published about Koch in german, english and french, mainly, with differents details and interpretations, about his life. However, nobody doubred about his innovator spirit and scientist at highest level. This communication revise and discuss diverse chapters about his life as innovator, researcher, groups leader and Magister.

PRÓLOGO

Esta comunicación nos recuerda, con gran claridad, otra pronunciada en esta Tribuna en Marzo de 1996 titulada “Cien años sin Pasteur”. La motivación es la misma, recordar a dos figuras egregias a los 100 años de su óbito.

El título podría ser el mismo, o bien otro cualquiera como ¿inventor genial o innovador permanente?, tan apropiado para Robert Koch.

El recuerdo del nombre de nuestra primera Cátedra en la Facultad de Farmacia de Barcelona “Microbiología Aplicada y Técnica Microbiológica” decidió el título. La aportación técnica de Koch a la Microbiología ha llenado un siglo.

Pasteur y Koch, dos monstruos de la Ciencia. Sin ellos, la Microbiología no existiría, hoy en día, como ciencia única en continuo progreso.

INTRODUCCIÓN

Nuestra relación con esta Real Institución alcanza los 21 años y todas las comunicaciones presentadas han versado sobre temas sanitarios, enfermedades de origen animal transmisible al hombre o zoonosis, y así empezamos por la epidemiología de la listeriosis, 1991, rabia, 1992, y hemos seguido con el tema de los reservorios animales en los ciclos de infección y contagio, epidemias, pandemias, etc.

Una excepción que confirma la regla tuvo lugar en este Aula el 4 de marzo de 2003 bajo el título: “Un friso de exaltación para las Ciencias de la Salud”. De los medallones del friso obtuvimos una fotografía y realizamos una breve semblanza. El friso quedó catalogado como una obra de arte, renunciando a mencionar ausencias entre los 14 elegidos. Sin embargo, nos llamó la atención la significativa ausencia de Emil A. von Behring, Premio Nobel de Medicina en 1901. Behring era discípulo de Koch y su maestro concurre también al Premio en ese año.

Nos aventuramos a pensar entonces en un problema maestro-discípulo valorado por la Dirección Académica de la época. Hoy, con mejor impresión, parece mucho más compleja la razón del olvido (2, 3). En el friso hay tres microbiólogos eminentes. Koch, Lister y Pasteur, el único no médico.

ROBERT KOCH, NIÑO Y JOVEN

Robert nació el 12 de diciembre de 1843 en Clausthal una pequeña ciudad minera en la montaña de la Baja Sajonia, donde fue bautizado con el nombre de Henrich Hermann Robert, hijo de Hermann Koch, minero, y de Juliette Henriette Biewend. Koch era el tercer hijo de una familia numerosa de 13 hermanos, de los cuales, 11 llegaron a la edad adulta. En su niñez, Koch parece ser que se mantuvo más cercano a su madre que a su padre y, de manera especial, a su tío materno, Eduard, un estudioso en Historia Natural y Fotografía. Esta línea de influencia queda demostrada cuando Koch publica la primera microfotografía de una bacteria.

Koch participaba en excursiones con su tío y se aficionó a clasificar mariposas, plantas y rocas mostrando una clara inclinación por la Historia Natural. No cabe duda que esta formación inicial en Historia Natural al lado de su tío Eduard tuvo una marcada influencia en el comportamiento de Robert a lo largo de su vida como Bacteriólogo y Médico (2).

Koch finalizó sus estudios, equivalentes al Grado de Bachiller a los 19 años y en ese momento se le plantea la línea a seguir. Robert era el hijo favorito de su madre y su padre que había logrado una sólida posición en la Industria Minera de Sajonia. El padre de Koch pretendía que sus tres hijos mayores se fueran a Norteamérica, a lo que se oponía la madre con respecto a su hijo favorito. La cuestión se resolvió partiendo para los EEUU los hermanos Adolf y Wilhelm. En esta situación Koch debía elegir en la Universidad y tras un profundo análisis a los 19 años, eligió Magisterio entre las carreras universitarias, por ser la más corta. Detrás de esta decisión se adivina la opinión de su novia Emmy Fratz, futura esposa y compañera durante la mayor parte de su vida activa. Esta decisión resultó un primer paso para desembarcar en la Preparación Médica a la que dedicó su vida hasta su óbito en 1910, a los 67 años.

Koch fue un buen estudiante con magníficas calificaciones y un gran experimentador preferentemente con animales y, en ocasiones, utilizándose a sí mismo a tal fin experimental y de observación propia. A la edad de 22 años, Robert había publicado dos trabajos en la revista "Zeitslihright fur Rationelle Medicin" fundada por Henle y Pfeiffer. Sin embargo, Robert, no va a publicar trabajos de gran impacto hasta los 37 años de edad (7).

Finalizados los estudios de Medicina a los 23 años, Koch se toma vacaciones financiadas por Hermann, su padre, en la que visita Berlín y

el famoso hospital de la Charité con 4.000 camas y gran amplitud de servicios, clínicos y salas de conferencias. En Berlín permaneció tres meses asistiendo a un curso de conferencias, dirigido por Virchow, a la sazón el médico más famoso de Alemania. Al regreso contrae matrimonio por sorpresa con su novia Emmy Adolfine Josefine Fratz y, todavía sin empleo, acudió a su padre, quien financió, una vez más, su nuevo estado hasta su primer empleo en el Hospital General de Hamburgo (4).

Las cosas no iban bien para Koch, debido a una escasez económica o a un duro trabajo y más de una vez tuvo que pedir ayuda a su padre especialmente al nacer su hija Gertrud, por la que Koch sintió un gran cariño durante toda su vida.

CAMBIO DE RUMBO HACIA LA EXCELENCIA

Un escalón importante en el camino de Koch hacia la excelencia pasa por su larga permanencia en Wollstein. Wollstein, era una pequeña ciudad junto a un precioso lago y un hermoso bosque. Koch llega a esta bella ciudad con 30 años de edad al ganar por oposición una plaza de médico de nueva creación y superior categoría y va a permanecer ocho años en los que se ha convertido en un científico mundialmente reconocido. El mismo Koch manifestó que su conocimiento bacteriológico no tuvo origen en la Universidad porque, sencillamente, no existía en dicho ámbito. Sin embargo, reconocía que su obsesión investigadora se abría a las enseñanzas recibidas en la Universidad por determinados maestros como Henle, Hasse, y de manera especial el fisiólogo Meissner (1).

Wollstein, ciudad placentera y bella, unida al desempeño de una nueva posición médica nada esclavizante, con cierto tiempo para la investigación, en solitario, avalado por la heroica determinación de vencer a toda adversidad que se oponga ante una idea ilusionante o a una observación inesperada.

Los descubrimientos en solitario no solamente sirvieron para encumbrar a Koch y darle a conocer en todo el mundo, si no que le prepararon para liderar en su momento, un grupo importante de discípulos, con gran éxito.

Firmemente decidido a realizar su gran pasión por la investigación y en cierto estado de bienestar social, Robert comenzó a visitar Hospitales y Centros de investigación, decisión muy oportuna y beneficiosa.

Cuando finalizó este largo viaje y al despedirse en Munich del famoso médico higienista Max von Petenkofer ya tenía una idea muy clara, la de investigar sobre el carbunco.

Cuando Koch inició sus estudios sobre el ántrax o carbunco, enfermedad de la época, diversos investigadores, entre ellos Pasteur, habían estudiado esta primera enfermedad infecciosa de origen bacteriano descubierta por Devaine y Rayer en 1850. Su primer trabajo publicado sobre el carbunco fue muy completo y detallado, perfecto en su aportación al origen microbiano de la enfermedad infecciosa. Koch aportó nuevos conocimientos sobre el ciclo vital de la bacteria productora del ántrax (hoy *Bacillus anthracis*) siguiendo la secuencia: forma vegetativa infecciosa-multiplicación en el ser vivo-infección-condiciones adversas-formación de esporas resistentes-contagio-condiciones favorables-aparición de formas vegetativas-infección bacteriana.

Koch contribuyó, tomando el carbunco como enfermedad modelo, a esclarecer con gran precisión la relación agente infeccioso-enfermedad, fortaleciendo la teoría microbiana de la infección estableciendo unos "postulados", expresión de sus estudios aunque el nunca los publicó con ese nombre y si lo hizo, finalmente, uno de sus discípulos, Loeffler, quien dio forma y nombre a los postulados que expresan fielmente la doctrina de Robert Koch (2).

En su genial soledad Koch necesitaba contrastar y discutir sus resultados y encontrar la revista adecuada para su publicación.

EL ÉXITO DE LA VISITA A FERDINAND COHN

Por consejo de su mujer Emy escribe a Ferdinand Cohn en Breslaw Cohn, de origen judío era un famoso botánico y bacteriólogo especializado en Taxonomía Bacteriana. Sin entrar en detalles Cohn recibió a Robert, estudió y discutió los resultados de su investigación sobre el carbunco y quedó impresionado por la heroica actitud investigadora de Koch, a quien prometió publicar sus trabajos en revistas creadas y dirigidas por el propio Cohn.

El Profesor Cohn se convirtió en un amigo y valedor de Koch, a quien apoyó desde su gran altura científica, desde la Universidad de Breslaw y desde la Universidad de Berlín a donde se trasladó. Por ser una Universidad más liberal y permaneció el resto de sus días.

Ferdinand Cohn, descubridor de las esporas en la especie *Bacillus subtilis*, no patógeno y próximo pariente de *B. anthracis*, muy útil en

la investigación sobre el carbunco bacteridiano, sin riesgo de contagio y le facilitó esta bacteria.

Se ha llamado la atención por algún autor sobre el hecho de que no figuren datos de correspondencia por parte de Robert Koch en la cumbre del éxito con su viejo amigo Ferdinand. El primer trabajo de Koch sobre el carbunco fue publicado tras su revisión, en la revista "Beitrag zur Biologie der Pflanzen" dirigida por R. Cohn (1).

POSTULADOS DE KOCH

El capítulo de los postulados es uno de los mejor conocidos en la vida de Koch, sometido a elogio y, al mismo tiempo, a controversia, incluso por Louis Pasteur, con flojas razones que hacen pensar, con algunos biógrafos del "sabio germánico", que Louis Pasteur nunca digirió la derrota francesa en la guerra franco-prusiana de 1870.

Koch se limitó en la soledad de Wollstein a estudiar la etiología del carbunco, así como la relación agente-hospedador como causa de la enfermedad infecciosa. Los trabajos experimentales realizados por el mismo, revisados y publicados por Cohn apoyados en hermosas microfotografías, resultaron ser novedosas joyas científicas y especialmente reconocidas en Alemania y en Europa, de manera principal.

Koch quiso generalizar una serie de principios, para determinar la etiología de cualquier enfermedad tomando el "anthrax" como modelo. Para ello, era necesario aislar el agente patógeno, por la técnica de la siembra en placa (técnica de Koch), cultivo del germen, inoculación en animales, a fin de reproducir síntomas y lesiones y nuevo aislamiento del agente.

El mismo Koch se dio cuenta que la idea no era aplicable en todos los casos y así el vibrio del cólera no era patógeno para los animales de experimentación, el bacilo de la lepra no era entonces cultivable, así como enfermedades de etiología desconocida, tales como las de origen vírico, antes de su descubrimiento a finales del siglo XIX por Stanley, y luego por Loëffer y Froch.

Pronto se vió, sin embargo, que las conclusiones de Koch eran aplicables a la mayoría de las enfermedades infecciosas (3). En la evolución de la Microbiología a lo largo del siglo XX y XXI, creció el valor científico de los postulados y se han hecho varias propuestas de ampliación basadas en la reacción específica antígeno-anticuerpo, en la sensibilidad del agente a un determinado antibiótico y última-

mente se pretende sustituir el agente de infección microbiana por un determinado gen patógeno o plásmido circulante.

Cuando en 1982 se aísla en Perth (Australia) el *Helicobacter pylori* como el agente productor de la úlcera péptica se extendió en el mundo sanitario que no se cumplía ninguna de las condiciones señaladas en los postulados de Koch.

Se trata de la excepción que confirma la regla. Las ideas expresadas por Koch son aplicables a la mayoría de los procesos infecciosos a fin de esclarecer su etiopatogenia de una manera clara y firme (3).

EL BRILLANTE FINAL DE LA ESTANCIA DE KOCH EN WOLLSTEIN

Además de los estudios del carbunco, que difundieron su nombre como investigador al mundo científico de la época, Koch aportó nuevas ideas sobre el tratamiento de las heridas infectadas y contribuyó a mejorar el uso de la microscopía, lo que le permitió una mejor observación de las bacterias y la aportación de brillantes microfotografías ilustrando sus publicaciones.

En la soledad de Wollstein, con la Universidad de Breslaw y Ferdinand Cohn como únicos contactos, Koch comenzaba a sentir su aislamiento y, a pesar de ello, aportó importantes ideas sobre la etiología de las heridas infectadas, investigando su origen, estableciendo medidas profilácticas y tratamiento para la curación. De la misma manera aportó ideas en la utilización del microscopio, mejorando la iluminación, el uso del condensador tipo ABBE y objetivo de inmersión, a fin de mejorar la resolución de la imagen.

No cabe duda que además de un investigador genial, Koch era un tecnólogo de gran inventiva y sentido de la aplicación a la ciencia (1).

TÉCNICA DE AISLAMIENTO MICROBIANO POR SIEMBRA EN PLACA

Esta técnica es el más claro ejemplo de ingenio innovador de Koch y ha significado, de hecho, un gran progreso para la microbiología tal y como pronosticaba Pasteur en el Congreso de Londres, en 1881 con la asistencia de Lister, Koch y Pasteur. El Congreso fue organizado por Lister, quien invitó a los dos sabios. Pasteur presentó un trabajo sobre cólera aviar y discutido por Koch, quien a su vez explicó su técnica de aislamiento por siembra en placa. Hasta

ese momento no existía otra técnica de aislamiento que la dilución progresiva de Lister.

Koch no presentó un trabajo inédito, sino que, a petición del propio Lister, se limitó a explicar su técnica de aislamiento. Pasteur escuchó atentamente, pidió intervenir y se dirigió a Koch diciendo: *C'est un grand progress, monsieur*". Lo fue y lo sigue siendo. Bonito gesto el de Louis Pasteur (3).

El cultivo puro es la base para la investigación y estudio de la enfermedad infecciosa en frase del propio Koch. Permite también determinar la concentración microbiana y diferenciar las colonias por su estructura y color. Sin el aislamiento en placa no resulta posible verificar el segundo postulado de Koch.

Koch publicó su "paper" sobre el aislamiento bacteriano por siembra en placa, a fin de obtener un cultivo puro en la revista "*Mihei-tungen*", con lo que el método de estudio se generalizó y pasó a ser la "Biblia de la Microbiología" (7).

EL SALTO DE ROBERT KOCH A BERLÍN LE ENFRENTA A UNA NUEVA ENCRUCIJADA

A propuesta de su valedor Ferdinand Cohn de la Universidad de Breslaw (hoy Wroclaw, Polonia) propone en enero de 1879 al Ministro de Instrucción Pública que valore la posibilidad de crear una plaza de Profesor Extraordinario de Higiene o Salud Pública a ocupar por Robert Koch, en atención a sus aportaciones científicas en esta área de conocimiento, lo que serviría de inicio a un Instituto de Higiene.

Esta propuesta no fructificó y, en compensación, se le propuso como médico de Distrito de Breslaw, que Koch aceptó de buen grado por la ventaja que suponía para la familia una gran ciudad.

Su estancia en Breslau fue muy breve. La fama de Koch había traspasado muchas fronteras y el Instituto Imperial de la Salud con sede en Berlín lo reclama, quizás por sugerencia de Cohn ya en Berlín. Este centro fue creado por Bismarck, fundador del II Reich. Siendo director del centro Henrich Struck, médico de Bismarck, decide que Koch, ya consejero del Instituto se incorpore como miembro de número a la plantilla de la Institución, acción que hace Koch el 10 de junio de 1880 (1).

El sueño de Koch se ha cumplido a los 37 años, quince después de finalizada su carrera con una visita y estancia en Berlín, financiada por su padre Hermann (2).

El día 9 de julio de 1880, la familia Koch, su mujer Emmy y su hija Gertrud (Trudy) emprenden viaje a la capital del Imperio y comienza una nueva vida para Koch a los 37 años. Atrás queda Wollstein (hoy es la ciudad polaca de Wolszty). En la calle Weissen Berg 12 (hoy Robert Koch) figura una placa que recuerda que allí vivió Koch desde 1872 a 1880 y allí se forjaron las ideas y dieron comienzo sus importantes descubrimientos.

Hasta el momento Koch trabajaba solo, sin otra ayuda que la de Emmy, sin tener con quien discutir la propiedad o la impropiedad de sus planteamientos y resultados, a excepción del apoyo esporádico prestado por el eminente botánico y bacteriólogo, Ferdinand Cohn en Breslaw. Ahora en Berlín y en el Instituto Imperial de la Salud va a tener medios y colaboradores a su disposición y se le designan los dos primeros ayudantes, Fredrich Loeffler y Georg Gaffky, junto a un pequeño laboratorio, ampliado al poco tiempo tanto con la dotación de otros servicios, como con medios y aparatos (1).

En una comunicación de tiempo limitado se hace imposible resumir uno por uno los hitos más destacados en los 30 años de una brillante actividad científica de Koch en Berlín. En consecuencia, resulta más correcto resumir la vida científica y personal de Koch (7) en 5 capítulos:

1. Koch Científico y Maestro
2. Koch, Creador de Escuela
3. Koch y la Bacteriología Aplicada
4. Koch, Médico Ejerciente
5. Koch en la Relación Social y Familiar

1. KOCH CIENTÍFICO Y MAESTRO

El amor por la Ciencia de Robert Koch comienza de niño, de la mano de su tío Eduard, apasionado naturalista, quien en excursiones camperas le enseña a clasificar insectos, plantas y rocas y a fotografiar aquellos hallazgos de mayor interés en la Historia Natural.

Su condición de científico se demuestra ya en su estancia en Wollstein (Wolszty) en donde investiga sobre el carbunco, sin colaboración alguna excepto la de su mujer Emmy. Con este carácter de investigador solitario logra, con muy escasos medios, saltar a la fama a nivel mundial y es, sin duda, el mejor capítulo de la historia de Koch y el que le lanza hacia su deseado Berlín (2).

Su condición de científico que aporta nuevas vías de investigación y su metodología queda enmarcada con la obtención del cultivo puro, por la técnica de cultivo en placa, el ciclo de infección en el carbunco, la descripción de las esporas del bacilo del carbunco (hoy *B. anthracis*), el descubrimiento de los agentes de la tuberculosis y cólera.

A partir de este momento, la fama y reconocimiento de Robert Koch como investigador sigue un desarrollo geométrico, mejorando las aportaciones anteriores, como la del carbunco, aportaciones a las técnicas de observación microscópica, técnica en placa, cultivos puro, esterilización, desinfección, infección de las heridas y tratamiento. A partir de su llegada al Instituto Imperial de la Salud de Berlín habría que añadir durante 30 años nuevos descubrimientos tales como el descubrimiento del bacilo de la tuberculosis, descubrimiento de la tuberculina, enfermedades tropicales, diagnóstico y estudio del cólera humano en Egipto y en la India, viaje a los Continentes Asiático, en Japón, y Americano (EEUU).

Estos descubrimientos y aportaciones han dado lugar a una ingente información bibliográfica y se decía en la primera década del siglo XX que se había escrito más de la tuberculosis que de todas las demás enfermedades infecciosas en conjunto.

El reconocimiento a su labor investigadora fue creciendo hasta su óbito y aún después, a pesar de las críticas de algunas de sus aportaciones, de manera principal con el uso y aplicación de la tuberculina (1).

A todas estas aportaciones habría que añadir, en lugar preferente, la general adaptación del microscopio para el estudio de las bacterias, tanto en preparaciones como en cortes de tejidos. Koch fue el primer investigador que propuso el uso del objetivo del inmersión en aceite y el condensador tipo ABBE.

Ernest Abbe, profesor de matemáticas, Física y Astronomía en la Universidad de Jena, también consultor de Carl Zeiss Microscope Company, de la que llegó a ser único propietario de la firma. Koch estableció contacto con Jena aportando ideas.

El interés de Koch por la microfotografía se expresa en el segundo "paper" que publica en una revista fundada y dirigida por Cohn y representa la primera microfotografía de una bacteria. La perfecta adaptación del uso del microscopio al estudio del mundo microbiano es, sin duda, una de las contribuciones de Koch a la Microbiología.

Koch era un innovador de la técnica bacteriológica, pero también sabía adaptar viejas técnicas a nuevos usos. Nadie ha contribuido tanto

al desarrollo de la Microbiología Aplicada y Técnica Microbiológica como Robert Koch y a los 100 años de su fallecimiento, todavía están en uso sus técnicas por él propuestas.

A pesar de ser un pionero en la metodología bacteriológica y un médico muy apreciado y reconocido progresivamente a nivel local, nacional y mundial tuvo críticos y detractores que cuestionaban la veracidad de los resultados, a veces con gran pasión, debido a la incapacidad propia para confirmar ciertos resultados.

El Gobierno prusiano mostró hacia Koch su gran estima como investigador y le construyó dos grandes hospitales, no puede decirse que todo fue perfecto. Sus erróneas ideas en torno a la tuberculosis bovina interfirió con el control de la enfermedad en el ganado vacuno. Koch tuvo grandes problemas con el uso de la tuberculina descubierta por él mismo ¿Qué científico está exento de algún error? Koch fue un gran genio de la Ciencia al que, como Pasteur, se le consultaban todo tipo de problemas de carácter higiénico-sanitario alejados incluso de la Salud Pública, como es la Peste Bovina en Africa (1).

Robert Koch fue Premio Nobel en 1905, habiendo concurrido al Premio en 1901, adjudicado a Behring, descubridor de la antitoxina frente a la difteria, y sucesivamente a Ross en 1902, descubridor del mosquito transmisor de la malaria; a Ryberg, en 1903, por el tratamiento de enfermedades de la piel por fototerapia; en 1904 a Pawlof, descubridor de los reflejos condicionados; y en 1905, a Koch, descubridor del bacilo de la tuberculosis compartido con Schaudinn, Protozoólogo (2).

2. KOCH, CREADOR DE ESCUELA

El gran paso de investigador solitario a liderar un grupo de investigadores era un importante escollo para Robert Koch, que habría de salvar sin grandes problemas.

A la llegada al Instituto Imperial de Salud Koch tenía 37 años, convertido ya en un destacado investigador y se encontró con dos colaboradores Frederich Loeffler y Georg Gaffky a los que pronto se unió Ferdinand Huppe, adjudicándoles un pequeño laboratorio ampliado, a petición de Koch, al tiempo que crecía el número de colaboradores y discípulos.

No cabe duda que Robert Koch fue un gran Maestro formador de una gran escuela. El número de científicos formados o perfeccionados,

a su lado es muy numeroso y en una relación de los mas significados sería la siguiente: Gaffky, Löeffler, Hüppe, Wolfhugel, Proskauer, Es-march, Fraenkel, Pful (casado con Gertrud), Pfeiffer, Nocht, Behring, Ehrlich, Kitascito, Fisher, Ebert, Wassermann, Klebs, Yersin, entre otros.

Algunos de estos discípulos, Loëffle y Gaffky se unieron a Koch en el Instituto Imperial de la Salud y otros se fueron incorporando sucesivamente en el Instituto de Microbiología e Higiene Médica en el Hospital de la Charité en Dorotheenstrasse, 96, y en el Instituto de Enfermedades Infecciosas, en el Complejo de la Charité (3).

En este último centro se abordó la investigación inmunológica, destacando los estudios de Pfeiffer en Inmunoanálisis, Behring, descubridor de la antitoxina diftérica y Ehrlich, por su contribución a los sistemas de valoración de anticuerpos.

Koch tuvo un gran prestigio, no sólo como investigador, también como formador de científicos. Las críticas a Koch como Maestro no han tenido mucho sentido. El carácter duro, germánico de Koch, no se manifestaba a sus colaboradores y cuando en tiempos difíciles Ehrlich, uno de sus principales colaboradores pidió integrarse en el grupo de Koch le manifestó "Usted puede trabajar aquí siempre que lo desee". Robert Koch, gran Maestro (7).

3. KOCH Y LA BACTERIOLOGÍA APLICADA

La principal contribución científica de Koch se encuadra dentro de la Bacteriología Aplicada a la Medicina. Y dentro de ésta a las enfermedades de carácter infeccioso. Se ha dicho que Koch creó la Bacteriología y su técnica usada hasta nuestros días, como es la obtención de cultivo puro, punto cardinal de la Bacteriología. En sus últimos años de actividad Koch hizo también importantes contribuciones a la Medicina Tropical y Parasitología.

Actualmente la Bacteriología y la Microbiología, en un sentido general, ocupa un importante campo en el área de las Ciencias Biológicas, que usa de complejos métodos de estudio de carácter físico-químico, genómico o proteómico, pero su origen está en Robert Koch y su época (4).

En el último cuarto del siglo XIX en que Koch alcanza el cénit de su actividad fueron aislados e identificados los agentes de patógenos de la mayoría de las enfermedades infecciosas humanas, y la mayoría fueron caracterizadas por Robert y su discípulos.

No menos de veinte enfermedades infecciosas humanas, cuya patogenia y origen no se conocían bien con anterioridad fueron desenmascarados en esa época y varias de ellas, Tuberculosis, Cólera, Difteria, Tétanos, Meningitis, Botulismo, Disentería y Sífilis han llegado hasta nuestros días.

La vida de Robert Koch como investigador e innovador de la técnica microbiológica que comienza con el primer “paper” en 1876, publicado previa revisión por el insigne Cohn, hasta su aportación en los últimos años a la Medicina Tropical y Parasitología, es un ejemplo a recordar para siempre como gran Benefactor de la Humanidad, junto a su amigo-enemigo Louis Pasteur. Sin ellos, no existiría la Microbiología tal y como la conocemos y vivimos hoy en día (1).

4. KOCH, MÉDICO EJERCIENTE

Una vez finalizada la carrera de Medicina, Koch ejerce durante diez años como médico en directo contacto con el enfermo, esto ocurre durante dos años en la Baja Sajonia. Además, participa como voluntario en 1870 en la Guerra Franco-Prusiana como Médico Militar y ocho años en la ciudad alemana (hoy polaca) de Wollstein (Wolszty). En este periodo, Koch era muy apreciado como médico de cabecera por su carácter afable y por su conocimiento médico a partir de entonces, primero como investigador solitario y genial, y más tarde como director de un grupo de colaboradores. Por lo tanto, su condición de médico hay que analizarla a través de su contribución al desarrollo de la Bacteriología y su Técnica Aplicada a la Medicina (1).

De las manifestaciones de sus discípulos se infiere que su comportamiento como jefe de grupo era amable y condescendiente, con buen humor y carácter, siendo generoso en el apoyo y ayuda a sus discípulos. Como el caso de Ehrlich, Premio Nobel de 1908, al que le dió toda clase de facilidades ante la solicitud de colaboración y parece que no fue el único.

En la Biblioteca del Instituto de Fisiología de la Universidad de Berlín, Robert Koch comunica el descubrimiento del agente patógeno de la Tuberculosis en el hombre. Esta noticia se comunica el 24 de marzo de 1882 a los miembros de la prestigiosa Sociedad de Fisiología de Berlín, hoy Instituto de Microbiología e Higiene Médica del Hospital de la Charité, Doroteehen Strasse 96, Berlín 10117.

Este hallazgo era el más importante y le aportó días de gloria y también de contrariedad con la puesta en práctica del tormentoso uso de la tuberculina. A partir de entonces, el carácter de Koch cambió frente al gran público e injustos detractores y críticos, pero no así para sus colaboradores.

Cuando en 1901, Behring obtuvo el Primer Premio Nobel, Koch no manifestó nada en contra, a pesar de que, sin la colaboración de Koch, Behring no hubiese podido culminar sus estudios sobre la Difteria, por los que fue premiado.

Koch abordó la Investigación sobre Enfermedades Infecciosas humanas desde un punto de vista médico, con un sentido de innovación y el perenne recuerdo de sus pasos iniciales con su tío materno Eduard, y sus enseñanzas de Historia Natural durante su niñez.

5. KOCH EN LA RELACIÓN SOCIAL Y FAMILIAR

Existen varias Biografías de Koch, la mayoría traducidas al inglés y no todas coinciden en el relato de su vida social y familiar. En sus últimos años de actividad, Koch se convierte en viajero y visita Africa interesándose por la Medicina Tropical, viaja también a Japón y América y fuera de Alemania se piensa en un olvido del Gobierno Alemán, mientras que los germánicos opinan que se debe a su espíritu viajero acompañado por su joven esposa.

Koch a lo largo de su vida tuvo importantes reconocimientos y Premios y fue considerado un científico genial y un sabio, pero también fue muy criticado y controvertido. Koch fue acusado de obsesivo, arrogante, de no valorar las ideas ajenas y reacio a la hora de admitir errores. ¿Son creíbles estas acusaciones en quien fue un pionero solitario amante de la verdad?

Cuando los críticos le acusaban de publicar resultados no repetibles, el error era de ellos como el tiempo se encargó de demostrar. ¿Por qué tanta pasión en la crítica infundada? Koch endureció su carácter con los años y a ello contribuyen sus equivocaciones con la tuberculina o las discusiones y discrepancias con el insigne patólogo Virchow (2).

Dentro de la relación social de Robert Koch resulta adecuado destacar la adjudicación del Premio Nobel de Fisiología y Medicina, al grupo liderado por Robert Koch, con carácter independiente, Behring en 1901, Koch, 1905 y Ehrlich, 1908.

En nuestra opinión, este hecho no afectó tanto al grupo de investigadores liderado por Koch, como el gran público y diferentes estamentos científicos.

Habiendo leído diferentes juicios y comentarios sobre los primeros Premios Nobel en la primera década del siglo XX nuestra opinión personal es la siguiente:

En 1901 Emil von Behring fue quien recibió el Primer Premio Nobel por su descubrimiento de la antitoxina diftérica en un momento en que esta enfermedad, especialmente grave para los niños, era muy temida. Behring de familia muy humilde logró ingresar como Médico en el Ejército Prusiano y fue uno de los más destacados colaboradores de Koch (3).

El descubrimiento y estudio de la antitoxina se realizó bajo la dirección y control de Koch, y con Behring colaboró en principio Kitasato, luego Roux del Instituto Pasteur y Ehrlich.

Koch participó como director de los estudios iniciales y logró apoyo económico para la comercialización de la antitoxina y su puesta a punto en los exigentes "clinical trials". En 1894 Behring abandonó el laboratorio de Koch y crea su propio Instituto en el que se integra también su entrañable amigo Ehrlich. Un hecho que caracteriza a Behring es que los "papers" clave sobre la antitoxina diftérica los firma él solo.

En 1901 Koch tenía sobrados méritos para obtener el Premio Nobel, pero quizá el injusto escándalo de la tuberculina pudo repercutir en el Jurado, no solamente en 1901, sino también en 1902, 1903 y 1904, puesto que no recibió este preciado galardón hasta 1905.

Ehrlich recibió el Premio Nobel en 1908 y con este motivo hizo pública su enemistad con Behring, su amigo íntimo hasta entonces que fue "a lo suyo" desde un primer momento. Behring ha pasado a la historia como un gran investigador marcado por su gran egoísmo económico y científico.

En cuanto a la relación familiar, Robert Koch se casa a los 24 años el día 16 de julio de 1867 y permanece casado durante 26 años con Emmy Fratz. El 6 de septiembre de 1868 nace su hija Gertrud. Koch era un gran padre y marido, y su hija Truly fue la niña de sus ojos, en un principio y durante toda su vida. La familia pasó días de vino y rosas con los éxitos de Koch en Wollstein y Berlín, y días amargos con el desastre de la tuberculina y sus largas ausencias en Egipto y la India (6).

Emmy fue una gran compañera y cuando fue necesario ayudar a Koch en el inicio de la investigación como investigador solitario,

con la única ayuda de Emmy Koch. El matrimonio Koch permanece unido durante 26 años y en el año 1893 Koch y Emmy se divorcian. Ese mismo año Robert Koch de 50 años se casa con una joven de 20 años, Hedwing Felberg.

De Koch y su relación con sus dos esposas se ha escrito mucho y lo que convence más es el endurecimiento del carácter y la tozudez de un teutón de 50 años y su espíritu viajero con ausencias de hasta un año en Egipto y la India, con el problema del Cólera. Robert escribía largas cartas a su mujer Emmy y ella respondía a su correspondencia pero nunca le acompañó en sus viajes.

Con su segunda joven esposa vivió 17 años muy feliz y fue una compañera que permaneció siempre a su lado y le acompañó en sus viajes por Africa, Asia y Japón y EE.UU (2).

Pienso que a Koch le ocurrió lo que tantas veces he visto en la vida universitaria desde la atalaya de mi único matrimonio. Un profesor soltero, casado o viudo se enamora de una alumna joven o viceversa y se fragua una correspondencia firme a ese gran amor y se unen en matrimonio.

Este tipo de matrimonio tiene siempre un final feliz. La joven admira a su profesor y el profesor admira la juventud de esa esposa y su cariño. No recuerdo ningún caso, así concebido, que haya acabado mal. Atribuyamos a Koch y a Hedwing un tipo de felicidad conyugal, tan merecida por ambos cónyuges, sin más comentarios (7).

EPÍLOGO

En la sesión científica “Un friso de exaltación para las Ciencias de la Salud”, el 4 de marzo de 2003 presentamos una comunicación sobre los medallones que enmarcan a 14 figuras relevantes en la Historia de la Medicina, denunciamos la ausencia de Emil von Behring, Premio Nobel en 1901.

Nuestra pregunta era: ¿por qué razón figuran Robert Koch, Premio Nobel en 1905 y no figura su principal discípulo Behring? Desde entonces hemos tratado de fundamentar una explicación sin conseguirlo. El edificio actual de la Real Academia Nacional de Medicina fue terminado en 1912 y el frontispicio del Salón o Aula Principal debió pintarse previa selección de las figuras médicas más representativas en un periodo próximo a 1912. Dos Presidentes de la RANM en esa época: D. Julián Calleja y Sánchez, Presidente de 14.4.1904-13.4.1913 y

D. Carlos María Cortezo Prieto de Orche, de 21.12.1914-21.12.1920, dos inigualables Presidentes en la historia de la Real Institución Académica.

La selección de figuras de la Ciencia Médica que figuran en el friso del Salón de Actos debió hacerse, bien al final del periodo del Excmo. Sr. D. Julián Sánchez, que gestionó la construcción del nuevo edificio, terminado en 1912 o mas probablemente durante el mandato de D. Carlos María Cortezo (1914-1926) (5).

En la documentación que obra en la RANM no se encuentra datos que nos aclaren la historia del friso en cuestión. Sea cualquiera la explicación lo que es seguro, es que Behring fue el más destacado colaborador de Koch y que sin el apoyo del Maestro no hubiera podido desarrollar la ingente obra de autorizar oficialmente en Alemania el uso de un suero anti-diftérico como terapéutica de la terrible enfermedad, especialmente grave para los niños (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. BROCK, T.D. 1999. Robert Koch. American Society of Microbiology. Libra of Congress. Washington, D.C.
2. FERNANDEZ TEJEIRO, J.J. 2008. Robert Koch. El médico de los microbios. Ed. Involva.UCM.Madrid.
3. KIRCHNER, M.1924. Robert Koch. Rikola Verlag. Berlín.
4. SUÁREZ, G.1979. Concepto actual, pasado, presente y futuro de la Microbiología Veterinaria. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Anuario 1979.
5. SUÁREZ, G. 1996. Cien años sin Pasteur. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 113: 184-209.
6. Suárez, G. 2003. Un friso de exaltación para las Ciencias de la Salud. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 120: 249-266.
7. Stanier, R. y Doudoroff, M. The Microbial World 1903. Ed. Prentice-Hall Inc. Englewood Cliffs. EE.UU.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

Muchas gracias Sr. Presidente.

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Guillermo Suárez por la oportunidad de traer la semblanza de un hombre tan importante

como Robert Koch y en aras de la brevedad que nos ha pedido el Sr. Presidente solo dos consideraciones:

Una, que pese a que como ha dicho el profesor Suárez, de los grandes hombres fueron muy discutidos en su tiempo, Robert Koch no lo fue, como tampoco sus coetáneos Pasteur y Lister y si lo fue Ignacio Felipe Semmelweis el salvador de las madres.

El otro comentario es sobre los postulados que llevan por nombre de "Postulados de Koch". Algunas de las bacterias descritas por Koch, como la del cólera y otras como las de la lepra no cumplen esos postulados que yo estudié en mi carrera y que le pregunto si siguen vigentes hoy en día y que valor tienen.

Nada más, muchas gracias.

Prof Rey Calero

Muchas gracias Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Medicina y de otras Facultades de ciencias de la Salud de la URJC, por su espléndida conferencia sobre la Vacuna frente al Meningococo B, que constituía uno de los grandes problemas de los últimos años, y hacerlo en el día que se conmemora la Meningitis.

Se estima que se producen algo mas de 1 millón de meningitis al año, en nuestro país unos 12,000 casos, de ellos 2,000 bacterianos y unos 794 por *N. meningitidis* (2010), con un 15 % de mortalidad y con temibles secuelas. En 1997 hubo una notable epidemia de Meningitis por el meningo C y al tomarse medidas contra éste, hay una proliferación del Meningo B, con mas dificultad para obtener vacunas. Siempre se han temido las epidemias de Meningitis meningococica en niños y adolescentes, así como en la población general por su mortalidad y sus secuelas.

La capsula de polisacaridos determinan los serogrupos. Las porinas B proteínas externas 2,3 los serotipos, y las porinas A prot ext 1 los serosubgrupos.

Se han tenido que utilizar nuevos procedimientos como la *vacunología inversa*. Se obtiene diversas secuencias clonando el DNA bacteriano, y con etil-metano- sulfonato se producen diversas mutaciones, con análisis de PCR de los mutantes, y se ve cuales tienen capacidad antigénica. Por medio de la informática se pueden analizarlos diversos componentes y los mejores coctail antigénicos de la vacunología pangenómica y los epitopes mas adecuados.

Merecen destacarse los trabajos de Dan Stephen en la Universidad de Emory, su campus está muy próximo al CDC de Atlanta, vio como la *seroconversión* de ciertos antígenos del Meningococo B no siempre protegían pues no es lo mismo que seroprotección, y también la *reactogenicidad* de sus componentes al producir fiebre que podía preocupar.

Como nos ha indicado la nueva vacuna Bexsero es eficaz de un 77 al 80 % con 4 componentes El Antígeno *NadA* (Neisseria adhesin Ag), con el cual el germen se adhiere, el *fHbp* factor de fijación al H del suero humano, *NHBA* Neisseria Heparin binding Ag. Muchas de las petequias y los temibles casos de Waterhousen Friederichen que los que nos hemos dedicado a la salud pública hemos observado y temido en las epidemias de Meningococos, por alterar los factores de coagulación, así como los *OMV* outer membrane vesicle. También las *lipoproteínas GNA 1030,2091* Con el *MATS (Meningo Antigen Typing System)* se pueden analizar los diversos componentes antigénicos. Con el *STP Seattle Tilling Project*, se llega a determinar las enzimas que permiten mejorar la capacidad antigénica.

Muchas gracias Prf. de Miguel por tan importante comunicación con los mas novedosas aportaciones para conmemorar el día de la meningitis.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Escudero Fernández

No cabe duda que Senmelweis ha pasado merecidamente a la historia de la Medicina.

Con respecto a los Postulados ya el propio Koch se cuenta de que el vibrión colérico solo era patógeno para el hombre.

Muchas gracias

Al Prof. Escudero Fernández

Estoy de acuerdo con todo lo que ha dicho y lo agradezco de forma especial porque en una exposición en tiempo limitado no es posible incluir algunos puntos aun reconociendo su interés.

Muchas gracias.

NUEVA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD MENINGOCÓLCICA: VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B

A NEW PREVENTIO STRATEGY AGAINST MENINGOCOCCAL DISEASE: THE MENIGOCOCCUS B VACCINE

Por el Ilmo. Sr. D. ÁNGEL GIL DE MIGUEL

Académico Correspondiente

Resumen

La nueva vacuna frente al meningococo B, además del valor de tener una vacuna frente a una enfermedad grave como la meningitis por meningococo B, tiene otro aspecto de gran importancia y que ahora resumo, la vacunología inversa, está técnica parte del conocimiento del genoma del microorganismo de forma virtual, conociendo por tanto todas las proteínas que el patógeno expresa en la superficie de una forma inversa, esto nos permite predecir los antígenos que tienen más probabilidades de ser candidatos para una posible vacuna. Tras la selección de los candidatos, se preparan las vacunas que se someten a la investigación, primero en animales de experimentación y luego en humanos. Todas estas investigaciones han finalizado y han permitido obtener una vacuna 4CMenB vacuna que contiene, mediante la vacunología inversa, 4 componentes proteicos del genoma del meningococo B con capacidad antigénica para producir una respuesta inmune que garantice una protección adecuada, sin el riesgo de inducir en ningún momento la enfermedad. Este hallazgo y por lo tanto está nueva vacuna podrá cambiar de forma considerable el futuro de la Enfermedad Meningocócica en el conjunto del mundo.

Abstract

The new anti-meningococcal vaccine contributes not only to fight against a severe condition like the meningococcal disease caused by meningococcus B, but also gives us a new tool: inverse vaccinology. This technique parts from the bases of the virtual knowledge of the microorganism's genome, knowing all the proteins that the pathogen is able to express on its surface. This al-

lows us to predict the candidate antigens which are most likely to be used in a potential vaccine. After the selection of these candidates, the vaccines are studied first in animals and later in humans. All this research was successful for the anti-meningococcal vaccine candidate and has allowed to obtain, through inverse vaccinology, a 4CMenB vaccine, containing 4 protein components, obtained from the meningococcus B genome, with antigenic potential to induce immune response. This guarantees an appropriate protection without the possibility of reversion of the microorganism to cause the disease. This new finding and this new vaccine could significantly change the future of meningococcal disease worldwide.

INTRODUCCIÓN

La meningitis meningocócica es una enfermedad bacteriana producida por *Neisseria meningitidis* que surge de forma esporádica y también en forma de epidemias, tiene una distribución mundial. Se caracteriza por un comienzo repentino, con fiebre, cefalalgia intensa, náuseas y a menudo vómitos, rigidez de nuca y frecuentemente erupción petequeal con máculas rosadas o, en raras ocasiones, vesículas. A menudo surgen delirio y coma, a veces se producen casos fulminantes con postración súbita, equimosis y shock desde el comienzo. La letalidad es elevada llegando en algunos países hasta el 50%, pero con el diagnóstico oportuno y el tratamiento actual se ha podido reducir quedando en un 5-15%, al menos en los países desarrollados. En los países donde la enfermedad es endémica, los portadores asintomáticos con nasofaringe colonizada por *N. meningitidis* pueden llegar hasta el 5-10% de la población. Una minoría de personas que adquieren la infección mostrará evolución hasta la forma invasora de la enfermedad, que se caracteriza por uno o más síndromes clínicos, incluso bacteriemia, sepsis, meningitis o neumonía. Muchas pacientes con sepsis muestran una erupción petequeal, a veces con afección articular. La meningococemia puede surgir sin extensión a las meninges y debe sospecharse en los casos de enfermedad febril aguda sin otra explicación asociada con erupción petequeal y leucocitosis. En la meningococemia fulminante la mortalidad sigue siendo elevada, a pesar incluso del tratamiento antibacteriano aplicado de una rápida. El diagnóstico se confirma mediante la identificación del meningococo en líquido cefalorraquídeo o sangre o con la identificación de polisacáridos meningocócicos con especificidad de grupo en el LCR por medio de aglutinación de latex, contraelectroforesis y técnicas de coaglutinación¹. Como decíamos antes su distribución es amplia, y suele presentarse en forma de

brotos en el invierno y en primavera, afectando mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, la transmisión es por contacto directo a través de gotitas y secreciones de las vías nasales y la faringe de las personas infectadas, el único reservorio son los humanos, por lo común causa solamente una infección subclínica de las mucosas, la invasión que llega a producir enfermedad sistémica es relativamente rara. El índice de portadores puede ser del 25% o más sin que existan casos clínicos de meningitis. Durante las epidemias, más de la mitad de la población puede llegar a ser portadora. La transmisibilidad persiste hasta que los meningococos desaparecen de las secreciones de la nariz y de la boca, lo que sucede en un tiempo aproximado de 24h siguientes al inicio del tratamiento. La susceptibilidad a la enfermedad es pequeña y disminuye con la edad, prevalece una elevada proporción de portadores en relación al número de casos. Las personas que sufren deficiencia de algunos componentes del complemento muestran una predisposición especial a recurrencias, o por ejemplo los individuos cuyo bazo ha sido extirpado son susceptibles a la enfermedad bacteriémica. Aparece inmunidad con especificidad de grupo, con duración no conocida, incluso después de las infecciones subclínicas². La enfermedad meningocócica tanto en nuestro país como en el resto de Europa continua siendo un importante problema de salud, de hecho se estima que su incidencia oscila entre 0,2 y 14/100.000 habitantes, pero a esta incidencia hay que sumarle otros aspectos que hacen que la carga de enfermedad tenga un peso muy importante, dentro de éstos cabe destacar, la letalidad de la enfermedad y por otro lado la gravedad de la misma que hace que la mayoría de los casos sean hospitalizados. En el caso concreto de España se estima en 3 casos por 100.000 habitantes. También desde el punto de vista epidemiológico podemos destacar que la enfermedad no se comporta igual en todos los grupos de edad, siendo la incidencia mucho más elevada en los niños, sobre todo en los menores de 1 años, seguido del grupo de 1 a 4 años, y luego cabe destacar un pico muy relevante en la adolescencia. Las cepas responsables son las pertenecientes a los serogrupos A, B y C que causan entre el 80 y 90% de los casos, mientras que los serogrupos Y y W-135 causan el 10-20%. Tanto en España como en el resto de Europa el serogrupo predominante es el B con más del 80% de los casos de enfermedad en el momento actual³.

Estos datos han bajado en los últimos años gracias a la incorporación de la vacuna antimeningocócica C conjugada, pero sin embargo la enfermedad meningocócica por meningococo B aún sigue siendo un

reto importante para nuestro país y el resto de Europa. Es por ello, que en los últimos años se han realizado numerosos estudios que buscaban dar una respuesta a este problema y han sido precisamente las grandes dificultades por encontrar una vacuna frente al meningococo B lo que nos ha hecho encontrar una nueva técnica en el mundo de la vacunología que puede aportar y abrir puertas a nuevas vacunas frente a otros agentes infecciosos.

VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B

La gran diversidad de las proteínas externas de membrana que causan la enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B, así como las variaciones geográficas y temporales que han complicado en gran medida la posibilidad de obtener una vacuna frente al meningococo B. Se han desarrollado un gran número de investigaciones pero solo algunas de ellas han tenido éxito y éste ha sido muy limitado a zonas geográficas concretas como el ejemplo de la vacuna de Nueva Zelanda o la de Cuba.

Es por ello que se ha cambiado la metodología de trabajo y se empezó a trabajar con vacunas basadas en la proteína fHbp de la que hay dos familiar, este el caso de la vacuna en la que trabaja el laboratorio Pfizer y que hasta el momento actual ha demostrado actividad bactericida con una buena respuesta inmune, en el momento se encuentra en la fase II de investigación clínica⁴.

En esta búsqueda y dando un paso más en los avances tecnológicos Novartis, ha encontrado 4 componentes de la membrana de meningococo B que tienen la capacidad de producir una respuesta inmune. Esto lo ha hecho con una tecnología nueva, la vacunología inversa, esta técnica parte de la secuencia genómica del microorganismo y mediante análisis por ordenador se predicen los antígenos que tienen mas probabilidades de ser candidatos para una vacuna. Tras la selección de los candidatos, se preparan las vacunas y se testan en modelos de experimentación animal para luego pasar posteriormente la investigación clínica en humanos. El empleo de técnicas informáticas tiene sus limitaciones ya que no siempre las correlaciones que se obtienen son buenos candidatos por lo que siempre debe estar detrás el conocimiento científico y los investigadores que darán el sentido común a los hallazgos encontrado. Después de la aplicación de esta tecnología se encontraron 3 componentes con capacidad antigénica y

se llamo vacuna recombinante (rMenB), estos antígenos fueron fHbp, la adhesina de *Neisseria* NadA y el antígeno de unión a la heparina NHBA⁵, posteriormente se añadió el OMV de una cepa Noruega realizándose algunos ensayos con esta combinación rMenB+OMVnw. Finalmente se sustituyo por una cepa de Nueva Zelanda y dio lugar a la vacuna rMenB+OMVnz también de 4 componentes. Pero en el caso concreto de la vacuna que nos ocupamos ahora se trata de la vacuna 4cMenB. Los 4 componentes de la vacuna son⁶:

NadA: existen 5 variantes de NadA, su función es promover de la adhesión e invasión de las células epiteliales del huésped, además se une a las células dendríticas de los monocitos y a los macrófagos, lo que puede mejorar la respuesta inmune del NadA tras su ingestión y la presentación a los linfocitos lo que interfiere en la colonización.

fHbp: Es una lipoproteína de superficie de *N. meningitidis* y se clasifica en 3 variantes, varias subvariantes y 2 familias. Se une al inhibidor de la vía alternativa al complemento del huésped (fH), evadiendo así la acción del complemento y aumentando la supervivencia de la bacteria. In Vitro se ha visto que se une a la enterobactina siderófora de la bacteria. Por lo tanto el bloqueo de esta proteína conllevará la creación de anticuerpos y la mayor susceptibilidad de la bacteria a ser eliminada por el propio sistema inmune.

NHBA: lipoproteína de superficie de *N. meningitidis* que tiene el objetivo de proteasas humanas y meningocócicas que se une a la heparina y mejora la supervivencia de la bacteria en el suero humano facilitando la unión a los tejidos del huésped, por lo que su bloqueo evitaría esta unión.

OMVNZ:

Las vesículas de OMV proceden de una cepa epidémica de Nueva Zelanda que ha sido utilizada para la creación de vacunas en ese país. Sin embargo, su protección esta limitada a esa zona geográfica, esto se debe a que este antígeno predominante PorA, es muy variable. Su inclusión en esta vacuna incrementa su inmunogenicidad además de ofrecer protección para las cepas que expresan el serosubtipo de Por P1-4.

Durante todo el desarrollo clínico de la vacuna en sus diferentes fases la vacuna ha puesto de manifiesto que la vacuna es inmunógena y que en todos los estudios el nivel de anticuerpos alcanzados es protector de

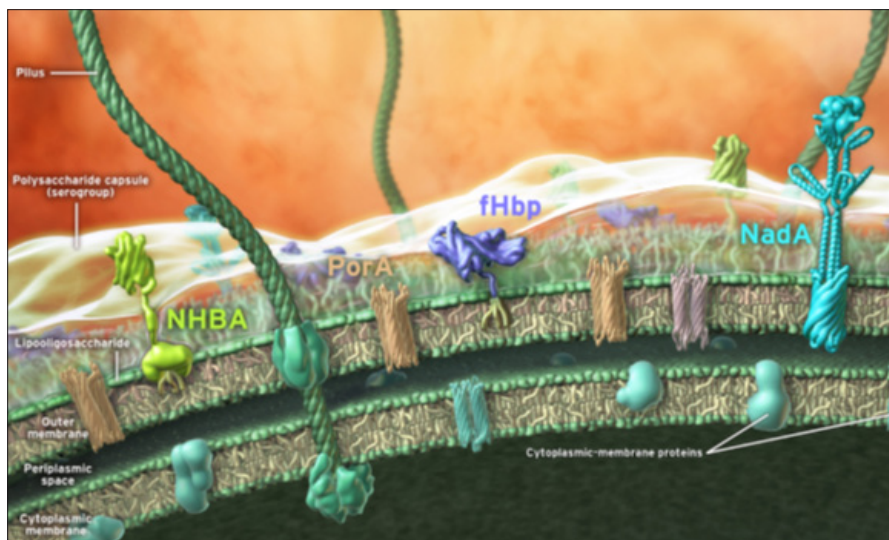


Figura 1: Componentes de la vacuna 4cMenB, tomado de Plested, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:799-804.

forma significativa^{7,8}. Y lo mismo se han encontrado tanto en niños como hemos visto en los dos estudios antes citados, así como en adultos donde destacamos los estudios de Toneatto y Bai^{6,9}. En el estudio realizado por Prymula y cols¹⁰ también se demostró que se puede administrar de forma simultánea con la vacuna triple vírica y la vacuna de varicela, bien de forma simultánea o bien dejando pasar 2 meses entre una y otras vacunas, en ambos casos no se altera la respuesta inmune de ninguna de ellas.

En cuanto a la seguridad la vacuna tiene un buen perfil de seguridad destacando entre los efectos adversos reacciones locales leves que remiten a las 24-48h de la administración de la vacuna, como dolor local, enrojecimiento, e inflamación en la zona de administración de la vacuna. En cuanto a las reacciones de carácter general cabe destacar la fiebre con un patrón típico con un pico a las 6 horas de la administración y que remite al 2º día postvacunación¹¹.

Una de las singularidades más importantes de esta vacuna ha sido la aplicación de la vacunología inversa para su obtención, motivo por el cual se ha tenido que buscar un método especial para valorar el impacto potencial de la misma demostrando su inmunogenicidad por métodos nuevos y novedosos como el *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS). Se trata de un método estandarizado y reproducible, que se ha desarrollado para evaluar la cobertura potencial de la vacuna

frente a meningococo B de 4 componentes contra cepas individuales de meningococo. Este método busca demostrar la inmunogenicidad mediante el ensayo de la actividad bactericida del suero (SBA: Serum bactericidal Activity) con el componente humano (HSBA) a partir de los marcadores de protección aceptados, estimando así la cobertura de la cepas, es decir ver la proporción de cepas circulantes causantes de enfermedad en una región o país que son eliminadas por el suero inmune producido por la vacuna^{6,12}. Se trata por tanto de una secuencia de ensayos que permiten evaluar si unas cepas bacterianas concretas expresan antígenos que reaccionan de forma cruzada con los cuatro componentes de la vacuna, esto permitiría identificar el fenotipo de cada uno de los componentes en unos casos con ELISA usando capturas de antígenos mediante anticuerpos IgG policlonales purificados y en el caso del componente PorA mediante la reacción en cadena de la polimerasa¹³.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA Y ESTRATEGIA VACUNAL:

La vacuna 4cMenB esta formada por 50mcg de los siguientes componentes NadA, GNA2091-fHbp y NHBA-GNA1030 y 25 mcg de OMVnzque expresa el serosubtipo 1.4 PorA. Todo ello absorbidos en 1,5 mg de hidroxido de aluminio y 3,25 mg de NaCl y 10mM de histidina. La dosis que se administra es de 0,5ml.

La estrategia vacunal propuesta en el momento actual a la EMA contempla la vacunación en niños de 2 a 5 meses con una serie de tres dosis con intervalos de 1-2 meses, y administrando una dosis de recuerdo a los 12-23 meses. En el caso de niños de 6 a 11 meses de edad que no hayan sido vacunados previamente deberían recibir dos dosis con intervalos de 2 meses y una de recuerdo a los 12-23 meses. En niños que tengan ente 12 meses y 10 años que tampoco ha recibido ninguna dosis previa la pauta sería de dos dosis con intervalo superior a 2 meses y por último en adolescentes y adultos mayores de 11 años recibirían dos dosis con intervalo de 1-2 meses.

BIBLIOGRAFÍA:

1. BENENSON A. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Editado por la Oficina Panamericana de Salud, 16ª edición. Washington 1997 pp:307-11.

2. Centers for disease Control and Prevention. Epidemiología y prevención de enfermedades inmunoprevenibles. Edición traducida de la 10ª edición Editado por PHO. Washington 2007, pp:287-98.
3. PINEDA V, Enfermedad meningocócica. En *Infectología Pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento*. Editorial Espaxs. Barcelona 2006. pp:203-6.
4. JIANG HQ, HOISETH SK, HARRIS SL, McNEIL LK, ZHU D, TAN C. Broad vaccine coverage predicted for a bivalente recombinant factor H binding proteína based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*. 2010 28(37):6086-93.
5. RAPPUOLI R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 19 (2001) 2688–2691.
6. BAI X, FINDLOW J, BORROW R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011. 11(7):969-85.
7. FINDLOW J, BORROW R, SNAPE MD, DAWSON T, HOLLAND A, JOHN TM, EVANS A, TELFORD KL, YPMA E, TONEATTO D, OSTER P, MILLER E, POLLARD AJ. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(10):1127-37.
8. SNAPE MD, DAWSON T, OSTER P, EVANS A, JOHN TM, OHENE-KENA B, FINDLOW J, YU LM, BORROW R, YPMA E, TONEATTO D, POLLARD AJ. Immunogenicity of 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 ;29(11):e71-9.
9. TONEATTO D, OSTER D, DEBOER CW, EMERSON A, SANTOS GF, YPMA E, et al. Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. *Human Vaccines*. 2011;7(7):781-91
10. PRYMULA R, ESPOSITO S, KITTEL C, KOHL I, TONEATTO D, P. DULL. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunization. Presented at t9th ESPID Meeting,; June 7-10, 2011; The Hague, The Netherlands. Poster No 631
11. ESPOSITO S, VESIKARI T, KIMURA A, YPMA E, TONEATTO D, DULL PM. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. Presented at International Pathogenic Neisseria Conference. Banff, Canada. Sept 11-16, 2010, Poster No 182.
12. SU EL, SNAPE MD A combinations recombinant proteína and outer membrane Vehicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Expert Rev. vaccines* 2011; 10(5): 575-88
13. DONNELLY J, MEDINI D, BOCCADIFUOCO G, BIOLCHI A, WARD J, FRASCH C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potentail strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19490-5.

INTERVENCIÓN DEL PROF. REY CALERO

Muchas gracias Ilmo sr Decano de la Facultad de Medicina y de otras Facultades de ciencias de la Salud de la URJC, por su espléndida conferencia sobre la Vacuna frente al Meningococo B, que constituía uno de los grandes problemas de los últimos años, y hacerlo en el día que se conmemora la Meningitis.

Se estima que se producen algo mas de 1 millón de meningitis al año, en nuestro país unos 12,000 casos, de ellos 2,000 bacterianos y unos 794 por *N. meningitidis*(2010), con un 15 % de mortalidad y con terribles secuelas. En 1997 hubo una notable epidemia de Meningitis por el meningococo C y al tomarse medidas contra éste, hay una proliferación del Meningococo B, con mas dificultad para obtener vacunas. Siempre se han temido las epidemias de Meningitis meningocócica en niños y adolescentes, así como en la población general por su mortalidad y sus secuelas.

La capsula de polisacáridos determinan los serogrupos. Las porinas B proteínas externas 2,3 los serotipos, y las porinas A prot ext 1 los serosubgrupos.

Se han tenido que utilizar nuevos procedimientos como la *vacunología inversa*. Se obtiene diversas secuencias clonando el DNA bacteriano, y con etil-metano- sulfonato se producen diversas mutaciones, con análisis de PCR de los mutantes, y se ve cuales tienen capacidad antigénica. Por medio de la informática se pueden analizarlos diversos componentes y los mejores cocktail antigénicos de la vacunología pangenómica y los epitopes mas adecuados.

Merecen destacarse los trabajos de Dan Stephen en la Universidad de Emory, su campus está muy próximo al CDC de Atlanta, vio como la *seroconversión* de ciertos antígenos del Meningococo B no siempre protegían pues no es lo mismo que seroprotección, y también la *reactogenicidad* de sus componentes al producir fiebre que podía preocupar.

Como nos ha indicado la nueva vacuna Bexsero es eficaz de un 77 al 80 % con 4 componentes El Antígeno *NadA* (*Neisseria* adhesin Ag), con el cual el germen se adhiere, el *fHbp* factor de fijación al H del suero humano, *NHBA* *Neisseria* Heparin binding Ag. Muchas de las petequias y los terribles casos de Waterhouse-Friederichsen que los que nos hemos dedicado a la salud pública hemos observado y temido en las epidemias de Meningococos, por alterar los factores de coagulación, así como los *OMV* outer membrane vesicle. También las *lipoproteínas GNA 1030,2091* Con el *MATS* (*Meningo Antigen Typing*

System) se pueden analizar los diversos componentes antigénicos. Con el *STP Seattle Tilling Project*, se llega a determinar las enzimas que permiten mejorar la capacidad antigénica.

Muchas gracias Prf. de Miguel por tan importante comunicación con los mas novedosas aportaciones para conmemorar el día de la meningitis.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchísimas gracias al Prof. Suárez y al Prof. Gil de Miguel por sus dos aportaciones y por sus magníficas conferencias. Al Prof. Suárez felicitarle porque ha hecho una exposición, bastante ajustada por falta de tiempo y sobre todo bastante sugerente puesto que las intervenciones de los Señores Académicos así lo han puesto de manifiesto. Estoy convencido que él hubiera pasado horas y horas hablando y disfrutando de este tema que conoce tan profundamente. La figura de Koch sin duda inmensa dentro de la medicina, como todos reconocemos, y la importancia que ha tenido en el desarrollo de la microbiología. No estoy tan de acuerdo como ha dicho el Prof. Suárez que qué hubiera pasado sin Koch, ya que todos estamos seguro que hubiera aparecido otro Koch. Desgraciadamente o por suerte nadie es imprescindible. Él tuvo evidentemente la genialidad de ver lo que no veían otras personas y además tuvo la habilidad de rodearse de algunas personas que fueron muy importantes en su vida. Por ejemplo aquí se ha hecho alguna referencia a los cultivos que pudo hacer Koch. Koch no cultivaba en Agar, Koch cultivaba en sangre y gracias a Petri que fue uno de sus colaboradores y sobre todo a la mujer de Petri, que fue la que le recomendó que utilizara el Agar que ella utilizaba para realizar los postres. Koch se aprovechó de ello pues siempre creyó en la potencia del equipo que creó a su lado. En relación a los postulados de Koch creo que son más reflexiones que hacía Koch que luego los convirtieron en postulados. No tres, como ha dicho el Prof. Domínguez Carmona, yo estudié cuatro, que era uno el que apareciera un grupo de pacientes con una enfermedad y que todos tuvieran el mismo germen, segundo que ese germen se pudiera aislar y cultivar, en tercer lugar que se pudiera inocular y en cuarto lugar que se pudiera desarrollar la enfermedad y a su vez se aislara el germen. De nuevo debemos felicitar al profesor Suárez por el gran esfuerzo que ha hecho por decir tantas cosas importantes en tan poco tiempo.

El Prof. Gil de Miguel siempre nos trae, con esa capacidad y ese

impulso de juventud que él tiene, temas verdaderamente atractivos, y hoy en concreto un tema estrella dentro de la medicina preventiva. Sin duda las vacunas siempre lo han sido y en esta Academia en los últimos años estamos demostrando que tenemos una gran vocación por la vacunología, por las vacunas y por el gran significado que tienen las vacunas a pesar de las campañas que determinados sectores de la sociedad. Como en más de una ocasión he insistido, han hecho contra las vacunas en este país, algo verdaderamente grave cuando, si no fuera por las vacunas y por la historia de las vacunas, ¿qué hubiera pasado con la historia de la humanidad? y sobre todo por los países desarrollados que nos hemos beneficiado de ella y de la desaparición de muchas enfermedades. Por lo tanto lo que nos trae hoy de la meningitis meningocócica o la enfermedad meningocócica creo que es de una gran importancia porque había otra como la A, como la C, como la W135 o la Y, que podrían tener otras alternativas, pero lo B era un problema y no se generaba una vacuna, y como aquí ha dicho el Prof. Gil de Miguel y luego ha insistido el Prof. Rey Calero, esta metodología moderna de la vacunología inversa está dando unos resultados que ojalá se puedan transferir a otros tipos de germen que están generando muchos problemas y una incapacidad absoluta para generar vacunas. Si esta metodología sirviera para ello estaríamos de nuevo en un momento de enhorabuena, que lo estamos, con esta nueva vacuna, que tiene unos porcentajes de éxito del 75 o 85% dependiendo de cada país. Me ha dejado un poco perplejo por las dudas que le puede crear al médico lo de la fiebre, ese porcentaje de fiebre y sobre todo esa fiebre que dura 24 o 48 horas como ha dicho, una fiebre que dura unas horas, que puede ser liviana, pero puede también hacer pensar al médico que puede estar ante una complicación más seria de la vacuna. Supongo que esto se irá afinando y se irá mejorando en cualquier caso esta vacuna y sobre todo las recomendaciones.

Felicitemos de nuevo al Prof. Suárez y la Prof. Gil de Miguel, muchísimas gracias.

Se levanta la Sesión.

XI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE MAYO DE 2012

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

LAS EXPERIENCIAS CERCANAS A LA MUERTE
NEAR DEATH EXPERIENCES

Por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila

Académico de Número

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DROGADICCIÓN
TABÁQUICA.
LA VACUNA ANTINICOTINA
TREATMENT AND PREVENTION OF TOBACCO
ADDICTION.
ANTINICOTINIC VACCINE

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

LAS EXPERIENCIAS CERCANAS A LA MUERTE

NEAR DEATH EXPERIENCES

Por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila

Académico de Número

Resumen

Las experiencias cercanas a la muerte son aquellas que relatan las personas que habiendo estado clínicamente muertas vuelven a la vida de manera espontánea o por maniobras de reanimación. Tradicionalmente han alimentado la creencia en la existencia del alma y de la vida más allá de la muerte. Sin embargo, hoy día la neurociencia trata de explicar estas experiencias desde el punto de vista científico, es decir, aludiendo a su base cerebral. Su parecido con experiencias místicas y con estados alterados de consciencia parece indicar que se deben a una hiperactividad de estructuras del sistema límbico producida por anoxia y/o hipercapnia.

Abstract

Near Death Experiences are those accounted by people who after being clinically dead return to life spontaneously or after reanimation. These experiences have been used traditionally to support the belief in the existence of the soul and of life after death. However, today neuroscience tries to explain these experiences from the scientific point of view, i.e. explaining them based on their brain substrates. Their resemblance to mystic experiences and to altered states of consciousness seems to indicate that they may be produced by hyperactivity of limbic structures caused by anoxia or hypercapnia.

El año 1975 el psiquiatra y filósofo norteamericano Raymond Moody publicó un libro titulado *Life after Life* (Vida después de la vida) (Figura 1) en el que enumeraba una serie de relatos de personas que habían estado cerca de la muerte o clínicamente muertas, sea por grave enfermedad, accidente o paro cardíaco, o individuos que tuvieron un infarto masivo de miocardio o se estaban ahogando, pero que tras

maniobras de reanimación o de manera espontánea habían recuperado el estado normal.

Este libro reavivó las creencias en la existencia del alma y del más allá, a la vista de las características, muchas de ellas comunes, que relataban los sujetos afectados. Moody enumeró estas características:

Inefabilidad

Oír noticias

Sensaciones de paz, felicidad y bienaventuranza

Percibir ruidos o música

Túnel oscuro

Sentirse fuera del cuerpo

Encuentro con otras personas fallecidas, figuras religiosas o seres espirituales y hablar con ellos

Visión de un ser luminoso

Revisión panorámica de toda la vida

Visión de una frontera o límite

Regreso a la vida

Al igual que en las experiencias místicas, se pierde el sentido del tiempo y del espacio y la experiencia se considera más intensamente real que la realidad cotidiana, lo cual implica una hiperactividad de la amígdala que es la estructura del sistema límbico que da sentido de realidad a los sucesos o estímulos que llegan del entorno.

Sin duda, la creencia en la supervivencia tras la muerte corporal la encontramos en muchas culturas y se remonta probablemente a la época del Hombre de Neanderthal. En Turquía se ha encontrado un cementerio atribuido a los hombres de Neanderthal de hace 100.000 años, en el que los restos permiten deducir que fueron enterrados en féretros con flores, lo que hizo que se concluyera que esos homínidos consideraban la muerte como una transición hacia otro mundo, aunque eso no deja de ser una hipótesis.

En el *Libro de los Muertos* egipcio se explican las etapas del proceso que sigue el hombre después de la muerte. Aunque se supone que fue redactado en el Imperio Nuevo (1550-1070 a.C.), fue en este periodo donde textos más antiguos, como los Textos de los sarcófagos se transformaron en el Libro de los Muertos.

El *Libro Tibetano de los Muertos*, llamado también Bardo Thödol, escrito en el siglo VIII a.C. era leído como parte del rito funerario

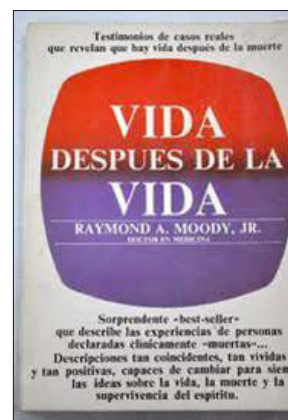


Figura 1. *Life after Life*

ante la persona que se estaba muriendo. Se pensaba que servía para ayudar a esa persona en ese tránsito. En él se relatan algunas de las características que enumeró Moody en su libro.

Platón en la *República* cuenta la historia de Er, un soldado que murió y que iba a ser quemado en una pira funeraria. Pero antes de ese momento, Er volvió a la vida y describió lo que había experimentado en un viaje fuera de su cuerpo. Se desplazó a un lugar donde eran juzgadas las almas de los muertos; él mismo fue enviado de nuevo a la vida despertando en su cuerpo sin saber lo que le había hecho volver.

En todos estos casos se supone que la consciencia del yo continúa a pesar de la muerte corporal, y por tanto cerebral, algo totalmente impensable para la neurociencia de hoy, que sabe que esa consciencia depende de la integridad de ciertas estructuras cerebrales y del funcionamiento normal de sus neurotransmisores químicos.

Lo que parece evidente es que no es de esperar que en el cerebro, a punto de morir el organismo que lo sustenta, cesen sus funciones de golpe, sino que sufra transformaciones cada vez más graves hasta la completa desaparición de esas funciones.

La psicóloga británica Susan Blackmore explica que para apoyar la hipótesis de la existencia de una vida tras la muerte se emplean cuatro argumentos: (1) el argumento de consistencia que dice que es una experiencia similar en todo el mundo y en todas las épocas de la historia; (2) el argumento de realidad que dice que la experiencia se siente tan real que tiene que ser lo que aparenta ser; un viaje real al otro mundo; (3) el argumento paranormal que dice que la experiencia implica sucesos paranormales que no pueden explicarse por la ciencia; y (4) el argumento de transformación, que dice que las personas afectadas cambian a una conducta mejor; se vuelven más espirituales y menos materialistas.

Es necesario, pues, saber qué puede decir hoy la ciencia sobre todos estos fenómenos. Pero antes intentaré explicar qué se entiende por cada una de las características mencionadas. Para ello, nada mejor que el relato explicativo que el propio Moody hace de todas esas características:

Cuando la persona que se está muriendo llega a un punto de mayor agotamiento o dolor físico, oye que su doctor lo declara muerto. Comienza a escuchar un ruido desagradable, un zumbido chillón, y al mismo tiempo siente que se mueve rápidamente por un túnel largo y oscuro. A continuación se encuentra de repente fuera de su cuerpo físico, pero todavía en el entorno inmediato, viendo su cuerpo desde fuera, como un

espectador. Desde esa posición ventajosa observa un intento de resucitarlo y se encuentra en un estado de excitación nerviosa.

Al rato se sosiega y se empieza a acostumbrar a su extraña condición. Se da cuenta de que sigue teniendo un "cuerpo", aunque es de diferente naturaleza y tiene unos poderes distintos a los del cuerpo físico que ha dejado atrás. Enseguida empieza a ocurrir algo. Otros vienen a recibirlo y ayudarlo. Ve los espíritus de parientes y amigos que ya habían muerto y aparece ante él un espíritu amoroso y cordial que nunca antes había visto – un ser luminoso - . Este ser, sin utilizar el lenguaje, le pide que evalúe su vida y le ayuda mostrándole una panorámica instantánea de los acontecimientos más importantes. En determinado momento se encuentra aproximándose a una especie de barrera o frontera que parece representar el límite entre la vida terrena y la otra. Descubre que debe regresar a la tierra, que el momento de su muerte no ha llegado todavía. Se resiste, pues ha empezado a acostumbrarse a las experiencias de la otra vida y no quiere regresar. Está inundado de intensos sentimientos de alegría, amor y paz. A pesar de su actitud, se reúne con su cuerpo físico y vive.

Trata posteriormente de hablar con los otros, pero le resulta problemático hacerlo, ya que no encuentra palabras humanas adecuadas para describir los episodios sobrenaturales. También tropieza con las burlas de los demás, por lo que deja de hablarles. Pero la experiencia afecta profundamente a su existencia, sobre todo a sus ideas sobre la muerte y a su relación con la vida.

Hasta aquí el resumen que hace Moody de las experiencias cercanas a la muerte. Algunas características nos recuerdan la experiencia mística, a las que yo me he referido tanto en este lugar como en mi libro *La conexión divina* (Diapositiva 4). Por ejemplo, la infabilidad, la experiencia de una luz brillante, la sensación de alegría, amor y paz, la pérdida del sentido del tiempo y del espacio, la anulación del yo o las experiencias fuera del cuerpo.

Y, de la misma manera que en las experiencias místicas, no en todos los relatos de experiencias después de la muerte figuran todas las características.

Desde el punto de vista científico habría que decir que en personas clínicamente muertas tiene lugar una anoxia y una hipercapnia considerable. Y que estos dos factores pueden explicar algunas de las características mencionadas.

Es conocido que el cerebro representa sólo un 2% de la masa corporal, pero consume un 20% de toda la energía del organismo. La

falta de oxígeno tiene necesariamente que afectar profundamente su funcionamiento. Y existe una gran similitud entre las características de la hipercapnia con las de las experiencias cercanas a la muerte.

Además, la falta de oxígeno probablemente afecte en primer lugar a aquellas células que tienen un mayor metabolismo, que suelen ser las células pequeñas, generalmente inhibitoras, por lo que se tendría que producir una desinhibición de ciertas funciones.

Pero, al parecer, los resultados concuerdan más con la presencia aumentada de dióxido de carbono que con la anoxia. La psicóloga británica Susan Blackmore explica que cuando el cerebro se queda sin entradas sensoriales comienza a construir un modelo de la realidad coherente con datos internos, utilizando la memoria, las expectativas y la imaginación. Todos estos datos, algunos deteriorados por la hipercapnia y la anoxia, son experimentados como sucesos externos.

INEFABILIDAD

La inefabilidad es explicable habida cuenta de que se trata de una experiencia con una gran carga emocional. Es similar a la inefabilidad que expresan los que han tenido una experiencia mística: tienen grandes dificultades en comunicar esas experiencias.

Precisamente por la gran carga emocional que acompañan tanto a la experiencia cercana a la muerte como a la experiencia mística, la sensación de realidad es muy superior a la realidad cotidiana. Este hecho está, como hemos dicho antes, en relación con un aumento de la actividad de la amígdala, que es la estructura que le da significado a los estímulos del entorno. Ese aumento de actividad, que también puede observarse en la epilepsia del lóbulo temporal, produce sensaciones de realidad que no se corresponden con la realidad cotidiana, como es el fenómeno conocido como *déjà vu* o *déjà vecu*, 'ya visto' o 'ya vivido', es decir, la sensación de haber visto o vivido algún evento aunque no sea cierto. Este fenómeno ha sido también observado con estimulación magnética transcraneal del lóbulo temporal.

La implicación del lóbulo temporal indica que estructuras del sistema límbico, como la amígdala y el hipocampo que se encuentran en la profundidad de ese lóbulo, pueden estar implicadas.

Algunos autores sospechan que el fenómeno del *déjà vu* puede ser la consecuencia de una disociación entre recuerdo y familiaridad. La similitud de una escena observada con algún contenido de la memoria

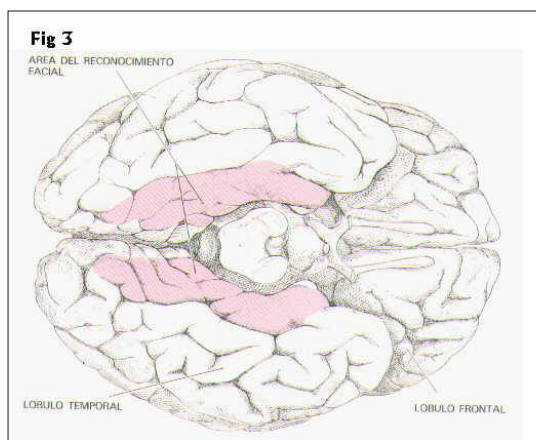


Figura 2. Sistema Límbico.

nas al paciente, han sido reemplazadas por dobles exactos. Aquí falta el componente de familiaridad. El sujeto reconoce visualmente al familiar o amigo, pero esta visión no está acompañada del sentido de familiaridad que aporta el sistema límbico, por lo que cree que ha sido sustituido por otra persona. Se trata, pues, de una desconexión entre el reconocimiento de caras, de la que es responsable el giro fusiforme de la corteza del lóbulo temporal inferior (Figura 2), y el sistema límbico.

OIR NOTICIAS O SENTIR RUIDOS

Si la anoxia e hipercapnia producen una desinhibición generalizada, es probable que también afecte a la corteza auditiva generando ruidos; respecto a las noticias es de suponer que son reproducciones de memorias auditivas.

SENSACIONES DE PAZ Y QUIETUD

Las sensaciones de paz, quietud, felicidad y bienaventuranza, que también se dan en las experiencias místicas, son explicables por la producción de endorfinas, producción que aumenta considerablemente en situaciones de estrés. Y qué mayor estrés que la pérdida de la vida.

del sujeto y el aumento de la sensación de familiaridad por hiperfunción de la amígdala podría ser la causa. El sentido de familiaridad dependería de la amígdala y de la corteza perirrinal.

Si el fenómeno del *déjà vu* se debe a un exceso de familiaridad, lo contrario puede observarse en un síndrome llamado de Capgras, en el que los sujetos creen que otras personas, generalmente muy cercanas

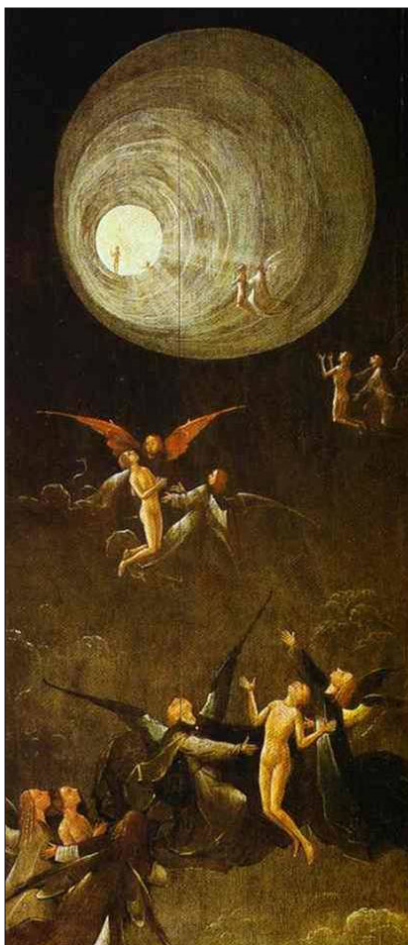


Figura 3. Parte de Visiones del Más Allá

EL TÚNEL OSCURO

(Figura 3, Parte de Visiones del Más Allá, que consta de cuatro tablas: La ascensión al Empíreo, El Paraíso Terrenal, La Caída de los Condenados y El Infierno, de Hieronymus Bosch y que se encuentran en el Palacio Ducal de Venecia. Figura 4, Dante y Beatriz en el cielo dibujados por Gustavo Doré para la Divina Comedia).

En la corteza visual, la representación de la fovea es el lugar donde hay más células que una vez desinhibidas responderían generando fosfenos y dando lugar a un círculo luminoso como el que se observa al final del llamado túnel oscuro. A medida que células periféricas queden también desinhibidas ese círculo iría aumentando, dando la impresión de que nos acercamos al final del túnel. El cerebro generaría la sensación de movimiento como hace, por ejemplo, cuando se mueve un tren cerca del nuestro y nosotros permanecemos parados.

SENSACIÓN DE ESTAR FUERA DEL CUERPO

(Figura 5, The death of the good old man, La muerte del hombre viejo bueno de William Blake, dibujo que se encuentra en la Littlejohn Collection del Wofford College en Carolina del Sur) Respecto a la sensación de salir fuera del cuerpo, como flotando en el espacio y observarse desde lo alto, síntoma llamado autoscopia, es una característica también común de experiencias cercanas a la muerte y algunas experiencias místicas. También lo es en algunos casos de esquizofrenia, en la epilepsia del lóbulo temporal y tras la ingestión de drogas enteó-



Figura 4. Dante y Beatriz en el cielo dibujados por Gustavo Doré



Figura 5. The death of the good old man

genas (palabra que etimológicamente significa dios generado dentro) como la LSD, la psilocibina o la mescalina. Pilotos de aviones a reacción que fueron entrenados en centrifugadoras en Estados Unidos tuvieron esas experiencias cuando perdían la consciencia.

Algunas personas pueden inducir la experiencia por propia voluntad. Y ya existen libros que indican cómo hacerlo. Pero la autoscopia puede ocurrir también de manera espontánea.

El neurólogo suizo Olaf Blanke, director del laboratorio de neurociencia cognitiva de la Escuela Politécnica Federal de Lausanne, ha estimulado eléctricamente la corteza de la unión t́mporo-parietal, concretamente del giro angular (Diapositiva 6), y ha podido provocar la experiencia de estar fuera del cuerpo.

En estado de vigilia, explica Blanke, las personas perciben su yo dentro de sus límites corporales. Sienten el cuerpo como suyo y toman consciencia del entorno a partir de la perspectiva corporal. El estado de autoconsciencia supone: 1º) la localización del yo, o sea percibido dentro del cuerpo y como una

unidad espacial; 2º) la perspectiva del yo, o sea que vemos, oímos y sentimos el mundo desde el interior de nuestro cuerpo; y 3º) la auto-identificación, es decir, que sentimos que nuestro cuerpo nos pertenece.

En circunstancias determinadas, estos aspectos pueden alterarse. En las experiencias fuera del cuerpo faltan los tres factores a la vez.

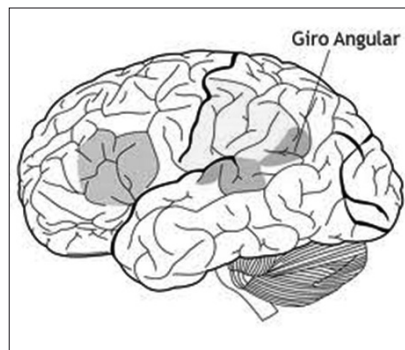
La experiencia de flotar en el espacio puede producirse asimismo en experimentos en los que el sujeto se introdujo en un tanque lleno de agua a temperatura corporal, con los ojos vendados y manguitos

en las extremidades para evitar cualquier contacto. Esta privación sensorial, también producida en profunda meditación, es capaz de generar esta experiencia.

La región t mporo-parietal, en la que está situado el giro angular, ha sido considerada el área de asociación de las áreas de asociación, donde convergen informaciones elaboradas del sentido del tacto, del equilibrio, de la vista y de la propiocepción, y que sirve para la construcción del esquema corporal.

En situaciones límites, como la anoxia e hipercapnia producida en las cercanías de la muerte, el esquema corporal se distorsionaría y se crearía la sensación de que ese esquema abandona el cuerpo para situarse en lo alto.

Por cierto, muchas personas no saben que este esquema corporal es innato, ya que niños que han nacido sin brazos, debido a que sus madres tomaron durante el embarazo Tadalomida, tienen dolores en los miembros fantasmas que nunca tuvieron.



Diapositiva 6.

SENSACIONES DE PAZ Y QUIETUD

Las sensaciones de paz, quietud y felicidad son producidas con toda probabilidad por la liberación de endorfinas, serotonina y dopamina.

REVISIÓN PANORÁMICA DE TODA LA VIDA

La revisión panorámica de la vida, como en una película a gran velocidad se atribuye a la hiperactividad del hipocampo y de la corteza del lóbulo temporal. El neurocirujano canadiense Wilder Penfield estimuló a más de 1.100 pacientes distintas partes de la corteza cerebral durante operaciones neuroquirúrgicas encontrando que sólo la estimulación del lóbulo temporal podía evocar contenidos antiguos de la memoria.

La psicóloga británica Susan Blackmore atribuye la revisión de la vida a la liberación de endorfinas, porque se ha podido mostrar que desencadenan pequeñas crisis epilépticas en estructuras del sistema

límbico en el lóbulo temporal. Estas estructuras poseen muchos receptores para las endorfinas. Una posibilidad que explicaría por qué tanto las experiencias cercanas a la muerte y la epilepsia del lóbulo temporal comparten síntomas.

En experimentos con animales se ha comprobado que la falta de oxígeno resulta en un aumento de la concentración de glutamato y aspartato en el hipocampo. Estos neurotransmisores excitatorios se unen a receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) que juegan un gran papel en la memoria. Este aumento de neurotransmisores excitatorios produciría la hiperactividad del hipocampo.

La luz intensa está presente en la mayoría de estas experiencias, pero también lo está en las experiencias místicas, espirituales o religiosas y en la epilepsia del lóbulo temporal, lo que apunta a una hiperactividad de las mismas estructuras.

Ciertas drogas tienen un efecto similar a estas experiencias. En humanos, por ejemplo, la ketamina, un anestésico desarrollado a comienzos de los años 60 del siglo pasado, induce un estado de despersonalización, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia y experiencias fuera del cuerpo.

Es algo parecido a los efectos de la droga fenciclidina (PCP o polvo de ángel) que reproduce algunas de las características de las experiencias cercanas a la muerte.

Otra sustancia enteógena, la dimetiltriptamina (DMT), también llamada 'la molécula espiritual', que se diferencia poco en su estructura de la serotonina, está presente en el cerebro humano, siendo sintetizada por la glándula pineal. Muchos autores se han preguntado qué hace la DMT en el cerebro y se ha barajado la posibilidad que se libere durante la meditación profunda, el estrés intenso y las experiencias cercanas a la muerte que también representan, como antes dije, un estrés intenso.

También se ha pensado que en la esquizofrenia hay un exceso de producción de DMT. La DMT es el alucinógeno presente en la ayahuasca o yagé, una bebida sacramental utilizada en algunas iglesias nativas de Sudamérica. Una de sus características es producir la sensación de contacto con o de estar en presencia de seres sobrenaturales. Se supone que, al igual que la LSD, inhibe la serotonina, lo que hace que se dispare la dopamina en el lóbulo temporal.

En resumen, aún no se perfila una explicación exhaustiva de estos fenómenos, pero todo indica que los científicos, más que recurrir a explicaciones sobrenaturales, lo que han pretendido, y



Diapositiva 7.

seguirán pretendiendo, es una explicación neurofisiológica a todos estos fenómenos.

Antes dijimos que el Libro tibetano de los muertos se remontaba al siglo VIII a.C. Pues, bien, ya entonces se lee en él las frases siguientes:

“Todo viene desde dentro de ti”

“Estas visiones son emanaciones de tu propia consciencia”

“Ninguna de las pacíficas o coléricas visiones...existen en realidad. Sólo dentro de tu cráneo”

Yo me pregunto (Diapositiva 7): ¿Estamos ahora redescubriendo lo que ya se sabía hace XXVIII siglos?

Finalizo con un cuadro de uno de mis pintores favoritos: Pieter Brueghel, el Viejo, considerado como el mejor pintor flamenco del siglo XVI y que se encuentra en nuestro Museo del Prado con el título: “El Triunfo de la Muerte” (Figura 7).

Gracias por su atención



Figura 7. El Triunfo de la Muerte

BIBLIOGRAFÍA

- BLACKMORE, S. *Dying to Live*, Grafton, Harper Collins Publ. London, 1993.
- CARDEÑA, E. et al. *Varieties of Anomalous Experience: Examining the Scientific Evidence*, American Psychological Association. Washington, 2000.
- MOODY, R. A. *Vida después de la vida*, Edaf, Madrid, 1997.
- REED, G., *Psychology of Anomalous Experience: A Cognitive Approach*. Hutchinson, London, 1972.

INTERVENCIONES

Prof. Dominguez Carmona

Mi más entusiasta felicitación al Prof Rubia por su esplendido discurso tanto por su forma como por el tema elegido que con el de las ideologías yo diría que son el arquetipo de nuestras conferencias. Me gustaría saber su opinión sobre si en la enfermedad de Bergada, en la que se produce la “muerte súbita”, se produce o no la muerte.

Para que haya vida se necesita además de materia una energía, un espíritu, un alma, que se mantendrá unida al soma.

No es religión sino ciencia el conocimiento de que los espermatozoides son células haploides producidas por los varones, que están destinados a desintegrarse a las pocas horas de haber sido eyaculada, mientras el ovocito, también haploide formado por las mujeres si no es fecundado se desprende con el endometrio maduro, en el inmediato ciclo menstrual.

Pero si el ADN del espermatoide penetra en la trompa en el ovocito, es decir si se produce la fecundación, aparece una célula completamente nueva, el cigoto, que es diploide, dotada de una nueva propiedad, de la que carecían sus células germinales: la de dividirse y diferenciarse formando en un proceso continuo una mórula, luego una gástrula, embrión, feto, recién nacido, bebé, niño, joven, adulto, viejo, estadios en cuya secuencia no existe ninguna diastema sino una continuidad, a la nueva vida humana. Es un proceso semejante a lo que ocurre al formarse una mariposa desde la crisálida, que es con la oruga y el huevo una mariposa. La adquisición de esta propiedad exige conceptualmente la intervención de un elemento externo en el que no hay materia. Se puede sintetizar una doble hélice de ADN, es decir un genoma, como se construye un modelo escolar o el de un mecano, pero ese modelo por si solo no originará un ser vivo. Para que un coche ruede se requiere

que le llegue a su cámara de combustión una chispa que encienda la gasolina, es decir algo externo al motor. Óvidio recreó poéticamente el mito griego de Pigmalión. Pigmalión como saben, al no encontrar una mujer perfecta con la que casarse, esculpió varias esculturas femeninas. Un día al despertar, acarició una de sus esculturas, y notó que la piedra se había transformado en una bella mujer, Galatea, que Afrodita dió a Pigmalión como esposa, diciéndole “Aquí tienes a la reina que buscabas. Ámala y defiéndela del mal”.

La fecundación además e los dos gametos necesitaría una chispa, una energía, una caricia o un alma para iniciar como cigoto nuestro ser humano, que iría recorriendo las etapas vitales hasta que quedara liberada al morir.

Prof. Robledo Aguilar

Tengo una experiencia personal sobre algunas de las vivencias que usted ha reseñado y que sienten algunas personas de agujero negro al final del cual se percibe una luz vivísima.

Mi padre se estaba muriendo desde hacía meses por un cáncer de pulmón del cual fue operado. Estaba internado en la UVI de la Fundación Jiménez Díaz y le hacía compañía todo el día.

A los 15 días de la operación, entró en coma y falleció.

Esa misma noche tuve la experiencia mencionada. Me desperté bruscamente muy agitado sin explicarme lo sucedido.

Me gustaría saber que opina usted.

Prof. Ribera Casado

«Quiero agradecer al Prof. Rubia su gran esfuerzo tanto por actualizar una bibliografía difícil en un tema extremadamente complejo, como por buscar interpretaciones científicas a los fenómenos que ha expuesto («experiencias cercanas a la muerte»). También por su claridad expositiva. En mi intervención pretendo poner de manifiesto mi exepcticismo más absoluto con respecto al problema de fondo. La cuestión principal estriba en la credibilidad que podemos otorgar a los libros y artículos que nos ha referido el Prof Rubia, donde se exponen experiencias «antemorten» en base a interrogatorios a personas que han estado supuestamente próximas a esa situación y han salido de

ella. A mi juicio la credibilidad que podemos dar a esos relatos es muy escasa y en muchos casos sus contenidos están muy próximos a lo que conocemos como ciencia ficción. No creo que dichas publicaciones superasen los juicios de cualquier «referee» si intentaran aparecer como investigación original en cualquier revista científica de primer nivel.

Mis críticas se basan en los siguientes puntos: a) las personas que sirven de base a esas publicaciones no son en absoluto representativas de la generalidad de individuos que van a morir en los momentos siguientes. La inmensa mayoría de los moribundos (99% con muchísimos nueve después de la coma) se acaban muriendo y, evidentemente, no están incluidos en esas muestras, b) Casi todos los moribundos en sus momentos finales tienen daños más o menos extensos en su SNC, con una gran variabilidad y severidad de unos a otros, lo que hace muy difícil encontrar interpretaciones comunes a los eventuales fenómenos descritos por esos autores. Analizar los cambios funcionales del SNC en esas situaciones de terminalidad, aunque difícil, sí podría ser un buen ejercicio de investigación, c) por definición, los individuos en los que se basan esos relatos no son moribundos; todos regresan al mundo de los vivos y, además, lo hacen en buenas condiciones, ya que de no ser así no podrían referir sus supuestas experiencias, lo que les aleja del título mismo de la comunicación, d) extrapolar los fenómenos que se describen en ese tipo de literatura a otras situaciones como pueden ser algunas enfermedades (epilepsia, situaciones de hipoxia cerebral, etc) o a los llamados fenómenos místicos, puede ser un buen ejercicio intelectual, pero, a mi juicio, tiene poco que ver con las llamadas «experiencias cercanas a la muerte», que dicho sea de paso, se desconoce cuáles son. En todo caso he disfrutado mucho escuchando la conferencia y reitero mi agradecimiento al Prof. Rubia».

José Manuel Ribera Casado

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DROGADICCIÓN
TABÁQUICA.
LA VACUNA ANTINICOTINA
TREATMENT AND PREVENTION OF TOBACCO
ADDICTION.
ANTINICOTINIC VACCINE

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

Resumen

La drogadicción tabáquica y sus consecuencias constituye uno de los mas graves problemas de salud pública evitables en el mundo debido a la gran capacidad adictiva de la nicotina, principal alcaloide del tabaco. El mecanismo adictivo se debe a la liberación de dopamina en los centros de recompensa del sistema mesolímbico cerebral. El tratamiento de la drogadicción tabáquica incluye terapias de sustitución (chicles, parches dérmicos) terapias farmacológicas (bupropión, vareniclina etc.) y terapias de soporte conductual y apoyo psicológico. En la actualidad se están ensayando vacunas antinicotina que, por unión a un anticuerpo específico, forman una macromolécula incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica evitando que la nicotina acceda a los centros de recompensa del cerebro impidiendo la liberación de dopamina y el refuerzo positivo de la droga. Se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos con resultados esperanzadores en orden al tratamiento y prevención de la drogadicción tabáquica.

Abstract

Tobacco addiction and its consequences are considered the leading **avoidable** cause of death, because of the great addictive power of nicotine, the main component in tobacco preparations. The addictive mechanism of nicotine is the stimulus of nicotinic cholinergic receptors at the mesolimbic areas of the brain, which in turn stimulate dopamine release in the brain centres of reward (mainly *n. accumbens*). Treatment of tobacco addiction includes nicotine replacement therapy (gums and dermal patches), pharmacological therapies (i.e. bupropion,

varenicline) as well as behavioural and psychological support. Vaccination against nicotine addiction is a new approach, still in study (ongoing phase III clinical trial) as new treatment of tobacco addiction. The efficacy of such vaccines for smoking cessation is dependent upon their ability to increase concentration of nicotine antibodies. Nicotine vaccine stimulates immune system leading to the production of nicotine specific antibodies. These are linked to a larger carrier protein resulting complex too large to cross the blood-brain barrier, leading to a blockade of dopamine releasing mechanisms in the brain rewarding circuit. Several clinical trials currently carried out to assess the ability of nicotine vaccines in the prevention of tobacco dependence are reviewed here.

Es un hecho conocido que la drogadicción tabáquica y sus consecuencias, el tabaquismo, constituye uno de los problemas de salud pública y de morbi-mortalidad prevenible más importantes del mundo.

El tabaquismo viene siendo denunciado durante varios años y en repetidas ocasiones por autoridades e instituciones sanitarias de todo el mundo, entre ellas la OMS. La actual directora de la OMS Margaret Chan decía: *“El tabaco matará a 1.000 millones de personas a lo largo del siglo XXI si no se toman medidas”*. Acusa a las tabacaleras de intentar captar a las mujeres y a las niñas de países en desarrollo. *“La industria del tabaco es brutal, taimada, rica y poderosa. Los países en desarrollo son los más vulnerables y menos flexibles”*.

Estas manifestaciones se han visto atemperadas en los últimos años por las campañas institucionales, leyes restrictivas y mensajes de todo tipo contra el consumo de tabaco que han dado como resultado una reducción del consumo y una disminución y mejoría de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo. El diagnóstico precoz y el hallazgo de fármacos más eficaces en el tratamiento de las enfermedades oncológicas mejoraron la situación; se redujo la frecuencia de enfermedades de origen tabáquico; se retrasó su aparición y se redujeron los costes asociados al tratamiento.

No obstante, todos estos datos favorables por las legislaciones restrictivas antitabaco no impiden seguir considerando el tabaquismo como uno de los más graves problemas de salud pública en el mundo y no solo problemas de salud, también problemas familiares, laborales, costes económicos y menos ingresos para otras necesidades vitales (alimentos).

La causa de estas consecuencias tan graves del tabaquismo, se deben a que el tabaco contiene una sustancia extraordinariamente adictiva, la Nicotina (Tabla. 1).

COMPONENTES DEL HUMO DEL TABACO (más de 4000)**NICOTINA y ALCALOIDES**

Cotina y 3'hidroxinicotina

CARCINÓGENOS

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS ---- ALQUITRÁN		
BENZOPIRENOS	CRISENO	CICLOPENTANOS
BEZANTRACENO	DIBENZOPIRENOS	NAFTOL

NITROSAMINAS
 NITROSONORNICOTINA NNK

AMINAS AROMÁTICAS
 BETA-NAFTILAMINA, 4-AMINO-BIFENIL (epitelio vesical)

MONÓXIDO DE CARBONO**SUSTANCIAS TÓXICAS E IRRITANTES**

óxido nitroso, ácido cianhídrico, acroleínas, ácido fórmico, fenoles, aldehídos

Tabla 1.

La Nicotina, una de las 4.000 sustancias que contiene el tabaco, es un poderoso reforzador positivo, cuyo mecanismo general, el común a la mayoría de las drogas de abuso, es la liberación del neurotransmisor dopamina en el *nucleus accumbens* del sistema mesolímbico, previo paso por la barrera hematoencefálica y estímulo de los receptores nicotínicos colinérgicos ($\alpha_4\beta_2$) en el área ventral tegmental (AVT). El *nucleus accumbens* consta de 2 áreas "core" y "shell"; en la zona shell es donde se produce la liberación de dopamina, neurotransmisor responsable del efecto recompensa y el refuerzo positivo (Fig. 1).

TRATAMIENTO DE LA DROGADICCIÓN NICOTÍNICA

- **Tratamiento de sustitución:** Tiene como finalidad administrar nicotina a la persona que desea abandonar el hábito de fumar, por una vía distinta a la de fumar cigarrillos y en cantidad suficiente para evitar el síndrome de abstinencia pero no suficiente para generar dependencia.

Pertenece a este grupo: **Los chicles y parches dérmicos** de Nicotina, spray nasales (de absorción muy rápida para fumadores

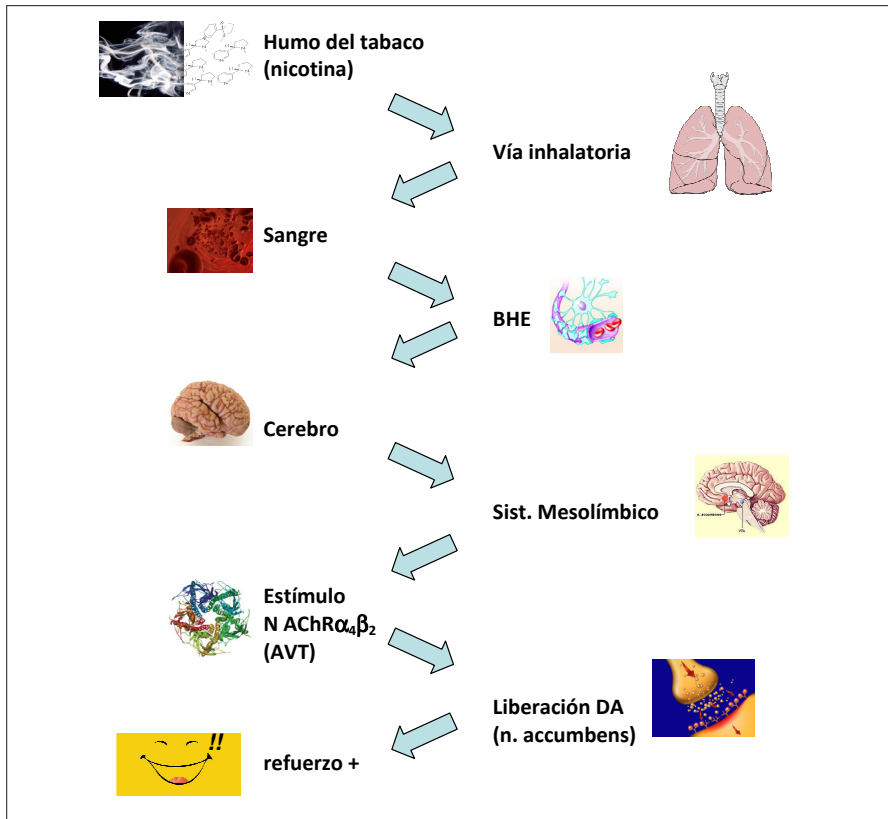


Figura 1.

con gran síndrome de abstinencia), inhaladores bucales, etc. Estos procedimientos están contraindicados en enfermos cardiovasculares, aunque en estos pacientes es más nocivo el tabaco, pues éste, además de nicotina y otras sustancias tóxicas, contiene CO con gran capacidad patógena en el aparato cardiovascular.

Vareniclina. Aprobada por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la dependencia tabáquica es un derivado del alcaloide cystisina, es agonista parcial del receptor nicotínico cerebral $\alpha_4\beta_2$ regulador de la liberación de Dopamina en el *nucleus accumbens*, por lo que reduce la sensación de recompensa y refuerzo positivo producido por la nicotina. Su eficacia se reduce a largo plazo no alcanzándose más de un 25-30% de abstinencia al cabo de un año.

Un ensayo clínico multicéntrico con 8.000 pacientes demostró su eficacia y seguridad, a pesar de sus reacciones adversas.

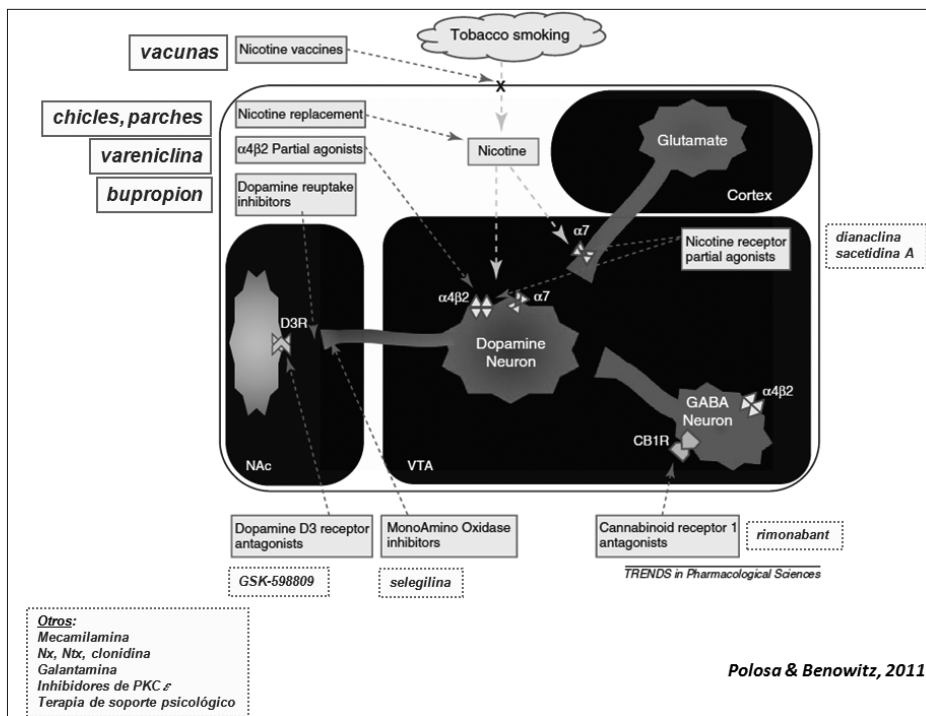


Figura 2.

Sus principales reacciones adversas son: depresión con ideación suicida y náuseas intensas y problemas cardiovasculares; no obstante su relación beneficio-riesgo es favorable, aunque debe administrarse bajo control médico.

Bupropión. Aprobado por la FDA para el tratamiento de la dependencia nicotínica, es un fármaco con perfil antidepressivo; es inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, aumentando su biodisponibilidad en las vías monoaminérgicas del sistema mesolímbico. Se debe comenzar el tratamiento mientras el paciente fumador todavía fuma, dejando de fumar a la 2ª ó 3ª semana del tratamiento para encontrar estabilizados los niveles del neurotransmisor. Su eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados. Sus principales reacciones adversas son: Trastornos convulsivos, trastorno bipolar con exacerbación de los periodos de manía y arritmias cardíacas.

Debe ser administrado bajo estricto control médico. Otras formas útiles en el tratamiento de la drogadicción nicotínica son:

Clonidina: Agonista de receptores α_2 adrenérgicos presinápticos inhibe la actividad noradrenérgica reduciendo la ansiedad e irritabilidad en la abstinencia tabáquica.

Naloxona y Naltrexona: Antagonistas de los receptores opioides impide la descarga de opioides endógenos que contribuyen al efecto adictivo de la nicotina.

Selegilina: Inhibidor de la MAO β dopaminérgica, e indicado en el tratamiento del Parkinson se ha utilizado asociado a parches dérmicos, aunque los resultados de los ensayos clínicos no fueron concluyentes.

Galantamina: Inhibidor de la acetilcolinesterasa, aumenta la biodisponibilidad de acetilcolina activando los receptores colinérgicos nicotínicos; indicada en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en sus manifestaciones más leves, resultó útil al reducir el impulso de fumar (número de cigarrillos fumados) en ensayos clínicos frente a placebo.

Inhibidores del enzima Proteinkinasa C epsilon (PKC ϵ): Es una subclase de la PKC, ampliamente expresada en el SNC. Se ha demostrado que ratones transgénicos KO, carentes de este enzima, muestran aversión por el alcohol y la nicotina, adicciones frecuentemente comórbidas en los tests psicofarmacológicos utilizados.

Esta conducta está asociada a la disminución de receptores nicotínicos $\alpha_6\beta_3$ en el cerebro con un déficit de liberación de dopamina en el nucleus accumbens. Estos resultados indican que el enzima PKC ϵ regula la recompensa y el refuerzo positivo a través de estos sub-receptores colinérgicos y sugieren que este enzima puede ser una diana para el tratamiento de las adicciones al alcohol y tabaco, con fármacos inhibidores del enzima.

- TERAPIAS DE SOPORTE CONDUCTUALES

Las terapias cognitivo conductuales solas o asociadas a parches dérmicos de nicotina han demostrado su eficacia a corto plazo, 3 meses, a medio plazo, 6 meses y a largo plazo 12 meses, alcanzando un grado de abstinencia entre el 40-60%.

Vacuna antinicotina.

La utilización de la inmunoterapia para el tratamiento de las adicciones a drogas de abuso, se evaluó por primera vez en los años

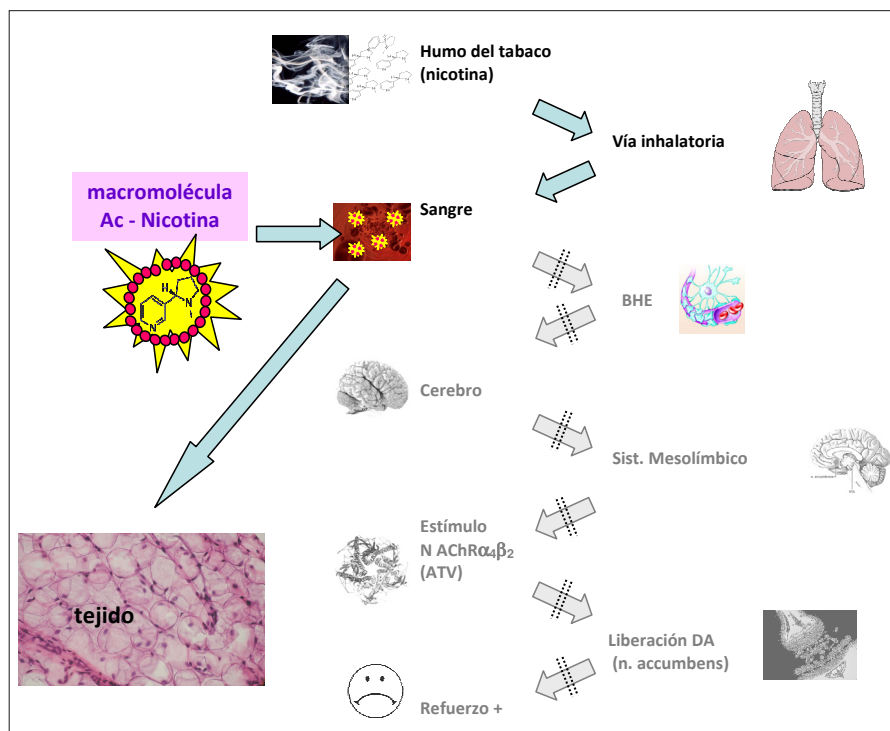


Figura 3.

1970 (74-78) en estudios que demostraron que anticuerpos específicos contra la heroína, bien inducidos por inmunización activa (vacunación) o administrados directamente (inmunización pasiva) podría alterar la conducta de autoadministración de la droga en monos.

En los últimos años, se ha intensificado la investigación y desarrollo de vacunas para el tratamiento y prevención de las adicciones a cocaína y nicotina.

La Nicotina no es inmunogénica, por lo que los fumadores no generan anticuerpos antinicotina. Se hace inmunogénica conjugándola con una proteína transportadora para formar un complejo inmunogénico macro-molecular. Esta macromolécula no puede atravesar la barrera hematoencefálica, impidiendo su acceso a los centros de recompensa (Fig. 3).

La vacuna antinicotina se ha evaluado con ensayos experimentales en ratones y ensayos clínicos en humanos.

Ensayos experimentales.

En los ensayos en animales se evaluaron parámetros farmacocinéticos (niveles plasmáticos en animales control y animales vacunados), actividad locomotora, preferencia condicionada de lugar, autoadministración de la droga y grado de abstinencia.

Las concentraciones de Nicotina plasmática en animales control y en animales vacunados, demuestra que, en los animales vacunados, está bloqueado el paso al cerebro a través de la BHE, aumentando las concentraciones séricas y disminuyendo las concentraciones cerebrales.

Por otra parte, la semivida plasmática de la vacuna macromolecular nicotina-anticuerpo tiene una duración de 5 días, mientras que las concentraciones de nicotina en animales control tienen una semivida plasmática de 1,5 horas; al ser, por tanto, la eliminación de la vacuna muy lenta, se evita o se atenúa el síndrome de abstinencia cuando se suspende su administración.

Ensayos clínicos.

Actualmente se están desarrollando muchas vacunas para la inmunización activa; se evalúan, el grado de abstinencia de los fumadores, el CO exhalado, el consumo de cigarrillos y la satisfacción de fumar.

Los resultados obtenidos hasta ahora no son muy concluyentes, pues el grado de abstinencia no supera el 30% y el consumo de cigarrillos se reduce sólo un 50%

Si bien, hasta ahora, los resultados no son muy optimistas, la vacuna antinicotina puede ser útil para: prevenir y abandonar el hábito de fumar, evitar el síndrome de abstinencia, evitar recaídas, evitar el daño del tabaco sobre el feto y evitar los efectos nocivos de la nicotina, especialmente sobre aparato cardiovascular.

Los principales aspectos negativos son: efecto no inmediato, ya que tarda en manifestarse entre 12 y 14 semanas después de las 3 primeras dosis; su eficacia es limitada a un 35% y 20% en pacientes con sistema inmune problemático y debe administrarse por vía intramuscular o endovenosa, en 6 dosis anuales.

Se están esperando resultados de unas 15 vacunas en fase de investigación y, por otra parte, se están desarrollando vacunas con mayor poder antigénico y nuevos métodos de obtención de vacunas, así como la asociación de vacunas con otros fármacos, como la vareniclina).

BIBLIOGRAFÍA

- ASTHANA A. et al. Long-term effects of smoking and smoking cessation on exercise stress testing. Three year outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 163(1): 81-87 (2012).
- CERNY E.H. AND CERNY T. Vaccines against nicotine human vaccines 5; 4, 200-205. 2009. Landes Biosciences.
- CERNY H. Et al. Preclinical development of a vaccine against smoking. *Onkologie* 25(5) 406, (2001).
- CORNISH K.E. et al. Combined active and passive immunization against nicotine: minimizing monoclonal antibody requirements using a target antibody concentration strategy. *Int Immunopharmacol* 11(11) 1809 (2011).
- DIEHL A. Et al. Galantamine reduce smoking in alcohol-dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int. Clin. Pharmacol. Ther.* 44(12) 614 (2006).
- ESCOBAR-CHAVEZ J.J., DOMINGUEZ DELGADO C.L. Y RODRIGUEZ-CRUZ, I.M. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Design, Development and Therapy* 5: 211 (2011).
- FIORE M.C., GLOPERUD E. AND SCHROEDER S.A. The Joint Commission new tobacco-cessation measures-will hospitals do the right thing? *N. Engl. J. Med.* 29, 366(13) 1172 (2012).
- HATSUKAMI D.K. et al. Immunogenicity and smoking cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin Pharmacol. Ther.* 89(3), 392 (2011).
- JACKSON K.J. et al. The role of alpha-6 containing nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward and withdrawal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 331(2), 547-54 (2009).
- KAHN M.D. et al. Selegiline transdermal system (TST) as an aid for smoking cessation. Oxford University Press (2011).
- KEILER D.E. et al. Enhanced immunogenicity of a bivalent nicotine vaccine. *Int. Immunopharmacol.* 8 (11), 1589 (2008).
- KING D.P. et al. Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and Bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 27, 641 (2012).
- LEE A.M. and Messing R.O. Protein kinase C epsilon modulates nicotine consumption and dopamine reward signals in the nucleus accumbens. *PNAS* 108; num. 38 (2011).
- Nabi Biopharmaceuticals. Nic-Vax Phase III. *Clinical Trials*. Globe Newswire (July 18) (2011).
- PIPER M.E., KENFORD S., FIORE M.C. AND BAKER T.B. Smoking cessation and quality of life: changes in life satisfaction over 3 years following a quit attempt. *Ann. Behav. Med.* 43(2), 262-70 (2012).
- POLOSA R. AND BENOWITZ N.L. Treatment of nicotine addiction present therapeutic options and pipeline developments. *Trends in Pharmacological Sciences* vol. 32, num. 5 (2011).
- RAMPACH T. AND VAS SCHAYUCK C. Pharmacotherapy for smoking cessation. Review Article. *Adis Data Information CNS Drugs* 25(5) (2011).
- RAMPACH T, HOODGSTEDE H.J. and CONSTANT P. VAN SCHAYCK. Nicotine vaccines to assist with smoking cessation. *Drugs* 72(4) (2012).

SHEN X.Y., ORSON F.M. AND KOSTEN T.R. Vaccines against drug abuse. *Clinical Pharm and Therap.* Vol. 91; num. 1, Enero (2012).

INTERVENCIÓN DEL PROF. REY CALERO

Muchas gracias por su interesante comunicación pues el Tabaquismo es el Factor de Riesgo FR prevenible mas importante que padecemos. Margaret Chan Directora Gral de la OMS así lo estimaba ya que no solo había que prevenir la enfermedades sino los FR. Se estima que unos 6 M de personas mueren en el mundo a consecuencia de los riesgos del Tabaco, unos 650,000 en la UE, unos 50,000 en nuestro país pues causa el 16 % de las defunciones Se estima que los mayores de 35 años mueren 1 de cada 7 varones y 1 de 29 mujeres por el tabaquismo.

Aunque han bajado las ventas en nuestro país en un 17 %, se siguen vendiendo unos 2000 Millones de cajetillas, unos 150 M en Cataluña, 146 M en Andalucía, 110 M en la C de Madrid. Si las ganancias de las ventas del tabaco son unos 8,000 M de , como ha indicado, los gastos que generan la asistencia de sus problemas se doblan..

Cuanto mas agresivas son las medidas antitabaco mas efectivos son los resultados, aunque no sean las de Jaime I en el RU (1604).

Después de las leyes antitabaco 28/2005 y la nueva 42/2010 que prohíbe fumar en espacios comunes cerrados, ha bajado el habito de fumar de los españoles de un 37% hace unas 3 décadas a un 27%. No obstante los jóvenes varones lo hacen en un 33,9% y las chicas un 34%. La edad media de comienzo es a los 13,3 años. Es mas por estadísticas muy recientes sabemos que el 28 % de adolescentes a los 15 años han fumado porros. Es decir tabaco, alcohol y marihuana es el comienzo de adicciones muy peligrosas para nuestros jóvenes.

Como nos ha explicado muy bien es difícil actuar contra la adicción tabáquica con medicamentos , y las vacunas utilizadas de compuestos de nicotina con macromoléculas tienen dificultades sobre todo por la posible aceptación de los usuarios, por tanto hay que insistir mas en la prevención, evitando que los adolescentes se inicien en el habito de fumar, aunque ello presente dificultades estimables, pero supone un importante reto para la Educación en Salud en los Centros de Enseñanza y en las familias. Muchas gracias por su tan interesante comunicación

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a los Académicos que han intervenido a los cuales felicitamos, y permítanme ustedes que en primer lugar felicite institucionalmente al Prof. Fernández-Tresguerres que este fin de semana ha sido elegido Presidente de la Federación Europea de Academias de Medicina (FEAM). Por lo tanto enhorabuena Prof. Fernández-Tresguerres. Es una enorme satisfacción y un deseo cumplido de esta Real Academia que después de tantos años de perseguirlo haya conseguido ser Presidente de la Federación de Academias Europeas. Reiteramos nuestra felicitación y también a los dos conferenciantes que han intervenido en el día de hoy al Prof. Lorenzo y al Prof. Rubia, con dos conferencias muy diferentes pero evidentemente muy interesantes.

El Prof. Rubia siempre que nos trae una conferencia nos mete en unos terrenos que él conoce muy bien, que los demás conocemos peor, pero que siempre tienen el atractivo y la sugerencia de llevarnos a la reflexión e incluso luego al llegar a casa y empezar a pensar y buscar alguna documentación añadida a las cosas que él ha dicho. El tema de hoy es tremendamente interesante pero también lleno de dudas como aquí ha sido manifestado y él mismo también las ha expuesto, y es seguramente un terreno por investigar aunque sea ahora muy difícil de investigar. Anteriormente y todos hemos vivido otra medicina donde veíamos pacientes que sufrían tremendas agonías cosa que hoy ya no se ve.

Ha hecho una magnífica revisión del tema hablando de experiencias cercanas a la muerte. No ha hablado de la muerte y volver a la vida, sino ha dicho cercanas a la muerte, en la frontera de algo que desconocemos y que no sabemos que es lo que hay detrás de todo eso. Creo que los estudios y la referencia de ese libro tan importante que ha dicho y ha leído algunos pasajes de él, está hecho en una época donde existía la agonía y existía esa desconexión cerebral que algunas pacientes volvían a tenerla y podían expresar algo. Obviamente hoy sería muy complejo poder estudiar todo esto puesto que las agonías como tal, como las tenemos concebidas han desaparecido, con las muertes que hoy tienen lugar con una sedación de todos los pacientes. Por lo tanto sería muy difícil investigarlo, pero en cualquier caso tomando como referencia todo lo que hay y algunas con una experiencia también muy emocionante como la que nos ha expuesto el Prof. Robledo que se puede dar entre las personas. Lo que si es verdad es que lo que se rompe en ese momento cercano a la muerte, por lo menos a

mi juicio, es una unidad funcional que tenemos, que es el cerebro, el cerebro tenemos que considerarlo como una unidad funcional y en el momento que hay una desestructuración funcional cada parte empieza a no funcionar. Yo creo que él ha dicho algo tremendamente sugerente y además que nos ayuda a comprender estas experiencias. Concretamente es la similitud que ha puesto con algunas enfermedades, no ya solamente con la crisis epiléptica que aquí ha sido referida, sino también con la esquizofrenia y con otras enfermedades psiquiátricas y psicológicas. Por lo tanto yo creo que son importantes esos momentos de tránsito que hay y que de alguna forma.

Debemos felicitar al Prof. Rubia, animarle a que nos siga trayendo todo esto, que nos hace pensar que hay cosas tan difíciles de comprender como es el cerebro y que seguramente se tardarán posiblemente siglos en llegar a entender mucho de lo que hoy se esboza.

Con respecto a la conferencia del Prof. Pedro Lorenzo hay que felicitarle primero por su claridad expositiva. Nos ha expuesto de una forma magistral cual es el mecanismo de acción de la nicotina, y de alguna forma nos ha contado casi desde la cajetilla de tabaco hasta el núcleo accumbens, qué es lo que pasa y que es lo que está desarrollándose, a la vez que nos llena de sugerencias porque además de alguna forma nos pone de manifiesto en primer lugar que todo lo que son las vías terapéuticas de alguna forma fracasan. Es decir tienen éxitos temporales pero no hemos encontrado una solución terapéutica a la adicción a la nicotina. De la misma forma también nos esbozado como a través de estas estrategias terapéuticas de realizar vacunas con macromoléculas bien ligadas a virus, a proteínas de la pseudomona aeruginosa o bien como él ha dicho alguna toxina de vacilo colérico, sin embargo los resultados que nos expone son todavía pobres para lo que estamos acostumbrados en farmacología a obtener en los ensayos clínicos con otros fármacos. Porque la verdad es que estos resultados, en el mejor de los casos, el 26%, son de una pobreza verdaderamente tremenda, con lo cual eso quiere decir que siguiendo trabajando es este campo de gran interés nos queda aún un gran recorrido para poder disponer de una vacuna. Sin más, felicitando de nuevo a todos y al Prof. Tresguerres.

Se levanta la Sesión.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE MAYO DE 2012

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

PAPEL ACTUAL DEL PET-TAC EN EL LINFOMA DIFU-
SO DE CÉLULAS B GRANDES

PRESENT ROLE OF CT/PET IN DIFFUSE LARGE B-
CELL LYMPHOMA

Por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado

Académico de Número

VITAMINA D. VISIÓN ACTUAL DESDE LA GERIATRÍA
VITAMIN D. A GERIATRIC UPDATED PERSPECTIVE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico Número

PAPEL ACTUAL DEL PET-TAC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

PRESENT ROLE OF CT/PET IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado

Académico de Número

Resumen

El Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) es el linfoma no Hodgkin más frecuente. El papel de la PET-TAC en este grupo relativamente homogéneo de linfomas es controvertido. En la estadificación inicial rara vez cambia el manejo del paciente. Las recientes publicaciones, ensayos clínicos y reuniones de consenso de expertos han puesto de manifiesto su utilidad para evaluar la respuesta al final del tratamiento. La utilización del PET-TAC en la evaluación de la respuesta durante el tratamiento con el objeto de implementar una “Terapia Adaptada al Riesgo” está cobrando cada vez mas peso.

Abstract

The Diffuse Large B-Cell Lymphoma is the most frequent non Hodgkin Lymphoma. The role of CT/PET in this relatively homogeneous group of lymphomas is controversial. It rarely changes the management of the patients in the initial staging. Recents publications, clinical trials and experts consensus meetings have demonstrated its utility in the evaluation of the response at the end of the treatment. The interest of CT/PET in the evaluation of the response during the treatment, with the objective of implement a “Risk Adapted Therapy”, in increasing.

El Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) es el linfoma no Hodgkin más frecuente. El papel de la PET-TAC en este grupo relativamente homogéneo de linfomas es controvertido. En Octubre de 2011 JO Armitage¹ de la Universidad de Nebraska publicó en la prestigiosa

revista *Blood* su trabajo titulado “*PET scans: when and how?*” En este trabajo el autor intentaba poner en claro cuándo es necesario hacer un estudio de PET-TAC en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas y cuál es la técnica más adecuada. Se basaba en la experiencia de otros muchos, así como en las conclusiones de sucesivos consensos de diversos grupos de trabajo. Las cuestiones planteadas podrían resumirse en el siguiente Cuadro:

¿CUÁNDO?

- Estadificación
- Tras 2-4 ciclos
- Al final de la terapia
- Vigilancia en remisión
- Sospecha de recurrencia

-¿CÓMO?

- Estandarización y reproductibilidad
- Contraste Radiológico
- Análisis visual o SUVmáximo (standardized uptake value)
- Escalas de análisis visual
- Lesión donde se mide el SUVmáx
- Umbral de Δ SUVmáx

Intentaremos ir contestando a algunas de estas cuestiones.

Por lo que respecta a la estadificación inicial únicamente hay un trabajo que trata aisladamente del LDCBG². Estudian un total de 40 pacientes de los que el PET-TAC modificó correctamente el estadio determinado por TAC en 6/40 (15%), pero en ningún caso modificó el tratamiento. En la mayoría de los linfomas sucede lo mismo. En cuanto a la necesidad de usar contrastes radiológicos en la componente TAC, la mayoría de los autores opinan que no son necesarios^{3,4}. La semiología consiste en un aumento de captación de FDG en los grupos ganglionares afectos, a uno o a ambos lados del diafragma, y en casos más avanzados se produce también captación extranodal en bazo, hígado, pulmones, médula ósea, etc. Hay un tipo de LDCBG, que es la modalidad denominada intravascular que produce un típico

incremento de actividad en ambos riñones, extensas áreas simétricas del pulmón y esqueleto⁵.

Quizás lo más interesante de todas estas incertidumbres sea aclarar y concretar cómo debe ser el uso de la PET-TAC en la evaluación de la respuesta al tratamiento de este tipo de linfomas. Las conclusiones de la primera reunión de consenso del Subcomité de Imagen del Proyecto de Armonización Internacional en Linfoma (IHP) se publicaron en 2007⁶. Hasta entonces los criterios de respuesta se basaban en el TAC, y a partir de 2007 se dio más valor a los criterios metabólicos. El encargo al Subcomité de Imagen, compuesto por médicos nucleares, radiólogos y oncohematólogos, fue desarrollar guías para la realización e interpretación del PET-TAC en la evaluación de la respuesta al tratamiento en linfomas, para asegurar la fiabilidad y seguridad del método en el contexto de los ensayos clínicos y en la práctica clínica. Lo primero fue reconocer que numerosos estudios han demostrado el valor del PET y el PET-TAC en la evaluación de la respuesta al finalizar el tratamiento en el LDCBG tras: quimioterapia estándar, quimioterapia de rescate o quimioterapia de altas dosis⁷. El valor del PET en este contexto se debe a su especial poder para distinguir entre tumor viable y necrosis o fibrosis en las masas residuales a menudo presentes después de finalizar el tratamiento en pacientes sin otra evidencia clínica o bioquímica de enfermedad. No obstante puede haber falsos positivos, en especial tras tratamiento con Rituximab⁸. Normalmente no se requiere un estudio basal en linfomas altamente captantes de FDG, como es el LDCBG⁹. No obstante van Ufford et al¹⁰ recomiendan PET pretratamiento pues evita errores en la interpretación del PET postratamiento en 1/3 pacientes, errores consistentes en sobre o infraestadificación.

Respecto al mejor momento para realizar el estudio PET-TAC, el Subcomité de Imagen⁶ recomienda que no debería realizarse ni en las 3 semanas siguientes a la administración de un ciclo de quimioterapia ni en las 8-12 semanas siguientes a la finalización de la radioterapia para minimizar el número de falsos positivos debidos a la inflamación producida por la terapia.

En cuanto a la interpretación de las imágenes la simple evaluación visual parece ser adecuada para determinar si el PET es positivo o negativo al finalizar el tratamiento⁶. No parece necesaria la evaluación cuantitativa o semicuantitativa (por ejemplo, el SUV). Se define un PET como positivo cuando presenta captación focal o difusa de FDG sobre el fondo en una localización incompatible con su normal distribución

anatómica o fisiológica y que excede a la de las estructuras del mediastino (*blood pool*) y debería ser considerado como linfoma residual. Es obvio, que el uso de la actividad del *blood pool* de las estructuras del mediastino como referencia de actividad tisular de fondo sólo se aplica en los PET con corrección de atenuación.

Un aspecto muy interesante tratado por el Subcomité de Imagen⁶ es la utilización del PET en la evaluación de la respuesta durante el tratamiento con el objeto de implementar una "Terapia Adaptada al Riesgo". Consideran que sólo estaría justificada si la información aportada por la PET fuera a ser utilizada para modificar el manejo de los pacientes. Se basan en varios estudios que han demostrado una correlación entre la evolución del paciente y una normalización visual de la captación del FDG tan pronto como después del primer a cuarto ciclo de quimioterapia¹¹⁻¹³. En estos casos existe cierta evidencia de que una interpretación dicotómica basada únicamente en la evaluación visual podría no ser suficientemente fiable para distinguir a los pacientes con un pronóstico más favorable de aquellos de peor pronóstico, debido muy probablemente a una aparente variabilidad en la interpretación visual de los estudios entre los expertos. Además, es posible que la evaluación semicuantitativa, por ejemplo con el SUV (*standardized uptake value*), pueda llegar a ser necesaria para conseguir una evaluación más uniforme y potencialmente más exacta en los estudios PET realizados en la mitad del tratamiento.

Algunos expertos dan más importancia a la captación residual post-tratamiento en la región del tumor, mientras que otros jerarquizan los cambios en la captación en relación a un PET realizado previamente. Consideran probable que el papel del PET durante el tratamiento se incremente una vez que los ensayos clínicos demuestren que la información proporcionada por el PET afecta el manejo de los pacientes o, en última instancia, su evolución final.

Debería considerarse como negativo todo incremento leve o difuso de captación de FDG en el sitio de masas residuales de tamaño grande o moderado (> 2 cm), independiente de su localización, con intensidad menor o igual a la de las estructuras del mediastino (*blood pool*). Este grado leve de captación usualmente está relacionado con cambios inflamatorios post-tratamiento debido a la presencia de infiltración de macrófagos más bien que a linfoma residual, y pueden estar presentes hasta varias semanas después de finalizada la quimioterapia. Por el contrario, los pacientes con linfoma persistente usualmente presentan una moderada a intensa captación que excede la actividad

de las estructuras del mediastino (*blood pool*). Debido al efecto de volumen parcial, cualquier incremento de captación por encima del fondo en los ganglios linfáticos o en las masas ganglionares < 2 cm de diámetro, incluidos los ganglios linfáticos de tamaño normal en TAC, deberían considerarse como positivos de linfoma residual. La aparición de nódulos pulmonares > 1.5 cm en TAC en pacientes sin evidencia de linfoma pulmonar previo al tratamiento sólo debería ser considerada sugestiva de linfoma si su intensidad de captación excede a la de las estructuras del mediastino. En cambio, para los nódulos < 1.5 cm no es segura la aplicación de esta norma debido al efecto de volumen parcial y, por tanto, no puede excluirse la presencia de linfoma residual en nódulos pequeños sin aumento de captación de FDG. Los nódulos pulmonares de nueva aparición en pacientes sin linfoma pulmonar establecido antes del tratamiento y que presentan respuesta completa en todos los sitios de enfermedad deberían ser considerados como negativos para linfoma, independientemente de su tamaño o captación, pues suelen representar lesiones inflamatorias o infecciosas. Lesiones hepáticas o esplénicas residuales >1.5 cm en TAC deberían considerarse positivas de linfoma si su captación resultara mayor o igual a la del hígado o bazo, respectivamente. El aumento de captación difusa en bazo mayor que el del hígado normal debería ser considerado compatible con linfoma a menos que el paciente tuviera un antecedente de administración reciente de citocinas. El incremento focal o multifocal del hueso (médula ósea) claro y evidente debería ser interpretado como positivo para linfoma. El incremento difuso de captación en médula ósea, aún siendo más intenso que el del hígado, se debe usualmente a la hiperplasia de médula ósea post-tratamiento y no debiera malinterpretarse como compromiso linfomatoso difuso de la médula ósea. Es importante destacar que un PET negativo en la médula ósea no excluye un compromiso leve o moderado de la médula ósea. Por tanto, la biopsia de médula ósea continúa siendo el procedimiento estándar para evaluar la médula ósea.

En un reciente metanálisis publicado por Terasawa et al¹⁴ se reúnen 12 estudios con 630 pacientes (313 con LDCCBG) tratados con varios regímenes de quimioterapia de altas dosis. Los protocolos no son estandarizados y por tanto la exactitud es heterogénea en los diferentes estudios. Se alcanzaron valores medios de Sensibilidad de 0.69 (IC 95% 0.56-0.81) y de Especificidad de 0.81 (IC 95% 0.73-0.87). En 4 de los estudios se comparó el PET-TAC con modalidades convencionales de reestadificación siendo en todos los casos superior la PET-TAC.

En 2005 Hutchings et al¹⁵ introdujeron el concepto de Captación Mínima Residual (CMR) en el linfoma de Hodgkin como una captación de bajo grado de FDG (justo por encima del fondo local) en un foco dentro de un área donde había enfermedad previa y reportada por los Médicos Nucleares como probablemente benigna. Gallamini A et al¹⁶ matizaron este concepto considerándolo como captación de FDG de bajo grado con intensidad más baja, igual o ligeramente superior a las estructuras del *pool* vascular mediastínico. Se asoció con buen pronóstico y se alcanzó el más alto valor predictivo considerando el PET con CMR como negativo. Sin embargo pronto se pudo comprobar que era necesario definir la CMR de una manera más objetiva y diferenciarla de la Enfermedad Mínima Residual (EMR). Thomas A et al¹⁷ comprobaron cómo los pacientes con estudios indeterminados, es decir con CMR, tenían similares valores de supervivencia global y libre de enfermedad que los pacientes con estudios negativos. Barrington et al¹⁸ definieron la CMR como una captación menor o igual a la del hígado y otros autores siguen los criterios de Londres¹⁹⁻²⁰, que fueron adoptados en el “*I International Workshop on Interim PET in Lymphoma*” (Deauville Francia Abril 2009) que consisten en una escala de 5 puntos usando el mediastino y el hígado como órganos de referencia:

ESCALA DE 5 PUNTOS (4 Y 5 INDICAN ENFERMEDAD):

1. Ausencia de captación
 2. Captación < al mediastino
 3. Captación > mediastino pero < al hígado
 4. Captación > hígado
 5. Captación >> hígado y nuevos focos de enfermedad
- Otras conclusiones de este Workshop fueron las siguientes:

CONCLUSIONES PRINCIPALES:

- a) PET mejor después de 2º Ciclo
- b) Mejor análisis semicuantitativo con variación del SUV_{máx} (variable continua)
- c) A diferencia del Linfoma de Hodgkin, en el LBDCG la captación de FDG es en las células malignas (85- 99% de las células del tumor)

- d) La intensidad de captación indica la cantidad de células malignas supervivientes
- e) \downarrow SUV > 65.7% es el mejor umbral en curvas ROC para diferenciar buen y mal pronóstico SLE (Supervivencia Libre de Enfermedad)
- f) Valor predictivo > que IPI (Índice Pronóstico Internacional)

Las diferencias en la interpretación de los estudios intermedios como positivos o negativos según se utilice uno u otro de estos dos últimos criterios son pequeñas ²¹.

En 2010 tuvo lugar el 9 de Abril de 2010 en Menton (Francia) el *Second International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma*. Las principales conclusiones fueron²²:

CONCLUSIONES:

- 150 Oncohematólogos y médicos nucleares de más de 20 países
- Avances en la escala visual de 5 puntos de Deauville
- Ventajas de esta escala sobre otras
- Aplicabilidad, eficacia y reproductibilidad de criterios cuantitativos (Δ SUV_{máx} y Coc. SUV tumor/SUV hígado) en Linfomas no Hodgkin (LNH)
- Se expusieron resultados de ensayos clínicos de interim PET
- En LNH 2 ensayos en linfoma folicular
- En DLBCL se trató en una mesa redonda la falta de criterios definitivos y se compararon las diferentes técnicas visuales y semicuantitativas. Resultados preliminares de 2 ensayos.

Otro tema de controversia es si es suficiente el análisis visual o es necesario un análisis semicuantitativo como el descenso del SUV²³⁻²⁶ (Δ SUV_{máx}).

Cada vez son más las voces que claman por la utilización de la PET-TAC intermedia en el diseño de la terapia adaptada al riesgo²⁷.

En Menton (Francia) en Abril de 2011 ha tenido lugar el *Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma*. Las principales conclusiones no publicadas sobre el PET Intermedio en el LDCBG han sido:

PRINCIPALES CONCLUSIONES

1. Hay alguna evidencia de que el PET precoz tiene valor pronóstico en el LDCBG que tendrá que ser confirmada en ensayos clínicos

2. Aunque se necesitan más datos probablemente el análisis semi-cuantitativo con el $\Delta\text{SUV}_{\text{máx}}$ parece más adecuado

3. La confirmación histológica no siempre es el *gold standard* al menos con valores de $\Delta\text{SUV}_{\text{máx}}$ por encima de un cierto umbral

4. El PET intermedio es perfectamente factible en Ensayos Clínicos Multicéntricos

5. No hay suficientes datos para justificar cambios en el tratamiento basados en los resultados del PET Intermedio. Se requieren ensayos clínicos prospectivos con muchos pacientes enrolados

Otras conclusiones de este mismo Workshop han sido:

OTRAS CONCLUSIONES

1 El PET-TAC al final del tratamiento es con diferencia el más potente predictor del resultado

2 El Interim PET no ha demostrado mejorar la supervivencia y por tanto debe ser restringido a ensayos clínicos

3 Hay evidencia limitada en la Literatura del papel pronóstico del Interim PET en LDCBG. ΔSUV tiene menos Falsos Positivos en PET2 con resultados similares que PET4 visual

4 Análisis visual (Criterios Deauville) suficiente para LH. Análisis ΔSUV (Criterios Menton) mejor para LDCBG

5 No hubo consenso en la combinación de respuesta en PET y TAC

6 La confirmación histológica es el gold standard del Interim PET+

7 No se recomienda PET-TAC para vigilar a pacientes con respuesta completa

También se discutió cual es la mejor lesión blanco para medir la respuesta:

IDENTIFICACIÓN LESIÓN BLANCO PARA MEDIR RESPUESTA

PET0 $\text{SUV}_{\text{máx}}$ más alto de todas las lesiones visualizadas

PET2 $\text{SUV}_{\text{máx}}$ más alto de todas las lesiones visualizadas

$\Delta\text{SUV}_{\text{máx}}$ aunque sean lesiones distintas

PET0 $\text{SUV}_{\text{máx}}$ más alto de todas las lesiones

PET2 $\text{SUV}_{\text{máx}}$ en la misma lesión

Definir la lesión en PET2 y después ir a ver PET0

Se apuntaron nuevos métodos combinados de medida que habrá que estudiar:

COMBINACIÓN DE MÉTODOS PARA MEDIR RESPUESTA

Escala Deauville + Δ SUVmáx óptimo + Δ TV2.5 óptimo
Puede predecir progresión con mayor fuerza
(Δ MTV2.5) = porcentaje de reducción de volumen metabólico con
detección automática del contorno en valor de SUV de 2.5.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARMITAGE JO. PET scans: when and how?. *Blood* 2011; 118:2-3.
2. FUENTES S, SETOAIN X, LÓPEZ A et al. Utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) en el estudio de extensión de pacientes con linfoma difuso de células grandes tipo B (LDCG-B). *Rev Esp Med Nucl* 2006;25 (Supl 1):17.
3. ELSTROM RL, LEONARD JP, COLEMAN M et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Annals of Oncology* 2008; 19:1770-3.
4. RODRIGUEZ-VIGIL B, GÓMEZ-LEON N, PINILLA I et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low dose PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1643-8.
5. MIURA Y, TSUDO M. Fluorodeoxyglucose-PET/CT for Diagnosis of Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:e56-e57.
6. JUWEID ME, STROOBANTS, OS HOESTRA, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-78.
7. ZIJLSTRA JM, VAN DER WERF GL, HOEKSTRA OS et al. 18 F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma. A systematic review. *Haematologica* 2006;91:522-9.
8. HAN HS, ESCALÓN MP, HSIAO B, et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Annals of Oncology* 2009;20:309-18.
9. SCHÖDER H, NOY A, GÖNEN M et al. Intensity of 18 fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguish between indolent and aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-51.
10. VAN UFFORD HQ, HOEKSTRA O, DE HAAS M, et al. On the Added Value of Baseline FDG-PET in Malignant Lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2010;12:225-232.
11. SPAEPEN K, STROOBANTS S, DUPONT P, et al. Early staging positron emission tomography (PET) with fluorine 18 fluorodeoxyglucose (18 F)FDG predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2001;98:726a.
12. KOSTAKOGLU L, COLEMAN M, LEONARD JP et al. PET predict prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002;43:1018-27.

13. FREUDENBERG LS, ANTOCH G, SCHÜTT P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:325-29.
14. TERASAWA T, DAHABREH IJ, NIHASHI T. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Response Assessment before High-Dose Chemotherapy for Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 2010;15:750-9.
15. HUTCHINGS M, MIKHAEEL NG, FIELDS PA. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1160-8.
16. GALLAMINI A, HUTCHINGS M, RIGACCI L et al. Early interim 2-(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-52.
17. THOMAS A, GINGRICH RD, SMITH BJ, et al. FDG-PET Report Interpretation as Predictor of Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Analysis of "Indeterminate" Reports. *Leuk Lymphoma* 2010;51:439-46.
18. BARRINGTON SF, QIAN W, SOMER EJ et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824-33.
19. MEIGNANT M, GALLAMINI A, HAIOUN C et al. Report of the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-60.
20. GALLAMINI A, FIORE F, SORASIO R et al. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validations. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1761-4.
21. HORNING S, JUWEID ME, SCHÖDER H, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood* 2010;115:775-7.
22. MEIGNANT M et al. <http://eitti.free.fr>
23. ITTI E, LIN C, DEPUIS J et al. Prognostic Value of Interim 18F-FDG PET in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment at 4 Cycles of Chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:527-33.
24. LIN C, ITTI E, HAIOUN C et al. Early 18F-FDG PET for Prediction of Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment versus Visual Analysis. *J Nucl Med* 2007;48:1626-32.
25. CASASNOVAS RO, MEIGNANT M, BERRIOLO-RIEDINGER A et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:37-43.
26. DELGADO-BOLTON RC, Carreras-Delgado JL. Evaluation de la reponse au traitement du lymphome avec la TEP 18F-FDG: ¿ existe-t-il un consensus dans l'evaluation de la réponse ¿. *Medécine Nucleaire* 2011;35:29-37.
27. MOSKOWITZ CH, SCHÖDER H, TERUYA-FELDSTEIN J et al. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903.

VITAMINA D. VISIÓN ACTUAL DESDE LA GERIATRÍA

VITAMIN D. A GERIATRIC UPDATED PERSPECTIVE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico Número

Resumen

Se pretende presentar una puesta al día de las publicaciones que correlacionan vitamina D y edad avanzada. Más de dos terceras partes de la población mayor de 65 años presenta insuficiencia de Vit-D (<30ng/ml) y casi la mitad deficiencia (<20 ng/ml), en muchos casos severa (<15 ng/ml). Estas proporciones son mayores en las mujeres, en la población no-blanca, en los obesos y diabéticos tipo-2, en aquellos con dietas pobres en vitamina-D y en los que no toman suplementos. Se conoce la relación entre déficit de vitamina-D, osteoporosis y fracturas. También con las caídas, con la fuerza muscular, la capacidad física y la fragilidad. Los beneficios de suplementar en el anciano son dosis dependientes y variables para los distintos componentes óseos. Existe correlación entre niveles bajos de vitamina D y mortalidad, sobre todo en mujeres mayores dependientes y/o institucionalizadas. Su déficit es factor de riesgo significativo e independiente de enfermedad cardiovascular. También se ha correlacionado con la diabetes mellitas, la obesidad, la demencia, la enfermedad de Parkinson, algunos cánceres, la pérdida de fuerza muscular, la degeneración macular de la retina y la periodontitis. Se recomienda suplementar a mujeres y hombres institucionalizados o tratados con anabolizantes, glucocorticoides o antireabsortivos con una dosis mínima de 800 UI/día de vitamina D. Hacerlo ofrece beneficios clínicos. Aumenta la masa ósea y reduce el riesgo de caídas y la incidencia de fracturas. Se necesita alcanzar niveles de >65 nmol/L para mejorar la fuerza muscular y reducir el riesgo de caídas y >75 nmol/L para reducir el riesgo de fractura. Los efectos beneficiosos se extiendan a la patología cardiovascular, y a la mortalidad por cualquier causa. El riesgo de intoxicación es mínimo incluso con dosis muy elevadas

Abstract

The aim of this review is to offer an updated survey about the relationship between old age, vitamin D and different clinical conditions. Two third of people over 65 years has insufficient serum levels of vitamin D (<30 ng/

ml). Almost half of them present deficiency (<20 ng/ml), severe in many cases (<15 ng/ml). This proportion increases when we analyze non-white populations, women, and people with obesity, diabetes mellitus or diets poor in Vitamin D. Low serum vitamin D concentration has been linked to mortality, osteoporosis, falls propensity, fractures, frailty, and cardiovascular diseases, including hypertension. Several epidemiological studies open the possibility to a relationship between low levels of the vitamin D and many other diseases. Among them with different cancer, diabetes, some types of dementia, Parkinson's disease, macular degeneration or periodontitis. Also with muscle strength, mobility and physical performance. Vitamin D supplementation has beneficial clinical effects, with a significant reduction of risks, specially in subjects living in nursing-homes and in those treated with corticoids or antireabsortive drugs. These effects are doses dependent. Risk of intoxication is minimal, even with high doses of vitamin.

Hace un año escuchábamos la espléndida conferencia del Prf. Enrique Casado de Frías sobre la Vitamina D (Vit-D), su fisiología y la patología asociada a su déficit. El análisis estaba centrado, sobre todo, en la infancia. Me ha parecido que podía tener interés abordar esta misma cuestión contemplándola desde la patología geriátrica.

Existen razones para ello. Primero el papel esencial de la vitamina D en el metabolismo del anciano a diferentes niveles. También la evidencia de que la deficiencia de Vit-D es norma entre la población de más edad. Por último, las modificaciones permanentes que, a este respecto, están teniendo lugar en las guías clínicas. Mi objetivo prioritario es destacar las publicaciones más importantes que correlacionan Vit-D y edad. Me centraré en aspectos clínicos, sin entrar en su fisiología, metabolismo o fisiopatología. Lo hizo hace un año el Prof. Casado y es fácilmente revisable en la literatura (1).

Recordaré los niveles considerados normales de la Vit-D (25 hidroxilado (HO) vitamina D), el parámetro de medición empleado habitualmente. No siempre son fáciles de establecer. La clasificación más admitida (2) habla de deficiencia cuando estos se encuentran por debajo de los 20 ng/ml, de insuficiencia si están entre 21-29 ng/ml, y de normalidad entre 30-60 ng/ml. Para hablar de intoxicación habría que superar los 150 ng/ml. Algunas publicaciones expresan estos valores en nmol/L. Cuando esto es así hay que multiplicar por 2.5 como factor corrector las cifras que acabo de recordar. Aunque se trata de una variable cuantitativa existe bastante consenso para situar el punto de corte entre lo normal y lo anormal en los 30 ng/ml (75 nmol/L) (3).

Mi presentación se va a dividir en cuatro aspectos: a) trabajos epidemiológicos de carácter general, b) correlación de la Vit-D con

la osteoporosis, fracturas de cadera y riesgo de caídas, c) correlación con otras alteraciones ligadas al envejecimiento frecuentes en geriatría y d) propuestas de nuevos marcos de referencia. La información esta centrada preferentemente en los dos últimos años.

1.- EPIDEMIOLOGÍA

La constante en las publicaciones de tipo epidemiológico es que en la edad avanzada en los países desarrollados la hipovitaminosis D es norma, tanto más acusada cuanto mayor es la edad de la población objeto de estudio. El *Health Ageing Body Composition Study*, publica en 2011 datos de una población con edades entre 70 y 81 años. Incluye a 2581 norteamericanos de ambos sexos de los que 977 eran negros. Los niveles séricos de Vit-D estarían por debajo del punto de corte considerado normal (30 ng/ml) en el 84% de la población negra y en el 57% de la blanca. Además de la raza, serían factores negativos significativos los siguientes: ser mujer, la obesidad (IMC>30), consumir regularmente un tipo de dieta con poco aporte de Vit-D y no recibir suplementos de esta vitamina (4).

El estudio Americano NHANES III (*Third National Health And Nutrition Survey*) se viene ocupando repetidamente de esta cuestión. En una muestra representativa de 4495 hombres y mujeres se encontró deficiencia de Vit-D (<20 ng/ml) en el 41.6%, con tasas igualmente más elevadas entre la población de color (82.1%) o de origen hispano (69.2%). También aquí el análisis era desfavorable a las mujeres, a los obesos, a los hipertensos, a los que se consideraban con mala salud, a aquellos con un LDL alto, a los que referían ausencia de estudios y a los que consumían poca leche (5).

Un análisis anterior del NHANES recordaba que con un punto de corte por debajo de los 32 ng/ml encontramos niveles bajos de Vit-D en el 61% de la población blanca y en el 91% de la negra. Corroboraba también la peor situación de las mujeres y recuerda que valores de 32 ng/ml suponen el tope mínimo para que se produzca la absorción intestinal de Calcio. También recuerdan los análisis NHANES algunas importantes funciones extraesqueléticas atribuibles a la vitamina D en campos como la función inmunitaria, la prevención de determinados cánceres o la hipertensión arterial (6-7). Otra conclusión de los trabajos NHANES es que la situación ha ido a peor a lo largo del tiempo. Sus datos correspondientes al periodo 1988-94 incluían una muestra de 18883 personas mayores y se han comparados con los de 13369 individuos estudiados

en 2001-04. Los valores medios de Vit-D han descendido en esos años de 30 ng/ml a 24 ng/ml. La principal consecuencia para los autores es que las recomendaciones de Vit-D que aparecen en las guías son inadecuadas para un déficit que califican de “pandémico”, sobre todo entre los sujetos de más edad, en las mujeres y en la población no-blanca (8).

Una interpretación de estos datos sugiere que el aumento en la proporción de individuos con hipovitaminosis D puede correlacionarse con el incremento paralelo en las tasas de obesidad y en la modificación de los hábitos de vida y no tanto con los cambios en el consumo de productos lácteos (9). Esto sería cuestionado por el *Minnesota Heart Survey* que maneja población con una gama de edad más amplia, 25 a 75 años. A partir de unos datos basales (años 1980-82) se realizaron determinaciones cada 5 años hasta 2007-09, tomando en consideración la cuantía de Vit D ingerida a través de los alimentos. La ingesta media en ese tiempo se redujo en los varones de 7.24 microgr/d a 6.15 ($p < 0.001$). En las mujeres de 4.77 a 4.53 ($p < 0.001$) (10). Siguiendo con la ingesta de Vit-D una muestra de 207 mujeres francesas postmenopáusicas osteoporóticas reveló que su consumo era de 144.8 UI/día, muy por debajo de las 800 UI recomendadas. En ningún caso, salvo en aquellas que recibían suplementos, se superaban los 500 UI/día (11).

Otro trabajo canadiense con una muestra de 405 sujetos sanos de 68 a 72 años, que vivían en su domicilio, nos indica que el 50% tienen valores séricos inferiores a 75 nmol/L, aunque sólo el 12.6% de los hombres y el 8.7% de las mujeres los mostraban inferiores a 37.5 nmol/L (<15 ng/dl). En los meses de verano estas proporciones se reducían a 5.7 y 1.9% respectivamente (12).

El estudio italiano CHIANTI compara en 1155 sujetos mayores de 65 años que viven en la comunidad los niveles de Vit-D y la fragilidad. Mediante diferentes escalas validadas en la literatura geriátrica categoriza a los sujetos en robustos, prefrágiles y frágiles. En base a ello, obtiene los niveles basales de Vit-D, repitiendo los estudios a los 3 y 6 años. La primera conclusión es que los niveles basales medios son muy bajos (16.0 ng/ml). Además, los sujetos prefrágiles con niveles de Vit-D inferiores a 20 ng/mL tenían mayores posibilidades de morir y de pasar a lo largo del estudio a la categoría de frágil, mientras que los frágiles era muy improbable que pasaran a la categoría de robusto (13).

En España estudios de carácter poblacional (estudio Asturias y Estudio Pizarra) miden niveles de Vit-D y de PTH en 1262 sujetos entre 20 y 83 años. El valor medio de Vit-D (22.46 ng/ml) se reducía con la edad y era más alto en verano. Un 33.9% de la población analizada

mostraba riesgo de déficit de Vit-D (14). En otro caso se analiza la exposición al sol, ingesta y niveles de vitamina D en mujeres adolescentes y en ancianas españolas (*The Five Countries Study of Optiford Project*). Los resultados muestran que el tiempo anual de exposición al sol de las adolescentes dobla al de las ancianas, así como también lo hacen los niveles séricos de vitamina D (15).

Otro trabajo español confirma unos niveles bajísimos de Vit.D en nonagenarios (16). Este mismo grupo de geriatras catalanes ha evaluado a 312 ancianos de más de 85 años que viven en el medio comunitario en un intento de analizar su comorbilidad a través del índice de Charlson y su funcionalidad mediante los índices de Barthel, Lawton y del Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo. También la situación nutricional (*Mini Nutritional Assessment*) y el equilibrio a través del test de Tinetti. Un 52.5% de la población tenía niveles de Vit-D por debajo de los 25 ng/ml y un 14.4% inferiores a 11 ng/ml. Lo más destacado fue constatar que los niveles séricos de Vit-D guardaban muy buena correlación con los valores del MNA (17).

El *Osteoporotic Fractures in Men Study* se centra en población masculina, un colectivo menos analizado que el de las mujeres. En una muestra representativa de 1606 varones de más de 80 años se encontraban cifras de Vit-D inferiores a 20 ng/ml el 26%, y por debajo de 30 ng/ml el 72%. Los peores datos se asociaban a los obesos, a los de más edad y a cuando las determinaciones se obtuvieron en invierno-primavera. Sólo el 58% recibía alguna forma de suplemento, por lo general a dosis muy bajas y no efectivas (18).

Comentaré también por lo inusual otro trabajo llevado a cabo sobre 2107 personas de las que 420 eran vegetarianas y 89 veganos. Como cabía prever los niveles de Vit-D eran muy inferiores en vegetarianos y veganos a los encontrados en el resto de la muestra. Igualmente, las diferencias se atenuaban en los meses de verano (19).

2.- VITAMINA D, OSTEOPOROSIS, FRACTURAS DE CADERA, RIESGO DE CAÍDAS Y FUERZA MUSCULAR

La vinculación déficit de Vit-D, asociada o no a déficit de calcio, con la presencia de osteoporosis y de fracturas se conoce hace muchos años y viene condicionada por la propia fisiología de la vitamina. Numerosos trabajos están demostrando la posibilidad de reducir estos riesgos a través de estudios de intervención orientados a elevar los

niveles séricos de Vit-D. Diferentes metanálisis avalan esta información (20-22).

También se sabe que existe una relación directa con el riesgo de caídas (23) y se ha establecido de forma bastante inequívoca que corregir la deficiencia es beneficioso tanto desde la prevención primaria (24) como de la secundaria en sujetos ancianos desnutridos. Este efecto tiene lugar incluso en periodos de tiempo tan cortos como tres meses (25).

Algunos trabajos valoran la relación de la Vit-D con la capacidad física, fuerza muscular y trastornos de la marcha y el equilibrio. Un estudio prospectivo sobre 368 sujetos con edades de 70 a 89 años, calificados como "población en riesgo" de presentar alguna forma de incapacidad, midió los valores de Vit-D basales, a los 6 y a los 12 meses. El estudio basal encontró que el 50% tenía hipovitaminosis severa (<20 ng/ml). Los sujetos con niveles más altos de Vit-D, bien fueran estos basales, bien normalizados en el seguimiento, mostraban una respuesta clínica positiva (con significación estadística) en su capacidad para desarrollar actividad física (26).

En otros casos las variables fueron la fuerza muscular y la fragilidad. Así se valoran en 54 mujeres (edad: 71±4 años) varios tests de función muscular incluida la dinamometría. Existen diferencias importantes en todos los parámetros según los niveles de Vit-D fueran superiores o inferiores a 20 ng/ml (27). Los autores sugieren entre las medidas para mejorar la fortaleza y función muscular en los mayores de 65 años corregir las situaciones de hipovitaminosis. Los datos del NHANES III apuntan en la misma dirección. En una muestra de 5048 sujetos mayores de 60 años tener una concentración de Vit-D inferior a 15 ng/mL se asociaba con un riesgo (OR) 3.7 veces más elevado de presentar criterios de fragilidad en la población blanca y de 4 veces en la no-blanca (28).

Dentro del *Cardiovascular Health Study* se seleccionaron 988 sujetos con edad entre 77 y 100 años. Se estudiaron basalmente y después cada 6 meses durante 3 años los siguientes parámetros: niveles séricos de Vit-D, actividad física, fuerza, movilidad y Actividades de la Vida Diaria (AVDs). El 30.8% de la muestra con valores iniciales por debajo de 25 ng/ml. no solamente evidenciaba peores resultados en todos los parámetros analizados, sino también mayor riesgo de desarrollar problemas motores a lo largo de los 3 años de seguimiento (OR: 1.56) (29).

Son datos que se confirman mediante estudios de intervención. Uno de ellos evaluó a 302 mujeres con edades entre 70 y 90 años con niveles séricos de Vit-D inferior a 24 ng/ml, que vivían en el medio

comunitario. Las variables analizadas fueron la fuerza en miembros inferiores y la marcha (Test Up&Go). En el grupo de intervención cada mujer recibió 1000 UI/d de Vit-D durante un año y en el otro no. Pasado ese tiempo el grupo primero había elevado sus niveles medios de Vit-D desde 17.7 a 24 ng/ml, sin que hubiera habido modificaciones en el grupo placebo. En paralelo se apreció una mejora significativa tanto en la función muscular como en la marcha, sobre todo en aquellas mujeres basalmente más débiles (30).

Son resultados muy parecidos a los que se derivan de un meta-análisis a partir de las bases de datos Medline, Embase y Cochrane, correspondientes a 1980-2010. La preselección incluía todos los estudios aleatorizados sobre pacientes mayores de 60 años. Eran 714 artículos de los que sólo 13 cumplían todos los criterios de inclusión. La conclusión principal fue que suplementar con dosis de 800-1000 UI día demuestra de manera mantenida beneficios objetivos sobre la fuerza y el equilibrio, mientras que los eventuales beneficios sobre la marcha requieren más estudios (31).

Un estudio retrospectivo finlandés a partir de un registro nacional sobre fractura de cadera incluía a 23.615 sujetos. En ellos se evaluó la evolución posterior en cuanto a mortalidad tomando como variable la presencia de osteoporosis y el hecho de haber recomendado o no tratamientos específicos para la misma. La principal conclusión es que existe una mayor supervivencia en ambos sexos si al alta hospitalaria se había incorporado un tratamiento con Vit-D, calcio y fármacos antiosteoporóticos (32).

El ya citado "*Osteoporotic fractures in men study*" correlaciona Vit-D y fragilidad en 1606 varones de 65 años que vivían en el medio comunitario. A partir de un punto de corte situado en los 20ng/ml se establecen cuatro categorías (robusto, intermedio, débil, o muerto en el seguimiento) con revisiones periódicas durante 4.6 años. Niveles basales bajos de Vit-D se asociaban significativamente a situación de fragilidad aunque no predecían un aumento de la misma durante el seguimiento (33).

Otra publicación correlaciona hipovitaminosis D y fractura en miembros superiores como complicación añadida. Parte de 472 mujeres atendidas por fractura de cadera tras una caída. En 27 casos tuvo lugar una fractura simultánea de miembro superior (húmero o Collex). Los niveles de Vit-D eran menores en las mujeres que, además de la cadera, se habían fracturado el miembro superior (6.5 ± 5.0 vs 11.7 ± 10.4 ng/ml. $p=0.011$) (34).

Como apunta una de las máximas expertas, la Dra. Bishoff-Ferrari, la Vit-D reduce el riesgo de fractura por 2 vías complementarias. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y limita el riesgo de caídas. Los beneficios de suplementar con vitamina D en el anciano son dosis dependientes y diferentes para los distintos componentes óseos del organismo. Destaca, también, que las dosis diarias deben ser superiores a las 800 UI, y que dar Calcio sin aportar Vit-D cuando los niveles de esta última están por debajo de la normalidad no es efectivo (35). Otra revisión muy completa ha sido la realizada en nuestro medio por el equipo de geriatría del hospital Gregorio Marañón (36). Incluye aspectos relacionados con el metabolismo de la vitamina, analizan la prevalencia y eventuales causas de déficits, las posibilidades de suplementación en orden a la prevención de fracturas y las recomendaciones por diferentes guías en cuanto a aportación de vitamina D y de calcio.

3.- VITAMINA D Y OTRAS ALTERACIONES PREVALENTES EN LA EDAD AVANZADA

El primer punto que voy a comentar es la correlación entre niveles de vitamina D y **mortalidad**. Un metanálisis Cochrane evalúa 50 ensayos aleatorizados con una muestra total de 94.148 personas, en su mayoría mujeres con edad superior a los 70 años y una suplementación media en torno a los 2 años. Concluye que la aportación de la vitamina reduce significativamente la mortalidad, sobre todo en las mujeres institucionalizadas y/o dependientes de más edad (37). A la misma conclusión llega el estudio *Koupio Ischaemic Disease Risk Factor* centrado en 1136 finlandeses, de ambos sexos, libres de cáncer y con edades al inicio entre 53 y 73 años (1998-2001). Fueron seguidos una media de 9.1 años. Se produjeron 87 fallecimientos (35 por enfermedad cardiovascular). Se encontró relación significativa entre niveles basales de Vit-D y mortalidad. Los autores sugieren llevar a cabo ensayos de carácter preventivo con Vit-D (38).

Los estudios que evalúan la correlación entre niveles bajos de Vit-D y **enfermedad cardiovascular** tienden a considerar la hipovitaminosis D como un factor de riesgo independiente para esta patología. Así lo apuntan los datos del NHANES III al analizar a 16.603 varones y mujeres con edad superior a los 18 años. Se estableció una división en dos grupos según los valores basales fueran mayores ó menores de 20 ng/ml en el periodo 1988-94. En 2008 se pudo observar que a lo

largo de esos años había tenido lugar una presencia significativamente más elevada de enfermedad cardiovascular ($p < 0.0001$) en el grupo de sujetos con valores basales inferiores a 20 ng/ml (39).

Si el estudio se centra en la hipertensión arterial (HTA) las conclusiones son similares. Un trabajo sobre 833 varones suecos con edad media de 71 ± 0.6 años muestra una estrecha correlación entre niveles bajos de Vit-D y presencia de HTA, con un riesgo relativo de 3.3 (40). A la misma conclusión llega otro análisis sobre 2722 sujetos mayores de 18 años en función de sus niveles de Vit-D (<15 ng/ml, 15-29, 30-39 y >40 ng/ml). Las cifras tensionales son tanto más elevadas cuanto más bajos son esos niveles. Los autores, cautos a la hora de extraer conclusiones, sugieren más datos antes de recomendar la administración de suplementos de manera sistemática (41). Una revisión sobre este tema ha sido publicada recientemente en nuestro país (42).

Desde otra perspectiva un estudio mide niveles séricos de Vit-D en 239 pacientes incluidos en un registro prospectivo de infarto agudo de miocardio (IAM). El 75% presentaban cifras inferiores a los 20 ng/ml, un 21% entre 20 y 30 ng/ml y sólo un 4% valores normales (más de 30 ng/mL), sin diferencias en función del género. Si las había en base a la situación social, raza, ausencia de seguro, presencia de diabetes mellitas tipo 2, o grado de inactividad física. La principal conclusión es que los niveles bajos de Vit-D son la norma en el IAM (43).

Otro análisis del NHANES III concluye que existe relación directa entre niveles bajos de Vit-D y lo que cabría calificar como “prediabetes” y “prehipertensión”. Para ello se basan en 1711 varones y mujeres con valores de glucemia entre 100-125 mg/dl y cifras de tensión sistólica entre 120 y 139 mmHg. La presencia de hipovitaminosis D era significativamente más alta que en esta población que en aquella con valores inferiores de tensión arterial sistólica o de glucemia ($p < .0001$). Los autores sugieren que la hipovitaminosis D puede favorecer el desarrollo de DM-2 y de HTA (44).

La relación con la **diabetes** y, con el **síndrome metabólico** también se ha estudiado. El *Health Survey (UK-2005)*, valora a 2038 sujetos de más de 65 años que viven en la comunidad. Encuentran una asociación independiente entre hiperglucemia y niveles bajos de Vit-D (OR: 2.3). Tanto el autor como los editorialistas hacen una llamada a las administraciones sanitarias en el sentido de evaluar más la Vit-D y, si procede, suplementar (45-46). El NHANES no solo confirma que el 81% de los diabéticos presentan hipovitaminosis, sino también una mayor presencia de manifestaciones de neuropatía periférica. Una

relación que se mantiene tras el ajuste estadístico de otras posibles variables como edad, obesidad, comorbilidad, uso de medicación para la neuropatía y duración y grado de control de la propia diabetes (47).

Otro trabajo con datos del *Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D trial* está centrado en 292 mujeres con edad entre 50 y 79 años. Encuentra una relación inversa entre niveles de Vit-D y diversos parámetros indicativos de presencia de síndrome metabólico: adiposidad medida a través del índice de masa corporal (BMI) ($p=0.003$), circunferencia de la cadera ($p<0.0001$), relación cintura/cadera ($p<0.0001$), triglicéridos ($p<0.0001$) y cociente triglicéridos/HDL colesterol ($p=0.0003$) (48). En la misma línea un estudio australiano que realiza un seguimiento de cinco años a 4164 adultos sin síndrome metabólico encuentra una asociación significativa entre niveles bajos de Vit-D y riesgo de desarrollar el síndrome, elevar la glucemia y aumentar la circunferencia de cadera (49). Una buena revisión sobre este tema ha sido publicada recientemente (50).

La asociación de la hipovitaminosis D con la obesidad visceral y la sarcopenia está igualmente muy bien establecida a partir del interesante estudio Ansan, en Korea del Sur, con una población mayor de 65 años (media 72.1 a.) que incluía a 216 hombres y 268 mujeres. Este análisis confirma que los niveles de vitamina D en una población anciana asiática son tan bajos como los europeos o americanos, ya que al 90% de la población estudiada se encontraba por debajo de los 30 ng/dL (51).

Otro aspecto controvertido con una literatura abundante en estos últimos años es el que trata de establecer nexos entre vitamina D y **demencia**. Aunque existen evidencias epidemiológicas, los comentarios comunes de los distintos autores es que se necesitan más estudios para lograr conclusiones firmes. Un trabajo analiza la relación entre Vit-D y deterioro cognitivo en 318 pacientes atendidos en un programa domiciliario, con edad entre 65 y 99 años (media: 73.5 a.). Los pacientes con demencia segura o probable, 23.9% del total, tenían niveles significativamente menores de Vit-D que el resto ($p<0.01$). Utilizando la resonancia nuclear magnética (RNM) como marcador los niveles bajos de Vit-D se asociaron a demencia, ictus y enfermedad vascular cerebral. A partir de estos datos los autores especulan acerca del eventual efecto protector que la vitamina D podría ejercer sobre la pared del vaso (52). Una muestra de 325 sujetos mayores de 65 años, procedentes del NHANES III apuntaba que la deficiencia de Vit-D (tasas inferiores a 20ng/ml) se asociaba con riesgo de deterioro

cognitivo en una proporción tanto más importante cuanto menores eran sus niveles (53).

Algo similar ocurre con respecto a las publicaciones que buscan conexiones entre Vit-D y **enfermedad de Parkinson**. En este caso el interés se ve acentuado por el factor de riesgo para las caídas que incorpora ese diagnóstico. También en estos pacientes es habitual encontrar una mayor frecuencia de niveles bajos de Vit-D, sin que en apariencia esa tendencia se modifique en el curso de la enfermedad. Faltan estudios de intervención que muestren los eventuales beneficios de suplementar (54). En uno de los pocos publicados se dividió en dos grupos a 324 parkinsonianos japoneses con déficit de Vit-D. En uno (162 pacientes) se añadió al tratamiento habitual un programa reglado de exposición al sol (3231 minutos/año). El otro grupo mantuvo su tipo de vida normal. Al cabo de dos años de seguimiento la DMO había aumentado un 3.8% en el grupo activo y descendido un 2.6% en el control. También los niveles séricos de Vit-D se habían duplicado con respecto a los basales en el grupo de intervención. El número de fracturas de cadera había sido de 11 en grupo control por sólo 3 en el activo (55).

Otros estudios vinculan Vit-D con la presencia de **cáncer**. El “*Alpha-tocopherol, betacarotene, Cancer Prevention Study*” compara los niveles basales de Vit-D en 431 pacientes con historia confirmada de cáncer colo-rectal vs 428 sujetos control. La conclusión es que existe una asociación estadística entre hipovitaminosis D y cáncer colo-rectal (56). Son resultados similares a los de un trabajo llevado a cabo en Boston sobre 515 pacientes con cáncer colorectal estadio IV, donde también existía relación significativa entre cáncer e hipovitaminosis, especialmente llamativa en el caso de las mujeres y en la población de de raza negra (57).

La eventual conexión con el cáncer de próstata ha sido actualizada recientemente. Los datos experimentales parecen sugerir alguna relación. También se ha descrito una asociación significativa entre hipovitaminosis D y carcinoma de próstata sin metástasis (58). Sin embargo, la experiencia clínica de suplementar con vitamina D es negativa tanto en la prevención como en el tratamiento de esta patología (59).

El cáncer de mama también ha sido objeto de análisis. Uno de ellos está centrado en 1295 mujeres alemanas con este tipo de cáncer y edad entre 50 y 74 años en el momento del diagnóstico, seguidas durante un periodo medio de 5.8 años. Se encontró una peor supervivencia en aquellas con niveles bajos de Vit-D. También entre los niveles

bajos de Vit-D y el tiempo transcurrido hasta siguiente recaída (60). Otra publicación analiza la historia natural de 885 mujeres postmenopáusicas holandesas diagnosticadas de osteoporosis. 112 (12.7%) desarrollan cáncer en los años siguientes con una prevalencia mayor entre aquellas con hipovitaminosis D (<20 ng/mL), sin que este dato alcanzara significación estadística (61).

Las conclusiones a las que llega un metanálisis de 35 estudios observacionales que correlacionan niveles de Vit-D y diferentes tipos de cáncer apuntan a una relación consistente entre niveles bajos de Vit-D y cáncer colorectal no explicable en base a la obesidad o a la inactividad física. No existe asociación con los cánceres de mama o de próstata (62). En una línea muy parecida una revisión aparecida en NEJM señala que a día de hoy la evidencia es insuficiente para establecer una relación causa/efecto, y que el hecho de que se describan en diferentes estudios niveles de hipovitaminosis D asociados a determinados tipos de cáncer puede interpretarse en base a la coexistencia en ambas situaciones de otros factores de riesgo comunes como la obesidad, la inactividad física, la piel oscura u otros. Los autores de este análisis recuerdan que en estos momentos están en marcha diferentes ensayos prospectivos con Vit-D que podrán añadir luz en este terreno (63).

La búsqueda de nexos entre la Vit-D y diversos procesos en la población de más edad no termina aquí. Por ejemplo, se ha vinculado también con la **degeneración macular de la retina**. Datos basales de 1313 mujeres postmenopáusicas estudiadas entre 1994 y 1998 y seguidas durante 7 años muestran que existe mayor riesgo de desarrollar esta patología cuanto más bajos son los niveles basales de Vit-D, al menos en las mujeres menores de 75 a. También que suplementar en los casos de deficiencia ejerce un efecto protector (64). Otra correlación es con la **periodontitis**. Se sabía que mantener una buena dentición exige unos niveles adecuados de Vit-D. También que la periodontitis es la principal complicación en la patología bucal asociada a su déficit. Determinados estudios muestran que la suplementación ayuda a corregir el problema (65-66).

4.- ESTRATEGIAS Y NUEVOS MARCOS DE NECESIDADES

La necesidad de unos nuevos marcos de necesidades en cuanto a las recomendaciones en este campo se desprende tanto de los estudios de

intervención, como de las sugerencias de expertos, grupos de trabajo y sociedades científicas. Por ello se están permanentemente diseñando estudios con estrategias de actuación más agresivas en busca de modificar en positivo las guías clínicas y protocolos vigentes hasta ahora. También son frecuentes las revisiones y puestas al día (67). Aunque se trata de guías y protocolos dirigidos específicamente a los profesionales con el fin de actualizar conceptos y modificar recomendaciones, casi siempre incluyen llamadas a las administraciones sanitarias (68-70). Algunas publicaciones van más allá y se centran en el perfil del sujeto que debe ser susceptible de tratamiento preventivo para la osteoporosis (71).

Comento también algunos estudios de intervención. Un trabajo francés valora a 1876 sujetos mayores de 65 años que viven en el medio comunitario. Un 12.8% recibía suplementos de vitamina D. Eran los que estaban peor nutridos, presentaban mayores tasas de comorbilidad y de debilidad muscular, historia previa más rica en fracturas, fueran estas vertebrales o no, y mayor número de caídas. La conclusión fundamental es que la selección de la población que se consideraba que necesitaba tratamiento era menor de la debida, que las dosis empleadas eran muy bajas y que la administración se producía de forma tardía. En base a ello animaban a actuar antes y de forma más enérgica (72).

Otra cuestión que se plantea a menudo es si la estrategia terapéutica tras la fractura de cadera debe orientarse a través de una dosis de carga inicial muy alta o si las dosis diarias muestran mejores resultados. A favor del primer punto estaría la mayor comodidad de aplicación así como minimizar el riesgo de olvidos. A favor de las dosis diarias el hecho de que ha sido el procedimiento seguido hasta ahora y el que ha servido de base para las recomendaciones en vigor. Un estudio canadiense aleatorizado que compara ambos procedimientos en mayores de 50 años con fractura de cadera intenta responder a esta pregunta. De acuerdo con sus resultados al cabo de 3 meses no se aprecian beneficios de un grupo sobre otro en cuanto a los niveles séricos Vit-D (73).

Las ventajas de suplementar de manera sistemática durante los meses de invierno se han evaluado en 225 sujetos mayores de 65 años que vivían en su domicilio. Se comparó placebo vs diferentes dosis diarias de Vit-D entre los meses de octubre de 2006 y marzo de 2007. El resultado, previsible, puso de manifiesto un aumento en los niveles séricos de la vitamina dosis dependiente con una alta significación ($p < 0.0001$). En base a ello los autores recomiendan dar sistemáticamente dosis ajustadas a las necesidades durante los meses de invierno con el objetivo de mantener unos niveles séricos adecuados (74).

La vía de administración ha sido también objeto de análisis. Ya he comentado una experiencia japonesa al respecto. Hay otro estudio holandés riguroso, con la limitación de haberse realizado en una muestra muy reducida. Se trata de 8 pacientes de 79.8 años de media, ingresados en residencias, a los que una vez a la semana, durante 8 semanas sucesivas, tras la ducha, se les sometía a exposición ultravioleta (medio cuerpo). Los valores séricos de Vit-D pasaron de 28.5 nmol/L en la situación basal hasta 46.6 nmol/L tras la intervención (75). En todo caso existe evidencia de que aquellos individuos que buscan sistemáticamente la sombra o cubren ampliamente su piel tienen niveles inferiores de la vitamina y pueden llegar a requerir suplementos de la misma (76).

Se ha valorado incluso el eventual papel que la Vit-D podría tener en la prevención y tratamiento de la tuberculosis. El fundamento estaría en el hecho constatado de que añadir dosis altas de Vit-D al tratamiento tipo de la Tb pulmonar acorta de 43.5 a 36 (p:ns) los días para negativizar el esputo (77). Los propios editorialistas del Lancet se apresuran a señalar en el mismo número donde apareció el estudio que a día de hoy no existe evidencia suficiente para incorporar a las guías esta recomendación (78).

Dentro del apartado de recomendaciones específicas por parte de expertos una revisión extensa centrada en población masculina recomienda dar suplementos a los ancianos en caso de que: están institucionalizados, presenten osteoporosis bien documentada, o se encuentren en tratamiento con productos anabolizantes, glucocorticoides o fármacos antirreabsortivos. Las dosis mínimas recomendadas serían de 800 UI/día y nunca se debería administrar calcio de forma aislada (79). Más rotundamente aún se manifiestan en pro de la administración preventiva de esta vitamina en la población mayor algunas revisiones publicadas en nuestro país (80-81).

Corregir los niveles bajos de Vit D ofrece beneficios clínicos “medibles” en el anciano: aumenta el contenido de masa ósea, y reduce sus pérdidas fisiológicas así como el riesgo de caídas y la incidencia de fracturas. Se precisa lograr niveles estables superiores a los 65 nmol/L para mejorar la fuerza muscular y reducir el riesgo de caídas y por encima de los 75 nmol/L para reducir el riesgo de fracturas (82).

Bishoff-Ferrari en un trabajo sobre los “*Health effects of vitamin D*” insiste en el papel de esta vitamina en la prevención de las caídas y fracturas, pero también como protector cardiovascular (HTA y mortalidad) y en los tumores como agente inmunomodulador y antiinfla-

matorio. Recuerda que los efectos son dosis-dependientes (83). Este mismo grupo insiste en la necesidad de adaptar a las nuevas exigencias las políticas de las administraciones sanitarias en este campo (84).

En los casos de fractura de cadera la alta prevalencia de hipovitaminosis D (78% entre los mayores de 65 años) confirma la necesidad de suplementar con esta vitamina al anciano que ingresa en el hospital por este motivo, así como de prescribirla al alta (85). Una recomendación que ofrece pocas dudas y que contrasta con la práctica habitual tanto en España como en otros países.

El *13 Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines* insiste en estos mismos puntos. Destaca la extraordinaria prevalencia de hipovitaminosis D con valores incluso por debajo de los 20 ng/dL, y en los efectos deletéreos variados que se derivan de ello. Sugiera la posibilidad de enriquecer determinados alimentos con Vit-D. Alerta de los riesgos de recurrir como alternativa a una exposición al sol prolongada. Considera que se debe suplementar de oficio a la población en riesgo y fomentar los estudios de intervención (86). En términos parecidos se manifiesta la *National Osteoporosis Foundation Guide Committee*, a través de su guía revisada y actualizada a 2008 para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis (87).

En los Estados Unidos su *Institute of Medicine* establece unas “*Dietary Reference Intakes for Vit D*”. En ellas destaca la evidencia absoluta del papel de la vitamina D en el metabolismo óseo y en la patología derivada del mismo. Un papel menos claro en otros aspectos ya comentados, patología oncológica, cardiovascular, diabetes o procesos autoinmunes. De acuerdo con lo recomendado en otros documentos insiste en que las dosis diarias mínimas en sujetos mayores de 70 años deben ser de 800 UI. (88).

Otro organismo internacional de enorme prestigio, la “*Vitamin D International Osteoporosis Foundation (IOF)*”, sienta doctrina y destaca que: a) es necesario asegurar niveles séricos estables superiores a los 30 ng/dl, lo que requiere la ingesta diaria de 800-1000 UI., b) en los individuos que toman el sol regularmente las dosis recomendadas pueden ser inferiores, c) las dosis de repleción pueden variar mucho en función de las basales y de las circunstancias personales de cada sujeto, y d) se recomiendan dosis más altas (hasta de 2000UI/d) en los ancianos obesos, inactivos, que no toman el sol, malnutridos y de piel oscura (89).

Desde el punto de vista práctico una cuestión debatida e importante es el que hace referencia a las residencias. El “*Nutritional assessment of residents in long-term care facilities: recommendations of the task*

force on nutrition and aging of the IAGG-European Region and the IANA" representa una guía actualizada sobre valoración nutricional del anciano e incluye recomendaciones dietéticas en este terreno (90).

En América la respuesta a la pregunta es clara y tajante. Deben recibir suplementos de forma sistemática todos los ancianos que viven en residencias. Las dosis mínimas serán de 800 UI diarias. Así lo dice un documento canadiense que revisa de manera extensa la literatura sobre residencias en los EEUU y Canadá (91). A esta misma conclusión llega la *American Medical Directors Association*, que añade a sus recomendaciones la indicación de suplementar con dosis adicionales de 1200-1500 mg/día de Calcio (92).

Otro punto es la eventual toxicidad de la Vit-D cuando se emplea en dosis altas. La respuesta es que dicho riesgo es mínimo. En la práctica se reduce a los individuos con sensibilidad específica para la Vit-D. Las experiencias son múltiples y todas apuntan en esta misma dirección. En un estudio con mayores de 65 años se administraron 1600 UI/d ó 50.000 UI/mes, durante 1 año. No se produjo ninguna intoxicación (93). En otro con personas mayores de 70 años se aplicaron 2000 UI/d durante 6 m. con el mismo resultado (94). Igual se describe en una publicación anterior que aplicó 10000 UI/d durante 6 meses (95). El mensaje que debe quedar es que para que haya riesgo de intoxicación se hace necesario alcanzar al menos niveles séricos superiores a los >150 ng/dl (96). Una extensa revisión de este tema puede encontrarse en otro lugar (97).

Existen también llamadas locales a las administraciones sanitarias de diferentes países. En el caso de Holanda se destaca que los valores de vitamina D en su población anciana se encuentran muy bajos y se insiste en los beneficios tanto sobre el hueso como a otros niveles derivados de normalizar estos valores. Hacerlo así estiman que reduciría la mortalidad por cualquier causa en un 18% (98).

Por lo llamativo del título querría terminar llamando la atención sobre un artículo aparecido en la revista oficial de la sociedad británica de geriatría: "*Urgent action needed to improve vitamin D status among older people in England!*". El trabajo analiza una muestra representativa de 2070 sujetos mayores de 65 años de aquel país. Las conclusiones a las que llega son a) que los niveles séricos de Vit-D son muy bajos de manera generalizada, b) que ello constituye un problema de salud pública, c) que esta hipovitaminosis se asocia a muchos y muy variados problemas de salud, a un peor pronóstico y a una peor calidad de vida, y d) que por todo ellos es urgente establecer políticas de evaluación y de suplementación desde las administraciones sanitarias (99).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- LIPS P.- Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:4-8.
- 2.- HOLICK MF.- Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
- 3.- VIETH R.- Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:681-691.
- 4.- SHEA MK, HOUSTON DK, TOOZE JA, et al.- Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: the health, ageing and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1165-1174.
- 5.- FORREST KY, STRUHLREHER WL.- Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48-54.
- 6.- KHAZAI N, JUDO SE, TANGPRICH V.- Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:110.
- 7.- YETLEY EA.- Assessing the vitamin D status in the US population.- *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558S-564S.
- 8.- GINDE AA, LIU MC, CAMARGO CA.- Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169:626-632.
- 9.- GANJI V, ZHANG X, TANGPRICHA V.- Serum hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S population based on assay-adjusted data. *J Nutr* 2012; 142:498-507.
- 10.- HARNACK LJ, STEFFEN L, ZHOU X, LUEPKER RV.- Trends in vitamin D intake from food sources among adults in the Minneapolis-St-Paul. MN, metropolitan area, 1980-1982 through 2007-2009 *J Am Diet Assoc* 2011; 111:1329-34.
- 11.- CZERNICHOV S, FAN T, NOCEA G, SEN SS.- Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1667-74.
- 12.- BARAKÉ R, WEILER H, PAYATTE H, GRAY-DONALD K.- Vitamin D status in healthy free-living elderly men and women living in Québec, Canada. *J Am Coll Nutr* 2010; 29:25-30.
- 13.- SHARDELL M, D'ADAMO C, ALLEY DE, et al.- Serum 25-Hydroxy vitamin D, transition between frailty status, and mortality in older adults: The Invecchiare in Chianti Study. *Am Geriatr Soc* 2012; 60:156-264.
- 14.- GONZÁLEZ-MOLERO I, MORCILLO S, VALDÉS S, et al.- Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:321-28.
- 15.- RODRÍGUEZ SANGRADOR M, BELTRÁN DE MIGUEL B, CUADRADO VIVES C, MOREIRAS TUNI O.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y LOS HÁBITOS de exposición al sol en la población femenina española adolescente y anciana. *Nutr Hosp* 2011; 26:609-613.
- 16.- FORMIGA F, FERRÉ A, RIERA-MESTRE A, NOLLA JM, PUJOL R.- High percentage of vitamin D deficiency in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:2147-2148.
- 17.- FORMIGA F, FERRER A, ALAMEDA J, SAN JOSÉ A, GIL A, PUJOL R.- Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin D deficiency. *J Nutr Health Ageing* 2011; 15:110-14.

- 18.- ORWOLL E, NIELSON CM, MARSHALL LM, et al.- Vitami D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1214-1222.
- 19.- CROWE FL, STEUR M, ALLEN NE, APPLEBY PN, TRAVIS RC, KEY TJ.- Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. *Public Health Nutr* 2011; 14:340-46.
- 20.- BOONEN S, LIPS P, BOUILLON R, BISHOFF-FERRARI HA, VANDERSCHEREN D, HAENTJENS P.- Needs for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415-23.
- 21.- TANG BM, ESLICK GD, NOWSON C, SMITH C, BENSOUSSAN A.- Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66.
- 22.- BISCHOFF-FERRARI AH, et al.- Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-639.
- 23.- SNIJDER MB, VAN SCHOOR NM, PLUJM SM, et al.- Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2980-85.
- 24.- KALYANI RR, STEIN B, VALIYIL T, MANNO R, MAYNARD JW, CREWS DC.- Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: Systemic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1299-1310.
- 25.- NEELEMAAT F, LIPS P, BOSMANS JE, et al.- Short-term oral nutrition intervention with protein and vitamin D decreases falls in malnourished older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:691-599.
- 26.- HOUSTON DK, TOOZE JA, HAUSMAN DB, et al.- Change in 25-hydroxy vitamin D and physical performance in older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2011; 66A:430-36.
- 27.- MASTAGLIA SR, SEIJO M, MUZIO D, SOMOZA J, NUÑEZ M, OLIVIERI B.- Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Ageing* 2011; 15:349-354.
- 28.- WILHEM-LEEN ER, HALL YN, DEBOER IH, CHERTOW GM.- Vitamin D deficiency and frailty in older americans. *J Intern Med* 2010; 268:171-180.
- 29.- HOUSTON DK, TOOZEN JA, DAVIS CC, et al.- Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: The Cardiovascular Health Study all stars. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1793-1801.
- 30.- ZHU K, AUSTIN N, DEVINE A, BRUCE D, PRINCE RL.- A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2011; 58:2063-68.
- 31.- MUIR SW, MONTERO-ODASSO M.- Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 58:2291-2300.
- 32.- NURMI-LÜTHJE I, SUND R, JUNTUNEN M, LÜTHJE P.- Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs in associated with lower mortality: a nationwide study in Finland. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1845-53.

- 33.- ENSRUD KE, BLACKWELL TL, CAULEY JA, et al.- Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:101-106.
- 34.- DI MONACO M, VALLERO F, CASTIGLIONI C, DI MONACO R, TAPPERO R.- Low levels of hydroxyvitamin-D are associated with the occurrence of concomitant upper limb fractures in older women who sustain a fall-related fracture of the hip. *Maturitas* 2011; 68:79-82.
- 35.- BISHOFF-FERRARI HA, WILLT WC, WONG JB, et al.- Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169:551-61.
- 36.- MARAÑÓN E, OMONTE J, ÁLVAREZ ML, SERRA JA.- Vitamina D y fracturas en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46:151-62.
- 37.- BJELAKOVIC G, GLUUD LL, NIKOLOVA D, et al.- Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; jul 6; (7):CD007470.
- 38.- VIRTANEN JK, NURMI T, VOUTILAINEN S, MURSU J, TUONAIMEN TP.- Association of serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr* 2011;50:305-12).
- 39.- KENDRICK J, TARGHER G, SMITS G, CHONCHOL M.- 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205:255-260.
- 40.- BURGAZ A, BYBERG L, RAUTIAINEN S, et al.- Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongs elderly men. *J Intern Med* 2011; 269:211-18.
- 41.- BHANDARI SK.- 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens* 2011; 13:170-77.
- 42.- MOYANO PEREGRÍN C, LÓPEZ RODRÍGUEZ F, CASTILLA CASTELLANO M.- Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barna)* 2012; 138:397-341).
- 43.- LEE JH, GADI R, SPERTUS JA, TANG F, O'KEEFE JH.- Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107:1636-38.
- 44.- GUPTA A, BRASHEAR M, JOHNSON W.- Prediabetes and prehypertension in healthy adults are associated with low vitamin D levels. *Diabetes Care* 2011; 34:658
- 45.- HIRANI V.- Relationship between vitamin D and hyperglycemia in older people from a nationally representative population survey. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1786-92.
- 46.- FLOREZ H, TROEN BR.- Do vitamin D levels influence the risk of diabetes mellitas and play a role in healthier aging. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1957-59
- 47.- SODERSTROM LH, JONSON SP, DIAZ VA, MAINOUS III AG.- Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med* 2012; 29:50-55.
- 48.- CHACKO SA, SONG Y, MANSON JE, et al.- Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:209-17.
- 49.- GAGNON C, LU ZX, MAGLIANO DJ, et al.- Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a National, Population-based Prospective

- Study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (doi:10.1210/jc.).
- 50.- PITTAS AG, CHENG M, TRIKALINOS T, et al.- Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcymes. *Ann Intern Med* 2010; 152:307-314.
 - 51.- SEO JA, CHO H, EUN CR, et al.- Association between visceral obesity and sarcopenia ans vitamin D deficiency in older Koreans: The Ansan Geriatric Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:700-706.
 - 52.- BUELL JS, DAWSON-HUGUES B, SCOUT TM et als.- 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74:18-26.
 - 53.- LLEWELLING DJ, LANG IA, LANGA KM, MELZER D.- Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A B Sci Med Sci* 2011; 66:59-65.
 - 54.- EVATT ML, DELONG MR, KUMARI M, et al.- High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68:314-19.
 - 55.- SATO Y, IWAMOTO J, HONDA Y.- Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Dis* 2011; 17:22-26.
 - 56.- WEINSTEIN SJ, YU K, HORST RL, ASHBY J, VIRTAMO J, ALBANES D.- Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol* 2011; 173:499-508.
 - 57.- SARGENT NK, GOLDBERG RM, MEYERHARDT JA, et al.- Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* 2011; 29:1599-1606.
 - 58.- CHOO CS, MAMEDOV A, CHENG M, CHOO R, KISS A, DANJEUX C.- Vitamin D insufficiency is common in patients with nonmetastatic prostate cancer. *Nutr Res* 2011; 31:21-26.
 - 59.- BARNETT CM, BEER TM.- Prostate cancer and vitamin D: what does the evidence really suggest? *Urol Clin North Am* 2011; 38:333-42.
 - 60.- VRIELING A, HEIN R, ABBAS S, SCHNEEWEISS A, FLESH-JANYS D, CHANG-CLAUDE J.- Serum 25-hydroxy vitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. *Brest Cancer Res* 2011; 13:R74).
 - 61.- VELDHIJS S, WOLBERS F, BROUCKAERT O, VARMES I, FRANKE HR.- Cancer prevalence in osteoporotic women with low serum vitamin D levels. *Menopause* 2011; 18:319-22.
 - 62.- GANDINI S, BONIOL M, AUCA J, et al.- Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128:1414-24.
 - 63.- MANSON JE, MAYNE ST, CLINTON SK.- Vitamin D and prevention of cancer – Raedy for prime time? *N Engl J Med* 2011; 364:1385-87.
 - 64.- MILLEN AE, VOLAND R, SONDEL SA, et al.- Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophtalmol* 2011; 129:481-89.
 - 65.- GARCIA MN, HILDEBORT CF, MILEY DD, et al.- One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontal* 2011; 82:25-32.

- 66.- MOEDANO DE, IRIGOYEN ME, BORGES-YÁÑEZ A, FLORES-SÁNCHEZ I, ROTTER RC.- Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology* 2011; 28:19-27.
- 67.- WIMALAWANSA SJ.- Vitamin D in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10:4-15.
- 68.- ROOS AC, MANSON JE, ABRAMS SA, et al.- The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Endocrinol Metab* 2011; 96:53-58.
- 69.- CERNIAK EP, LEVIS S, TROEN BR.- Hypovitaminosis D: a healthy epidemic that requires treatment. *Geriatrics* 2008; 63(4)24-30.
- 70.- NORMAN AW, BOUILLON R.- Vitamin D nutritional Policy needs a vision for the future. *Experiment Biol Med* 2010; 235:1034-1045.
- 71.- DAWSON-HUGUES B, LOOKER AC, TOSTESON ANA, JOHANSSON H, KANIS JA, MELTON III LJ.- The potential impact of the National Osteoporosis Foundation guidance on treatment eligibility in the USA: an updated in NHANES 2005-2008. *Osteopor Internat* 2010; 21: 41-52.
- 72.- FANTINO B, BEAUCHET O, SAVIGNAT S, BOUVARD B, LEGRAND E, ANNWEILER C.- Profile of French community-dwelling older adults supplemented with vitamin D: findings and lessons. *Adv Ther* 2011; 28:483-89.
- 73.- PAPIOANNOU A, KENNEDY CC, GIANGREGORIO L, et al.- A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation. *MBC Musculoskelet Disord* 2011; 12:135.
- 74.- CASHMAN KD, WALLACE JMW, HORIZAN G, et al.- Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults >64 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1366-74.
- 75.- CHEL VGM, OOMS ME, PAVEL S, GRUIJL F, BRAND A, LIPS P.- Prevention and treatment of vitamin D deficiency in Dutch psychogeriatric nursing home residents by weekly half-body UVB exposure after showering: a pilot study. *Age&Ageing* 2011; 40: 211-214.
- 76.- LINOS E, KEISER E, KANZLER M, et al.- Sun protective behaviours and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control* 2012; 23:133-140.
- 77.- MARTINEAU AR, BOTHENLY PM, HANIT GM.- High dose vitamin D (3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377:242.
- 78.- VIETH R.- Vitamin D: notreat or treat tb: begs the prevention question. *Lancet* 2011; 377:189.
- 79.- GIELEN E, BOONEN S, VANDERSCHUEREN D, et al.- Calcium and vitamin D supplementation in men. *J Osteoporos* 2011 (Doi 10.4061/2011/875249) 25.agosto. 2011.
- 80.- GARCÍA VADILLO JA.- Suplementos de calcio y vitamina D. ¿Para todos? *Pros. Reumatol Clin.* 2011;7(S2):S34-S39.
- 81.- QUESADA GÓMEZ JM, SOSA HENRÍQUEZ M.- Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;4:165-182.
- 82.- DAWON.HUGHES B.- Serum 25-hydroxy vitamin D and functional outcome in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 537-40.
- 83.- BISHOFF-FERRARI HA.- Health effects of vitamin D. *Dermatol Therapy* 2010; 23:23-30.

- 84.- BISHOFF-FERRARI HA, SHAO A, DAWSON-HUGES B, HATHCOCK J, GIOBANNUCCI E, WILLET WC.- Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21:1121-1132.
- 85.- GLOWACH J, LEBOFF MS, LALETHOR NS, THORNHILL TS, HARRIS MB.- Importance of vitamin D in hospital-based fracture care pathways. *J Nutr Health Ageing* 2008; 12:291-293.
- 86.- NORMAN AW, BOUILLON R, WHITING SJ, VEITH R, LIPS P.- 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:104-5.
- 87.- DAWSON-HUGES B; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2463-65.
- 88.- Heaney RP, Holick MF.- Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011; 26:455-57.
- 89.- DAWSON-HUGHES B, MITHAL A, BENJOUR JP, et al.- IOF position statement. Vitamin D recommendations for older adults. *Osteopor Int* 2010; 21:1151-54.
- 90.- SALVA A, COLL-PLANAS L, BRUCE S, et al.- Nutritional assessment of residents in long-term care facilities (LTCFS): Recommendations of the task force on nutrition and ageing of the IAGG European Region and the IANA. *J Nutr Health & Aging* 2009; 13:475-483.
- 91.- LISTER T.- Should long-term care residents be supplemented with vitamin D? *Can J Diet Pract Res* 2008; 69:28-31.
- 92.- DESMONTIERO O, HERMANN M, DUQUE G.- Supplementation with vitamin D and calcium in long-term care residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12:190194.
- 93.- BINKLEY N, GEMAR D, ENGELKE J, et al.- Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferon dosing, 1.600 IU day or 50.000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:981-88.
- 94.- CHERNIACK EP, FLOREZ HJ, HOLLIS BW, ROOS BA, TROEN BR, LEVIS S.- The response of elderly veterans to daily vitamins D3 supplementation of 2000 IU: A pilot efficacy study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:286-90.
- 95.-BOONEN S, VANDERSCHUEREN D, HAENTJENS P, LIPS P.- Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med* 2006; 259:539-52.
- 96.- ROSE CL.- Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248-54.
- 97.- LLEWELLING DJ, LANG IA, LANGA KM, et al.- Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170:1135-1141.
- 98.- GRANT WB, SCHUITMAKER GE.- Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:456-458.
- 99.- HIRANI V, TULL K, ALI A, et al.- Urgent action needed to improve vitamin D status among older people in England! *Age & Ageing* 2010; 39:62-68).

PALABRAS DEL SR. PRESIDENTE

Muy buenas tardes, se abre la Sesión recordando a los Señores Académicos que al finalizar las intervenciones de los conferenciantes en el día de hoy permaneceremos en este Salón puesto que tenemos

Junta de Gobierno. Por ello los Sres. Académicos dictaran su conferencias y a continuación no habrá ningún turno de preguntas. Si algún Sr. Académico desea realizar alguna pregunta al interviniente yo le ruego que por favor lo hagan por escrito y se le pasará para que conste en los Anales.

Muchas gracias.

XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 5 DE JUNIO DE 2012

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

EL INSTITUTO DE ACADEMIAS DE ANDALUCÍA
ACADEMIES INSTITUTE ANDALUCÍA

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

SECUENCIACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN EL ESTUDIO
DE LOS VIRUS FUNDAMENTALES DEL VIH

SEQUENCING AND THEIR USE IN THE STUDY OF
FUNDAMENTAL HIV VIRUS

Por la Excma. Sra. D^a. M^a. DEL CARMEN MAROTO VELA

Académica de Número

EL INSTITUTO DE ACADEMIAS DE ANDALUCÍA

ACADEMIES INSTITUTE ANDALUCIA

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

Resumen

El Instituto de Academias de Andalucía es la única Corporación en el Estado Español que agrupa a veintisiete Academias y Reales Academias de una Comunidad Autónoma, con un total de 760 Académicos de Número. En esta comunicación se expone como se gestó, sus funciones y las relaciones con otras Corporaciones de ámbito nacional, así como la misión principal de mantener y estrechar las relaciones de fraternidad, cultura, investigación y colaboración entre las Academias andaluzas, ostentando la representación académica del conjunto de todas ellas.

Abstract

Academies Institute of Andalusia is the only corporation in the State grouping twenty seven Spanish Academics and Royal Academies of an autonomous region, with a total of 760 Academicians. This paper sets out as conceived, their roles and relationships with other national corporations, as well as the primary mission to maintain and strengthen fraternal relations, culture, research and collaboration between the Andalusian Academy, showing academic representation whole of them.

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia
Excmos. Sres. Académicos
Ílmos. Sres. Académicos correspondientes
Señoras y señores:

Mis primeras palabras deben ser para explicar el por qué he escogido el tema de la conferencia de esta tarde, fuera de los normales de mi especialidad, que otras veces he tratado. En primer lugar, porque

es un tema Académico y nos encontramos en la sede de una Real Academia, y pienso que los miembros de la misma deben de conocer. En segundo lugar, porque la Corporación de Corporaciones de la que voy a tratar es única en el Estado Español. Así lo recoge el Real Decreto de 17 de septiembre de 2010 en que se regula el Instituto de España, que en su preámbulo explicativo de la necesidad de legislar sobre el estado actual de esa Regia Institución, señala que junto con las Reales Academias Nacionales, y las Academias Asociadas repartidas por todo el Estado, se encuentra “*que la Comunidad Autónoma de Andalucía ha creado por Ley el Instituto de Academias de Andalucía*”. Y por último, otra razón es el hecho de que el Presidente del Instituto, sea el que os habla, Académico de Número de esta Nacional de Medicina.

El largo y sinuoso camino iniciado desde la aprobación del primer Estatuto de Autonomía el 20 de octubre de 1981, tras la Constitución Española de 1978 que creaba el Estado de las Autonomías, fue posterior a un movimiento Académico andaluz que tuvo como hitos más sobresalientes las reuniones de Córdoba (1966) y de Sevilla (1968), que dieron como fruto el I Congreso de Academias de Andalucía en Granada el año 1979. Este Congreso tuvo lugar en la sede de la Real Academia de Medicina, sita en la Avenida. de Madrid de Granada, y a él acudieron una gran cantidad de Académicos andaluces, que presentaron comunicaciones de la más diversa variedad temática. A este I Congreso, sucedió el II en Córdoba en 1981, donde se acordó iniciar los trámites para la creación de un ente integrador de las Academias andaluzas, para lo que se eligió poco después en esta misma ciudad (1982) un Consejo Coordinador, y una Comisión Permanente del mismo, presididos ambos por el Profesor Miguel Guirao Pérez y Coordinados por el Dr. Joaquín Criado Costa como Secretario de ambos.

Los problemas que surgieron en principio en esta reunión de Académicos andaluces fueron de lo más variado. Existía el temor de que la creación de una nueva entidad andaluza pudiera hacer desaparecer la propia identidad de las Corporaciones. Una vez aclarado este tema, se procedió a la búsqueda y catalogación de todas las Academias existentes, ya que según el artículo 13 n° 29 del Estatuto de Autonomía de Andalucía se dice textualmente que son transferidas “*Investigación y sus instituciones, sin perjuicio de lo establecido en el número 15 del apartado 149 de la Constitución. Academias con sede central en Andalucía*”. Dado que las Academias en su gran mayoría eran Reales Academias se acordó dirigirse a S.M. el Rey ofreciéndole la alta presidencia de honor del Consejo Coordinador de las Reales Academias de Andalucía (acuerdo del

26 de junio de 1982), y se encargó al Dr. Roca Roca que como Vocal Asesor Jurídico y Catedrático de Derecho Administrativo de la Universidad de Granada, hiciera un borrador del funcionamiento del Consejo Coordinador y de la Comisión Permanente. Esta Comisión Permanente estaba formada por un Presidente (D. Miguel Guirao Pérez, de la Real Academia de Medicina de Granada), un Vicepresidente (D. Fernando Muñoz Ferrer, de la Real Academia de Medicina de Cádiz), el Vocal Asesor Jurídico (D. Eduardo Roca Roca), y un Secretario General (D. Joaquín Criado Costa). Fueron múltiples las reuniones del Consejo en las ciudades de Córdoba, Cádiz, Antequera y otras ciudades andaluzas.

Entre las personalidades fundadoras del Instituto destacaría, aún a sabiendas de dejarme más de una en el tintero, las siguientes:

En Granada y por la Academia de Medicina: D. Miguel Guirao Pérez, D. Marino Gallego Burín, D. Juan Antonio García Torres y D. José Luis Oliva Marra-López (con residencia en Málaga). Por la Academia de Ciencias Físico-químicas, matemáticas y Naturales D. Juan de Dios López González, D. Luis Esteban Carrasco y D. Gerardo Pardo Sánchez. Por la Real Academia de Jurisprudencia y Legislación D. Eduardo Roca Roca y D. Rafael Porras Arroyo, por la Real Academia de Bellas Artes Nuestra Señora de las Angustias, D. Manuel Cano Tamayo y D. Manuel Orozco Díaz, y por la Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, D. Julio Boza López y D. José Jerónimo Estévez...

En Cádiz destacaría a D. Fernando Muñoz Ferrer y D. Antonio Orozco Acuaviva, ambos de la Real Academia de Medicina de Cádiz y en Córdoba a D. Juan Gómez Crespo y D. Joaquín Criado Costa de la Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes.

En Sevilla D. Francisco Morales Padrón, de la Academia de Buenas Letras, y D. Gabriel Sánchez de la Cuesta y Juan Jiménez Castellanos, de la Real Academia de Medicina, D. Francisco Fernández García-Figueras, de la Real Academia de San Dionisio de Ciencias, Artes y Letras de Jerez de la Frontera; y D. Alfonso Canales Pérez y D. José Ruiz Sánchez de la Real Academia de Bellas Artes de San Telmo de Málaga.

En la reunión del 26 de febrero de 1983, y en su punto segundo se estudió "la creación del Instituto de Reales Academias de Andalucía y el estudio y aprobación, en su caso, del proyecto de Estatutos del mismo". Este proyecto había sido realizado por D. Eduardo Roca Roca, que más tarde sería Presidente del Instituto. En el acta de dicha reunión, que como todas se conservan en la sede de la Corporación, figura el proyecto de los Estatutos y es muy interesante comprobar en su preámbulo las siguientes palabras:

“Como lógico fruto del acercamiento y colaboración estrecha de las Reales Academias de Andalucía vienen cultivando entre sí, parecen evidentes la oportunidad y la necesidad de crear una Institución de rango superior, el Instituto de Reales Academias de Andalucía, que sea órgano asesor y consultivo del Gobierno Andaluz, y a través del cual aquellas vuelvan a ocupar el papel promotor que auténticamente les corresponde.

La cantidad y variedad de las Academias de nuestra región, los innegables méritos y el prestigio de los Académicos, su enorme tradición y producción en los distintos campos de una vasta cultura, la independencia de su posición y gestión, la renovada vitalidad de sus actividades y, en definitiva, tantos motivos, permiten pensar con confianza en que el Instituto de Reales Academias de Andalucía colaborará eficazmente en la promoción, desarrollo y difusión de la cultura andaluza desde su posición de privilegio, sin menoscabo de la posible utilización de sus ramas de ciencias de vanguardia, muy próximas a las tecnologías tan necesarias en la industrialización de Andalucía”.

En estas palabras que he leído textualmente del preámbulo de los Estatutos se recoge claramente la finalidad cultural y científica que se ofrece a la sociedad andaluza por parte de los creadores del Instituto y de las Academias que representan.

En una reunión posterior, el 9 de noviembre de 1983 se modificaron algunos puntos de este proyecto, aunque su esencia se mantuvo. Este proyecto se elevó a la Junta de Andalucía, y mientras tanto siguió reuniéndose el Consejo Coordinador.

Quisiera destacar que en una reunión de dicho Consejo, en la ciudad de Arcos de la Frontera el 14 de enero de 1985, se propuso por parte de las Reales Academias Sevillanas de Medicina, Bellas Artes y Buenas Letras que la sede del Instituto radicara en Sevilla, por ser esta la capital en la que tiene su sede la Junta de Andalucía. El tema fue muy debatido, ya que muchos de los presentes no estaban de acuerdo en dicha sede.

Los Congresos de Academias Andaluzas se continuaron con el III (Cádiz, 1983), IV (Sevilla, 1985), V (Málaga, 1987), VI (Granada, 1989) y VII (Córdoba, 1996), interrumpiéndose su celebración por falta de medios y quizás de interés.

A partir de 1985 surgen una serie de reuniones con la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta, con la finalidad de aprobar los Estatutos del Instituto. Dos fueron los principales problemas. El primero el nombramiento del Presidente del Instituto, que deseó designar la propia Consejería en una primera fase. Pero ante la negativa rotun-

da del Consejo Coordinador, se propuso que se nombrara una terna para elegir uno de sus miembros, a lo que también se opusieron los miembros de aquel. Por fin y como consta en el artículo 6º, punto 2 del Estatuto, la elección de todos los cargos de la Junta de Gobierno, incluido el Presidente, se hace por todos y cada uno de los Presidentes o Directores de las Academias y entre Académicos de Número de Andalucía, por un período de cuatro años.

El otro problema ya citado fue la elección de la sede del Instituto, planteándose en un primer momento entre Sevilla y Córdoba, pero ante las desavenencias entre los propios Académicos se optó en el Pleno del día 23 de enero de 1988 *“aceptar el ofrecimiento del Ilustre Ayuntamiento de Osuna (Sevilla) de establecer en esta villa, y en concreto en el edificio de su antigua Universidad”*. Allí, durante casi diez años, estuvo la sede del Instituto, con no pocos problemas, pues en los últimos tiempos, desaparecieron el despacho del Presidente, la Biblioteca, la mesa de Juntas con sus veinte sillones y algunos archivos, sin que jamás se hayan encontrado. Es por ello y gracias a la gestión del Presidente Eduardo Roca Roca el 10 de noviembre de 1998 el Consejo de Gobierno de la Junta de Andalucía cedió gratuitamente el uso de un inmueble sito en Granada, Plaza de Campo Verde número 2- 4º izq., para la instalación de la sede permanente del Instituto, donde ahora se encuentra. Eso sí, por un período de cincuenta años.

Por fin en la Ley 7/1985 de 6 de diciembre el Parlamento de Andalucía aprobó la creación del Instituto de Academias de Andalucía, con un preámbulo que conserva íntegramente la propuesta que se hizo por el Instituto y antes he leído, seis artículos, una disposición transitoria y una final, siendo Presidente de la Junta el Excmo. Sr. D. José Rodríguez de la Borbolla y Camoyán, y Consejero de Educación y Ciencia D. Manuel Gracia Navarro. Por cierto que en el artículo primero punto dos en el que se relacionan las dieciséis Academias que forman parte del Instituto, se omitieron la Real Academia de Medicina de Granada y la Academia Sevillana de Ciencias, lo que fue corregido en BOJA posteriores. En fechas más recientes se han creado nueve Academias más, como la Iberoamericana de Farmacia, la de Buenas Letras de Granada, la de Ciencias Sociales y del Medio Ambiente, con sede en Sevilla, la Academia de Ciencias, Artes y Letras de Huelva, la Iberoamericana de la Rábida, la Real Academia de Buenas Letras de Antequera, y la Academia de Ciencia Regional con sede en Sevilla. Estas hacen el total de veintisiete del momento actual.

Con respecto a los Estatutos, quisiera hacer especial énfasis en el artículo segundo que dice:

*“Será objeto del Instituto mantener y estrechar las **relaciones de fraternidad, cultura, investigación y colaboración** entre las Academias andaluzas, ostentando la representación académica del conjunto de todas ellas. Para ello:*

- a) Establecerá la adecuada coordinación entre las Academias que lo conforman, sin menoscabo de la autonomía propia de cada una de ellas.*
- b) Promoverá y desarrollará todos los aspectos de la cultura e investigación científica, especialmente las andaluzas, en colaboración con las Academias y Entidades radicadas en la Comunidad Autónoma Andaluza.*
- c) Se relacionará con las Reales Academias Españolas y centros afines, sea cual fuere su ámbito territorial, así como con el Instituto de España y con al Administración del Estado, Autónoma y Local.*
- d) Impulsará la efectiva accesibilidad a las bibliotecas, archivos, fondos de documentación, etc., de las mismas a los ciudadanos interesados en su estudio.*
- e) Podrá convocar y patrocinar Congresos, concursos y premios, editar publicaciones monográficas y periódicas, organizar conferencias y ciclos culturales para la difusión y conocimiento de la cultura y de la investigación científica especialmente las andaluzas, así como de sus instituciones y valores sociales, económicos culturales y científicos.*
- f) Desempeñará las tareas que le fueren encomendadas en el ámbito de sus competencias por la Comunidad Autónoma Andaluza.”*

Así mismo el artículo 3º.1 señala que *“el Instituto de Academias de Andalucía es organismo asesor y consultivo de la Junta de Andalucía, cuyos distintos órganos podrán recavar su parecer en asuntos que afecten al ámbito de las distintas Academias Andaluzas”*.

El Pleno del Instituto el 23 de enero de 1988 aprobó el Reglamento de Régimen Interior de la Corporación, y un Reglamento de Honores y Distinciones, cuya vigencia continúa en el momento actual.

El Instituto ha tenido como norma la edición de un libro cada cinco años, en el que se recogen todas las actividades realizadas por la Corporación. El primer libro se denominó *El Instituto de Academias de Andalucía, un reto y una realidad. Su génesis y su corta historia. 1979-1989*. A este libro continuó uno segundo que recogió las actividades de 1990 a 1994, otros dos que recogen los quinquenios 1995 a 1999, 2000 a 2005, y en el momento actual se encuentra en prensa el quinto de estos volúmenes,

todos ellos editados en Córdoba por el Secretario General del Instituto, que lo ha sido hasta el 2011, el Excmo. Sr. D. Joaquín Criado Costa.

El Instituto ha publicado además numerosos libros, entre los que citaré la Nómina de Académicos de Número renovada cada dos años; se ha editado en 2002 un Manual que recoge todos los Estatutos de las Academias andaluzas; “La Andalucía de Blasco Garzón” en 2001, el “Homenaje del Instituto de Academias de Andalucía a la Real Maestranza de Caballería de Sevilla” en 2004. En 2009 se publica “La Academia de Arte de la Pintura de Sevilla (1660-1674)”, como homenaje a Bartolomé Esteban Murillo, que fue su Presidente en el año 1660, por lo que esta Academia fue la primera Corporación instituida en toda Andalucía y en el territorio nacional; este libro fue escrito por el Excmo. Sr. D. Ramón Corzo Sánchez, Tesorero de la Junta de Gobierno del Instituto. La Monografía “El movimiento insurgente en el mapa de la Andalucía napoleónica (1810-1812)”, realizada por el escritor granadino y Académico Ilmo. Sr. D. Francisco Luis Díaz Torrejón se publicó en el mismo año 2009.

A partir de 1995 se han realizado dos reuniones anuales del Pleno del Instituto de Academias, formado por todos los Presidentes y Directores de Academias andaluzas. Una para la Apertura del Curso Académico en cada mes de noviembre, y otra para celebrar el “Día del Instituto”, el sábado más próximo a la conmemoración del fallecimiento de Miguel de Cervantes, en el mes de abril, y en el que se entrega la Medalla de Honor del Instituto a un ilustre Académico andaluz, que por sus méritos y labor Académica se haya distinguido notoriamente en los distintos campos y ámbitos que le sean propios. Este año 2012, se acordó por unanimidad conceder la Medalla de Honor del Instituto a la poetisa gaditana Ilma. Sra. D^a. Pilar Paz Pasamar, hecho que tuvo lugar el pasado 21 de abril en la ciudad de Cádiz, coincidiendo con los fastos del Bicentenario de la Constitución española.

En el 2007 la Junta de Andalucía por Ley 16/2007 de 3 de diciembre nos indica que el Parlamento de Andalucía aprobó la Ley Andaluza de la Ciencia y el Conocimiento, que en su **artículo 36** recoge todo lo perteneciente a las Academias de ámbito andaluz. En el punto dos de dicho artículo se define que las Academias que se creen a partir de la entrada en vigor de esta Ley tendrán ámbito autonómico y serán aprobadas mediante Decreto del Consejo de Gobierno. Así mismo, y en el punto cinco, dice textualmente *“las Academias con sede en Andalucía y que desarrollen su actividad fundamentalmente en la Comunidad Autónoma conforman el Instituto de Academias de Andalucía”*.

Desde su creación en 1985 el Instituto, en sus veintisiete años de vida, ha tenido cuatro Presidentes, tres de ellos granadinos y tres de ellos médicos: Miguel Guirao Pérez (1986-1988), Fernando Muñoz Ferrer (1988-1991), Eduardo Roca Roca (1991-2006) y el que os habla desde 2006 hasta la actualidad.

En el momento actual, esta Corporación de Corporaciones está integrada por veintisiete Academias o Reales Academias: nueve en Sevilla, siete en Granada, cinco en Cádiz y su provincia (Jerez de la Frontera y San Fernando), tres en Málaga (incluida Antequera), dos en Huelva y una en Córdoba. Ello con un total en Andalucía de más de setecientos Académicos de número e innumerables correspondientes, de Honor y honoríficos, nacionales y extranjeros. La Junta de Gobierno está compuesta en la actualidad, además del Presidente, por un Vicepresidente 1º de la Real Academia Sevillana de Ciencias; un Vicepresidente 2º, de la Academia Malagueña de Ciencias, un Tesorero de las Reales Academias de Bellas Artes de Cádiz y Sevilla, un Secretario General de la Real Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes, y un Asesor Jurídico de la Real Academia de Jurisprudencia y Legislación de Granada. Con ello están representadas las cinco provincias con las más importantes Academias de la Comunidad Autónoma.

El Instituto tiene a la Junta de Andalucía como Administrador tutelar, y ha estado incardinado en las sucesivas Consejerías de Educación y Ciencia: Innovación, Ciencia y Empresa; Economía, Innovación y Ciencia; y desde hace unas semanas en la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo.

Un problema a resolver por el Instituto, y común también a todas las Academias, es el conseguir y mantener una suficiente solvencia económica a lo largo del tiempo, que le permita llevar a cabo sus actividades y cumplir los objetivos marcados. Este no es el momento de tratar el tema, pero constituye una de nuestras más graves preocupaciones.

No quisiera dejar de citar ahora, que en el momento actual de crisis económica que vivimos, se ha achacado una culpabilidad manifiesta al gasto realizado por las Comunidades Autónomas, que personalmente comparto. Quiero expresar que el Instituto posee una exigua cantidad de subvención de la Junta de Andalucía (exactamente 36.071 euros anuales), que nos permite apenas pagar una secretaria a media jornada, y los gastos de mantenimiento del local en que nos ubicamos. No hay vehículos, ni más sueldos. Y este año, todavía no hemos recibido subvención alguna, en la fecha que estamos.

Las relaciones institucionales constituyen una labor muy importante del Instituto. En primer lugar con el Instituto de España, donde las relaciones personales del Presidente de la Corporación andaluza con el de la Nacional son inmejorables. Lo pude comprobar durante mis dieciséis años de Vicepresidente, con Eduardo Roca de Presidente, con sus magníficas relaciones con D. Miguel Artola Gallego, D^a. Margarita Salas Falgueras y D. Salustiano del Campo Urbano, continuándolas yo mismo con este último y con D. José Manuel Blecua, que vino a visitar la sede del Instituto, en Granada el mes de junio del pasado año 2011. Además han sido múltiples las visitas del anterior y actual Secretario del Instituto, D. Pedro García Barreno, así como las que la propia Junta de Gobierno del Instituto ha realizado a la sede del Instituto de España en la calle madrileña de San Bernardo. Además no olvidemos que de las cincuenta Academias Asociadas al Instituto de España, veinte son andaluzas.

También, aunque no tan frecuentemente como desearíamos, están las relaciones con las Academias Nacionales. Recuerdo el Congreso de Sevilla coparticipado de las Academias de Bellas Artes de San Fernando y Santa Isabel de Hungría, El Encuentro de Academias de Ciencias Jurídicas y Sociales de España y de Iberoamérica de Academias, del que nació la Conferencia de Academias de Ciencias Jurídicas y Sociales Iberoamericanas y Filipinas, que agrupa las diez Academias existentes en España y 12 en Iberoamérica, cuyo primer Presidente fue el del Instituto de Academias de Andalucía, Eduardo Roca Roca, y que desde entonces viene reuniéndose alternativamente a uno y otro lado del Atlántico. Y, por supuesto, la Reunión conjunta de las Academia Nacional de Medicina y de la de Andalucía Oriental, en la sede de esta última en Granada el pasado año, presidida por el Presidente del Instituto de España, D. José Manuel Blecua, y a la que muchos de los Académicos presentes asistieron.

Pero la misión principal del Instituto, que recoge el artículo segundo de sus Estatutos, que antes cité, es la de *“mantener y estrechar las relaciones de fraternidad, cultura, investigación y colaboración entre las Academias andaluzas”*. Y para ello, aparte de las dos reuniones anuales que favorecen las relaciones entre todos los presentes, quiero destacar otros dos tipos de actividades que he realizado estos últimos años. Primero las reuniones de Academias por afinidad de materias. Así en el 2007 se organizó por el Instituto un Ciclo de Conferencias en el que dos numerarios de las Academias de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales hablaron en las otras Academias con esa misma denominación, de las tres existentes en Andalucía (Granada, Málaga y Sevilla). De la misma manera se efectuó otro ciclo, esta vez

por parte de las cuatro Reales Academias de Bellas Artes de Sevilla, Granada, Cádiz y Málaga. La fraternización, que solicita la Ley fundacional, creo que con estos actos fue preclara y el éxito marcado.

Pero otro tipo de reuniones patrocinadas y sufragadas por el Instituto, fueron las reuniones de Academias por localidades. Es muy frecuente que Academias de la misma ciudad, tengan un mínimo de relación entre ellas, aunque existan excepciones, como los ciclos organizados en Granada conjuntamente por las Reales Academias de Jurisprudencia y Legislación y la de Medicina, uno sobre Derecho médico y otro sobre interrupción voluntaria del embarazo. Por ello el Instituto, y también en estos últimos años, organizó Reuniones de las Academias existentes en las ciudades de Málaga, Sevilla, Granada y Cádiz, con asistencia de gran número de Académicos, y debates e intercambio de pareceres entre todos ellos. Dirán ustedes que por qué Córdoba no aparece en estas relaciones. Pero al ser la única Academia con sede en la ciudad del califato, no se han realizado este tipo de actividades, pero sí el Instituto patrocinó un ciclo de conferencias de Academias de todas las especialidades y de distintas ciudades andaluzas, con motivo del 200 aniversario de la creación de la Real Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes.

En el momento actual, en el Instituto de Academias de Andalucía estamos llevando a cabo una actividad que consideramos muy interesante. Se ha creado un Aula de Humanismo, que va a recorrer las distintas ciudades andaluzas, con diversos ciclos de conferencias y exposiciones. Se ha comenzado por Granada, sede del Instituto, donde se está realizando un ciclo de conferencias en las que cada uno de los siete Presidentes o Directores de las Corporaciones existentes en la ciudad, están expresando la historia, actividades actuales y problemas de sus Academias, con la finalidad de que la Sociedad a la que se deben nuestras instituciones, conozcan mejor dichas inquietudes y actividades. Esta Aula de Humanismo, con gran éxito de interés y público, se dicta en el Palacio de Bitabaubín, antigua Diputación y actual sede del Consejo Consultivo de Andalucía, y está íntegramente patrocinada por el Ámbito Cultural de El Corte Inglés.

Con estas breves pinceladas de la historia y las actividades del Instituto, quisiera terminar mis palabras, no sin antes de dedicar unos minutos al caudal más importante que posee. Son sus setecientos ochenta Académicos de número y muchos más correspondientes, los que constituyen la materia gris fundamental del conocimiento, de la ciencia, las artes y la cultura.

Decía Su Majestad el Rey, en este mismo local en que nos encontramos, el día 8 de octubre de 2008, en el Acto de Apertura del Curso de las Reales Academias, refiriéndose a las mismas:

“Sus trabajos se caracterizan por un estudio y reflexión contruidos con enorme rigor y continuo esfuerzo, desde el pensamiento libre, independiente, siempre fundamentado y sereno.

En la nueva sociedad del conocimiento en que vivimos, nuestras Academias expresan la deseable unión entre Ciencia, Saberes Artísticos y Humanísticos, haciendo del saber, la verdad y la belleza, objetivos cardinales y conceptos casi indisociables.

Su tarea simboliza por antonomasia la permanente búsqueda de la excelencia, tanto en el desarrollo intelectual y el progreso científico, como en la creación cultural y en la conservación de nuestro ingente patrimonio histórico-artístico”.

Las Academias andaluzas y el Instituto del que forman parte, siguiendo las palabras de Su Majestad, están no sólo llenas de un pasado secular, sino también de inquietudes presentes y una proyección hacia el futuro, futuro que hacemos cada día con el trabajo callado pero continuo de hombres y mujeres dedicados al estudio, al pensamiento y a la investigación, que ponen lo mejor de sí mismos en engrandecer Andalucía, España y Europa.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su interesante comunicación sobre el inicio y desarrollo del Instituto de Academias de Andalucía, del que es su actual Presidente, de los 4 Médicos que lo han sido, que actúa como asesor y consultor de la Junta de Andalucía. Conocía los inicios del Consejo de Coordinación, como Presidente y Vicepresidente Profesores Miguel Guirao, y Fernando Muñoz Ferrer. Este con su fuerte personalidad lo fue casi todo en Cádiz. Prof. de la Facultad de Medicina, aunque no llegase a Catedrático, solo había 9 Universidades, Prte. del Colegio Médico, de la R. Academia de Medicina de Cádiz, Jefe de los servicios de Maternidad de la Jefatura de Sanidad y de la Seguridad Social. También fue Presidente del Instituto. Su labor en estos campos fue muy importante. Recuerdo uno de sus destacados trabajos de investigación sobre el estrés postraumático en las

mujeres en edad fértil, con gran cuantía de amenorreas, pues en una aciaga noche de Agosto 1947, ocurrió una gran explosión de 200 Tn de trinitrotolueno de un polvorin, que ocasionó mas de un centenar de muertos y 5,000 heridos, y que las murallas volvieron a proteger a la ciudad al desviar la onda expansiva.

El Secretario del Instituto con 27 años frente al mismo es sin duda una figura destacada, el Prof. Joaquin Criado Costa, y Director de la Real Academia de Ciencias Bellas Letras y Nobles Artes de Córdoba, a la que me honro en pertenecer. Me congratula que entre las relevantes distinciones del Instituto este año se le haya concedido la medalla de honor a la notable poetisa gaditana Pilar Paz Pasamar, casada con un fraternal amigo fallecido, ingeniero D. Carlos Redondo.

Enhorabuena por presidir y realizar tan meritoria labor al frente del Instituto con 16 Academias mas 9 recientemente incorporadas y 700 académicos de número, siempre en búsqueda de la excelencia, en esta bella tierra cargada de tanta Historia. Muchas gracias.

Prof. Guillermo Suárez

Me complace intervenir para felicitar al Prof. Piédrola por su detallada y brillante comunicación sobre la historia del Instituto de las Academias de Andalucía, a cuya Institución Académica me honro en pertenecer.

Pienso que la exposición del Prof. Piédrola ante esta Academia de carácter nacional ha sido muy oportuna e instructiva.

Por todo ello repito mi felicitación al Prof. D. Gonzalo Piédrola, Presidente del Instituto de las Academias de Andalucía y Académico Numerario de esta Institución.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Agradezco las palabras de felicitación de los profesores Rey Calero y Suárez, ambos miembros de Academias andaluzas. Conocí al Dr. Muñoz Ferrer en su etapa como Presidente del Institutu, así como a los otros dos ex-presidentes, hoy por desgracia todos fallecidos, y de los que tanto aprendí en los dieciséis años en los que fui vicepresidente de esa corporación.

Muchas gracias.

SECUENCIACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN EL ESTUDIO DE LOS VIRUS FUNDAMENTALES DEL VIH

SEQUENCING AND THEIR USE IN THE STUDY OF FUNDAMENTAL HIV VIRUS

Por la Ilma. Sra. D^a. M^a. DEL CARMEN MAROTO VELA

Académica de Número

Resumen

La secuenciación masiva de genomas únicos, también conocida como Ultra Deep Sequencing (UDS), ha permitido grandes avances en el campo de las ciencias biomédicas. En el campo de la virología, supone una excelente oportunidad para estudiar la variabilidad genética de los virus. Por ello, en el escenario de un virus con una alta capacidad de replicación y una elevada tasa de error de la enzima que se encarga de este proceso, como es el caso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la UDS proporciona una herramienta de especial utilidad para caracterizar con mayor profundidad los detalles relacionados con su variabilidad. En este sentido, uno de los mayores avances ha sido la caracterización de lo que se ha venido en denominar “virus fundadores” en la infección por VIH, cuya descripción tiene una especial trascendencia en el desarrollo de vacunas frente al VIH. Esta tecnología también permite estimar aspectos virológicos relacionados con VIH tan importantes como la dinámica de poblaciones, la evolución viral, y el estudio y caracterización de las superinfecciones y sobreinfecciones.

Abstract

The only massive sequencing genomes, also known as Ultra Deep Sequencing (UDS), has allowed great advances in the field of biomedical sciences. In the field of virology, is an excellent opportunity to study the genetic variability of the virus. Therefore, in the scenario of a virus with high replication capacity and high error rate of the enzyme that is responsible for this process, such as the Human Immunodeficiency Virus (HIV), the UDS provides a tool particularly useful to characterize more fully the details related to its variability. In this regard, one of the greatest advances has been the characterization of what

has been termed “virus founders” in HIV infection, the disclosure is of particular importance in the development of vaccines against HIV. This technology also allows the estimation of HIV related virological aspects as important as population dynamics, viral evolution, and the study and characterization of superinfections and reinfections.

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos

Todos los años traigo a esta Real Academia una exposición sobre algún aspecto nuevo en relación a las enfermedades infecciosas, y, como no podía ser de otra manera, este año insisto en el estudio de esas novedades.

Por ello, dividiré mi exposición en dos apartados: uno más breve en la que comentaré el desarrollo de unas modernísimas tecnologías, y otro, en el que me extenderé más, que es la utilidad de las mismas, preferentemente en el campo de la infección VIH, del SIDA. Todo ello con una finalidad, el conocer nuevos conceptos surgidos a la luz de las Nuevas Tecnologías, que nos permitan abrir, sino una puerta, al menos un resquicio que nos permita la creación de alguna vacuna.

NEXT GENERAL SEQUENCING (NGS)

Desde que el año 2004 el National Human Consortium Research Institut donó más de 100 millones de dólares para el desarrollo de lo que se llama Next General Sequencing (NGS), numerosas compañías las han comercializado, algunas de ellas, con diferentes variantes (Roche, Illumina, Life, APG, Polonator, Helices, Pacific Biosciences). Y desde ese momento, tal y como aparece en la figura nº 1, se ha incrementado de forma espectacular el número de publicaciones a diferentes Revistas (Exp. Rev. Mol Diagn 2011).

Para conseguir unos buenos resultados, se necesitó conseguir varias cosas: transferencia de datos, control de mantenimiento y de calidad, análisis computacionales, informatización de los laboratorios, y, sobre todo, mejorar los temas generales de bioinformática.

Como es lógico, yo no voy a describir de una forma exhaustiva dichas técnicas, ya que eso sería más lógico llevarlo a cabo en algún laboratorio especializado. Simplemente citaré algunas de las etapas por las que transcurre el proceso, y que serían las siguientes: En una primera, se debe de proceder a la extracción, a partir de la muestra

elegida, del DNA que vayamos buscando. Posteriormente se procede a una amplificación y secuenciación mediante un compuesto formado por el “primer” específico a lo que vamos buscando, que se encontrará unido a unos mid (aminoácidos típicos de cada muestra que funcionarían a modo de “código de barras”), y un “adaptador” que permitiera adherir los dos componentes a un soporte (en este caso una pequeña bola), en la que se realizará todo el proceso. Después se introducirá en un medio oleoso, en el que cada bola esté incluida en una burbuja. Como final, se procede a una segunda amplificación y secuenciación en unos slides que presentan un innumerable número de pocillos (en el caso del que hablamos 300.000), en los que se depositarán las bolas con sus correspondientes amplicones añadidos. La liberación ATP y la acción de una luciferina, producen una luz que es captada por el aparato correspondiente. En las figuras nº 2 y 3 aparece un breve esquema del proceso.

Estas técnicas, que evidentemente son complejas, necesitan una optimización de las enzimas DNAP y el estudio de sus condiciones (Larson 2012), así como métodos sofisticados bioinformáticos para la realización de algoritmos, diagramas, programas de interpretación, etc. (Hepler, 2012; Wenjie Deng, 2012; Wei Shao, 2012).

En cualquiera de los casos, a pesar de su complejidad, proporciona datos que hubieran sido inimaginables y un elevado número de los mismos; profundiza en el estudio de las diferencias genéticas que afectan a las enfermedades; son capaces de llevar a la rutina diagnóstica aspectos de investigación básica, y sobre todo, son más económicos. Según Zengiang Su, (2011) se puede haber reducido el coste de secuencias del ADN de más o menos 50 dólares por kilobase a 0.01. Es decir, somos capaces de obtener un elevado número de secuencias genéticas con un bajo coste.

UTILIDAD DE LAS NGS

1. Son muy elevadas, y sólo citaremos a modo de ejemplo, algunas aparecidas en diferentes revistas: Relación con el estudio de antiguos genomas, por ejemplo, el DNA en el hombre de Neanderthal (Green R, 2006; Briggs A, 2009); Estudios en metagenómica de diferentes agentes de la microbiota intestinal, del suelo, etc (Daniel N, 2008; Pallen M, 2010); Estudios de RNA en salud y diferentes enfermedades (Ponting C, 2009; Carthew R, 2009), o incluso en genómica del cáncer (Metzker

M, 2011). Algo similar ocurre con sus aplicaciones en inmunología, mediante el estudio de mutaciones asociadas a leucemia mieloide (Mardis E. 2008), variaciones alelicas en familias con Charcot-Leyden (Luposki J, en press) etc.

2. Utilidad en el estudio de la infección VIH.

De una forma sintética, podemos decir que las NGS nos han permitido conocer mejor la población vírica de reemplazo durante la infección temprana; poder dilucidar el casi seguro cambio rápido de la población vírica y sus recombinaciones; estudiar mejor los fenómenos de resistencia a los antirretrovíricos, separar diferentes tipos de infecciones según el número de vías infectantes (dual o superinfección); estudiar la forma de entrada del virus y su relación con la célula infectada a través de los correceptores de la misma; y valorar los nuevos conceptos de virus fundadores (VF), de controladores de elite, neutralizadores de élite, etc.

ESTUDIO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INFECCIONES

De entrada, debemos decir que una cepa diferente de un virus es aquella que se distingue genéticamente de otra tras el conocimiento de sus secuencias y la realización de un árbol filogenético.

En la infección dual, el individuo se infecta normalmente por dos cepas de VIH, pudiendo haberlas adquirido simultáneamente de una pareja que ya era dual o de varias parejas.

Una super infección consisten en la adquisición de distintas cepas procedentes de varias parejas, si el segundo virus se adquiere después del fenómeno de la seroconversión, es decir, cuando la primera cepa ya se encuentra establecida.

El fenómeno de superinfección es más peligroso, porque produce un mayor número de resistencias al proceso y avanza más rápidamente y de forma más grave. Suele aparecer en el primer año de la infección (2-5%), siendo más frecuente en los tres primeros años, y escasa en procesos a largo plazo.

ESTUDIO DE UNA ENTRADA DEL VIRUS EN LA CÉLULA CORRECEPTORA

En una de mis últimas exposiciones en esta Academia, ya comenté la importancia de este tema (Maroto MC, 2009), así como la necesidad

de unión de la proteína gp 120 de la envuelta del virus con diferentes correceptores celulares (CD4, CCR5, CXCR4 y dominio de fusión) para que el virus fuera capaz de entrar e infectar la célula. El esquema aparece reflejo en la figura nº4.

Yo entonces lo señalaba con la finalidad de saber si el clínico podría o no suministrar al paciente antirretrovíricos que inhibieran precisamente este fenómeno de entrada (inhibidores de la fusión), pero además, sabemos que también está relacionada con el momento de la infección. Así, la unión del virus a CCR5 es más frecuente en el momento de la primoinfección, y la unión a CXCR4 aparece en un 70% cuando el proceso está avanzado, con CD4 más bajos y la carga vírica más alta (Wagner G, 2012). Pero además, tras un estudio realizado por Keeler B (2008), centrado en 55 pacientes agudos, en 54 de ellos sus virus se unieron a CCR5 y solo uno presentó capacidad de unión a los dos correceptores, CCR5 y CXCR4 de forma simultánea

ESTUDIO DE LOS VIRUS FUNDADORES (VF)

Se conoce como virus fundador, aquel virus, parental o antepasado de todos los virus aislados de una persona. En realidad, el agente responsable de la primoinfección VIH es un único virus, considerando que son virus fundadores aquellos que tienen el mismo número de secuencias comunes.

No se conoce de forma total su aspecto estructural (por lo que la investigación sobre los mismos debe continuar), pero sí parece que se producen por una delección de la zona V2 de la envuelta, por lo que esta zona sería algo más corta.

Son muy diferentes en los distintos pacientes, pero similares en cada uno de ellos, y para estudiarlos es necesario recurrir a las NGS, a partir de los cuales conozcamos sus secuencias completas. En este caso, para que un virus estudiado podamos considerarlo como “fundador” debe de estar en una alta proporción, constituyendo entre el 80 al 90% de los virus aislados en ese paciente.

¿Por qué consideramos tan importante el estudio de los virus fundadores?

Por una sencilla razón: porque el 80% de los virus que aparecen en una infección reciente son VF y, además, están constituidos por una **sola variante**. Efectivamente, en estos primeros momento NO hay

diversidad, cosa que conforme avanza el tiempo desaparece, ya que la presión inmunológica lleva a la variabilidad de cepas.

De ahí que si pudiéramos conocer un número de VF (se piensa que puede haber más o menos 20) y desarrollar un panel de los mismos, podríamos generar anticuerpos en esa fase aguda, ya que es la única, como hemos comentado, en que los virus se presentan como una única variante. En estos momentos, es una línea de investigación abierta, en la que se están haciendo secuenciaciones masivas de zonas de la envuelta vírica, buscando grandes similitudes en los mismos y en diferentes pacientes.

En otros estudios como el realizado por Keeler B (2008) obteniendo 3444 secuencias de la zona env y realizando arboles filogenéticos de 102 individuos, se comprobó que 78 presentaban un único virus, y sólo 24 tenían entre 2 y 5 virus.

CONTROLADORES DE ELITE

Son aquellos pacientes que, estando infectados, no evolucionan a SIDA, permaneciendo en ese estado durante mucho tiempo sin necesidad de tratamiento antirretrovíricos. Realmente no se sabe la verdadera causa de este fenómeno, que pudiera depender de la cepa infectante o del sistema inmune del propio individuo (debido a una potente acción de los linfocitos CD4 capaces de destruir la célula infectada). Lo cierto es que dicho sistema inmune consigue un control de la infección, manteniendo cargas víricas indetectables, por debajo de 50 copias por mililitro.

Estos pacientes son extraordinariamente raros.

NEUTRALIZADORES DE ELITE

Hasta hace poco tiempo conocíamos la respuesta del sistema inmune de los pacientes, que consiste en la aparición de anticuerpos no neutralizantes incapaces de bloquear al virus y, por lo tanto, el proceso infeccioso. Ahora sabemos que hay anticuerpos que sí son capaces de actuar sobre el virus de forma adecuada, pero que, para ello, necesitaría actuar **sobre las zonas constantes del mismo** ya que, si no, estaríamos en el mismo caso de los no neutralizantes.

Para conseguir estos anticuerpos nos encontramos con varios problemas:

1. La existencia de zonas ocultas en el virus, en su forma nativa, conformacional, y que no están expuestas para ser neutralizadas.
2. La existencia asimismo de otras zonas ocultas que sólo se expresarían cuando el trímero formado por la gp120 de la envoltura, se desplegara para unirse al correspondiente correceptor de la célula.
3. El conocimiento de que el 60% de los residuos de GP120 son glicosilables, y que éstos, al transcurrir el tiempo, forman unas estructuras de carbohidratos llamados “escudos de glicano” que, a manera de carpas o paraguas, enmascararían asimismo esas zonas.

Todas estas circunstancias hacen muy difícil la posibilidad de obtener anticuerpos de los denominados neutralizantes de elite.

Hasta hace aproximadamente tres años, sólo se conocía la estructura de una media docena de estos anticuerpos neutralizantes, capaces de reconocer zonas muy conservadas. En este momento se conocen algunos más, y se piensa que el 25% de los individuos serían capaces de formar esos anticuerpos. De hecho, se conocen algunos frente al gp41, frente a los escudos de glicano, CD4 y correceptores. Alcamí J (2012) pone como ejemplo, el anticuerpo B12, capaz de unirse a la zona CD4 de la célula, ya que sus aminoácidos se introducirían, a modo de dedo, en el surco de dicho linfocito.

En cualquiera de los casos, como ocurre con los virus fundadores, son una especie de resquicio de luz que nos permite prever la posibilidad de obtención de alguna vacuna basada, precisamente, en esos estudios.

RETOS ACTUALES Y FUTURO

En el momento presente es fácil hacer el diagnóstico de la infección, ya que la demostración de anticuerpos no neutralizantes ha entrado dentro de la rutina diaria. Es relativamente fácil realizar un tratamiento adecuado (a pesar de los fenómenos de resistencia), porque disponemos de un buen conjunto de antirretrovíricos. Es difícil la prevención, porque, a pesar de las campañas y de que todo el mundo cree conocer todo, la realidad es que sigue aumentando la enfermedad sobre todo en los países subdesarrollados, y que el ser una enfermedad de transmisión sexual más, ha complicado dicha prevención. Es extraordinariamente difícil obtener vacunas efectivas, que soslayen el problema de la variabi-

lidad vírica y que, además, dicha vacuna tenga una eficiencia superior al 80%, con la finalidad de que no se produzcan fenómenos de resistencias.

Por todo ello, y como síntesis, creo que tenemos varios retos a conseguir, y que serían:

1. Conocer e identificar el número y características de los virus fundadores, que son los primeros en producir la infección, y que aparecen como una única variante, así como poder disponer de posibles paneles de aquéllos que presentan características comunes.
2. Conocer mejor los anticuerpos frente a esos virus fundadores.
3. Estudiar mejor los neutralizadores de elite.

Indudablemente todo esto sólo lo podemos conseguir investigando a fondo los problemas planteados por el propio virus, así como la capacidad de respuesta del sistema inmune.

Para finalizar, quiero agradecer, porque es de justicia, a varias personas de nuestro grupo de investigación: el Dr. Federico García, Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital San Cecilio de Granada; a las Dras. Marta Álvarez y Natalia Chueca, así como al Prof. Piedrola, que siempre camina con nosotros en esta difícil andadura del estudio de los procesos infecciosos.

BIBLIOGRAFÍA

- ALCAMÍ PERTEJO, J. **Situación actual y desafíos en la obtención de una vacuna frente al VIH/SIDA.** <http://www.pomif.com/pages/sesionescientificas/vacunassida-201112112>
- BRIGGS, A. et al. **Targeted retrieval and analysis of five Neanderthal mt DNA genomes.** *Science*. 2009, 325: 318-321.
- Carthew, R. Sontheimer, E. **Origins and mechanisms of miRNAs.** *Cell*. 2009, 136: 642-655.
- DANIEL, N. NORMAN, R. **Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era.** *Curr Op in Gastroenterol*. 2008, 24: 4-10.
- GREEN, R. et al. **Analysis of one millium base pains of Neanderthal DNA.** *Nature*. 2006, 444: 330-336.
- HEDSKOG CH. et al. **Ultradeep analysis of HIV CCR5 and CXCR4 sub-population dynamics.** CROI. 2012.
- HELPER, NL. et al. **A bioinformatics pipeline for the analysis and the interpretation of HIV-1 ultradeep sequence data.** CROI. 2012.
- KEELER B. et al. **Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelope in primary HIV-1 infection.** *PNAC*. 2008, 105: 7552-7555.
- LARSEN B. et al. **Sensitivity of HIV deep sequencing** CROI. 2012.

- LUPSKI J. et al. **Complete genome sequencing identifies recessive alleles in SH3TC2 causing a CMT1 neuropathy.** New Engl J Med (in press).
- MARDIS E. et al. **Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome.** N Engl J Med. 2009, 361: 1058-1033.
- MAROTO MC. **Valoración del Tropismo de la región V3 del VIH por secuenciación. Importancia clínica y terapéutica.** Anales Real Academia Nacional de Medicina. 2009, Tomo CXXVI: Cuaderno 3º.
- METZKER M. **Sequencing technologies. The next generation.** Nature Reviews/Genetics. 2010, 31-46.
- **Number of publications relates to net sequencing and indexed in Pub Med has been increasing exponentially.** Exp. Rev. Mol.. Diagn. 2011.
- PALLEN M. et al. **High throughput sequencing and clinical microbiology: progress, opportunities and challenger.** Cu. Op. in Microbial. 2010, 13: 625-635.
- PONTING C, et al. **Evolution and functions of long noncoding RNAs.** Cell. 2009, 136: 629-641.
- SALAZAR GONZALEZ, JF et al. J Exp Med. 2009, 206: 1273-1289.
- WEISHAO et al. **HIV population diversity estimation from 454 Pyrosequencing data with a novel computation algorithm.** CROI. 2012.
- WAGNER G. et al. **HIV co-receptor tropism in primary an dual infection estimated with ultradeep pyrosequencing.** CROI. 2012.
- WENJIE D., Shyamala L., Mullins J. **Data analysis for HIV deep sequencing data.** CROI, 2012.
- ZHENQIANG SU. et al. **Next generation sequencing and its applications in molecular diagnostics.** Expert Rev Mol Diagn. 2011, 11: 333-343.

INTERVENCIONES

Prof. Guillermo Suárez

Me levanto para felicitar a la Prof^a. Maroto Vela por su brillante conferencia exposición sobre la problemática actual del SIDA. Hace un mes que en esta misma Aula coordinó, por encargo de esta Real Institución una jornada, extraordinariamente interesante, sobre esta pandemia cuyo control tanto preocupa.

En el corto espacio de tiempo que va del Simposio aquí celebrado al día de hoy han aparecido muy diversas aportaciones, tales como nuevos intentos de Terapia génica junto al cáncer y artritis, luz verde en USA al primer fármaco preventivo del SIDA (Truvada), Test domiciliario para el diagnóstico del SIDA, con gran probabilidad de ser aprobado de aprobación por FDA (Food and Drug Administration). Repito mi felicitación.

Prof. Seoane

Su conferencia, como todas la suyas de gran estética visual y muy enérgica en su presentación, sugiere una pregunta en relación con lo que ha denominado como neutralizadores eficientes, pacientes infectados por VIH pero que no desarrollan SIDA. ¿Es este el caso del interesante grupo epidemiológico que constituyen ciertas prostitutas africanas, en innegable, abundante y frecuente contacto con clientes infectados y que, sin embargo, no llegan nunca a enfermar? ¿Cuál puede ser el mecanismo de defensa y qué enseñanzas útiles han podido obtenerse de su estudio?

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**Al Prof. Seoane**

En relación a su pregunta sobre las prostitutas africanas a las que usted alude, se conocen como grupo de “expuestos y no infectados” (ENI). Estos sujetos se caracterizan por presentar una delección en el gen de CCR5 (delta 32) que afecta al dominio N-terminal de la proteína que confiere en los sujetos homocigotos para la misma una resistencia absoluta a la infección con cepas de tipo R5.

Este hecho, ya conocido desde hace mucho tiempo, ha adquirido una gran relevancia en este último año en relación al “paciente de Berlín”, primer paciente en “curarse” de VIH. Este paciente se sometió a un trasplante de médula de un donante CCR5 (delta32) que hace a las personas muy resistentes al virus del sida. Se han presentado algunos datos muy controvertidos sobre la posible erradicación del VIH en este paciente, a consecuencia del trasplante de médula. Como es de entender, esta estrategia dista mucho de una verdadera terapia de erradicación del VIH en la actualidad.

Al Prof. Suárez

Es cierto, tal y como Ud. dice, que la infección VIH es un proceso en el que, de forma constante, están apareciendo numerosas tentativas de tratamiento, aunque no todos conducen a buen fin. El uso de Truvada, terapia combinada de emcitribina y tenofovir está muy extendido desde

hace tiempo, entre otras razones porque su administración es de una sola dosis al día. Asimismo se ha preconizado en adultos VIH negativos junto con unas prácticas sexuales más seguras. Pero ni Truvada cura el SIDA, ni por si sola puede impedir que se contraiga la infección VIH.

En relación al test domiciliario para el diagnóstico, debe de llevar todas las aceptaciones preceptivas para su uso generalizado. No se debe de olvidar asimismo, que los resultados positivos, incluso en las técnicas modernas y aceptadas, deben siempre confirmarse por otras de mayor sensibilidad y especificidad en laboratorios especializados.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a la Prof^a. Maroto y al Prof. Piédrola por las dos magníficas exposiciones que han hecho en el día de hoy. En primer lugar debemos felicitar a la Prof^a Maroto porque siempre que viene, a parte de traernos unos temas muy interesantes, lo hace con una pasión que contagia al que está escuchando aunque a veces resulte complicado seguirla, por la finura y sobre todo por la superespecialización de los temas que trae. Desde luego el tema que nos ha traído hoy siempre es relacionado, como lo que está trayendo últimamente con enfermedades virales, habiéndonos a lo largo de los años hablado en mas de una ocasión del virus de la hepatitis C, también tremendamente interesante y últimamente el virus VIH. Su aportación goza de una gran modernidad y no me refiero solo a los aspectos técnicos y metodológicos sino sobre todo en lo conceptual que suponen una autentica revolución. Nos ha hablado de los virus fundadores, una novedad para entender mejor toda la patogenia y la causa de la enfermedad, y sobre todo como estos virus van cambiando de una forma continua. Son como esas personas que tienen una doble personalidad. Ha explicado muy bien y de forma muy gráfica como detrás de un puño cerrado puede haber algo insospechado y ese virus lo tiene y que se muestra cuando uno se enfrenta a él, lo que hace muy complicado no solamente el tratamiento, aunque este haya sufrido una gran evolución en estos últimos años. Ha abordado el tema de las vacunas. La vacuna en este tipo de virus como pasa también en el virus de la hepatitis C es algo complejo y no solamente pasa con los virus, que parece que últimamente estamos obsesionados con los virus, sino también con otras bacterias como pasó también con la malaria, que no somos capaces de conseguir una vacuna.

Muchas gracias a la Prof^a. Maroto, y aunque no tenga mucha capacidad de análisis sobre lo que usted ha dicho la verdad es que esta Academia se siente feliz que se traigan este tipo de investigaciones y este tipo de aportaciones, porque nos ponen de manifiesto que los trabajos en este caso de la enfermedad tan terrible como es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se están desarrollando, siguen desarrollándose y que hay un importante número de investigadores en el mundo que están trabajando. Le animamos a que sigan trayendo estos temas tan importantes que realiza con todo su grupo de trabajo en la Universidad y en la Facultad de Medicina de Granada.

Y al Prof. Piédrola felicitarle, felicitarle porque creo que en primer lugar nos trae por primera vez a esta Academia un proyecto añejo, un proyecto antiguo que se está llevando muy bien en la Comunidad Andaluza, como es el Instituto de Academias de Andalucía. Ahí si yo puedo hacer una mayor reflexión que en el caso de la conferencia de la Prof^a Maroto, y la reflexión no es tanto en cuanto a la estructura, funcionamiento, actividad, que evidentemente lo está haciendo muy bien, y con el Prof. Piédrola a la cabeza del Instituto pues extraordinariamente bien pues es una persona tremendamente dinámica con las ideas muy claras y con un sentido institucional y académico profundo. Por lo tanto yo ahí no tengo nada que decir, sino simplemente felicitar al Instituto de Academias de Andalucía y al Prof. Piédrola por el trabajo que están realizando. Quisiera no obstante hacer una reflexión sobre la significación de toda esta cantidad de estructuras académicas que se está creando, Academias que no podemos mantener ahora porque estamos en un periodo de crisis económica. Por otra parte se ha demostrado que tantas estructuras académicas no están funcionando en España como debieran, y esto es una realidad y la veo y conozco como Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina. La proliferación de Academias sin apenas ninguna actividad y que reclaman continuamente al Estado y no a las Comunidades Autónomas una subvención para funcionar es algo que debe ser motivo de análisis y reflexión. Ese no es el camino. Si seguimos por este camino esto llevará indefectiblemente al colapso del movimiento académico, un movimiento académico nacido en España hace 300 años. Existen multitud de Academias absolutamente inoperantes y lo debemos corregir. Esta pasando algo parecido como en la Universidad. Todo el mundo presume de ser profesor y académico pero a la hora de entregarse a sus instituciones el rendimiento es escaso. Por esto y otras muchas razones parece conveniente una revisión autocrítica por parte de todos.

Debemos comprometernos con la institución, trabajar y entregarse por ella. En caso contrario lo mejor es renunciar a la medalla correspondiente. El problema de la financiación existe sin duda, pero ante todo yo diría que el problema fundamental es el de tener una dedicación acorde con los objetivos que constan en los estatutos y que estamos obligados a desarrollar. Estamos convencidos que entre todos podemos cambiar muchas cosas y a la cabeza no solamente nos encontramos nosotros sino otras muchas Academia, y en este conjunto no podemos olvidar a la Academia de Medicina de Granada profundamente activa como bien sabe el Prof. Piédrola. Gracias Prof. Piedrola por su magnífica exposición, por las reflexiones que ha realizado y por muchas de la soluciones que aporta.

Muchísimas gracias, se levanta la Sesión.

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 12 DE JUNIO DE 2012

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

LOS RETOS DE LA ONCOLOGÍA MÉDICA: UN FÁRMACO, UN BIOMARCADOR PERSONALIZED MEDICINE IN ONCOLOGY: ONE DRUG, ONE BIOMARKER

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

Académico de Número

Resumen

Sir Williams Osler, el padre de la Medicina Moderna, decía hace más de un siglo, que “si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, le medicina bien podría ser una ciencia y no un arte”. Hoy es un paradigma en crisis. La medicina clínica comienza a ser precisamente una ciencia gracias a esta variabilidad que está dando lugar a una medicina individualizada basada en la farmacogenética y en la farmacogenómica. En el campo de la Oncología Médica esta era ha comenzado: hoy el análisis de mutaciones en ciertos genes como el Her2, KRAS, c-Kit, EGFR, ALK y BRAF, está dando lugar a una medicina personalizada cuyos beneficios son muy superiores a su utilización de manera indiscriminada, y conduciendo por tanto a una mayor eficacia, eficiencia y seguridad.

Abstract

Sir Williams Osler, the father of Modern Medicine, recognized more than one century ago, that “If it were not for the great **variability** among individuals,

medicine might as well be a science and not an art". Nevertheless today, in our opinion this paradigm is presently in crisis. Clinical medicine starts to be a science thanks to this variability that is generating a personalized medicine based on the concepts of pharmacogenetic and pharmacogenomic. In the Medical Oncology field this era has begun: today the determination of mutations in several given genes such as Her2, KRAS, EGFR, ALK, and BRAF is translating into a individualized strategy that produces benefits that are clearly superior to present indiscriminate therapeutic decisions. This strategy is more active, more safe and also more efficient.

INTRODUCCIÓN

En 1892 Sir Williams Osler, considerado como el padre de la medicina moderna, afirmaba que "si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina bien podría ser una ciencia y no un arte". Esta afirmación es una realidad clínica incuestionable, de modo que cuando llevamos a cabo un acto clínico terapéutico desconocemos cual será el efecto en un individuo determinado. Ello es debido a que en medicina no existen leyes universales. Por eso se hacen necesarios los ensayos clínicos prospectivos con un tamaño muestral adecuado que minimicen en lo posible los denominados errores alfa y beta. Sin embargo con la llegada de la medicina personalizada es posible afirmar que dicho paradigma está en crisis. La medicina clínica comienza a ser una ciencia gracias a esta variabilidad que está dando lugar a una medicina individualizada basada en la farmacogenómica y en la farmacogenética.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER

La época dorada del desarrollo de fármacos antineoplásicos se produce entre 1960 y el año 2000, durante la cual se introducen los modernos citotóxicos (alquilantes, platinos, antimetabolitos, inhibidores topoisomerasa, agentes antimicrotúbulos, etc), y los agentes antihormonales. Con la introducción de la poliquimioterapia de la enfermedad avanzada, en la adyuvancia y en la neoadyuvancia, se cambia la historia natural de muchas neoplasias, aumentándose de manera significativa la tasa de supervivencia a 5 años. La Oncología Médica gracias a este impulso se consolida y adquiere su máximo esplendor con la integración de la quimioterapia a la cirugía, la radioterapia, y en general con todas las especialidades médicas y qui-

rúrgicas, las técnicas de imagen y la moderna patología molecular.

Con la llegada del siglo XXI se puede decir que entramos en la segunda era de la Oncología Médica. Para que esto ocurra tres hechos son fundamentales: El primero es la descripción por Hanahan y Weinberg (1) de las capacidades y características de la células cancerosa, que en un principio son definidas en 6 grupos: 1. La autosuficiencia de las señales de crecimiento, 2.- la evasión de la apoptosis, 3.- la insensibilidad a las señales anti-crecimiento, 4.- la capacidad invasiva y de generar metástasis, 5.- la capacidad de asegurarse la nutrición adecuada con el desarrollo de una angiogénesis, y 6.- un potencial replicativo ilimitado. Estos principios han sido actualmente redefinidos por los propios autores (2), habiéndose añadido: 7.- la desregulación energética celular, 8.- la inestabilidad y las mutaciones genómicas, 9.- el escape al sistema inmune, y 10.- la inflamación promovida por el tumor. Todos estas capacidades de la célula tumoral son en el momento actual punto de desarrollo de fármacos antitumorales dirigidos. Muchos ya son motivo de éxito, otros están en la rampa de lanzamiento.

El segundo hecho trascendental fue la secuenciación del genoma humano en el año 2001 publicado en dos manuscritos históricos que salieron simultáneamente en la revista Science (Celera Genomics) (3) y en Nature (Human Genoma Project) (4). Este enorme trabajo de investigación ha sido comparado con el descubrimiento de la rueda o la llegada del hombre a la luna. Sin embargo inmediatamente se comprendió que pasarían años hasta que en el campo del cáncer se pudiera llevar a cabo una verdadera terapia génica. Por eso fue trascendental el tercer hecho: en Science en 2002 (Manning) (5) describió el quinoma humano, en el que se encuentran las quinomas (tirosina/quinomas, serinas y duales) que estaban relacionadas con el desarrollo del cáncer: aproximadamente unas 518 proteínas enzimáticas que juegan un papel determinante en la señalización celular del cáncer. Este fue el principio de la identificación de las dianas moleculares implicadas en cáncer y que dio origen al desarrollo de fármacos basados en la existencia de mutaciones en el cáncer (6).

En la tabla 1 se pueden ver todos los fármacos que consideramos terapia dirigida frente a dianas moleculares que hoy en día se pueden utilizar en el tratamiento del cáncer. Todos ellos están comercializados ya como anticuerpos monoclonales o como inhibidores de tirosina quinasa.

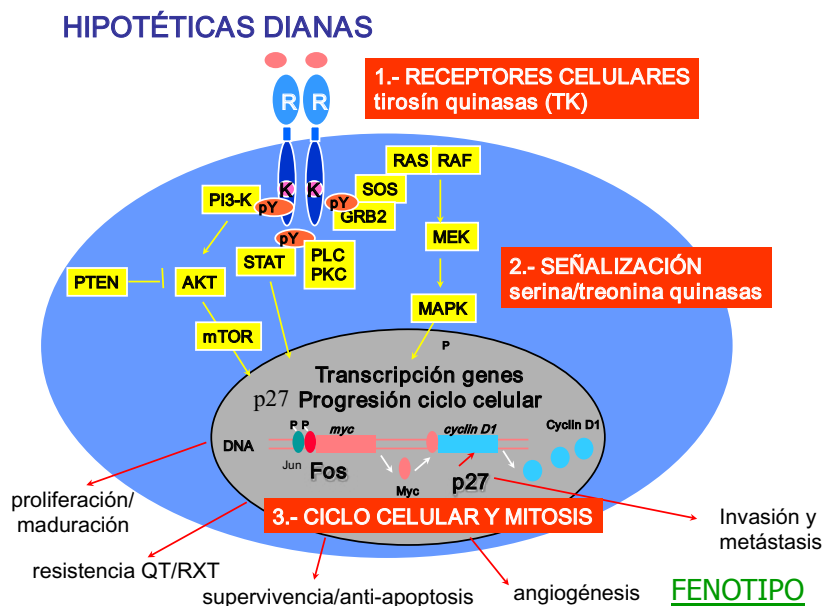
TABLA 1

DIANAS MOLECULARES COMERCIALIZADAS 2012

Principio activo	Laboratorio	N.Comercial
Trastuzumab	Roche	Herceptin®
Cetuximab	Merck-Serono	Erbitux®
Panitumumab	Amgen	Vectibix®
Bevacizumab	Roche	Avastin®
Imatinib	Novartis	Glivec®
Sunitinib	Pfizer	Sutent®
Gefitinib	Astra-Zeneca	Iressa®
Erlotinib	Roche	Tarceva®
Sorafenib	Bayer	Nexavar®
Temsirolimus	Pfizer	Torisel®
Everolimus	Novartis	Afinitor®
Pazopanib	Glaxo	Votrient®
Lapatinib	Glaxo	Tykerb®
Crizotinib	Pfizer	Xalkori®
Vemurafenib	Roche	Zelboraf®

Este iceberg de fármacos comercializados no es sino la parte visible del gran desarrollo terapéutico de nuevos fármacos dirigidos frente a la dianas moleculares, ya sean factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, proteínas implicadas en la señalización intracelular o los fármacos dirigidos frente al ciclo celular (figura 1).

FIGURA 1



EL TRATAMIENTO PERSONALIZADO

La revista Science en su número del 26 de mayo de 2006, dedicaba su portada al tratamiento personalizado en cáncer. Esta modalidad es un nuevo modelo, donde las decisiones terapéuticas son guiadas por los atributos moleculares de cada paciente (7). Sin duda alguna sus beneficios son enormes: En primer lugar por lo que significa del impacto en la eficacia, ya que identificar los pacientes que van a responder supone un aumento en la actividad terapéutica de incalculable alcance. En segundo lugar su impacto en términos de seguridad, ya que los pacientes que no van a responder al no recibir el tratamiento se ahorrarán un sinnúmero de toxicidades que limitarían su calidad de vida. Por último el impacto en la eficiencia, lo que significa una reducción de los costes directos (derivados del fármaco) e indirectos. Es preciso resaltar que debido al fabuloso desarrollo que implica este tipo de fármacos su coste es enormemente elevado. En realidad la factura oncológica de farmacia está en el número uno de nuestros hospitales.

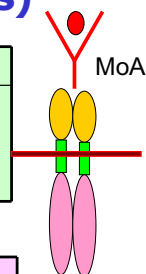
LUCES Y SOMBRAS DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

La figura 2 muestra el listado de los anticuerpos monoclonales disponibles en tumores sólidos, señalándose la indicación específica del tumor, la diana molecular, y si existe un biomarcador predictivo. Se considera como tal aquel marcador que proporciona información del resultado en relación a un tratamiento específico (8).

FIGURA 2

Nuevas dianas terapéuticas en Tumores Sólidos (disponibles)

Tumor	Diana	Marcador	Fármaco
Ca.Mama	HER2	HER2+++	Trastuzumab
Ca.Colon	EGFR	K-Ras	Cetuximab, Panitumumab
Gástrico	HER2	HER2+++	Trastuzumab



Tumor	Diana	Marcador	Fármaco
Ca.Colon	VEGF	?	Bevacizumab
Ca.Mama	VEGF	?	Bevacizumab
Ca.Ovario	VEGF	?	Bevacizumab
C.Cuello	EGFR	?	Cetuximab

4 fármacos
5 patologías cancerosas

Puede apreciarse que de todos ellos 4 fármacos (trastuzumab, cetuximab y panitumumab) tienen un marcador que permite seleccionar los pacientes, mientras que otro, el bevacizumab, no.

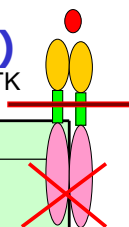
En lo que se refiere a los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) la situación es aún más llamativa. Mientras en algunos tumores el desarrollo de la diana molecular ha venido apareada con la existencia de un marcador, en otros este precepto (que considero esencial) no se cumple (figura 3).

FIGURA 3

Nuevas dianas terapéuticas en Tumores Sólidos (disponibles)

10 fármacos, 8 patologías

Inhibidores TK



Tumor	Diana	Marcador	Fármaco
GIST	c-Kit TK	c-Kit, PDGFR	Imatinib, Sunitinib
Ca.Pulmón	EGFR TK	Mut. EGFR	Gefitinib, Erlotinib
	EML4-ALK	Mut ALK	Crizotinib
Ca.Mama	EGFR-HER2	HER2+++	Lapatinib
Melanoma	B-RAF	V600 E mut	Vemurafenib

Tumor	Diana	Marcador	Fármaco
Ca.Riñón	Paninh.TK	?	Sorafenib, Sunitinib, Temozolomida, Pazopanib
Ca.Hígado	Paninh.TK	?	Sorafenib
Ca.Páncreas	EGFR	?	Erlotinib
N Pancreas	Panhi.TK	?	Sunitinib
	M-TOR	?	Everolimus

Algunos ejemplos de últimas incorporaciones: No es el objeto de este artículo hacer una análisis, ni siquiera una descripción de todos los fármacos en los que hoy en día tenemos un biomarcador que permite seleccionar a los pacientes, pero si parece oportuno hacer algunos comentarios de aquellos que acaban de aterrizar en la clínica en el último año (9).

El caso del cáncer de mama: Es un ejemplo paradigmático del tratamiento personalizado. La clasificación molecular del cáncer de mama ha permitido conocer la existencia de diferentes tumores que tenían una apariencia similar para el patólogo. Estos grupos se conocen como: *“claudin-low, basal-like, Her2 enriched, luminal B y luminal A”*. Lo más interesante es que en cada uno de ellos pueden reconocerse distintos tipos de mutaciones y diferentes estadios de maduración de las células tumorales, y lo más importante es que hoy en día cada uno de ellos es enfocado desde un punto de vista terapéutico de manera distinta. Además del trastuzumab, anticuerpo monoclonal frente al dominio IV de dimerización de la parte

externa del receptor de crecimiento HER2 (impide la dimerización del Her2), y del lapatinib, inhibidor de tirosina-quinasa del mismo receptor, recientemente dos magníficos estudios han mostrado el papel que pueden jugar nuevas aproximaciones terapéuticas (10-11). La primera es el desarrollo de un nuevo anticuerpo monoclonal frente al HER2, el pertuzumab. Este anticuerpo se une al dominio II del HER2 y ésta característica le confiere respecto a trastuzumab una nueva propiedad: evitar el fenómeno de heterodimerización con el receptor Her3 lo que se traslada en una inhibición de la señalización que media la proliferación celular y la supervivencia. Su eficacia ha sido demostrada en el estudio Cleopatra (12). Este estudio realizado en 808 mujeres con cáncer de mama metastásico y HER2 +, demostró que la combinación de docetaxel con dos anticuerpos monoclonales (trastuzumab + pertuzumab) era superior a la utilización de la misma quimioterapia pero con solo trastuzumab. El aumento encontrado en la supervivencia libre de enfermedad (18,5 meses, vs 12,4 meses) es un hito histórico que merece su relevancia. La segunda aproximación frente al Her2 es sumamente inteligente. Se basa en la tecnología del “Caballo de Troya”. Se trata de un conjugado de fármaco con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (T-DM1). El fármaco empleado es el DM1, un desestabilizador de la tubulina parecido a un taxano, con gran potencia antitumoral pero muy tóxico. El ingenio de unirlo al anticuerpo monoclonal permite llegar al seno del tumor sin perder eficacia y con una tolerancia exquisita. Su beneficio ha sido mostrado en un ensayo clínico (13) donde se ha podido demostrar su superioridad frente a la combinación docetaxel+trastuzumab con un aumento claro de la supervivencia libre de enfermedad (14.2 vs 9.2 meses) en mujeres con cáncer de mama avanzado y Her2 +.

EL CÁNCER DE PULMÓN

En el año 2004 se descubrieron las mutaciones del EGFR en el cáncer de pulmón no célula pequeña (14), presentes en el 17% de los casos, aunque curiosamente esta frecuencia era mayor en personas no fumadoras, mujeres y de población asiática. En Europa y USA la frecuencia en adenocarcinomas es del 8% frente al 30-40% en la población asiática. Pero lo más importante fue el desarrollo de fármacos ITK frente al EGFR como el erlotinib, y gefitinib, que se unen al

dominio ATP de la tirosina quinasa bloqueando la señalización posterior. Estos fármacos mostraron en diferentes estudios su superioridad sobre la quimioterapia, pero además su falta de actividad cuando no existían estas mutaciones. Hoy sabemos que las mutaciones del EGFR se encuentran en los exones 18 a 21 y que no todas las mutaciones son iguales. Así mientras la delección en el 19 y la mutación en el 21 (90% de todas ellas) confieren sensibilidad, la inserción que se presenta en el exón 20 (5%) determina resistencia primaria. Esto último podría estar relacionado con una activación constitutiva de la ubiquitina ligasa Cbl E3 y con una disminución en la expresión del EGFR, aunque también es posible un reciclaje (“turnover”) del EGFR. Por lo tanto hoy para tratar adecuadamente a un adenocarcinoma con mutación en el EGFR necesitamos además conocer el tipo de mutación. Por último los pacientes con mutación del KRAS (15-30%) tampoco responden a un anti-EGFR (14).

Más recientemente se ha podido conocer que los reordenamientos del gen ALK (“anaplastic lymphoma kinase”), pueden producir translocaciones con el gen EML4, dando lugar a una proteína quimérica de fusión que genera un oncogen “driver” responsable del 4% de los adenocarcinomas. Un inhibidor de esta TK, el crizotinib, ha mostrado una altísima actividad en estos casos (15,16,17 siendo en el momento actual el tratamiento de elección.

EL MELANOMA

Aproximadamente un 40-60% de los melanomas cutáneos tienen una mutación en el gen BRAF, siendo en el 80-90% de los casos debida a una sustitución del ácido glutámico por valina en el codon 600 (V600E). Esta mutación produce una activación constitutiva que puede ser inhibida con vemurafenib que presenta una importante actividad antitumoral (18). El estudio BRIM demostró que la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con vemurafenib era muy superior a la encontrada con dacarbazina (5.3 meses vs 1.6 meses), así como la supervivencia global a los 6 meses (84% vs 64%). Un hecho de enorme interés es que este fármaco induce (en el 15-30% de los casos) carcinomas escamosos de la piel y queratoacantomas, que aparecen en las primeras semanas en las lesiones solares de la piel. Lo curioso de este tema es que en estas lesiones se puede encontrar hasta un 60% de mutaciones en RAS (HRAS) mientras que en los

casos esporádicos tan solo se produce en el 3-30% de los casos (19). Todo ello induce a pensar que vemurafenib en las células sin BRAF mutado produce una activación paradójica de las MAPK, con aumento del EGFR. Ya están en marcha nuevos inhibidores de BRAF V600E que no presentan este inconveniente.

EL CÁNCER DE COLON

Desde el año 2008 es obligada la realización del estudio de mutaciones del gen KRAS en el cáncer colorrectal metastático, ya que es conocido que los fármacos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) sólo son activos cuando el gen KRAS es “wild type” (14). Sin embargo estudios recientes están llamando la atención de que otros genes que intervienen en la señalización de la vía EGFR también pueden conferir resistencia (BRAF, PI3K3CA, PTEN). Los pacientes cuádruples negativos (KRAS, BRAF, PI3K3CA “wild type” y sobreexpresión de PTEN) serían los que más se beneficiarían. Adicionalmente la sobreexpresión de ligandos como la anfiregulina y la epirregulina también beneficiarían su administración.

LOS GIST

El ejemplo de los GIST (tumores estromales gastrointestinales) es paradigmático. El imatinib mesilato es un potente inhibidor de la proteína ABL y que además es enormemente efectivo en la leucemia mielóide crónica. Los GIST que tienen mutaciones en el gen KIT (80% de los casos) o en el PDGFR (10%) son sensibles a imatinib. De manera interesante no todas las mutaciones son iguales. Los GIST con mutaciones en el exón 11 tienen una respuesta parcial en el 80% de los casos, y menor en los que presentan mutación en el exón 9, aunque esta mayor resistencia puede ser superada utilizando una dosis de imatinib superior.

GENES “DRIVER” Y GENES “PASSENGER”: LOS TUMORES ES-TÚPIDOS Y LOS TUMORES LISTOS

Es evidente que el cáncer es genético y que todos los tumores presentan mutaciones somáticas. Muy pocos son hereditarios con

mutaciones en la línea germinal. Las mutaciones somáticas se pueden producir en los genes denominados “driver” (conductores) y en los genes “passengers” (pasajeros) (20-21). Las mutaciones “driver” se caracterizan por estar implicadas en la oncogénesis y estar seleccionadas de manera positiva para el tumor. Estas mutaciones o en su caso sobre-expresiones confieren a las células tumorales ventajas en el crecimiento, una mayor resistencia a la apoptosis, y una adicción del tumor hacia ellas, de modo que son necesarias para el mantenimiento de éste. En general son poco numerosas (del orden de 1 a 10 mutaciones). Por el contrario las mutaciones “passenger” son inertes biológicamente, y en realidad tan solo la consecuencia del proceso de división celular; al punto de que un tumor puede haber más de 100.000 mutaciones.

Los más de 100 tipos de tumores existentes, representan en realidad un espectro muy amplio en cuanto a la complejidad de las mutaciones “driver”. Algunos de ellos son muy simples (“stupid cancer”) y tan sólo presentan una única mutación. Un ejemplo es la leucemia mieloide crónica donde tan solo hay una translocación cromosómica que produce una proteína quimérica por la fusión de los genes BCR-ABL. En este caso un fármaco dirigido frente a esta proteína, el imatinib, produce no solo una alta tasa de respuestas, sino que además ésta es de larga duración. En todo caso si hay un fracaso al tratamiento se puede conseguir el control del tumor utilizando otro fármaco dirigido frente al mismo dominio de la quinasa. Por el contrario otros tumores presentan múltiples mutaciones “driver” (“smart cancer”). Un buen ejemplo es el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) inducido por el tabaco, donde se encuentran múltiples reordenamientos inter e intra cromosómicos, pérdidas de heterocigocidad, variaciones en el número de copias, y variantes de un solo nucleótido. Este es un buen ejemplo para demostrar como el microambiente (la epigenética) multiplica exponencialmente las mutaciones que se pueden producir en el genoma. De hecho se ha probado que los pacientes con un CPCNP que son fumadores tienen una mutación por cada tres cigarrillos fumados, y que estos tumores son muy resistentes a las distintas terapias. No es casualidad además que los CPCNP con mutaciones en el EGFR o en ALK, donde hay pocas mutaciones “driver”, se produzca fundamentalmente en individuos no fumadores. Finalmente los tumores “smart cancer” son tumores en los que aunque se identifiquen terapias frente a un determinado gen “driver”, la respuesta obtenida suele ser de corta duración y generan muchas resistencias. Por lo tanto el cáncer es una

enfermedad muy heterogénea, donde hay muchos perfiles de mutaciones que no solo varían entre los tumores, sino entre las personas.

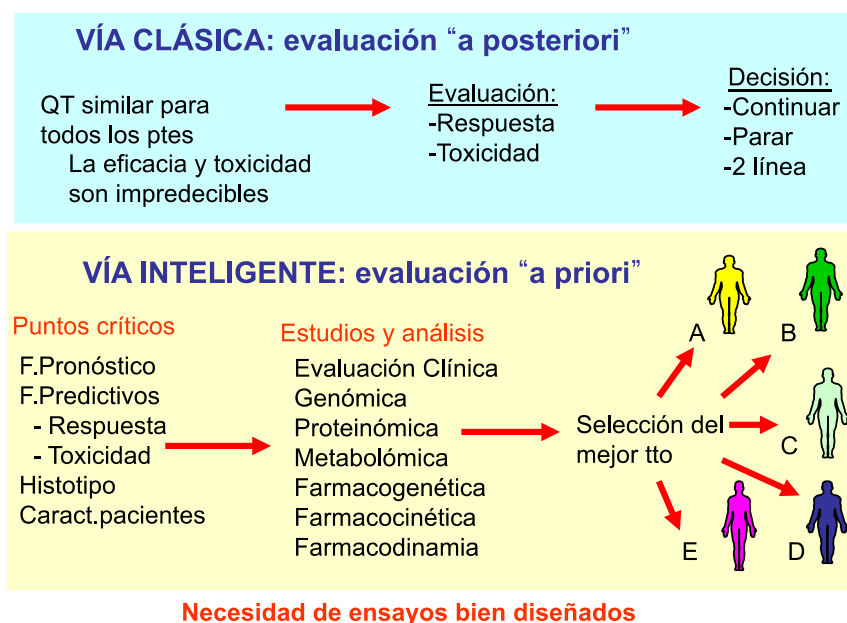
Hacia la verdadera medicina personalizada: El paradigma actual del tratamiento del cáncer, un fármaco unido a un biomarcador, no es una medicina personalizada. En realidad tener un biomarcador es definir claramente un test de mutación que permita seleccionar un tratamiento dirigido frente a una diana determinada. Lo anterior solo ha ocurrido en el campo de la medicina en la Oncología Médica y es una realidad en al menos 6 tumores (GIST, Cáncer de Mama, Cáncer de Colon, Cáncer de Pulmón, Cáncer Gástrico, Melanoma). Pero eso no es una medicina personalizada; eso es una medicina que selecciona a los pacientes en base a la presencia de una mutación encontrada en el tumor, pero que no tiene en cuenta al individuo. Es por tanto un biomarcador que tiene papel predictivo para una determinada diana, y que en la mayoría de las ocasiones es la ley del todo o nada. O existe la mutación o no la hay.

Un paso más es conocer si todas las mutaciones son iguales a la hora de responder a los tratamientos dirigidos frente dianas moleculares. Por ejemplo en las mutaciones del EGFR en el cáncer de pulmón unas confieren sensibilidad y otras resistencia a los fármacos. Otro ejemplo ya mencionado son los GIST. Esta selección del fármaco en función del tipo de mutación, es una medicina más fina, con un análisis del tumor más exhaustivo, pero tampoco es una medicina personalizada.

La verdadera medicina personalizada está por llegar (Figura 4). Será una medicina que permitirá un tratamiento diferente en cada persona (hay 6.000 millones de personas en el mundo) y que estará basada en el análisis del genoma tumoral del paciente y además del genoma del huesped (7,8,9,11,22,23,24,25). Tecnologías tipo GWAS pueden permitir conocer la individualidad de cada persona frente a los distintos tratamientos: metabolismo, distribución, tolerancia, etc. Es la oportunidad que tenemos con el desarrollo de todas las ómicas: transcriptómica, proteómica, epigenómica, farmacogenómica, etc. En definitiva se trata de tener la firma genética tumoral y la firma genética del paciente. En función de estas firmas el tratamiento estará dirigido de manera individual. Esto que parece una quimera ya está siendo realizado a nivel de los ensayos clínicos con nuevos fármacos, donde el tratamiento es orientado en función de ambas firmas (26). Esta nueva forma de investigación obligará a la creación de consorcios internacionales entre los hospitales y al desarrollo de plataformas cen-

tralizadas que analicen el genoma tumoral y del paciente. Por supuesto la evaluación de la eficacia terapéutica obligará a realizar biopsias en tiempo real de manera consecutiva (27), además del desarrollo de técnicas de imagen más refinadas (nueva generación de PET-TAC) y de la determinación de células tumorales circulantes utilizando marcadores correspondientes a los genes “driver” (28).

FIGURA 4.



A MODO DE EPÍLOGO

En 1908 Paul Erlich, un genio soñador, desarrolló la teoría de la “bala mágica”. Erlich le llamó así al salvarsán (derivado del arsénico) y a otros productos relacionados, ya que eran los primeros compuestos sintetizados que se utilizaron en la curación de las enfermedades infecciosas causadas por protozoos y bacterias. Hoy en el campo del cáncer tenemos estas “balas mágicas” gracias a poder haber descubierto mutaciones en el campo del cáncer que ha permitido el desarrollo de

fármacos inteligentes; y en muchos casos con la adenda de un biomarcador que permite seleccionar los pacientes que se van beneficiar. El paso siguiente es la medicina individualizada o personalizada gracias al estudio del genoma tumoral y del genoma del paciente. Un nuevo sueño.

Permítamela licencia de terminar este manuscrito recordando una frase de una canción que fue icono de la generación de los 70. La canción se denominaba “imagine” y daba título al álbum que llevaba el mismo nombre. Fue escrita y cantada por John Lennon, genial músico y compositor, que creó el grupo inglés “The Beatles”. Murió con 40 años asesinado vilmente al entrar en su casa de New York.

La estrofa decía: “...*You may say I’m a dreamer, But I’m not the only one. I hope someday you’ll join us. And the world will live as one*”.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- 2.- HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
- 3.- VENTER JC, ADAMS MD, MYERS EW et al.- The sequence of the human genome. *Science*. 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
- 4.- LANDER ES, LINTON LM, N, BIRREN B et al.- Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860-921.
- 5.- MANNING G, WHYTE DB, MARTINEZ R, HUNTER T, SUDARSANAM S.- The Protein Kinase Complement of the Human Genome. *Science* 298: 1912-1934, 2002.
- 6.- MA WW, ADJEI AA.- Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 59: 111-137, 2009.
- 7.- ARTEAGA CL, BASELGA J.- Impact of genomics and personalized cancer medicine. *Clin Cancer Res* 18: 612-618, 2012.
- 8.- LA THANGUE NB, KERR D.- Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature Reviews* 8: 587-596, 2011.
- 9.- MARTINI M, VECCHIONE L, SIENA S, TEJPAR S, BARDELLI A.- Targeted therapies: how personal should we go?. *Nature Reviews* 9: 87-97, 2012.
- 10.- GRADISHAR WJ.- Her2 therapy. An abundance of riches. *New Eng J Med* 366: 176-78, 2012.
- 11.- HIGGINS MJ, BASELGA J.- Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 121: 3797-3803, 2011.
- 12.- BASELGA J, CORTÉS J, KIM SB et al.- Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366: 109-19, 2012.
- 13.- GIRISH S, GUPTA M, WANG B, LU D, KROP IE, VOGEL CL, BURRIS III HA, LORUSSO PM, YI JH, SAAD O, TONG B, CHU YW, HOLDEN S, JOSHI A. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 69: 1229-40, 2012.

- 14.- CIARDELLO F, TORTORA G.- EGFR antagonists in cancer treatment. *New Eng J Medicine* 358: 1160-74, 2008.
- 15.- BANG YJ.- The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 3: 279-91, 2011.
- 16.- SHAW AT, YEAP BY, SOLOMON BJ, et al.- Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12: 1004-12, 2011.
- 17.- OU SH.- Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Design, Development and Therapy* 5: 471-485, 2011.
- 18.- CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C et al.- Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Eng J Med* 364: 2507-2516, 2011.
- 19.- SU F, VIROS A, MILAGRE C et al.- Ras mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *New Eng J Med* 366: 207-215, 2012.
- 20.- ASHWORTH A, LORD CL, REIS-FILHO JS.- Genetic interactions in cancer progression and treatment. *Cell* 145: 30-38, 2011.
- 21.- STRATTON M, CAMPBELL PJ, FUTREAL PA et al.- The cancer genome. *Nature* 458: 719-724, 2009.
- 22.- TRAN B, DANCEY JE, KAMEL-REID S et al.- Cancer genomics: Technology, discovery and translation. *J Clin Oncol* 30: 647-660, 2012.
- 23.- DANCEY J, BEDARD P, ONETTO N, HUDSON T.- The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell* 148: 409-420, 2012.
- 24.- YAUCH RL, SETTLEMAN.- Recent advances in pathway-targeted cancer drug therapies emerge from cancer genome analysis. *Current Opinion in Genetics and Development* 22: 1-5, 2012.
- 25.- FARREL A.- A close look at cancer. *Nature Medicine* 17: 262-265, 2011.
- 26.- MAITLAND ML, SHILSKY RL.- Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA J Clin* 61: 365-81, 2011.
- 27.- CHIA S.- Testing for discordance at metastatic relapse: does it matter?. *J Clin Oncol* 30: 575-576, 2012.
- 28.- HABER DA, GRAY N, BASELGA J.- The evolving war on cancer. *Cell* 145: 19-24, 2011.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA**

DÍA 19 DE JUNIO DE 2012

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Académico de Número

INTERVENCIONES

- Prof. Garcia-Sancho Martín
- Prof^a. San Martín Bacaicoa

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
Excelentísimas e Ilustrísimas Señoras académicas.
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores académicos.
Familia de Don Manuel Armijo Valenzuela.
Señoras y Señores:

Al principio se vestían en los funerales, los griegos y los romanos, de blanco. Después las dos Naciones tomaron el negro. Esta práctica la recibieron de los egipcios, tal como advierte Servio, y se extendió sucesivamente por las demás Naciones. Este es el significado que se muestra en el sillón número 28 de esta Corporación.

Los antiguos se acostumbraron a decir una oración fúnebre a las personas ilustres. Los egipcios manifestaban alabanza del difunto, antes de darle sepultura, al igual que los griegos.

Valerio fue el primero que hizo el elogio necrológico a su colega Junio Bruto. Fue tan aceptado por el pueblo, escribe Plutarco, que desde entonces quedó la práctica de decir oración fúnebre a las personas de un sobresaliente mérito.

San Gregorio Nacianceno, en el siglo IV reitera las palabras del sabio “ Hemos de hacer memoria de los buenos, alabándoles”. Y como detalla el Concilio de esa época” a aquellos que sean gloriosos e ilustres”¹.

Esta es la dignidad con la que me ha honrado la Junta Directiva, para que dicte, según los Estatutos de la Academia ², en sesión solemne, el discurso necrológico, en alabanza al Excmo. Académico, Profesor Doctor, Don Manuel Armijo Valenzuela.

Habré de ser concreto, por lo que en su persona y circunstancias, me limitaré a enfatizar su actividad, por una parte, como farmacólogo y por otra como hidrólogo, tanto en su aspecto docente, como científico, empresarial y académico.

Nace en Zaragoza el 30 de Mayo de 1917; es el segundo hijo de Doña María Valenzuela La Rosa, y del ginecólogo y director de la Cruz Roja de esa ciudad. Don Baldomero Armijo García.

Acude solicito desde su domicilio en la calle Don Jaime I, número 34, al colegio de los Maristas, donde obtiene, con mérito evidente, el título de bachiller.

Posteriormente cursa la licenciatura de Medicina en la Universidad de Zaragoza. El diario Heraldo de Aragón publica la noticia del excelente aragonés, que ha concluido con 20 matrículas de Honor y Premio Extraordinario de licenciatura.

Pensó Don Manuel que profesionalmente iba a ser cirujano, ya que durante toda la contienda civil, sin haber concluido la carrera, la desarrolla en el equipo quirúrgico de campaña, del Ebro.

Obtiene una plaza pensionada de alumnado, en Terapéutica Clínica, que le conduce al laboratorio y a la farmacología del Catedrático Don Benigno Lorenzo Velázquez.

Don Benigno, se traslada a Madrid en 1941, a ocupar la Cátedra de Farmacología, y le ofrece a Armijo, que se vaya con él, para realizar la tesis doctoral. Le favorece el que pueda vivir en la capital, en casa de su hermano Francisco, mayor y único, casado y abogado, que es muy trabajador, como él, existiendo entre ambos, un mutuo cariño y respeto.

La tesis doctoral, dando lectura a palabras del propio doctor Armijo dice: "[...trató de comprobar, si esta sustancia (salicilato sódico), se podría comprobar como protectora, según los trabajos de FISCHER, SWIFT, BOOTS, etc, hacían suponer. Nuestros resultados fueron precisamente los contrarios, ya que las dosis elevadas parecían sensibilizar a la acción de la peptona e histamina. Simultáneamente estudiamos la acción sobre la glucemia, calcemia, tiempo de sangría, fórmula hemática, etc, comprobando el efecto hipoglucemiante al que muy posteriormente se le ha dado interés terapéutico, así como la acción hemorrágica que varios meses después LINK³, comprobaron que era debido a efecto antiprotrombínico. Ambas circunstancias evidenciaron la certeza de nuestras investigaciones...".⁴ Obtuvo el premio extraordinario en 1943.⁵

Alcanza la plaza de Preparador técnico de Farmacología y desde 1942 al 46, por oposición, la plaza de profesor Auxiliar de esta asignatura en la Facultad de Medicina de Madrid.

Don Benigno consolida la colaboración con la Industria Farmacéutica, que le permiten crear unas instalaciones con instrumentación y aparataje, muy elogiadas.

De esa relación y ante las necesidades del propietario de la Industria Farmacéutica Don Juan José Alonso Grijalba conllevan a que Manuel Armijo ocupe la Dirección del Departamento de Investigación de los laboratorios ALTER de Madrid.

En 1944 oposita por primera vez a Cátedras de Farmacología, realizando unos brillantísimos ejercicios. En la votación final, deciden dejarla desierta, ya que estiman que carece de experiencia internacio-

nal. Además se deja entrever que la edad de 27 años es algo inferior a la que se debe poseer para ser catedrático de Medicina.

Para subsanar la carencia, y por medio de Relaciones Culturales, acude al laboratorio de la Facultad de Medicina de Lisboa con el profesor Toscano Rico y con sus colaboradores Gómez Da Costa y Méndez Alves. Hace cursos de perfeccionamiento con el profesor Ficher en el Instituto Best de la Connaught Medical Research de Toronto, y en la Universidad de Heidelberg y en la de Berna con el profesor Wilbrandt. También decide dejarse el bigote para representar más edad en las próximas oposiciones.

En el concurso celebrado en 1946, con los antecedentes señalados y las publicaciones realizadas, en las que de nuevo quiero resaltar las del salicicado sódico, así como las de la acción profiláctica con dosis masivas de vitamina A, y de forma más precisa con las que a pie de página he señalado ⁶, y de nuevo con unos brillantes ejercicios, obtiene por unanimidad la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz.

Manuel Armijo se casa en 1946, con María del Carmen Alonso Cillero, que le acompañará ininterrumpidamente durante toda su vida y a todos sus destinos, siendo el primero el de Cádiz.

En la Facultad de Medicina de Cádiz, no existe material, ni medios para la investigación. Resulta inexplicable, que el propio catedrático, el profesor Armijo, no sólo sea quien imparta absolutamente todas las clases teóricas del curso, sino que además, es el que, insólitamente, realiza las prácticas. Consigue efectuarlas en animales de experimentación, y en baños de órganos. En lo posible realiza el diseño que había publicado en el Libro de Prácticas de Farmacología Experimental.⁷

La precaria situación ya la había encontrado, anteriormente el Catedrático de Patología y Clínica Médicas D. Manuel Díaz Rubio. Mantienen ambos profesores una entrañable relación, incluida la científica, pues Díaz Rubio con el profesor Stepp en Munich también trabajo sobre problemas de correlación vitamínica.⁸

Recordaba, aquel querido tiempo, el profesor Armijo, con nuestro presidente, de cómo le conoció a éste de niño, y como apreciaba el saber clínico, de su padre, tanto es así, que decía a su mujer María del Carmen “si alguna vez observas que estoy malo, a quien hay que llamar es a Díaz Rubio”.

En 1949 se convoca la cátedra de Farmacología de Medicina de Valladolid, que obtiene el profesor Don Perfecto García de Jalón. Ya habían concretado, con anterioridad, que Manuel Armijo, no efectuaría

la oposición y que de alcanzar aquel la plaza, harían una permuta. Jalón ocupa la cátedra de Cádiz y Armijo la de Valladolid. El lugar esta más cerca de Madrid, pero Manuel Armijo permanecerá con residencia en la calle Santiago 28 de Valladolid, con su mujer María del Carmen y con su hijo Manuel hasta 1963.

Durante estos años ha de sufrir la transformación de la vetusta Facultad, donde se ubican las cátedras de las asignaturas básicas, ya que las clínicas están en el Hospital provincial y clínico adjunto. El prestigioso catedrático de anatomía Don Pedro Gómez Bosque, no duda en cederle un área de sus nuevas instalaciones.

El profesor Armijo incorpora novísimas tecnologías para aquella época en Farmacología. Por una parte mantiene la investigación en animales de experimentación y órganos aislados, pero gracias a la colaboración con el catedrático Carrato Ibañez, de Madrid, se instaura la metodología de cultivos de tejidos que permiten valorar la acción de los fármacos a nivel celular, y aún más, sobre el metabolismo celular, en el consumo de oxígeno, incorporándose para ello la técnica de Warburg.

Todo ello se puede realizar por el desempeño del profesor Armijo, de una Sección del Instituto de Farmacología Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas que la radica en la cátedra de Valladolid.

La Facultad de Medicina de Valladolid contrasta con la que ha vivido en Cádiz.

Manuel Armijo Valenzuela llega a Valladolid, que es una ciudad de unos 150.000 habitantes, con un ámbito masivo de población flotante profusamente universitaria. Acuden estudiantes asturianos, vascos, navarros y naturalmente muchos más son los castellanos viejos y leoneses. Inclusive existe un número significativo de estudiantes de otros países, que después de haber efectuado, o a través de su información los cursos de verano para extranjeros, renuevan o efectúan su matriculación. Por otra parte la multiplicidad y diversidad de titulaciones que se imparten en la Universidad favorecen este hecho. Además son distintivos los de la Academia militar de Caballería.

Acude a una Universidad fundada por Alfonso XI en 1346, que procede del Studium General de Palencia, de 1208-12, o como la de Salamanca del de 1220-30, o la de Alcalá del de 1293.⁹

La Facultad de Medicina a la que se incorpora D. Manuel tiene en la estructuración de cada cátedra un alumno interno, seleccionado por rigurosísima y pública oposición. Los 25 alumnos internos con nómina ministerial, se reúnen en su Ateneo. En él desarrollan sesiones científicas

y culturales pero a su vez se impregnan del espíritu interpar universitario, como lo eran los 33 alcalinos del Colegio de San Ildefonso del Cardenal Cisneros, los cuales dirigían y elegían rector de entre ellos, y donde permanecen becados durante un máximo de ocho años, que es tiempo, para alcanzar grado en Artes y Teología, y formar parte con voz y voto del Claústro de la Universidad, tal como figura en su Constitución¹⁰.

En ese momento y personalmente decidí ser uno de los 25 internos y con la mayor premura posible. Un interno tiene residencia en una habitación exprofeso del Hospital, donde le sirven la comida, cena, y desayuno y donde duerme, si le dejan, claro esta, unos diez a doce días al mes. Esta a cargo de la asistencia de los pacientes hospitalizados y de los que llegan a la Urgencia de 15:00 a 8:30 horas del día siguiente. Absolutamente todo el equipo asistencial para todo el Hospital en aquella época estaba formado por un médico de guardia y dos de estos alumnos internos, uno veterano, el antiguo, que cursa los últimos años de la carrera y el otro, el moderno. Si es sábado o domingo, o festivo, las 24 horas del día. Además hay que desarrollar diariamente funciones de cátedra, y naturalmente aprobar las asignaturas.

Es el año 1958, van a quedar libres, al finalizar el curso, dos vacantes de alumno interno. Una en Medicina Legal que tiene a su vez vacante la cátedra y la otra, la de Farmacología y Terapéutica Clínica, donde concluirá el interno Miguel Izquierdo San José.

En la Facultad de Medicina tres catedráticos tienen un gran prestigio universitario, por su forma expositiva: Javier García Conde, Hipólito Durán Sacristán y Manuel Armijo Valenzuela.

Con el rector Durán, Manuel Armijo, entabla una magnífica amistad. Se acrecienta aún más porque ambos coinciden durante el verano en Santander.

No existe la menor duda, cursó 3º de Medicina, y con 17 años, solicitó a través del interno una entrevista con el catedrático. No es preceptiva pero si es tradicionalmente obligada. Se me concede para después de Reyes, fecha en la que volverá el catedrático a Valladolid. Es enero de 1958: En cinco minutos, antes de salir del despacho para dar clase a las doce, aprendo como ha de ser para el catedrático Don Manuel un miembro universitario, tal como era él: Excelente y trabajador; pero me lo inculca de otra manera: "...por su gran interés, transmitiré a Izquierdo, el interno, que puede empezar a trabajar a partir de mañana. El le dirá lo que tiene que hacer y aprender. Sepa también que desde hace años, están trabajando con nosotros, otros cuatro estudiantes, voluntarios y aventajados. De forma, que si usted

no efectúa una oposición extraordinaria y muy superior a todos ellos, aquí no será nunca interno”¹¹.

Al día siguiente, acudo a la hora fijada, que son las siete de la tarde. Está Conrado Cordero, que es uno de los cuatro alumnos aventajados. En condiciones estériles se hace una serie de cultivos de tejido de corazón embrionario de pollo, en frascos modificados, diminutos, de Alexis Carrel.

Salimos a la una de la mañana. Hemos empezado tarde, porque he estado entrenando para intentar revalidar la medalla de los juegos universitarios, en salto de pértiga, que conseguí el año pasado. Don Manuel sigue diciendo Cordero, me aprecia y me entiende, porque como sabes el fue durante dos o tres años interior derecha de la selección universitaria de fútbol de Zaragoza, y es un verdadero hincha del Real Zaragoza. No sé como tendría yo el rostro en ese momento, pues Conrado Cordero me dice: No te preocupes por mí, yo pienso dedicarme desde ahora a estudiar para terminar la carrera el próximo año y no me pienso presentar a interno, además los otros que se van a presentar son muy buenos.

Fruto de la actividad de estos doce cursos académicos destaca la dirección de nueve tesis doctorales,¹¹ que alcanzan todas ellas la calificación de sobresaliente y la última, además premio extraordinario de Medicina y desarrolla una extensa publicación científica. Algunas de ellas relacionadas a pie de página.¹² Destacamos los trabajos con anti-helmínticos, ganglioplégicos, antibióticos, broncodilatadores, como el de la lobelina que se cita en el libro de texto de Drill de Farmacología, de relevancia internacional. Es normal la asistencia anual a los Congresos Nacionales en la Sección de Farmacología de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológica. También quiero mencionar el haber sido el profesor Armijo el Secretario General del III Congreso de la Unión Internationale Therapeutique en 1952 o ponente oficial del V Congreso Internacional de Medicina Neo-Hipocrática de Montpellier en 1962, o conjuntamente con el maestro de su maestro D. Teófilo Hernando Ortega en la Premier Journées Therapeutique Internationale de Paris en 1953.

Los fallecimientos inesperados tanto del Catedrático de Hidrología Médica, Don José San Román Rouyer¹³, como del Presidente de los laboratorios Alter, Don Juan José Alonso Grijalba¹⁴, modifican el esquema de vida cotidiana que llevaba el profesor Armijo, y le inducen a concursar a esta cátedra de la Universidad Complutense de Madrid. Una vez obtenida no puede desvincularse en su totalidad de la Farmacología.

El interno que me sustituye, y siendo profesor titular de Farmacología, le tutorizo en Valladolid, y cuando concluye se traslada al mismo Colegio Mayor de Graduados, en que yo me encontraba, el Menéndez Pelayo de Madrid para hacer con Don Manuel la tesis doctoral. Concluye con Don Benigno, su formación farmacológica, alcanzando la cátedra, primero en Córdoba y después la de Valladolid. Es el farmacólogo, Alfonso Velasco Martín, Secretario General de la Real Academia de Medicina de Valladolid y académico correspondiente de esta corporación el que encarna de forma vivida la sucesión dinástica farmacológica, Don Benigno, Don Manuel y si me permiten yo mismo. Diversas tesis¹⁵, entre otras la de Miguel Arévalo que será más tarde profesor titular de Higiene de la Universidad de Vitoria y otros e importantes trabajos se relacionan parcialmente a pie de página¹⁶ y donde se observa que el ámbito farmacológico estuvo obligadamente, de forma continuada en su cometido.

Don Perfecto García de Jalón, sigue la estela y se traslada de Cádiz a Valladolid.

Don Manuel que era director general en el grupo Alter, ocupa la Presidencia del Consejo de Administración de Farmabiión. Es un nuevo Laboratorio Farmacéutico con magníficas instalaciones y en un edificio que ha realizado el arquitecto Miguel Fisac.

Manuel Armijo conforma un equipo con Fermín Vázquez, José Luis Lastres, Francisco Armijo Castro, entre otros. Como ejemplo, de su efectiva y decidida ejecución les relató una reunión de alta dirección, que convoca en la Sala de Juntas de Farmabiión con los dos primeros mencionados; con el gerente, un consejero de Alter, y yo mismo como asesor científico médico. Se discute por todos los presentes cual puede ser la línea de investigación para nuevos productos. Pregunto la cuantía del presupuesto de investigación, el gerente indica que no existe esa partida. Entonces me limito a pronosticar que lo único que podremos hacer es producir un medicamento, con una, o varias sustancias en asociación de materias primas activas existentes en el mercado, y no utilizadas como tal hasta el momento, sobre una determinada acción. Don Manuel cierra el debate: dentro de un mes celebraremos otra reunión y tú, que eres quien has planteado la idea posible tendrás que traerla plasmada y terminada. La propuesta es el coenzima A, con o sin el coenzima Q₁₀. Vázquez impuso que sólo se mantendría la actividad si se liofilizaba. Lo consiguieron en un mes de agosto, sin vacaciones. Manuel Armijo, no dejaba de impulsar y acariciar el proyecto. Dedidimos el uso de la coenzim A. Con el tiempo Aluzime,

era el nombre comercial que se dio al producto. Se llegan a fabricar hasta con quince macroliofilizadores industriales simultáneos.

Fermín Vázquez López, fue Catedrático de Farmacia Galénica, José Luis Lastres García, catedrático de Farmacia y tecnología farmacéutica. Francisco Armijo Castro, profesor titular de Hidrología Médica y quien les habla catedrático de Medicina Física y Rehabilitación. Esa era la valía del equipo que supo conformar, seleccionar, alentar y liderar Manuel Armijo Valenzuela.

Más tal éxito no se hubiera producido empresarialmente, de no existir un Director de exportación, que lo era de todo el grupo Alter: Juan José Arteche Goñi. Arteche ya había estado con Armijo en Casablanca y Rabat, en relación a los esteres yodados de la penicilina. O en París cuando decidieron producir el complemento nutritivo francés Bledini que se denominaría, y se sigue llamando Nutribén, en España, forjando con Jacquemaric una sociedad hispanofrancesa. Pero a Arteche Goñi, así como a los otros señalados les conocerían por sus cátedras, a él lo sería por otra faceta totalmente excepcional. Un mayoritario porcentaje de las obras teatrales de autores extranjeros que se representaban en aquella época y durante muchos años después en España, tenían reflejado en el programa, después del reparto un título: Versión y adaptación Juan José Arteche.

Tuvimos la suerte de que se salvara cuando trabajaba en su despacho durante el incendio del teatro Alcazar de Madrid.

Hace escasos días ,me comunicaba Juan José Arteche que estaba buscando los relatos cortos con los que Manuel Armijo, en su timidez y juventud expresaba su vida interior en prosa poética, que escribió en Cádiz y más copiosamente en Valladolid. A él se los dio, para que después de su lectura le indicara y orientara con alguna sugerencia, que debería introducir que condujera a mejorar sus escritos. Esta era una de las múltiples y diversas actividades creativas de Manuel Armijo Valenzuela.

La cualidad de médico hidrólogo del profesor D. Manuel Armijo se oficializó en 1945. Un año antes de ser catedrático de Farmacología y Terapéutica Clínica, y 18 años antes de alcanzar la cátedra de Hidrología Médica, al obtener el número cinco de las 25 plazas ¹⁷ convocadas en concurso oposición a médicos de Aguas Minero Medicinales Inspectores de Establecimientos Balnearios, cuyo Tribunal presidió el profesor don Carlos Jiménez Díaz. Estas son las últimas plazas convocadas, desde que Fernando VII en 1816 creó el Cuerpo de Médicos de Baños¹⁸,y que se acompañó con un Reglamento de 1817¹⁹

que ordenaba que los Médicos de Baños tenían que supervisar las instalaciones termales; atender a los bañistas y efectuar una memoria anual con observaciones clínicas y analíticas²⁰. Muchas de las memorias están archivadas y bien documentadas. Uno de los estudios digno de considerar es el efectuado por Juan Antonio Méndez Aparicio con las que proceden de los siglos XIX y XX²¹.

La élite profesional que producía el ser médicos de Baños, se acompañaba a su vez, sólo en sus comienzos, y en los balnearios con un considerable número de agüistas, con una muy aceptable remuneración económica y con una actividad limitada a la temporada estival.

El poseer una señalada y prestigiada actividad profesional y científica, no es de extrañar, que se aunara, con la condición de pertenecer al cuerpo de Médicos de Baños, en un gran número de los académicos de esta Corporación ^{22,23,24,25 y 26}.

Me van a permitir que fundadamente esta aseveración, mediante una relación, tal vez excesiva, aunque no sea exhaustiva, ordenada por año de fallecimiento, de menos a mas proximidad actual. Todos médicos de Baños:

Académicos: durante el siglo XIX son: Don Anastasio Chinchilla y Piqueras, médico de Baños en Villaloya, y en Elorrio entre otros. Fallece en 1867. Es jefe de Sanidad Militar de la Capitanía General de Cataluña. Ocupa el sillón nº 1. Repetidas veces hemos visto su retrato en el salón llamado amarillo, de esta Corporación.

Don Mariano José González Crespo médico del balneario de Trillo. Falleció en 1868. También fue académico de la de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Don Pedro María Rubio y Martín de los Santos, médico del Balneario de Archena. Falleció en 1868. Cirujano de Cámara de sus majestades, que acompaña a S.M. la Reina Cristina durante su destierro. Funda la Sociedad Mercantil de Aulencia, Falcó y compañía. Fundador de la Real Academia de Ciencias Físicas y Naturales de Madrid. Es nominado anualmente al crear en esta, que fue su Corporación un premio para socorro de viudas y huérfanos de los médicos rurales. Otro para la mejor obra de la Medicina Española.

Don José Herrera Ruiz, director médico de Baños en Panticosa y en Arnedillo. Fallece en 1873. Médico titular de Navalcarnero. Es importante por su obra Hidrología Médica Española. Fue académico numerario desde 1861 de esta Corporación.

Don Manuel Ruiz de Salazar y Fernández, médico de baños de Montemayor, Ontaneda y Alceda, y Panticosa. Falleció en 1882, médi-

co de la Diputación Central de Madrid y del Ministerio de Hacienda. Ingreso como numerario en la academia en el sillón nº 12.

En el siglo XX:

Don Eduardo Sánchez Rubio, médico de baños en Otálora y en Arechavaleta. Falleció en 1911. Médico del Hospital Provisional de Clérigos de Madrid. Periodista médico. Ingresó como académico en el sillón nº 34.

Don Marcial Taboada de la Riva médico de Baños en Arenosillo, en Fuensanta de Buyer de Nava, en Chiclana y en Trillo. Falleció en 1913. Consejero de Sanidad. Diputado en Cortes, Senador del Reino. Ocupó el sillón nº 1 de esta Corporación.

Don Mariano Juan Carretero y Muriel, médico de los Baños de Paterna y Jigonza, Hervideros de Fuensantas, Cestona, Lugo, Arnedillo y Caldas de Oviedo. Falleció en 1915. Cirujano del Hospital General, Médico del Real Sitio de El Pardo. Como académico de número se le adjudicó la medalla nº 47.

Don Eloy Bejarano Sánchez. Falleció en 1977. Inspector médico de Establecimiento de Aguas Mineromedicinales. Comisario regio del Colegio Nacional de sordomudos. Médico de la Asociación de la Prensa. Secretario del Consejo de Sanidad Interior. Ocupó el sillón nº 16 de la Real Academia de Medicina.

Don José Grinda Forner, médico director del Balneario de Caldas de Reyes...Falleció en 1922. Desempeñó la asignatura de Hidrología en la Universidad Central. Médico de Cámara de la Reina M^a Cristina y de su hijo Alfonso XIII. Director del Hospital de Convalecientes. Consejero de Sanidad. Ocupó el sillón nº 25.

Don Hipólito Rodríguez-Pinilla y Bartolomé, médico director de Baños, del que más abajo volveré a mencionar, desde 1881, Falleció en 1936. Médico y amigo de Unamuno. Catedrático de Patología Médica y Pediatría en Salamanca, es el primer catedrático de Hidrología Médica de la Universidad de Madrid. Ocupando el sillón 25 que ocupaba el doctor Grinda.

Don Amalio Gimeno Cabañas. Médico de los Balnearios de Sacedón y Cestona. Falleció en 1936. Catedrático de Patología General y Anatomía Patológica en Santiago y en Valladolid. Catedrático de Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar en Valencia. Catedrático de Higiene y Catedrático de Patología General en la Universidad Central de Madrid. Diputado, Senador por la Universidad. Ministro de Instrucción, Pública y Bellas Artes, de Marina, de Gobernación y de Fomento. Ocupó el sillón nº 12. Fue Presidente de esta Real Academia de Medicina.

Don Jesús Sarabia y Pardo. Médico director de Baños y del Balneario del Monasterio de Piedra. Falleció en 1943. Médico forense. Director médico de la prisión de Ateca. Director del laboratorio Central de Medicina Legal. Médico Jefe de la Policía Gubernativa. Ocupó el sillón n° 34. Fue Secretario perpetuo de esta Real Academia de Medicina.

Don Antonio García Tapia. Médico de Baños. Falleció en 1950. Del Cuerpo de Sanidad de la Armada. Médico de la Beneficencia Municipal de Madrid. Fundador de su Clínica Villa Luz. Ocupó el sillón n°10 de esta Corporación.

Don Enrique Fernández Sanz. Director médico habilitado de Aguas Minero Medicinales, desempeño la dirección médica en diversos balnearios. Falleció en 1950. Médico numerario de la Beneficencia Municipal. Es de destacar y por lo que nos ocupa la sesión que convocada la oposición de cátedra de Hidrología Médica para el doctorado en 1943, alcanzó dos votos, dejándose por tanto desierta. Ocupó el sillón 16 de esta Corporación.

Don Victor M^a Cortezo y Collantes. Como todos los anteriores perteneció al Cuerpo de Médicos de Baños. Falleció en 1964. Fue Jefe del Parque Central de Desinfección del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XII. Inspector General de Instituciones Sanitarias. Jefe Provincial de Sanidad de Madrid. Ocupó el sillón n°23.

Don Teófilo Hernando Ortega. Médico de baños desde la oposición de 1905. Falleció en 1976. Médico de la Beneficencia Municipal. Médico Forense. Catedrático de Terapéutica, Arte de Recetar y Materia Médica, de la Universidad Central. Ocupó el sillón n° 21 y fue nombrado posteriormente Académico de Honor de esta Corporación.

Y llegamos al siglo XXI en que fallece en el 2012, el último miembro que perteneció al escalafón de médicos de Baños y que era académico de esta Corporación con el sillón n° 28: El profesor Dr. Don Manuel Armijo Valenzuela.

Graves vicisitudes²⁷ se han producido, de forma continuada, en el cuerpo de médicos de Baños, desde su creación hasta el momento actual²⁸. La modificación de los Reglamentos de Baños de 1817, y de 1874, la instrucción General de Sanidad de 1904, y la disparidad de médicos de Baños, Interinos y Habilitados ,entre otras muchas causas, hacen que durante la Dictadura de Primo de Rivera, en 1924, se cree un escalafón con estos médicos de Baños, y al año siguiente en 1925 , con los de oposición, se unifique en el llamado Escalafón de Médicos Directores de Baños.

La clase médica general, en los años sucesivos, no es partidaria de que este limitada solo a ellos, la prescripción de los medios minero-medicinales. Por otra parte la propiedad balnearia desea escoger libremente a sus médicos. Esta corriente, que toma la denominación de libertad balnearia, conduce a que en 1928 aparezca un nuevo Estatuto sobre explotación de manantiales. Con ello serán médicos de baños, los del escalafón, pero también los que certifiquen que han adquirido conocimientos de Hidrología Médica y de Análisis Químico.

El Profesor Don Manuel Armijo Valenzuela, cuando viene a Madrid para efectuar la Tesis, en 1941 cursa entre otras asignaturas de doctorado: Hidrología Médica y Análisis Químico.

La inasistencia de médicos en muchos balnearios conduce a que en 1929 se encargue de proponerles a la Dirección General de Sanidad. Con la llegada de la República y de su presidente D. Niceto Alcalá Zamora queda abolido el Estatuto de aguas minero medicinales.

El profesor Hipólito Rodríguez Pinilla, al que antes me he referido, ocupa la Consejería de Estado de Sanidad, propone con el apoyo de los académicos Marañón, Mariscal y Mayoral en 1932, un proyecto para que se disuelvan, según la jubilación, los Directores Médicos de Baños y se cree un Instituto de Hidrología y Climatología Médica, para la ubicación sucesiva de estos médicos y su formación.

El ministro de la Gobernación de don Niceto, Casares Quiroga en 1932, ordena al Director General de Sanidad Marcelino Pascua la supresión del cuerpo de Médicos de Baños. Los médicos Directores del escalafón recurren ante el Tribunal Supremo en el mismo año. Casares Quiroga, manifiesta que no existe Decreto de anulación, al no haber sido tratado en Consejo de Ministros. En 1935 el Tribunal Supremo dicta sentencia y retrotrae la actuación con lo que permanece el estatuto y el cuerpo según la legislación de 1924²⁸.

Transcurrida la Guerra Civil española se forma la Junta Asesora de Balnearios y Aguas minero medicinales. Se restablece la posibilidad de convocatoria de plazas, ahora con la denominación de médicos de aguas minero medicinales. Inspectores del Estado de Balnearios y se convocan concursos en 1944 y 1945. En estas ya mencionadas alcanza plaza Don Manuel Armijo Valenzuela²⁹.

Su vocación profesional le hace desempeñar la dirección médica en los Balnearios durante 1945 a 1949 de Carballino. Desde 1953 de Puente Viejo, en la Toja en 1955 y por último en Caldas de Oviedo de 1961 a 1964.

En Enero de 1961 ¹³ fallece el catedrático de Hidrología Médica, el profesor Don José San Román Rouyer, el cual había sido nombrado por concurso oposición, por unanimidad en 1947 ³⁰ por un tribunal compuesto por cinco miembros titulares. Cuatro de ellos fueron Don Fernando Enriquez de Salamanca, Don Manuel Bermejillo Martínez, Don Valentín Matilla Gómez y Don Manuel Vázquez Lefort, y precisamente el quinto, Don Manuel Armijo Valenzuela.

El profesor Armijo, vacante la cátedra de Hidrología, no solo puede aportar su gran bagaje científico e investigador, además de su ya dilatado periodo docente como catedrático de Universidad. Es que precisamente es Director Médico de Baños y con ejercicio profesional en el mismo durante más de diez años. Es premio Gari, creado por el doctor Francisco Gari y Boix en la Real Academia de Zaragoza, y académico correspondiente, por ello, desde 1947 siendo su trabajo aportado: Reumatismos tributarios con la Terapéutica hidromineral en relación con los manantiales españoles. Había desarrollado publicaciones clínicas termales que versaban sobre la acción de las aguas minero medicinales en la curva ponderal, en la neuralgia reumática, en el asma bronquial, en los procesos hepatobiliares, o experimentales sobre la acción de la hepatotoxicidad producida por tetra cloruro de carbono, entre otras.

En este momento, no olvida la necesaria formación extranjera, y así en 1962 efectúa el curso Internacional de prolongada duración de Hidrología Médica de la Facultad de Medicina y de Farmacia de Clermont Ferrand que se realiza bajo la dirección del catedrático de esta asignatura Aublet Cuvelier, con el profesor Courbaire de Marcillat. El profesor Armijo obtiene la Cátedra de Hidrología Médica por unanimidad en la oposición. Presidida por don Emilio Muñoz Fernández, y en la que concursaron Luis Aparicio Domínguez, Julio Pardo Canalis, Enrique Romero Velasco y Rafael Martínez Domínguez. Reiteramos la estancia Don Manuel y yo en Clermont al año siguiente ya que se efectúa con la extensión complementaria de visita y práctica a los balnearios de toda la región de Auvergne. Con nosotros acudieron ese año entre otros don Francisco Marín Gorriz y don Fernando Solsona Motrel, los cuales van a alcanzar posteriormente cátedras de Radiología en Zaragoza y en Valladolid, y como académicos la presidencia de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

La decisión inmediata del profesor Don Manuel Armijo Valenzuela es desarrollar en su cátedra, el conocimiento de la composición y propiedades fisicoquímicas de las aguas mineromedicinales.

De forma quimérica, podríamos decir que esta decisión tiene origen por el paseo, que durante doce años, realiza desde su domicilio, a través de la larga y señorial calle de López Gómez hasta la Facultad de Medicina de Valladolid. Francisco López Gómez, colaboró con el catedrático de química de Valladolid, Santiago Bonilla Mirat y analizaron las aguas de Puente Mansa, del Salugral, de San Miguel de Betelu, de la Fuente Sayud en Castromonte de Solares, Gamiz Ibarra, y tantas más ²³. El libro de Bonilla de 1884, estaba entre los que Armijo veía en la biblioteca de su padre D. Baldomero en Zaragoza, La ilusión se desmorona cuando es conocido y acreditado que la calle se nomina a Manuel López Gómez, que fue rector de Valladolid, y no a Francisco López Gómez.

Una segunda aproximación, sería el conocimiento que poseía el profesor Armijo, de D. Pedro Gómez de Bedoya y Paredes que siguió el ejemplo del texto de Alfonso Limón Montero, catedrático de vísperas de Medicina en la Universidad de Alcalá de Henares. Que editaron en 1697: *Espejo cristalino de las Aguas de España*, hermoseedo y guarnecido, con el marco de variedad de Fuentes y Baños. Bedoya dirige más de 3000 cartas impresas a médicos y farmacéuticos. Con tal fin efectúa la *Historia Universal de las fuentes Minerales de España*. Se publican inicialmente dos de los seis tomos perteneciente a las fuentes cuyo nombre comienzan por las letras A hasta la B en 1764-1765. El análisis que se efectuaba en el agua, era el sedimento y el residuo seco ²³.

Bedoya, académico de número de esta Corporación desde 1734 protagonizó y determinó, según escribe Luis Sánchez Granjel en su *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*, una demostrada y activa defensa que impulsó a esta Corporación, ante la posible creación de otra Regia Academia médica en Madrid ²⁷. En el Tomo primero de las *Memorias de la Real Academia Médica de Madrid de 1797* ya no figura en la relación de académicos de número, y es que Pedro Gómez de Bedoya falleció en 1776. Han de transcurrir aún otros 20 años cuando, la composición del agua, en términos del flogisto, se describe en la *Royal Society* en 1784 por Henry Cavendish. La síntesis del agua, durante aquella sesión esplendorosa, en presencia del Rey Luis XVI en la Academia Francesa, en la que la mano de Pierre Simon Laplace aplica una descarga eléctrica, a una mezcla de hidrógeno y oxígeno, que generó varias gotas de agua; es la explicación y descripción científica por Antoine Laurent Lavoisier que autentifica la composición química del agua, en 1784 ²³.

Un siglo después, Svante August Arrhenius, estudia la conductividad galvánica de los electrolitos. La tesis doctoral que presenta en 1884, afirma que en las disoluciones, los componentes disueltos, están disociados en iones. La teoría de la disociación electrolítica le conduce al Nobel en 1903.

Luis Sánchez Granjel también señala: La investigación química permitió conocer los componentes que otorgaban el poder terapéutico que de modo empírico se venía atribuyendo a muy diversas aguas minero-medicinales y termales, y la falta de recursos curadores con acción efectiva sobre buen número de dolencias crónicas favoreció, indirectamente, la aceptación del remedio que de modo natural ofrecía la naturaleza ³¹.

Manuel Armijo, por su precisa formación farmacológica, conoce como la absorción, por cualquiera de las vías de administración, es muy superior cuando los elementos químicos están en disociación, tal como se encuentran en las aguas minerales medicinales, así como la farmacodinámica y la farmacocinética de las mismos, y que el análisis químico, entraña una gran dificultad.

El análisis físico-químico de un gran número de aguas minero medicinales se pudieron efectuar y continuar por dos hechos fundamentales. El primero por la tenaz dedicación y especialización que el profesor don Francisco Armijo Castro, químico y farmacéutico citado anteriormente, ha efectuado en el laboratorio de la Cátedra, así como el realizado en el origen de la fuente, o a "pie de manantial". El segundo lugar no sólo por la incorporación del personal colaborador tan imprescindible, sino por las inagotables y difíciles vías de aportación de recursos económicos, que fueron las que facilitó el profesor Armijo del material imprescindible.

En 1965 la dotación es tan simple como la de un phmetro Coleman, un conductímetro Philips, un fotómetro de llama EEC y un colorímetro o con utilidad de nefelómetro del doctor, Lange. En 1969 con la inestimable aportación de la Facultad por medio de su decano D. Benigno, equivalente a seis mil euros, se adquiere un Espectrofotómetro de absorción atómica con sistema de atomización de llama de Perkin Elmer modelo 290 B.

En 1972 mediante un acuerdo con Indime, se adaptan las modernas formas de expresión de muchas etiquetas que estaban obsoletas. La espectrofotometría de absorción atómica, los electrodos específicos, la cromatografía iónica y los texturímetros, alcanzan a que en 1989 se realizara ya un análisis por cromatografía iónica con supresión química.

El análisis principal que efectúa el profesor Armijo en las Aguas mineromedicinales de índole microbiano es el sanitario de potabilidad. En el lugar de emergencia del manantial, así como en el de su posterior utilización no deben encontrarse microorganismos fecales ni bacterias patógenas

La diversidad microbiana de los manantiales, hoy día se le considera de un valor analítico extraordinario, y si bien era conocida la existencia microbiológica, los trabajos experimentales, realizados en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia por Carmina Rodríguez, M^a Angeles Mosso, María Sánchez y M^a Carmen de la Rosa entre otros están siendo trascendentales.

Es norma que existen microorganismos de interés ecológico: bacterias proteolíticas, amilolíticas, amonificantes, celulolíticas, nitrificantes, halófilas, Mohos, levaduras, actinomicetos; y específicas como las bacterias intervinientes en el ciclo del azufre : sulfatoreductoras, productoras de sulfhídrico; quimioautótrofas, que oxidan compuestos inorgánicos del azufre; bacterias heterótrofas oxidantes del tiosulfato o tetratiónato; bacterias fototropas verdes y púrpuras productoras de pigmentos verdes, rojos y púrpuras; bacterias del ciclo del hierro, que acumulan hidróxido férrico; cianobacterias, algas etc. Los depósitos de tapetes superficiales o los formados en roca son otros sedimentos de importancia. Si consideramos factores como la estabilidad de la composición mineromedicinal, y la función terapéutica, la acción estética, y la nueva aplicación nutricional que se pudiera aplicar de las bacterias nitrificantes, sería suficiente, para que ocuparan un alto factor de interés.

Los colores verde, rojo, púrpura son similares a los que Manuel Armijo utiliza en su paleta, entre otros, para realizar sus cuadros impresionistas, que pinta con soltura y una fácil creación, siendo otra de sus facetas creativas.

La determinación de la radiactividad de las aguas mineromedicinales, en su comienzo, era una verdadera utopía. Todo el instrumental que existía en la cátedra de Hidrología era un electroscopio de panes de oro, que además estaban sustituidos por unas láminas metálicas.

En 1969 fuimos ponentes oficiales el profesor Armijo y yo mismo, en el 1^{er} Congreso Latino-americano en Carahue-Lago Epecuen-de Argentina: Mecanismo de acción de las aguas mineromedicinales y aguas radiactivas simultáneamente. Esta última había sido contrastada por los profesores Miguel y Carlos Gil Gayarre, Francisco Marín Gorrioz y Fernando Solsona Motrel, catedráticos de Radiología. En acto formal, el presidente argentino, anuncia la preparación de unos peloides ra-

diactivos para la exportación, cuyo impacto presume que tendrán una extraordinaria acogida.

Armijo, sólo y sutilmente me indicó: interviene. Mis palabras fueron concisas, de crítica científica. La radiactividad contenida en el peloide desaparecerá, ya que el periodo de la radio-emanación es de 3'85 días. Lo que siempre será cierto es que la preparación, composición y maduración del peloide ha sido efectuada con un agua minero medicinal, inicialmente radiactiva. En la clausura del Congreso nombraron miembro de honor de la Sociedad Argentina de Estudios Termales a Manuel Armijo Valenzuela. A mí, también; Don Manuel sonrío la defensa a su propuesta de aceptación: los dos o ninguno. No es necesario señalar porqué guardo como verdadera reliquia, aquel nombramiento honorario. Le acompañó con el libro sobre Parálisis Cerebral que el Dr. D. José B. Cibeira, director del Centro Nacional del lisado, que a su vez era el primer volumen de Rehabilitación del ACIR, me dedicó afectuosamente, por mi estancia en el Centro de Rehabilitación de Buenos Aires, una vez concluido el Congreso de Termalismo en 1969 ³².

En el mismo año 1969, la Real Academia Nacional de Medicina concedió al profesor Armijo el Premio Salgado, por sus trabajos sobre Hidrología Médica.

El médico doctor don José Salgado y Guillermo, nacido en Madrid en 1811, ginecólogo y médico director de Baños de Cestona, Caldelas de Tuy, Caldas de Oviedo, Carratraca y Alhama de Aragón, en cuyo balneario murió en 1890, fue un extraordinario analista físico-químico de las aguas minero medicinales, describió el azoe como gas naciente en las aguas, así como la existencia de hierro, cesio, níquel, cobalto, selenio, arsénico etc, en los manantiales donde trabajó entre 1847 a 1890. El Doctor Salgado, polemizó y entablo una destacada discusión sobre la primacía del conocimiento químico sobre el clínico, que debían poseer los médicos para ser directores de baños. La Real Academia de Medicina propicio 15 sesiones que fueron desarrolladas sobre este tema en 1865. Fundó y dotó a esta Academia con el premio, para estudios hidrológicos, que un siglo después recibiría el profesor Armijo. Salgado fue el Primer Presidente de la Sociedad Española de Hidrología Médica, desde su creación en 1877 ²².

Nace la Sociedad de Hidrología con el objeto de estudiar las fuentes minero medicinales de España, del progreso y desarrollo de la Hidrología Médica y del encarecimiento de la necesidad e importancia de los profesores que a ellos se dediquen.

La vida de la Sociedad se refleja en sus Anales, y después su boletín, tiene época de esplendor, caída durante la restauración, resurgimiento, e institucional fratricidio en el franquismo, y de nuevo, decaimiento al irse jubilando progresivamente los médicos del cuerpo de Baños. Manuel Armijo es nombrado presidente de la Sociedad Española de Hidrología Médica, e instaura la publicación del Boletín en su periodo de 1962 al 1964 y otra vez en su nuevo mandato de 1985 a 1991. Su impulso académico, se refleja con artículos entre otros muchos, como los que menciono al ser académicos de esta corporación, del doctor don Juan Bosch Marín sobre la cura balnearia en pediatría ³³, o los del profesor don Pedro Sánchez García sobre Cura Balnearia: agente terapéutico ³⁴. El creciente y progresivo número de nuevos médicos especialistas hidrólogos y la reinstaurada relación, sociedad científica universidad, son la simiente para que hoy exista una pujante Sociedad Española de Hidrología Médica, del que Manuel Armijo es un verdadero Miembro de honor.

Las ponencias y asistencias a reuniones y congresos nacionales e internacionales y su desarrollada actividad científica, corroboran el que sea nombrado entre otras: Miembro de Honor de la Sociedad Portuguesa de Hidrología Médica o de la Deutsche Gesellschaft für Balneologie, o la International Society of Medical Hydrology.

Analizado sucintamente su magisterio en el ámbito de los análisis de las aguas mineromedicinales y de la proyección de las Sociedades Científicas, se hace necesario indicar unas pinceladas en la docencia reglada universitaria.

Desde 1963 a 1986 desarrolla el curso anual de doctorado e ininterrumpido de Hidrología Médica, en la Universidad Complutense de Madrid. Con él propala el conocimiento científico de la Hidrología y las bases de la metodología de la Investigación.

Manuel Armijo expone con su magisterio el saber científico de la época, como desde 1866 cuando se instauró en la Universidad Central de Madrid con la creación de la asignatura por primera vez como Ampliación de la Terapéutica y Farmacología: Hidrología Médica. Se transforma de forma concreta en asignatura específica del doctorado por el RD de 05/01/1912. La instaura el ministro D. Amalio Gimeno Cabañas, mencionado más arriba, Presidente de esta docta Academia, ocupándola como también hemos señalado, por Hipólito Rodríguez-Pinilla. A su jubilación es encargada la Dra. Antonia Martínez Casado, posteriormente el segundo catedrático es el profesor José San Román Rouyer. A su fallecimiento encargan a Castillo de Lucas. El tercer catedrático es Manuel Armijo Valenzuela, que por jubilación decreta-

da, concluirá a los 68 años de edad. Le continuará su extraordinaria discípula, que alcanzará la cátedra Josefina San Martín Bacaicoa y jubilada como los anteriores, el encargado de cátedra es el profesor titular D. Francisco Maraver Eyzaguirre.

Desde finales del siglo XVIII y en el siglo XIX y XX se publican diversos Estudios, Tratados, Manuales o Compendios de Hidrología Médica que son esenciales para el conocimiento de esta disciplina. De ellos podemos citar, entre otros, según el orden, por la publicación de los siguientes autores: Tomé (1791)³⁵, González Crespo (1838)³⁶, Rubio (1853)³⁷, García López (1869, 1875)³⁸, Doz y Builla (1887)³⁹, Cubells y Blasco (traducción del de Arznozán y Lamarque) (1914)⁴⁰, Rodríguez Pinilla (1914, 1920, 1925)^{41,42,43}, San Román Rouyer (1945)⁴⁴ y el de Manuel Armijo Valenzuela (1965, 1968)⁴⁵, cuyo compendio no solo es de referencia indiscutible, sino que a su vez aparece prácticamente citado bibliográficamente en todos los estudios hidrológicos españoles. Armijo y San Martín desarrollan otras publicaciones distintas Sauna en 1976, cuya portada y contraportada se realiza con un cuadro de Don Manuel Armijo. La escultura que funde en bronce y que sitúa al borde de la piscina de su hijo, es también reflejo de su pasión sobre el agua y de su creatividad. La salud por las aguas termales edit. Edarf 1984 y curas balnearias y climáticas edit. Complutense en 1994^{47 y 48}, son otras de sus últimas obras.

Pero este conocimiento del que pudieron beber un ingente número de médicos, después doctores, hubiera sido insuficiente para el ejercicio de la especialidad: Hidrología, que como tal figuraba, en la ley de especialidad es de 20 de julio de 1955.

Manuel Armijo, me encarga, como profesor adjunto de Hidrología, que redacte un proyecto de Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia, tal hecho es conocido por los médicos que en aquel momento se encontraban en la cátedra: Josefina San Martín, Miguel Arévalo, Castillo Ojugas, Armijo Castro, José Antonio Rodríguez, Alfonso Velasco entre otros. Manuel Armijo le da el visto bueno, se eleva y pasa por todas las estructuras jerarquizadas y después de este largo recorrido se crea por orden de 05/12/1968.

La prudencia de Don Manuel Armijo, al existir todavía un número suficiente de Médicos de Baños, condiciona a no ponerla en marcha, ya que esto hubiera originado nuevos médicos especialistas que no tendrían posibilidad de efectuar el ejercicio profesional de la especialidad. En el curso 1978-79, y como Director de la Escuela, es cuando comienza a impartir la docencia, alcanzando los médicos

formados, el título oficial de especialista en Hidrología. Al jubilarse como catedrático a los 68 años, es nombrado profesor emérito durante siete años, permaneciendo hasta el curso 1993-94, de director de la Escuela, y por tanto habiendo formado Médicos especialistas, durante diez y seis años. La última etapa como médicos internos y residentes (MIR); por convocatoria general. A Don Manuel Armijo, por tan importante acción le otorgan la Orden de Sanidad en 1999. Continúa su extraordinaria discípula Josefina San Martín que obtiene el cambio de denominación de Hidrología a Hidrología Médica. Actualmente, los convenios Universidad-Establecimientos Termales, en los que interviene fundamentalmente Francisco Maraver propician de forma reglada la enseñanza práctica balnearia de los especialistas en Hidrología Médica.

Queremos en este momento exponer unas palabras explicativas, de la necesidad de diferenciar el nombre de la Escuela con ambos términos Hidrología Médica e Hidroterapia.

Hieronimi Mercurialis ⁴⁹ escribe: Puesto que Andrés Baccio Elpidano, sujeto muy instruido y sabio trato especialmente todo lo perteneciente a los baños, todos saben que la materia en que se bañaban las más veces era en agua dulce o cogida de las lluvias o de las acueductos, ríos o de otras partes, y aún cuando Galeno muchas veces hace mención de los baños de aguas medicinales, sin embargo, sólo usaban de ellas los enfermos o convalecientes. La excesiva e inmoderada sensualidad de Neron que no contentándose con el agua dulce, cuidaba según Lampridio y Suetonio, dicen de hacer conducir a sus termas aguas del mar y del Tiber.

Lucio Marineo Siculo ⁵⁰, profesor en Salamanca y Capellán de Fernando el Católico escribe en 1496 y 1530. "En los Baños de Ledesma, acuden para curarse de cualquiera enfermedad y especialmente de la sarna. "En Toledo solía haber cuatro baños excelentes dentro de la ciudad y poco tiempo acá se a perdido, porque la gente no osava entrar en ellos al temor que se bañaran allí los que estaban enfermos de las buas o bubas" Marineo escribe en el texto latino pustulis o gallico morbo, es decir, sífilis.

La Hidroterapia regeneracionista de Sebastián Kneipp ⁵¹, que impulsa su método a toda Europa, se realiza como estilo de vida, con agua potable, y además principalmente fría.

Manuel Armijo y Josefina San Martín⁵² consideran Hidroterapia la utilización con fines terapéuticos de las aplicaciones sobre la piel o mucosas accesibles de agua potable ordinaria.

Por otra parte sería suficiente con enumerar el título del discurso de recepción del académico hidrólogo D. Hipólito Rodríguez-Pinilla: Analogías y diferencias entre la Hidroterapia simple y la termomineral.

El diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina⁵³ refiere para Hidrología Médica: Disciplina científica que se ocupa del tratamiento y prevención de las enfermedades y del envejecimiento por medio de las aguas mineromedicinales aplicadas en balnearios o envasadas para bebida, así como de la absorción, dinámica, metabolismo y eliminación de las mismas en el organismo, y de su evolución, valoración e indicación y contraindicación en los diversos procesos o enfermedades. Sinónimo Crenología Médica. No debe confundirse con Hidroterapia.

En el término Hidroterapia: Cualquiera de las técnicas fisioterapéuticas, que utilizan el agua por vía externa bajo la prescripción de un médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación, como una finalidad higiénica, de acondicionamiento físico o terapéuticos. Los métodos habituales consiste en baños, duchas, chorros, afusiones, abluciones, inhalaciones, fomentos, envolturas y similares, junto con los movimientos, el equilibrio o la postura del sujeto en el agua, o bien la acción cinesiterápica de esta. No debe confundirse con balneoterapia, ni con Hidrología Médica.

De igual forma es congruente al conocimiento, después de que hubiera ocupado durante nueve años el vicedecanato de la Facultad de Medicina personalmente el que habla, y presidiendo el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense, que le escindiera en dos por sus cometidos: Uno Radiología y el otro, por su afinidad y la petición específica y unisona sin fisuras de Francisco Maraver, Josefina San Martín y Manuel Armijo: en Medicina Física y Rehabilitación. Hidrología Médica.

El punto y seguido entre ambos términos, explica no solo lo anteriormente expuesto sino la ley de Departamentos y Áreas de Universidad; Medicina Física y Rehabilitación por una parte y por otra Hidrología Médica para que con el tiempo se transformen en áreas de conocimiento diferenciadas.

El ingente número de publicaciones científicas nos obliga a efectuar un limitado listado a pie de página⁵⁴, donde podrán observar la dedicación específica de rango nacional e internacional a la Hidrología Médica de Don Manuel Armijo Valenzuela.

Otro aspecto diferencial, incluidas todas las formas y acciones recogida por el diccionario de términos médicos de la Real Academia

Nacional de Medicina ⁵³ es el de spa. El diccionario señala que spa es sinónimo de balneario, y ello esta de acuerdo con la acepción cicerónica de balneario; o actualmente también denominado de balneario urbano, o centro de hidroterapia.

No debemos dejar de señalar que tal vez lo menos probable y más fantasioso es considerar el término como un acrónimo de *Sanitas per aquas*, *Sanare per aquam*, *Salus per aquam*, *Sanas per aquam* e incluso *solus per aquam*. Plinio, el Viejo⁵⁵ en su *Historia Natural* (de 77-79 d.J..C.), menciona una ciudad de los Tungros, en la Galia, que tiene una fuente famosa que bulle con muchas burbujas, de sabor ferruginoso, lo que no se nota, sino al final de haber bebido. Purga el cuerpo, cura las fiebres terciarias y deshace la piedra del riñón.

Esta fuente descrita por Plinio, se encuentra en las Ardenas, en Bélgica, territorio de la Galia cuya ciudad se denomina spa. Balneario utilizado por la aristocracia y de gran renombre. El término *valon spa*, significó fuente, y el topónimo inglés pudo ser *spaw*. *Aqude sepadonae*, es el agua esparcida, desparramada, regada; puede derivar de *sparsa*, de *spargere*, arrojar con profusión.

También se dice que Pedro I el Grande cuando acudió al Balneario de Spa en Bélgica, dio las gracias en ruso: *spasibo*. Muy anterior a esto en el siglo XVI se describe los Baños belgas de Spa. Tomothy escribe entre 1557-1596: *the English Spa*. Edmund Deane publica *Spadacrene Anglica* o *The English Spaw Fontaine* Londres 1626. *The History of cold bathing* es la primera parte de John Floter y la segunda parte de Edward Deane, London 1706.

Unos seiscientos años después de la descripción de Plinio, las que se efectúan, en relación, con los efectos producidos por las aguas puede ser también dispersa. De forma concreta Isidoro de Sevilla en las *Etimologías*⁵⁶, atribuidas entre el 625-632 d.J.C expone que múltiple es la diversidad de la naturaleza de las aguas, y las hay que sirven de remedio de las enfermedades. Relaciona de forma concreta y específica las que sirven para sanar las heridas, o aquellas, siempre con un atributivo, dicen, como que proporcionan voz de extruendosa sonoridad, o hacen aborrecer el vino, o excitan la lascivia, o proporcionan memoria, u otras olvido, o curan la esterilidad, o la locura, entre otros procesos, o así como a las ovejas negras si beben de una fuente se vuelven blancas, mientras que si es de otra, las blancas se vuelven negras, y si lo hacen de ambas en pintas. No menciona ninguna fuente de la Hispania. Si señala que en muchos lugares manan aguas siempre calientes, y con tanta fuerza que sirven para calentar los baños. San Isidoro no hace

suyos estos hechos, y por ello escribe: dicen. En esta parte, si estaríamos de acuerdo con la faceta que se le han atribuido de compilador.

Si la terminología del resto de Europa puede estar confusa no así en España como la obra de Cerdán en 1760⁵⁷, que se realiza sobre aguas mineromedicinales. Un siglo después académicos de número de esta Corporación: como Don Francisco Javier Castro Pérez (1840-1887), catedrático de Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar, señala don Valentín Matilla, que escribió interesantes trabajos sobre Terapéutica e Hidroterapia, y según menciona fue realmente el que introdujo clínicamente esta especialidad en España. El Académico Don Adolfo Moreno y Pozo que ocupó el sillón número 11 en 1877 fue nombrado Profesor Clínico en la Facultad de León y Director del Departamento de Hidroterapia del Hospital y escribió un texto en 1884 sobre Hidroterapia en la Infancia ⁵⁸.

El último eslabón de esta sesión habrá de ser obligatoriamente el de Manuel Armijo académico numerario de la Real Academia Nacional de Medicina; sin olvidar de señalar que en 1991 fue nombrado Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Fallece el 03/03/1975 el académico de número don Carlos Gil y Gil que lo era desde el 05/04/1946. Se convoca la plaza tal como se denominaba en la Sección V de Farmacología y Terapéutica- especialidad fisioterapia. Posteriormente y acorde con la nomenclatura científica la Academia modifica el nombre de la Sección en Farmacología y Medicina Física. Es nombrado por unanimidad en la sesión celebrada por la Junta de Gobierno el 24 de Junio de 1975, tomando posesión del sillón número 28, el 16 de Diciembre de 1975, acompañándole los académicos, entonces más modernos, excelentísimos Señores D. Antonio Gallego Fernández y D. Hipólito Durán Sacristán. Ha sido por tanto académico numerario durante 37 años.

Muchos de nosotros hemos tenido la suerte de compartir su época académica solo cercenada, en los últimos años, por su proceso en el estado de salud. Manuel Armijo Valenzuela ha sido un académico perseverante en la asistencia a las sesiones de los martes. Ha pertenecido a la Junta Directiva durante ocho años (03/10/1988 a 04/06/1992) y 04/06/1992 a 21/06/1996, ocupando el puesto de Bibliotecario. En la vida académica podemos reflejar sus intervenciones en relación a las laudatios a los académicos correspondientes honorarios: Amparo Pérez Carnicer y Francisco López Timoneda, así como a la sesión in memoriam a D^a Amparo. Los discursos de las sesiones necrológicas a los excelentísimos señores académicos D. Benigno Lorenzo Veláz-

quez, Don Félix Sanz Sánchez y D. José Pérez Llorca. El discurso de contestación de recepción del Excmo académico Don Pedro Sánchez García. Ha aportado cuantitativa y cualitativamente a la academia memorables sesiones científicas, enfocadas siempre al ámbito específico de su sillón número 28. Permítame que agrupe las sesiones dedicadas a la especificidad de las aguas minero medicinales, y que se citan en mayor extensión a pie de página⁵⁶ como las carbogaseosas, fluoruradas, cálcica-magnésicas, etc. Las relacionadas con la hidroterapia, como el estilo de vida y la Kneipptherapie y método naturista. A aquellas que se refieren a la cura balnearia como las de asistencia e interés sanitario o por su acción y relación con el envejecimiento condroarticular, el síndrome tóxico, la cardiopatía isquémica, el sueño y los sueños, la tristeza, el cansancio, el envejecimiento, la depresión y la salud, como más significativas.

El discurso de recepción habría de ser de la especialidad, y por tanto no se realiza sobre Hidrología Médica. Si sobre Hidroterapia muy afín aunque sea una parte de la Medicina Física. El discurso de ingreso: Acciones sobre el organismo humano de las aplicaciones generales termobifásicas (sauna finlandesas) alcanza un gran valor científico y didáctico, según las palabras de contestación al mismo, por don Benigno Lorenzo Velázquez. Analiza la termorregulación y la acción específica de la aplicación bitérmica, que tiene utilidad higiénica, estética, de acondicionamiento físico o terapéutico, sobre distintos órganos y aparatos, en sujetos con o sin proceso o enfermedad, y en relación de los posibles factores modificadores individuales. Tal vez sea este modo de aplicación, una de las técnicas más modernas de los llamados baños de sudor. Los juegos Olímpicos en Finlandia, le aportaron una gran difusión europea y su conocimiento como sauna finlandesa, mas su origen con gran probabilidad, sea muy anterior, y eslava. Toda aplicación de aire caliente, produce unas acciones diferenciadas de las demás, y están relacionadas, en su mayor parte, con el porcentaje de la humedad relativa que contiene. Los que contienen más humedad son los baños rusos de vapor o Banja, que pueden ser sustituidos por cabinas o cajas de vapor. Menor humedad, tiene el baño de estufa, o Badstube y el baño turco o Hamman. Una densidad relativa, baja de humedad, en el aire caliente, es la que contiene el baño romano, que se distribuyó por todo el Imperio, y muy poco procede de la Grecia clásica prerrománica. Muy similar al romano es el baño espartano. Es de menor humedad relativa, alrededor de un 10%, la sauna finlandesa, y de forma similar o un poco superior

los temazcal de los nahuas, o de los toltec o de los tzeital y tzotil actuales de chapas. El zumpulche o temazcal de chichen.Itza. Si los baños romanos se narran en el siglo V antes de JC, los mesoamericanos, se suponen del siglo X antes de JC.

El trabajo que aportó Manuel Armijo Valenzuela en su discurso de recepción presentaba modificaciones experimentales en sujetos sanos, por el baño de Sauna ⁶⁰, en los electrolitos y otras constantes iónicas en la orina y, en los iones sodio, potasio, cloruro calcio del sudor producido por la aplicación bitérmica.

La aportación de Manuel Armijo es tan actual que su discurso memorable de recepción de 1975 contiene sobre sudor, todos los contenidos que del mismo define en el 2011 el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina, el cual dice: Sudor: líquido acuoso segregado por las glándulas sudoríparas de la piel. El sudor ecrino, segregado por las glándulas sudoríparas ecrinas, se produce en respuesta a un aumento de la temperatura del cuerpo durante el ejercicio físico, el calor, la fiebre y otras circunstancias, y es el medio por el cual, el cuerpo regula su temperatura, contiene iones inorgánicos, como Cl⁻, Na⁺, K⁺ y CO₃H⁻, lactosa urea, amoniaco, aminoácidos, proteínas y proteasas, en general, en menor concentración que el plasma. El sudor apocrino, es producido por las glándulas sudoríparas apocrinas, que se localizan especialmente en las axilas y el periné. Se cree que tuvo una función de atracción sexual, pero, en la actualidad, las glándulas que lo producen son vestigiales. Es un líquido lechoso y viscoso, rico en proteínas, de composición bastante desconocida, que el salir de la piel es descompuesto por la colonización bacteriana y produce olor. En la axila se encuentran también glándulas ecrinas, sobre todo en los casos de hiperhidrosis y su sudor es de tipo ecrino.

En el salón llamado amarillo o de los pasos perdidos ²⁶, en años sucesivos, fuimos desarrollando una sistematización de la sudación, en la que admitimos, al menos, por las siguientes causas, que sin duda producirían cuantitativa y cualitativamente diferente sudor:

Por la actividad interna producida por la actividad física. La variación es múltiple. Recordamos que Avicena en el libro 2º del Canon ya escribe sobre el sudor seco del atleta. Hay tantos tipos de ejercicio y por tanto, modificaciones de la sudación que Don Manuel simplifica con la elementalísima sistematización del *peri diatae* del corpus hipocrático para los ejercicios, bien templados, bien violentos.

La segunda clase de sudación se generaría por acción infecciosa, o de sustancias o productos, o fármacos que generaran diaforesis. El aluvión de elementos diferentes nos llevó a la tercera clase, la causa de esta sudación estaría en el ámbito biopsicosocial, o la emocional, desde la angustia al estrés, desde el miedo al pánico o al terror.

Por último la cuarta estaría formada por la aplicación de energía calórica, no propia del organismo humano. La diversidad de agentes físicos, sus mecanismos de propagación y la transformación de la energía es enorme y diferente.

Al discernir sobre el último apartado aflora la idea de la naturaleza del hombre que indujo una mayor dificultad. Moses ben Samuel de Roquemore (Juan de Aviñon) siguiendo la tesis de Empédocles ⁶², y debiendo de expulsar del cuerpo el humor, cuyo exceso es desequilibrante, y por ende causa la enfermedad, escribe que “vaciamiento es desecher las demavias del cuerpo por uno de los diecisiete lugares emotorios que son en el cuerpo del ome”. El cuarto es por sudor⁶⁴. El baño vacia los humores por manera de sudor y definición de sudor es superfluidad líquida que sale del cuerpo de la digestión tercera de los miembros⁶⁵.

Esto escribió Juan de Aviñon en el capítulo XLII de Sevillana Medicina que la acabo de compilar en 1418 o 1419. Probablemente entre 1381-1383 de la era cristiana. Si bien, el hecho de que el cambio del año de modifíco de la era del Cesar a la cristiana, en el 780 en Francia, en Aragon en 1351, en Castilla, en las Cortes de Segovia en 1383 o en 1420 en Portugal ha podido inducir a error como así ha sucedido, de la publicación efectuada por Nicolás Monardes en 1545.⁶⁵ La situación legislativa desde hace tiempo ha estado complicada.

Otra dimensión surge cuando interrelacionamos la Sauna con el Temazcal⁶⁷. Call, casa de Temaz o de vapor, extendidas por toda Mesoamérica.

Como en la Sauna, se calienta la piedra para rociar agua y producir vapor. Es el lugar en que es posible la transformación, el renacer físico y espiritual, el lugar donde se crea vida, donde nacen los individuos gracias al contacto con el agua y con el fuego.

Los círculos externos que rodean al Temazcal, el más periférico, carece de final, igual que nacemos, vivimos y volvemos a nuestra posición inicial. Es el círculo del espíritu creador superior. Los otros círculos son los de los espíritus asociados, subordinados e inferiores, siendo este el que contacta con el Temazcal. Se sujeta este en cuatro

puntos, como los cardinales, blanco, amarillo, rojo y negro; hay un quinto: el central, el verde. En el se explayan como en el cuadrado, los tres niveles cósmicos, el caan, el cab, y el xibalba. Para los nativos Toci era la diosa de Temazcalli bajo el nombre Temzcalteci o bien Yoalticitl, madre de dioses y de hombres, diosa de los sanadores y de las parteras y de los adivinos conocedores como nadie del calendario y su relación cosmogónica.

El Temazcal, como se representa en el glifo del códice Zouche-Nutall, de escrituras Mixtecas de la Oaxaca prehispánica, es el recinto sagrado del rito de la madre tierra, lugar del parto, sanador de enfermos, lugar de encuentro y de purificación.

No hace mucho tiempo que don Manuel Armijo me inspira: En la clasificación de la sudación hemos omitido, un tipo de sudor, que tendrá que ser distinto al de los demás: el sudor de la muerte.

Con la sudación final, creaba y cerraba un círculo vital. Fue el instante de la síntesis simbólica del agua. El agua ^{68, 69 y 70}, es cultura en todas las culturas. Símbolo de creencia y símbolo de ciencia: fe y razón. El agua está intuitivamente vinculada a la creación de la vida, es a su vez imagen vital, que transcurre entre el antes y el después. Es vida, disuelve y limpia, y es muerte, desintegra. Purifica y regenera. Elimina presente y pasado para una vida nueva y mejor.

Por ello es por lo que a don Manuel le lavasteis su cuerpo, como Homero asegura que se hizo con Aquiles antes de amortajarle. De la misma forma que Creón llamó a Josasfa para que lavara el cuerpo de su hijo, en Euripedes. Y por la conocida y acreditada creencia de Manuel Armijo le lavasteis de la misma forma que San Epifanio, dirigiéndose a Joseph de Arimatia le dijo así: lava tu el cuerpo de aquel Dios, que nos lavo de todos los pecados.

Queridas nietas, queridos Manuel y M^a Antonia, que también portais en ensoñación inmaterial a María del Carmen, queridos familiares todos, queridos discípulos, queridos compañeros académicos, tal como anuncié en el principio de la sesión: como hacían los antiguos he dado lectura de alabanza al ser una persona ilústre. Como recordaba Plutarco, por ser Don Manuel una persona de sobresaliente mérito y como en el concilio por ser glorioso, y como amigo, y uno de mis maestros, por lo mucho que le he apreciado.

Descanse en paz.

He dicho.

REFERENCIAS Y NOTAS

1. M. de Azero y Aldovera: Tratado de los Funerales y de las Sepulturas. Art. XII. Del elogio fúnebre (p.42). Art. XIV. Del luto (p.48). Imprenta Real. Madrid 1736.
2. Estatutos de la Real Academia Nacional de Medicina. Cap.VII. Vida Académica. Art.53. Sesiones Necrológicas B.O.E. 21.06.2011
3. Link; K.P. The hipoprothrombinemie action of salicylates; Soc. Bull. 55:53-6. Chicago Med. 1948.
4. M. Gómez Santos. Conversaciones con Don Manuel Armijo Valenzuela. Tribuna Médica, abril 22, 29 y mayo 6. Madrid 1983.
5. M. Armijo Valenzuela. Algunas acciones farmacológicas del salicilato sódico y sus relaciones con el shock peptónico e histamínico. Tesis doctoral. Universidad Central. Madrid. 1943.
6. M. Armijo .P.García de Jalón, A.García de Leániz y Andolz. Insulina. Farmacología y Terapéutica 1943. M. Armijo. Acción sensibilizante del salicilato sódico para los anestésicos generales. Farmacoterapia Actual. 1944. Acumulo de Vitamina A en el organismo. 1944. M. Armijo, B. Lorenzo Velázquez. Adrenérgicos. Farmacoterapia Actual. 1944. M. Armijo. Vitamina A. Farmacoterapia Actual. Febrero 1945. M. Armijo, M. Samitier. Avitaminosis en enfermos tuberculosos. Revista Española de Tuberculosis. 1945. M. Armijo, P. García de Jalón, A. García de Leániz y Andolz. Estrógenos sintéticos. Farmacoterapia Actual 1945. M. Armijo. Vitamina C. Farmacoterapia Actual 1946. Modificaciones ejercidas por el salicilato sódico sobre la acción acetilcolínica. Farmacoterapia Actual 1946. M. Armijo, P. García de Jalón, A. García de Leániz y Andolz. Estrógenos sintéticos. A. Santos-Ruiz, A. Carrato-Ibáñez, M. Armijo Valenzuela. Las Hormonas en Medicina. Madrid: Publicaciones científicas Alter. 1947; VIII, 217. M. Armijo, Toscano Rico. Antihelmínticos. Farmacoterapia Actual.1948. Action de quelques phénols et éteres phénoliques su I'ascaris suis. Arch. Portugaises Sc. Biol. IX 170. 1948.
7. M. Armijo Valenzuela. M. Mateo Tinao. Libro de Prácticas de Farmacología Experimental, Edit. Magisterio 1944.
8. M. Gómez Santos. Manuel Díaz Rubio. Humanista de la Medicina, Edit. Fundación Mutua Madrileña. Madrid 2011.
9. F. Cardini M.T. Fumagalli Beonio-Brocchieri. Universidades de Europa. Raíces culturales del Viejo Mundo. Editorial Anaya. Milán 1991
- 10.M^ªD. Cabañas González, J.L. Martín Rodríguez. Constitución de la Universidad de Alcalá en 1510. Centro Internacional de Estudios Históricos Cisneros. Ayuntamiento de Alcalá de Henares. Universidad de Alcalá. 2010.
- 11.“Contribución al estudio de los componentes antituberculosos”. Tomás Hontoria Herrero. 1955.“Influencia de los compuestos salicílicos y benzoicos sobre la actividad proteolítica de la pepsina”. José Antonio Ferrández Portal. 1955 “Farmacología de los parasimpaticolíticos”. Antonio Ledo Pozueta. 1955. “Aportación a la farmacología de los bloqueadores ganglionares”. José María Wattenberg Sanpere. 1955. “Contribución a la farmacología de los antiácidos”. Luis Balmaseda Zabaleta. 1955. “Contribución al conocimiento de la biología de la cornea, estudiada en cultivo de tejidos”. Pedro

- Fernández de la Fuente. 1957. "Contribución al estudio de la estreptomina y sus sales". Miguel Izquierdo San José. 1958. "Estudio experimental de la Neurotoxicidad de la sal sódica del ácido fusídico en comparación con la estreptomina y su derivado". Carlos Roberto Goldbaum BriK. 1962. "Aportación a la farmacología de las tetraciclinas". Luis Pablo Rodríguez Rodríguez. 1962. Tesis doctorales. Facultad de Medicina. Universidad Literaria de Valladolid.
12. M. Armijo. D. Aguirre. Dosis masiva de vitamina A. Arch Inst. Farm Exp. II. I y II. 1951.- M. Armijo. Acción de los Antibióticos sobre cultivos de tejidos. Inst. Farm. Esp. IV y II.- Ganglioplegiques et vois digestives. Journées Thérapeutiques de Paris 1953. Armijo Valenzuela y D. Aguirre Miqueo. Acción de la Vitamina B1 sobre el útero aislado y sobre su sensibilidad a la pituitrina y otros oxitócicos. En homenaje ofrecido a Teófilo Hernando por sus amigos y discípulos. Editorial Hernando. Madrid. 1953. M. Armijo. D. Aguirre. Ganglioplégicos. Arch Inst. Farm. Exp. V, I y II. 1953.- Acción específica de la Lobelina. Arch. Inst. Farm. Exp. V, I y II. 1953.- M. Armijo y J.M Watterberg. Tetraciclinas. Arch. Farm Exp. VI, I. 1954. M. Armijo. J.A. Ferrandez. Acción modificadora de la actividad proteolítica de la pepsina. 2ª Reunión de la Sociedad de Ciencias Fisiológicas. 1955.- M. Armijo y T. Hontoria Herrero. Estudio de los efectos de la isoniacida y estreptomina en combinación química sobre cultivos de tejidos. Arch. Inst. Farm. Exp. V I y II 1955. M. Armijo y J.M. Watterberg. Tolerancia de los fibroblastos. 2ª Reunión Soci. Esp. Cienc. Fisiol. 1955.- M. Armijo. Les anticholinergiques dans le traitement de l'ulcere peptique. Extrait des Journées Thérapeutiques de Paris. 1956. M. Armijo, M. Izquierdo . Contribución al estudio de la toxicidad del cloranfenicol. Arch. Inst. Farm. Exp VIII, I y II, 1956. Influencia de la esterificación y yodación de la penicilina en sus acciones sobre los cultivos de tejidos. Arch. Ins. Farm. Exp. VIII, I y II 1956.- Antihistamínicos de síntesis. Arch Inst. Farm. Exp. IX- I y II. 1957.- Efectos de la asociación con piridoxicina, glicocola y ácido glutámico sobre la toxicidad de la estreptomina y dihidroestreptomina. Arch Ins. Farm. Exp. X, I-II. 1958.- Actividad Penicilina. Arch. Inst. Farm. Exp. XI, I y II. 1959.- Vitamina B₁₅. Arch Ins. Farm Exp. XI, I y II. 1959.- M. Armijo, Izquierdo, L.P. Rodríguez. Modificaciones producidas en un índice de toxicidad de la dihidroestrptomina por la asociación de diferentes sustancias. Arch. Inst. Exp. XI, I y II, 1-5, 1959.- L.P. Rodríguez y M. Armijo. Penicilina y Benencilpenicilina. Arch. Inst. Farm. Exp. XI, I y II.- M. Armijo. Penicilina y Bencilpenicilina. 5ª Reun. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 1960.- M. Armijo, M. Izquierdo. Nicotinato Estreptomina. Ciencias Fisiológicas 1961.- L.P. Rodríguez, M. Armijo. Estudio in vitro de la acción antiácida y antipeptica de diversos compuestos de aluminio. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol, 25-27, 1962.- L.P. Rodríguez, M. Armijo, M. Izquierdo. Efectos producidos en la toxicidad del ácido fenil quinolin carbónico, mediante la asociación de nicotinamida, pantotenato cálcico y vitamina B12 sobre cultivo de tejidos. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 194-196, 1962.- L.P. Rodríguez, M. Armijo. Estudio de las tetraciclinas solubles mediante un índice de toxicidad. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 213-215. 1962.- M. Izquierdo, M. Armijo, L.P. Rodríguez. Tolerancia local de un nuevo derivado hidrosoluble de tetraci-

- clina. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 225-228, 1962.- Potencia y Espectro Antibiótico de un nuevo derivado hidrosoluble de tetraciclina. Actas. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 229-230, 1962.- L.P. Rodríguez, M. Armijo, D. Aguirre. El test de la acantosis en el estudio de los excipientes de pomadas. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 256-366, 1962. M. Armijo Valenzuela y T. Palomo Salas. Efectos Secundarios ocultos de las drogas psicoestimulantes. Consejo Superior De Investigaciones Científicas. Arch. Inst. Farm. XV, II, 179-189, 1963.- Armijo Valenzuela. Consideraciones Farmacológicas sobre los productos de asociación más utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis. Sep. A. Medicina Contemporánea, 67. Lisboa. 1964.- L.P. Rodríguez, M. Armijo. Estudio Comparativo de las tetraciclinas hidrosolubles mediante determinación de DE50 y DI50 en cultivo de tejidos.- Estudio sobre algunos efectos metabólicos de la isoniazidilmetil tetraciclina. Arch. Inst. Farm. Exp XVI, I, 35-44, 1964.- M. Armijo, L.P. Rodríguez. Estudio Comparativo de las Tetraciclinas Hidrosolubles en cultivos de tejido embrionario. Arch. Inst. Farm. Esp. XVI, I, 69-83, 1964.- M. Armijo Valenzuela. Psicofarmacos. Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid. V 5 mayo 299-333. 1964.
13. José San Román Rouyer nació en Portugalete el 29 de junio de 1901. Catedrático de Hidrología Médica desde el 23/06/1947. Director del Instituto de Hidrología Médica y Climatología. Alfonso Limón Montero del CSIC. Secretario de la Facultad de Medicina de Madrid. Falleció en Madrid 16/01/1961.
14. Juan José Alonso Grijalba falleció 21 de agosto de 1962.
15. "Aportación a la farmacología del dimetilsulfóxido". Alfonso Velasco Martín. 1966. "Efectos de L-Glutamina, Piridoxal y Acido gamma Aminobutírico sobre glicolisis y respiración cerebral. José Miguel Arévalo Alonso. 1970. "Efectos de la L-Glutamina, Piridoxal y GABA sobre la glicolisis y respiración celular". José Luis Velasco Martín. 1972. "Estudio experimental de la coenzima A sobre el tejido hepático". José Antonio Rodríguez Rodríguez. 1973. Tesis doctorales. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
16. L. P. Rodríguez, M. Armijo. Efectos experimentales del propionato de testosterona y de la gonadotropina corionica en asociación. Arch. Inst. Farm. Exp. XVII, 1, 103-109, 1965.- C.R. Goldbaúm, M. Armijo, L.P. Rodríguez. Estudio experimental sobre la ototoxicidad de los fármacos: I sal Sódica del ácido fusídico. Arch. Inst. Farm. Exp. XVII, I, 111-125, 1965. - M. Armijo Valenzuela. Antibioterapia de las Infecciones Estafilocólicas. Revista Informativa y Cultural del Ilustre Colegio Oficial de Médicos. Ciudad Real. Agosto, número 2. 1965.- M. Armijo, L.P. Rodríguez, J. San Román, J.A. Rodríguez y A. Velasco. Acción de la Gonadotropina corionica, en relación con los efectos que produce la clorpromazina sobre testículos y vesículas seminales en animales se experimentación. Arch. Inst. Farm. Exp. XVIII, I, 13-17, 1966.- L.P. Rodríguez, M. Armijo, J.A. Rodríguez. J. San Román, A. Velasco. El DMSO como inhibidor de la reacción abafilactoides producida por dextrano. Arch. Inst. Farm. Exp. XVIII, 1, 19-35. 1966.- M. Armijo, L.P. Rodríguez, A. Velasco, J.A. Rodríguez, J. San Román. El DMSO in vivo sobre el consumo de oxígeno hepático. Arch. Inst. Farm. Exp. XVIII, 2, 655-72, 1966.- L. P. Rodríguez, M. Armijo, J.A. Rodríguez, J. San Román,

A. Velasco. Arch. Inst. Farm. Exp. XVIII, 2,97-101, 1966.- Armijo Valenzuela. Farmacoterapia de la Aterosclerosis. Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid. Vol. IX nº4 Abril 213-227.1966.- L.P. Rodríguez, J. A. Rodríguez, J. San Román, M. Armijo, B.L. Velázquez. Arch. Inst. Farm. Exp XIX, 1, 49-62,, 1967.- L.P. Rodríguez, M. de Armijo, A. Velasco, J. A. Rodríguez, J. San Román. Efecto Hipotensor del DMSO. X Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Valencia , 279-280. 1967.- Acción del DMSO sobre respiración celular. X Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Valencia ,281-284.1967.- B. Lorenzo- Velázquez, M. de Armijo y L.P. Rodríguez. Bioensayo de la asociación hormonal: testosterona-gonadotropina coriónica. Arch. Inst. Farm. Exp. XIX, I, 9-23, 1967. L.P. Rodríguez, J.A. Rodríguez, j. San Román, M. Armijo y B. Lorenzo-Velázquez. Modificaciones cariométricas uterinas por testosterona y gonadotropina coriónica. Arch. Inst. de Farm. Exp. XIX, I, 49-62, 1967.-J.A. Rodríguez, M. de Armijo y L.P. Rodríguez. Estudio antiinflamatorio experimental con tetraciclinas hidrosolubles. Arch. Inst. de Farm. Exp. XIX, II, 103-116, 1967.- J. A. Rodríguez, L.P. Rodríguez, J. San Román y M. de Armijo. Acciones sobre distintas constantes fisiológicas producidas por tetraciclinas. XI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Madrid. 209-210.1968- M. Armijo Valenzuela. Psicofármacos. Anales de la casa de salud Valdecilla. XXIX Diciembre 1968. 5-6.1968- Antibioterapia en Estafilococias Penicilino Resistentes. Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid. XVII,1 Ene. 23-62. 1970- J.M.Arévalo, A. Velasco, L.P. Rodríguez y M. Armijo. Efectos de L-Glutamina, Piridoxal y ácido Aminobutírico sobre glicolisis y respiración cerebral. Arch. Inst. Farm. Exp. XXII, I y II, 47-62, 1970.-M. Armijo Valenzuela. Drogas Psicotropas y Monoaminas Biogenas. Homenaje al Profesor B. Lorenzo- Velázquez. Editorial Oteo Febrero 267-274. 1971- A. Velasco Martín, J. M. Arévalo Alonso y M. Armijo Valenzuela. Effect of Mecloqualone on the Oxigen and Glucose Uptake by Brain Tissue in vitro. *Experientia* . 28/8 934. 1972. - M. Armijo Valenzuela. Neurochimie et Drogues Tranquillisantes. Cahiers de Médecine (Europe Medica) 13 (6) 447-449.1972- Neurochemie und Tranquilizer. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 114, Jahrgang. 25 (12-1214)1972.- A.Velasco, J.M. Arévalo, J. San Martín y M. Armijo. Efecto de algunos Psicofármacos sobre el consumo de oxígeno y glucosa de cerebro de rata in vitro. *Revista Española de Fisiología* , 29, 47-50. 1973.- J.L. Velasco, J. M. Arévalo, M. Armijo y A. Velasco. Efecto del clorhidrato de piridoxina sobre el consumo de oxígeno y glucosa por algunos tejidos de rata in vitro. *Revista Española de Fisiología* , 29, 55-60, 1973.- M. Armijo Valenzuela. Uso y abuso de los antibióticos en estomatología . Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid. Vol. XXV nº3 Marzo. 161 a 172.1974.- J. Borrachero, M. Armijo y M. Cotarelo. Estudio Comparativo a doble ciego de un nuevo antiinflamatorio/ Ketoprofen con la Fenilbutazonz, en la poliartritis rematoidea. Resumos II Congreso Portugues de Reumatología, Porto, 1976.- J. Borrachero, M. Armijo, A. Vega, R. Muñoz. Primeras experiencias con un nuevo analgésico antiinflamatorio (Eterilato) en Reumatología, Porto 1976.- F. Dorrego, C. Sunkel y M. Armijo. Relación entre actividad antiinflamatoria y liposolubilidad de nuevos ésteres fenólicos de la

indometacina. Archivos de Farmacología y Toxicología. II, I, Abril 1976.- C. Sunkel, F. Cillero y M. Armijo. 2(p-Acetoamidofeniloxi) – Etil-o-Acetoxybenzoato (Eterilato), un nuevo antiinflamatorio derivado del ácido acetilsalicílico síntesis y sus propiedades fisicoquímicas. Libro de comunicaciones III Reunión Nacional de la Asociación española de Farmacólogos. Madrid 21-23 Septiembre 1977- M. Piña, S. Alonso, P. Ortega y M. Armijo. Consideraciones acerca de la absorción, eliminación renal y efectos analgésicos y antiinflamatorios del Eterilato, Benorilato y ácido Acetilsalicílico. Libro de comunicaciones III Reunión Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos. Madrid 21-23 Septiembre 1977- Consideraciones preliminares acerca de la absorción del eterilato, benorilato y ácido acetilsalicílico. Arch. De Farmacol. y Toxicol. (1978), IV:120122.- C. Sunkel, F. Cillero y M. Armijo. (p-acetoamidofeniloxi)-etil-o-acetoxibenzoato (eterilato). Un nuevo antiinflamatorio derivado del ácido acetilsalicílico síntesis y sus propiedades fisicoquímicas. Arch. de Farmacol. y Toxicol. IV,153-155. 1978- M. Piña y M. Armijo. Estudios de los efectos antiinflamatorios y analgésicos del eterilato,benorilato y ácido acetilsalicílico. Arch. de Farmacol. y Toxicol IV: 183-186.1978- C.Sunkel, F. Cillero y M. Armijo, M. Piña, S. Alonso. Synthesis and Pharmacological Properties of Eterylate a New Derivative of Acetylsalicylic Acid. *Arzneim-Foesch.* 7Drug Res. 28(II) Heft 10 1692-1694.1978- S. Alonso, M. Armijo y M. Piña. Estudio experimental comparativo de la toxicidad aguda y tolerancia gástrica del eterilato , benorilato y ácido acetilsalicílico. Archivos de Farmacología y Toxicología. Volumen IV, Número 3, Diciembre 1978- J.M. Rojo, I. Barasoain, A. Portoles y M. Armijo. Variación de la actividad inmunosupresora por modificaciones estructurales en una serie de antiinflamatorios no esteroideos (ester de la indometacina). Archivos de Farmacología y Toxicología. IV, 3, Diciembre 1978- J.G. Priego, M. Piña, M. Armijo y L. Maroto. Estudios de Farmacocinética y Biodisponibilidad del Etofibrato en la rata. I Congreso Hispano Francés de Biofarmacia y Farmacocinéticas . Barcelona 2 al 5 Abril de 1979.- S. Alonso, M. Armijo y P. Ortega. Acción del Etofibrato sobre la glucemia basal y tolerancia a la glucosa. I Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Resúmenes Barcelona 2-6 Abril 1979.- J.G. Priego, M. Piña, M. Armijo, C. Sunkel y L. Maroto. Acción del etofibrato, clofibrato y ácido nicotínico sobre el metabolismo lipídico en ratas normolipémicas. Efectos a corto plazo y modo de acción. Archivos de Farmacología y Toxicología. V, I, Abril 3-16.1979- R. E.Catalán, M. D. Aragónés. A. M. Martínez, M. Armijo y J.G. Priego. Effects of Etofibrate,Clofibrate and Nicotinic Acid on the Cyclic Amp-protein Kinase System in Rats. *General Pharmacology.* 10, 6, 455-458. 1979.- R. Edgardo Catalán, M^a D. Aragónés, Ana M. Martínez. Manuel Armijo y Manuel Piña. Effect of Indometacin on the Cyclic Amp-dependent Protein Kinase. *European Journal of Pharmacology.* Volume 63. Nos. 2/3, 2 May 1980.- M.P. Ortega, J.G. Priego, C. Sunkel y M. Armijo. Efecto del eterilato sobre la agregación “in vitro” de plasma humano rico en plaquetas. Archivos de Farmacología y Toxicología. VI, I, Abril 1980.- M.L. Maroto Abad, M. Armijo Valenzuela y J.G.Priego Fernández del Campo. Efectos in vitro del Etofibrato sobre el metabolismo lipídico. IV Congreso Nacional de Química. Química Sanitaria. Madrid, 26,

- 27 y 28 de Octubre de 1981.- M.P.Ortega Navarrete, M. Armijo Valenzuela, A. Lázaro García, J.G. Priego Fernández del Campo y C. Sunkel Letelier. Distribución del Eterilato-14C en la rata. IV Congreso Nacional de Química. Química Sanitaria. Madrid, 26, 27 y 28 Octubre 1981.- M.L.Maroto Abad, M. Armijo Valenzuela, C. Sunkel Letelier, I. Piña Raez y J.G. Priego Fernández del Campo. Perfil Farmacológico de un nuevo derivado del ácido nicotínico (Ned-124). IV Congreso Nacional de Química. Química Sanitaria. Madrid, 26, 27 y 28 Octubre 1981.- M. Armijo Valenzuela. Una terapéutica de apoyo en el tratamiento del síndrome de sobrecarga psíquica. Pulso periódico. Revista de Medicina y Sociedad. 14. 13-XI-1981.- Estudio comparativo do Etofibrato com outros agentes hipolipidémicos. Estudo da accao do Etofibrato sobre a funcao plaquetaria. Segundas Jornadas Internacionais de Aterosclarose. Servicios De Medicina II Dosh.U.C. 3-4-5. Dezembro. 1981.- M.P. Ortega, C. Sunkel, M. Armijo y J. G. Priego. Effect of eterylate on human platelet responsiveness es vivo: a study in human volunteers. Haemostasis.- M. Armijo, J.G. Priego- O etofibrato como agente hipolipidemizante. Revista Portuguesa de Clínica e Terapéutica. 8, 1. Abril-Maio, 1983.
17. A las veinticinco plazas de la convocatoria se adicionarán otras 32, con lo que unidas a las 50 plazas de las convocadas en 1944 y los 20 médicos directores de baños anteriores jubilados, conformaron un cuerpo único de 127 para todos los establecimientos termales.
 18. R.O de 29/06/1816: Creación del Cuerpo de Médicos de Baños.
 19. Según el Reglamento de 1817, cada médico director, tenía un salario fijo, además de la manutención y el alojamiento, estos últimos por la propiedad balnearia; y la cantidad unitaria por cada paciente estudiado y prescrito.
 20. J.R. García-Talavera Fernández. Historia del Cuerpo de Médicos de Baños. Siglo XIX. Cuadernos de Historia de la Medicina Española. Vol.X Salamanca 1971.
 21. Juan Antonio Méndez Aparicio. Memorias de las Aguas minero medicinales españolas (siglos XIX y XX). Balnea III. Servicio de Publicaciones de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2008.
 22. F. Maraver Eyzaguirre, I. Corvillo Martín: Historia de la Sociedad Española de Hidrología Médica. Siglo XIX. Balnea. Número 2 Facultad de Medicina. Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2006.
 23. F. Armijo Castro. Balnea número 5. Cien años de análisis de las aguas mineromedicinales. Facultad de Medicina . Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia . Universidad Complutense de Madrid 2012.
 24. V. Matilla Gómez. 202 Biografías Académicas. Real Academia Nacional de Medicina de Madrid 1987.
 25. Memorias de la Real Academia Médica de Madrid. Tomo primero. Imprenta Real. Madrid 1797.
 26. L. Sánchez Granjel. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid 2006.
 27. A partir de 1868, la prestación económica es exclusivamente la aportada por el paciente por su “papeleta” o prescripción. La industria balnearia mantiene por su interés el alojamiento y manutención.

28. J.A. Rodríguez Sánchez. Institucionalización de la Hidrología Médica en España. Balnea Vol. I. Madrid 2006. La supresión del Cuerpo de Médicos de Baños (1932-1936) en Castellano Guerrero J, et al. La Medicina en el siglo XX. Universidad de Málaga 1977.
29. A las 25 plazas se adicionan otras 32, con lo que unidas a las 50 plazas de la convocatoria de 1944 y los 20 médicos Directores de Baños no jubilados, conformaban un cuerpo único de 127 para todos los establecimientos termales.
30. C. Cuenca González. Los Anales hispanoamericanos de Hidrología Médica y Climatología. Indización y juicio crítico (1954-1958). Tesis Doctoral. Departamento de Medicina Física. Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2005.
31. L.S. Granjel . Historia General de la Medicina Española V.5. La Medicina Española del siglo XVIII. Universidad de Salamanca. Salamanca 1979.
32. J.B. Cibeira. Parálisis Cerebral. Tomo I. Colección Centro Nacional de Rehabilitación. Pub. Asociación Cooperadora del Instituto Nacional de Rehabilitación del Lisiado. Buenos Aires. 1968.
33. J. Bosch Marín. Las curas balnearias en pediatría. Bol. Sociedad Española de Hidrología Medicina II.1. Madrid. 1987.
34. P. Sánchez García. Cura balnearia: Agente terapéutico. Bol. Soc. Esp. Hidrología Med. II.1. Madrid 1987
35. R. Tomé. Tratado de las Aguas Minerales. Alcalá 1791. En Reig Mercader. Varia Balnearia. El museo Universal de Madrid 1985.
36. M. González Crespo. Beneficio que reportan a la salud pública y riqueza nacional el importante y altísimo ramo de las aguas minerales. Madrid 1838.
37. P.M. Rubio. Tratado sobre las Aguas y baños minerales de España 1853
38. A. García López. Tratado de Hidrología Médica. Imprenta M. Rivadeneyra . Madrid 1869. Imprenta Pintor Madrid 1878.
39. E. Doz y A. Builla. Elementos de Hidrología Médica. Imprenta de Pardo. Oviedo 1887.
40. X. Arnozan, H. Lamarque. Manual de Hidrología Médica .Traducción A. Cubells y Blaso. Imprenta Casa Vidal. Madrid. 1914.
41. H. Rodríguez Pinilla. Estudios de Hidrología Médica .Edita Ricardo F. de Rojas. Madrid 1914.
42. H. Rodríguez Pinilla. Medicaciones Hidrológicas. Edit. Saturnino Calleja Monografías. Madrid 1920.
43. H. Rodríguez Pinilla. Manual de Hidrología Médica . Editorial Reus. Madrid 1925.
44. J. San Román Rouyer. Hidrología Médica. Editores Salvat. Barcelona. 1945.
45. M. Armijo Valenzuela. Compendio de Hidrología Médica. Editorial Científica Médica. Barcelona. 1968.
46. M. Armijo Valenzuela y J. San Martín Bacaicoa. Sauna. Editorial Oteo. Madrid 1976.
47. M. Armijo Valenzuela y J. San Martín Bacaicoa. La salud por las aguas termales. Editorial Complutense. Madrid 1944.
48. M. Armijo Valenzuela y J. San Martín Bacaicoa. Curas Balnearias y climáticas. Talasoterapia y Helioterapis. Editorial Complutense. Madrid 1994
49. H. Mercvrialis. De Arte Gymnastica. Venetris, apvd ivntas. 1601.

50. L. . Marineo Siculo: De Hispaniae Landibus 1496. De rebús hispaniae capítulos de balneis et thermis y de hispaniae fontibus memorabilibus compluti 1530.
51. S. Kneipp. Método de Hidroterapia. Ed. 7ª versión española. F. G. Ayuso. Ed. Juan Gili. Barcelona 1898.
52. M. Armijo y J. San Martín. Hidroterapia. Boletín de la Sociedad Española de Hidroterapia Médica 4º época 1,1. Madrid 1986.
53. Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Ed. Panamericana. Madrid. 2011
54. "Membranas artificiales. Su horizonte sanitario". Francisco Armijo Castro. 1989. "Aguas minerales Pirenaicas". José Luis Berdonces Serra. 1992. Relación entre la conductividad específica y densidad relativa de las aguas minero-medicinales y su residuo seco. Josefina San Martín 1975.-Tesis doctorales. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.- M. Armijo. Aguas minero medicinales y curva ponderal. Farmacoterapia Actual. Enero 1945.-Tratamiento hidromineral de las neuralgias reumáticas. Revista española de Farmacología y Terapéutica. Junio 1948.- M. Armijo Valenzuela. Crenoclimatoterapia del asma bronquial con especial referencia a su tratamiento en el Balneario de Caldas de Oviedo. Bol. Soc. Esp.Hidrol. Med. Octubre 2. 13-21.1962- Acquisitions récentes de la Thérapeutique thermale des affections hépato biliaires. Actas Congés International de Thermalisme. Baden Baden 1962.- Consideraciones en torno a la cura balnearia. Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica. Octubre 1963. II 3. 11-23.- Mecanismo de acción de las aguas minero-medicinales. Arch. Fac. Med. Madrid IV 5 275-300.1963- Reacciones Termales Observadas con la Aplicación de Aguas Oligometalicas Radiactivas. (Caldas de Oviedo). O Médico N° 617. 1963.- M.Armijo, L.P. Rodríguez, J. San Román. Estudio in vitro de la acción neutralizante de diversas aguas mineromedicinales españolas. Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol. 19-20, 1964.- M. Armijo, L.P. Rodríguez. Influencia de algunas aguas mineromedicinales sobre los glóbulos rojos y la viscosidad sanguínea. Actas Soc. Esp.Cienc. Fisiol. 141-144, 1964.- M. Armijo Valenzuela. La cura hidromineral en la vejez. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Med. III, 7, 3-11. Junio 1964.- Las aguas mineros-medicinales en las alteraciones hepáticas. Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica. 1964-III, 8, 14-22. Octubre 1964.- Mecanismo de acción de las aguas minero-medicinales. Publicacoes do Instituto de Climatologia e Hidrología da Universidad de Coimbra 1965.- Antibioterapia de las Infecciones Estafilocócicas. Revista Informativa y Cultural del Ilustre Colegio Oficial de Médicos. Ciudad Real. Agosto, Número2, 15-29. 1965.- Consideraciones Generales sobre las Aguas Minero-medicinales. O de Oviedo. Sep, Porto. Tip. Sequeira 725. 1965.- M. Armijo Valenzuela, L.P. Rodríguez Rodríguez y D. Aguirre Miqueo. Acción de algunas aguas minero-medicinales sobre el crecimiento y sobre la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono en las ratas. Arch. Inst. farm. Exp. XVIII, II, , 1965. 127-136.- Armijo Valenzuela, J. Lobato de Guimaraes Acquisitions Recentes de la Thérapeutique Thermale Des Affections Hepato-Biliaires en Espagne et Au Portugal. Sep. Publ. Inst. Climatología e Hidrología Univ., 20 1965. Coimbra. Atlanta 20. 1965.- M. Armijo. Consideration biologiques el Thérapeutiques

des bains de vapeur en étuve thermale. *Compte-Rendus Du 1º Congres Association Europeenne de Medecine Thermale* pag. 57-64. 1965.- J. San Martín Bacaicoa, M. Armijo Valenzuela, F. Armijo Castro. Modification de la formule leucocytaire chez les arthrosiques par les bains de vapeur. *Comptes-Rendus du 1º Congres Association Europeenne de Medecine Thermale* pag. 65-68. 1965.- M. Armijo Valenzuela. Mecanismo de Acción de las Aguas Minero Medicinales. Primer Congreso Latinoamericano de Aguas Termales y Talasoterapia. Termas Argentinas. *Boletín de la Sociedad Argentina de Estudios Termales*, 8, 34-37, 1969.- Antibioterapia en estafilococias Penicilino Resistentes. *Arc. Fac. Med. Madrid*, XVII, 1 Ene. 23-62. 1970.- Manuel Armijo Valenzuela. Hidroterapia y crenoterapia en las artropatías degenerativas. *Symposium sobre Artropatías Degenerativas*. Universidad de Madrid. Junio 1970.-. Manuel Armijo Valenzuela y Alfonso Velasco Martín. Acción del Agua Radiactiva sobre el contenido de catecolaminas en tejido cerebral y aurícula de cobaya. *Arch. Inst. Farm. Exp.* XXIII, I y II, 107-108, 1971.- M. Armijo Valenzuela y J.M. Arévalo Alonso. Influencia del Agua Radiactiva sobre captación de oxígeno en tejidos cerebral y hepático. *Arch. Inst. Farm. Exp.* XXIII, I y II, 103-106. 1971.-M. Armijo, L.P Rodríguez y J. San Martín. Acción del Agua Radiactiva sobre el crecimiento de cultivos de corazón embrionario. *Arch. Fac. Med. Madrid*. XXII, 4 Octubre, 185 a 189. 1972.- J. San Martín Bacaicoa, A. Roldán Alvarez. M. Armijo Valenzuela. Résultats immédiats de la kinébalnéotherapie en piscine thermale et d'eau ordinaire chaude dans le traitement des coxarthrosiques. *Comptes-Rendus du 1º Congres Association Europeenne de Medecine Thermale* pag. 155-158. 1972.- Manuel Armijo Valenzuela. Tratamiento Hidrotermal das Lumbalgias. *O Médico*, 1143, 154/159, LXVIII-1973.- M. Armijo, J. San Martín y F. Armijo. Acciones de la Sauna sobre sujetos normales. *Rehabilitación*, 8, 3º. Julio 1974.- M. Armijo Valenzuela y J. Borrachero del Campo. Criterios para valorar la efectividad de la cura termal en reumatología. *Acta Reumatológica*, 123-128, enero-abril 1975.- M. Armijo Valenzuela. Hidroterapia y Crenoterapia de la Coxartrosis. *Acta Reumatológica*. 1, 173-182, mayo-agosto 1975.- La sauna en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. *Acta Reumatológica* I, I, 2 109-116, Nov 1976.- Tratamiento hidrotermal de las lumbalgías. *Acta Reumatológica*, II, 109-116, enero-febrero 1976.- F. Armijo Castro, J. San Martín Bacaicoa y M. Armijo Valenzuela. Representación Gráfica del análisis químico de las aguas minero-medicinales. *Anal. Bromatol* XXX-I, 90-96. 1978.- M. Armijo Valenzuela. Hidroterapia y crenoterapia en el tratamiento de los reumatismos crónicos inflamatorios. *Reumatología Práctica*. II, 2 Abril, Junio, 53-62. 1978.- Contenido en sílice de algunas aguas minerales. *Anal. Bromatol* XXXI-3-4, 365-373. 1979.- M. Armijo, J. San Martín. La Thalassotherapie et le traitement du surmenage professionnel. *Chaire Hidrología Médica. Fac. Medicina, madri*,-3, Espagne. 1980.- M. Armijo Valenzuela. La crenoterapia en reumatología y su significación social. III Reunión en Murcia sobre prevención de los reumatismos. Liga Reumatológica Española. Murcia, 3 Octubre de 1980.- M. Armijo y J. San Martín. La talasoterapia como terapéutica de apoyo en el tratamiento de los síndromes de sobrecarga psíquica. *Congreso Internacional de la talasoterapia*. 12-17 Febrero 1981.- Manuel

Armijo Valenzuela. El termalismo español. *Chambre française de commerce et d'industrie*. Encuentro Hispano-Francés. 20 Noviembre de 1981.- M. Armijo Valenzuela, S. Alonso, J. San Martín. Estudio experimental de la acción del agua de - Font Vella- sobre la curva ponderal y el consumo de alimento sólido y líquido. Acción del Agua de -Font Vella- sobre la Diuresis en animales de experimentación. La Toja. XVII Congreso Internacional. La Toja y Cuntis, Pontevedra- España. Del 3 al 8 de Mayo de 1981.- M. Armijo, J. San Martín y F. Armijo. Consideraciones acerca de la mineralización predominante y relaciones iónicas de las aguas marinas y de las terrestres clorudadas sódicas. XVIII Congreso Internacional de Talasoterapia. 12-17 Febrero 1981. Las Palmas de Gran Canaria-Islas Canarias- España- Hotel Temarindos Playa de San Agustín.- M. Armijo Valenzuela, y J. San Martín Bacaicoa. La talasoterapia como terapéutica de apoyo en el tratamiento de los síndromes de sobrecarga psíquica. XVIII Congreso Internacional de Talasoterapia, 12-17 Febrero 1981 Las Palmas de Gran Canaria-Islas Canarias- España- Hotel Temarindos Playa de San Agustín.- M. Armijo Valenzuela. Una terapéutica de apoyo en el tratamiento del síndrome de sobrecarga psíquica. Pulso periódico. *Revista de Medicina y Sociedad*. 14. 13-XI-1981.- M. Armijo y J. San Martín. La Thalassotherapie et le traitement du surmenage professionnel. Chaire Hidrologia Médica. Fac. Medicina de Madrid-3, Espagne. 1981.- Hydrotherapie dans des troubles fonctionnelles en rhumatologie. Congreso Internacional do Termalismo Médico I.S.M.H. International Society of Medical Hidrology and climatology. Ponta Delgada/Acores (Portugal), 2-6 Maio 1982.- M. Armijo, J. San Martín. La Thalassotherapie et le traitement du surmenage professionnel. Congreso Internacional do Termalismo Médico I.S.M.H. International Society of Medical Hidrology and climatology. Ponta Delgada/Acores (Portugal), 2-6 Maio 1982.- M. Armijo Valenzuela. Consideración actual de la cura balnearia. Cestona. Primeras Jornadas de Medicina Blaneoterapica de Euskadi es Zestoa. 8 de Junio de 1982.- Significación Biológica y terapéutica de los iones atmosféricos. Comunicación a la real Academia de Medicina el día 22 de Noviembre de 1983. Publicado en el tomo C de los "Anales", cuaderno cuarto. Madrid, 1983.- Simposium Nacional de Reumatología de Madrid, 22 y 23 de Abril de 1983.- J. San Martín, M. Armijo y F. Armijo. Efectos de los baños de sauna sobre el equilibrio catiónico en sudor, plasma y orina de sujetos normales.- M. Armijo Valenzuela. Incontri dedicati al moderni orientamenti della medicina termale e della climatología medica. Università degli studi di Milano. Cattedra di Idroloia e climatología medica. Centro di Ricerche di bioclimatología medica. Gran Canarie (Spagna) dal 5 al 12 Dicembre 1983.- Consideraciones sobre la cura Balnearia en su pasado, presente y futuro. La Balneoterapia en la Medicina Actual. Primeras Jornadas de Medicina i Balnearis als Pason Catalans. Caldes de Montbui. 24 i 25 de Marc de 1984.- M. Armijo Valenzuela y J. san Martín Bacaicoa. Hidroterapia y Crenoterapia. Rheuma Monograf. Ap. Arthritis Reumatoidea T. III N° 18 Mayo de 1984.- M. Armijo Valenzuela. Giornate Mondiale del termalismo. Convegno Onternazionale di Studio. 4° Conferenza Mondiale OMth. XVI Symposium Internazionale Aiti. III Congreso Internazionale AEMTB. 24-25-26-27 Maggio 1984.- Consideración actual de la cura bal-

nearia. Cestona. Primeras Jornadas de Medicina Balneoterapica de Euskadi en Zestona. 7,8 y 8 de Junio de 1984.- Situación actual de la cura Balnearia. II Xornadas Galegas de Termalismo. Consellería de Sanidade e Consumo. 19,20 y 21 Outono 1984/ Carballiño (Ourense).- M. Armijo, C. A. Bartoletti, G. Fazzi. A. fuentes, R. Gualtierotti, J. San Martín, D. Tonoli. Tavola Rotonda: Nuovi aspetti della Talassoterapia promossa dalla Societa Mediterranea di Talassologia e Talassoterapia. II Giornate di Studio di Talassologia e Talassoterapia Universita Degli Studi di Milano.- M. Armijo. Der Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für/ Physikalische Medizin und Rehabilitation. Publikationsverzeichnis. Herausgegeben und bearbeitet von Klaus L. Schmidt/1984.- M. Armijo Valenzuela. Hidroterapia y Crenoterapia. Curso de Educación Continuada y Reciclaje Reumatológico. Universidad Complutense de Madrid. Facultad Medicina Hospital Clínico Servicio de Reumatología 1984.- J. San Martín Bacaicoa y M. Armijo Valenzuela. Hidro y Crenocinesiterapia en los reumatismos yuxtaarticulares. Rheuma N°22, Enero-Febrero 1985.- M. Armijo Valenzuela. Sociedade Espanhola de Hidrologia. V Centenario 1485-1985. Coloquio Termal das Caldas de rainha. Encontro Luso-Espanhol de Hidrologia Médica, 6-9 Junio 1985.- M. Armijo Valenzuela. Curso básico de Hidrología. Carballiño (Ourense), 28,29, 30 Marzo 1985.- Hidroterapia y Crenoterapia. Curso de educación Continuada y Reciclaje Reumatológico. Primer trimestre. Octubre/Diciembre 1986.- J. San Martín Bacaicoa, M. Armijo Valenzuela. I Jornadas Técnicas turismo y 3ª edad. Ministerio de Transportes Turismo y Comunicaciones 7,8,9 Octubre 1986.- M. Armijo Valenzuela. Augas " vieiros de saude". II curso Basico de Hidrología Médica. O Carballiño 1-2-3-4 Mayo 1986.- Influencia de la dureza y de la relación Calcio/ Magnesio de las aguas de bebidas Hiperlipidemias y procesos vaso-occlusivos. Vol. Soc. Esp. Hidrolo. Med. II N° 2.1987.- Crenoterapia das afecees com indicao crenoterápica. Bases de crenoterapia das efecees digestivas. Caldelas- IV Sessao. Facultad de Medicina de Coimbra. 9-10 Maio de 1987.- Termalismo en la actualidad, diversas escuelas, aceptación posibilidades de desarrollo. III Curso Básico de Hidrología Médica O Caballíño, 16, 17 Mayo 1987. Aplicaciones actuales del termalismo en afecciones no reumáticas. Seminario de Hidrología Médica. Asociación Balnearia. La Garriga 6 y 7 Marzo 1987.- Ciclo secretor en la médula adrenal y sus complicaciones farmacológicas. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1987. Rehabilitación en reumatología. Métodos tradicionales y nuevas aportaciones. Instituto Poal de Reumatologia. Entenza, 334- 28029 (Barcelona). 1987.- Rehabilitación en Reumatología: métodos tradicionales y nuevas aportaciones. Del Balneario al Laser. Especial Reumatología Poal. Marzo 1988.- Las Aguas Minero Medicinales, su acción sobre el organismo humano. Encuentros monográficos sobre problemas del agua. El agua de bebida y la salud. El agua como alimento. El agua como medicamento. Madrid, 20, 21 y 22 Abril 1988. Mecanismos de acción de las aguas mineromedicinales. Cura Balnearia, Concepto y Clasificación. IV Curso Básico de Hidrología Médica. Excmo. Concello de o Carballiño. O Carballiño, 27,28 y 29 mayo 1988.- Composición química del H₂O.II Jornadas Nacionales de Fitoterapia. Sala de Actos de la Mutua General de Seguros. 11,12 y 13 Noviembre. Barcelona. 1988. Interés Terapéu-

tico de las aguas minerales envasadas. Congreso Latino de Hidrología Médica. Balneario Vichi Catalán. Asociación Balnearia de Cataluña. 20,21 y 22 Octubre 1988.- Interés terapéutico de las aguas minerales envasadas. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd. - III, nº 3.1988-J. San Martín y M. Armijo. Balneoterapia: sus posibilidades en el Dolor crónico de espalda (Balneotherapy: Its possibilities in low back Pain). IV Curso Internacional de Estudio y tratamiento del dolor. Facultad de Medicina. Hospital General de Murcia. Murcia, 29 y 30 enero 1988.- M. Armijo Valenzuela. Mesa Redonda: Rehabilitación, Hidroterapia, Balneoterapia. XXVI Jornada. Sociedad Castellano-Leonesa de Rehabilitación. Palencia 6 Mayo 1989.- Spas. Consideraciones acerca de las piscinas terepéuticas. Salón Internacional del agua. Feria de Zaragoza. 6 junio 1989.- La relación médico-enfermo en las curas balnearias. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd. IV, I 1989.- Depresiones de la Tercera Edad y cura Balnearia. Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd. IV, 2.- La Balneoterapia en la Medicina actual. I Jornadas sobre el futuro del termalismo. Universidad Nacional de Educación a distancia. Centro Asociado de Calatayud, 28, 29 y 30 Septiembre 1989.- La cura balnearia en los síndromes asténicos. Balneario Sicilia. Litiasis de vías urinarias Hiperuricemias. I Junio 15 Octubre 1989.- Aguas Minerales y mineromedicinales: mecanismos básicos de acción. Sociedad Española de Higrología Médica. Cuarta época. Mayo, 2 1989.- M. Armijo Valenzuela, M.A. Ceballos, I. Corvillo, F. Maraver, J.C. San José, San Martín. Hidrología. Madrid: Organización Médica Colegial-Serie de Monografías 45, 1-15. 1990.- M. Armijo Valenzuela. Aguas minerales y mineromedicinales: Mecanismos básicos de acción. Jornadas sobre Aguas Subterráneas y su Geología en Andalucía: 9 y 10 Octubre. Instituto Tecnológico Geominero de España. Sevilla. Junta de Andalucía, Dirección General de Industria, Energía y Minas. Pag. 8-17. 1991.- M. Armijo Valenzuela. Sesiones de la Real Academia Nacional de Medicina: Acciones sobre el organismo humano de las aplicaciones generales termobifásicas (sauna finlandesa) 16/12/1975.- Contenido Fluorado de las aguas minerales envasadas y sus posibles efectos sobre la salud. 20/05/1980.- La cura balnearia en el envejecimiento condro-articular. 06/10/1981.- Mesa redonda sobre el actual síndrome tóxico epidémico de origen alimenticio. 10/11/1981.- Dureza y relación calcio-magnesio de las "aguas de mesa" y su posible influencia sobre las cardiopatías isquémicas.25/05/1982.- Cura balnearia e identidad Biopsicológica. 03/05/1983.- Significación biológica y terapéutica de los iones atmosféricos. 22/11/1983.- Necrología en memoria del Profesor Lorenzo Velázquez. 04/02/1986.- Laudatio en Toma de Posesión como Académico. Correspondiente Honorario a la Excm. Sra. D^a Amparo Pérez Carnicero.08/10/1987.- Contestación discurso Toma de Posesión Prof. Sánchez García. 01/12/1987.- Necrología en Memoria del Prof. Sanz Sánchez. 19/10/1989.- Estrés y Kneippterapia 22/05/1990.- Curas Balnearias en las depresiones de la 3^a edad. 08/10/1991.- El sueño, los sueños y las curas balnearias. 12/01/1993.- En memoria de D^o Amparo Pérez Carnicero. 15/02/1994.- Presentación del Prof. Francisco López Timoneda. 14/05/1996.- Necrología en Memoria del Prof. Pérez Llorca. 03/12/1996.- Medicina Naturista. Curas balnearias. 24/02/1998.- Lucubraciones acerca de las curas balnearias enel sentimiento de tristeza.- 09/03/1999.- Curas balnearias.

- Asistencia sanitaria y salud pública. 29/02/2000.- Interés sanitario de las aguas de bebida envasada. 24/02/2001. Interés sanitario de las aguas carbónicas carbogaseosas o acídulas. 05/03/2002.- Envejecimiento, cansancio de la vida. Curas balnearias. 01/04/2003.- Consideraciones en torno a las curas balnearias. 11/05/2004.
55. Plinio el viejo. Historia Natural. Libro XI cap. VIII Trad. E. del Barrio Sanz, I García Arribas, A M^a Moure Casas. L.A. Hernández Miguel. M^a L. Arribas Hernández cerca del 77-79 d. C. Edit Gredos 2003.
 56. San Isidoro de Sevilla. Etimologías II. Libro XIII. Versión: J. Oruz Reta y M.A. Marcos Casquero. Biblioteca de autores Cristianos. Editorial Católica S.A. Madrid, 1994.
 57. F. Cerdan. Disertación Physicomédica de las virtudes Medicinales uso y abuso de las aguas termales de la Villa de Archena, Reino de Murcia, comunicada a la Real Sociedad-Médica de Nuestra Señora de la Esperanza de la Corte y Villa de Madrid. 1760.
 58. E. Moreno. Hidroterapia de la infancia . Tipografía Gutenberg. Madrid. 1884.
 59. M. Armijo Valenzuela: Acciones sobre el organismo humano de las aplicaciones generales termobifásicas (sauna finlandesa). Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 1975.
 60. M. Armijo y J. San Martín, F. Armijo: Acciones de la Sauna sobre sujetos normales. Rehabilitación. 8-3. Madrid 1974.
 61. Sobre la dieta.Tratados hipocráticos III. Tra. C G^a Gnral. Edit. Gredos, Madrid 1986
 62. Juan de Aviñon. Sevillana Medicina. Publicada por el licenciado Nicolás Monardes. Sociedad de Bibliófilos Andaluces. Ed. Enrique Rascu. Sevilla 1855. Mantiene sobre la tesis de Empédocles del 492 al 432 a C. de que la materia estaba constituida por cuatro elementos: tierra, agua, aire y fuego, que las cuatro cualidades temperamentales eran fuego: caliente y seco; aire: caliente y húmedo; tierra: frío y seco; y agua: fría y humeda, debiendo expulsar del cuerpo el humor cuyo exceso causaba la enfermedad.
 63. Juan de Aviñon. Sevillana Medicina. (opus cit. Nota 62). Capítulo XXXII. Del estreñimiento y del vaciamiento: "... vaciamiento es desechar las demasías del cuerpo por uno de X y siete lugares emotorios que son en el cuerpo del ome, Y son estos: la primera, por orinar, la II por cámara, la III por gómito. La cuarta por sudor, la V por sangría, la VI por ventanas, la VII por cauterios y fuente la VIII por la saliva que sale cociendo y la IX por la saliva que sale sin cocer, la X, por purgación para los paladares y con mastuatorios: la XI por las narices, la XII por las orejas; la XIII por los ojos; la XIV por emoróydas; la XV por el tiempo de la mujer, la XVI por tristel ; la XVII por dormir con la mujer; la XVIII por purgación non sentible, así como la abstenencia y el ayuno, que es llamado vaquación potencial...".
 64. Juan de Aviñon. Sevillana Medicina. Opus Cit. Nota 62. Capítulo XXVI: Acabada la digestión del estómago, otras digestiones, que no son las del hígado y de los miembros.... La digestión del hígado, para convertir la vianda en sangre... y la digestión de los miembros, que convierte aquella sangre cada una en su naturaleza, conviene a saber: en carne, en hueso, en nervios y en sus semejantes...

65. Juan Aviñon. Sevillana Medicina. Opus cit. Nota 62. Capítulo XLII:.. del sudor ay dello natural y dello non natural. Lo natural es aquello que viene con el movimiento templado, ó por manera del baño templado, o de manera de término. Lo non natural es el contrario.
66. Henrique Florez, Clave Historial con la que se abre la puerta a la Historia eclesiástica y política. Cronología de los Papas, y Emperadores, Reyes de España, Italia y Francia, con los orígenes de todas las monarquías: Concilios, Hereges, Santos,Escritores y Sucesos memorables de cada siglo. Ed.XIII. Im. Viuda de Ibarra. Madrid. 1790.
67. J.Luis Guerra. Pasado y Presente de los baños prehispanicos en Iberoamérica conocidos como Temazcal. Tesis Doctoral. Director Profesor Luis Pablo Rodríguez. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2005.
68. J. A. Rodríguez Sánchez. Antecedentes históricos, la (s) memoria (s) del agua. Instituto Minero Español. J.A. Rodríguez Sánchez. Dynamis. Arch. Hisp. Med. Scdad. Historia Ilustrada. Salamanca 1998.
69. G. Bachelard. El Agua y los Sueños. Fondo de Cultura económica. México 1978.
70. Elarde Mircea. Imágenes y Símbolos. Taurus.Madrid 1983.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

Yo fui alumno de Farmacología del Prof. Armijo en la Facultad de Medicina de Valladolid durante el Curso 1958-59. Me levanto para dejar constancia pública de mi reconocimiento hacia su persona y de mi agradecimiento como profesor. Nos explicaba una farmacología extensa que abarcaba desde el empleo de las sales de estaño y las pepitas de calabaza como antihelmínticos hasta los últimos y más recientes descubrimientos en el terreno de su disciplina. También fui alumno suyo en Valladolid durante el Curso 1962-63 en Hidrología Médica como asignatura de doctorado. Sus clases eran magníficas, ordenadas y muy bien expuestas; de ellas he guardado siempre un gratísimo recuerdo. En los exámenes tenía fama de exigente y, al mismo tiempo, de muy justo. ¡Descanse en paz! A sus familiares mi más sentido pésame.

Prof^a. Josefina San Martín Bacaicoa

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores, Amigos todos.

En esta Solemne Sesión en memoria del Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela, quiero en primer lugar expresar mi condolencia a

su familia, especialmente a su esposa Doña Carmen Alonso, a su hijo Manolo y María Antonia y a sus tres nietas, María, Ana y Marta. a quienes conocí desde pequeñas, Estoy unida a ellos por el dolor que la pérdida de D. Manuel ha supuesto para todos y cada uno.

El Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez en su discurso de precepto, en nombre de la Real Academia Nacional de Medicina, ha hecho un recorrido por la vida de D. Manuel, destacando entre otras la actividad que el Prof. Armijo Valenzuela desarrolló en la Universidad Española, tanto en Farmacología como en Hidrología Médica.

Organizábamos, para el día 17 de abril de este año, un Acto Académico en conmemoración del Centenario de la Creación de la Cátedra de Hidrología Médica de la Universidad Española, creada en 1912. En el programa del Acto Conmemorativa la Presidencia de Honor recaía en el Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela, pero, inesperadamente siete días antes, el día 10 de abril, recibimos la noticia de su fallecimiento que nos dejó a todos consternados.

Nos hubiera gustado mucho que Don Manuel hubiera podido presidir los actos de conmemoración del Centenario de la Cátedra de Hidrología Médica, que desde 1963 el Prof. Armijo regentó y desempeñó una fructífera y reconocida actividad docente e investigadora, pero, no pudo ser.

Dios se lo llevó y, se fue calladamente, sin estridencias, como había vivido, inteligentemente.

No puedo dejar de expresar mi sentimiento ante esta Real Corporación por la pérdida de Don Manuel y recordar su profundo saber y extraordinarias cualidades humanas que le granjearon el respeto, admiración y cariño de todos cuantos tuvimos la suerte de conocerlo, en mi caso además tuve la fortuna de trabajar y colaborar con él durante muchos años.

Muy destacada fue la actividad desarrollada por el Prof. Armijo como Catedrático de Hidrología Médica, como ha sido ya expuesta por quien fue uno de sus discípulos, el Prof. Rodríguez

Bajo la dirección del Prof. Armijo, se realizaron muchos trabajos de investigación, algunas Tesis Doctorales experimentales en Farmacología unas y otras en Hidrología Médica, se hicieron, entre otras, las tesis de Alfonso Velasco, de José Antonio Rodríguez, de José Miguel Arévalo, de Josefina San Martín y de otros mas ...Trabajamos en un equipo en el que, la colaboración entre todos era ejemplar, amistosa, interesada por los resultados de unos y otros, sin prisas sin mirar al reloj, hasta que se acabara la sesión programada de experimentación;

fue una época agradablemente recordada por los que formábamos el equipo y por quienes nos veían trabajar, siendo ejemplo de los discentes que en más de una ocasión lo han recordado.

Además de la investigación y Docencia en Hidrología Médica incluida en los estudios de Doctorado, D. Manuel quiso hacer realidad el deseo de crear una Escuela para la formación de los médicos que tuvieran que ejercer su profesión en un Balneario,

El Prof. Armijo solicitó la creación de una Escuela Profesional y lo fue por Orden Ministerial de 5 de Diciembre de 1968. La actividad académica en la Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia comenzó en el curso 1978-79 en las dependencias de la Cátedra de Hidrología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. El Prof. Armijo Valenzuela fue su Director, y continuó siéndolo durante los años como Profesor Emérito hasta 1994, en cuya dirección debí sucederle.

Fue Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Hidrología Médica, representante del Ministerio de Sanidad y Cultura y miembro del Consejo Nacional de Especialidades Médicas hasta 1999.

Presidente también de la Sociedad Española de Hidrología Médica y Director de la publicación de esta Sociedad Científica en su Tercera Época, de 1962 a 1966 y en la Cuarta Época fue de nuevo elegido Presidente y lo fue desde 1985 hasta 1992.

Tuve el honor de colaborar y después suceder al Prof. Armijo en todas esas actividades y la responsabilidad que los cargos llevan consigo.

En esos años de transición y renovación de la Hidrología Médica, me correspondió ser el nexó de unión entre los Miembros de la Sociedad Española de Hidrología Médica, los mayores, Médicos del Cuerpo de Baños y los más jóvenes médicos Especialistas en Hidrología, formados en la Escuela Profesional. Los mayores que atendían a la Sociedad aceptaron gustosamente incorporar a los más jóvenes en el desarrollo y actividad de la Sociedad científica. Fue entonces en 1985, de nuevo elegido Presidente de la misma el Prof. Armijo Valenzuela unificando así la experiencia de los mayores sus compañeros, Médicos de Baños, con la ilusión y el impulso de los jóvenes, nuestros ex-alumnos.

Unos años más tarde, el 18 de Noviembre de 1991, la Sociedad Española de Hidrología Médica tributó un homenaje al Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela, en reconocimiento a la extraordinaria labor realizada en pro de la Hidrología Médica; una reseña fue publicada en Madrid Médico, en la que se recogía "es un merecido homenaje de

admiración y cariño” según palabras del Dr. D. José M^a Álvaro-Gracia Sanfiz, Vicepresidente de la Sociedad.

La Câmara Municipal de Chaves y las Caldas de Chaves se adhirieron al homenaje ofrecido al Prof. Armijo Valenzuela, representados por los Excelentísimos Sres Pires Almeida y Dr Mario Carneiro quienes le hicieron entrega de la Medalla del Municipio concedida a “tan ilustre personalidad” “amigo das Caldas de Chaves”.

El prestigio del Prof. Armijo Valenzuela era reconocido en el mundo hidrológico internacional no solo en Europa sino también en Hispano-América, especialmente en Argentina.

Personalidades, cercanas a Don Manuel han querido, en estos días de pesar, manifestar su amistad y afecto destacando algunas de sus virtudes.

Así, el Prof. D. Fernando Solsona, Catedrático de Terapéutica Física y Presidente del Ateneo de Zaragoza, escribió y publicó en el Heraldo de Aragón, el día 3 de junio, una necrológica sentida y cariñosa de Manuel Armijo Valenzuela, en la que se lee “aragonés nacido en 1917, en el seno de una antigua familia zaragozana,... en la Casa del Rosario”... “Ejerció siempre su condición de zaragozano de la calle de San Gil y de aragonés ilustrado”. El Dr. Solsona destaca algunos retazos de la vida profesional del Prof. Armijo y dice de él “Hombre de sólida cultura, excelente conferenciante, autor de una prosa científica tersa y clara...” “Era una persona muy querida, generoso en su esfuerzo y en el apoyo a los demás, de gran elegancia moral”

También el Prof. Alfonso Velasco, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Valladolid, escribe sobre Don Manuel Armijo Valenzuela en la publicación “Historia de la Farmacología en la Universidad Española”, y manifiesta entre otras cosas: “su expediente académico es brillantísimo, tiene gran facilidad de palabra y extraordinaria capacidad de síntesis...”. Más adelante dice, “Era un profesor justo y muy exigente...” “comenzó la labor investigadora de la Cátedra de Farmacología de Valladolid y dignificó la docencia” destaca el Prof. Velasco

Otras personalidades como El Prof. Belloch Zimmermann, Catedrático de Terapéutica Física en la Universidad de Valencia, invitó al Prof. Armijo Valenzuela hace unos años, en 1973, a dar una conferencia sobre “Hidrología Médica. Acción biológica general de las aguas mineromedicinales” y presentó al conferenciante diciendo “la Hidrología está en manos de un auténtico científico de grandes dotes personales y farmacológicas”

El propio Prof. Velazquez, Presidente que fue de esta digna Corporación, calificaba de "impecable" el trabajo que el Prof. Armijo preparaba para los capítulos que incluía en su libro de Farmacología.

Estos son algunos ejemplos de reconocimiento de su valía, de sus méritos y virtudes y de muy alta significación científica.

En esta Solemne Sesión en memoria del Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela, quiero expresar nuestro reconocimiento por sus enseñanzas, por cuanto el Profesor D. Manuel Armijo hizo durante muchos años por la Hidrología Médica; fue mi Maestro y maestro de la mayoría de los médicos hidrólogos actuales y también, de algunos farmacólogos.

D. Manuel fue una persona ejemplar. Aprendimos de él su laboriosidad y precisión en el trabajo, a ser exactos y veraces y a la vez exigentes en lo que se había de exponer; fue su norma, el trabajo en equipo, en colaboración, con generosidad, con sencillez y humildad.

Han dicho de él con gran afecto, amigos que lo admiraban, que el Prof. Armijo "tenía curiosidad universal; que estaba dispuesto a aprender humildemente de cualquier persona que le aportase un conocimiento". "Tenía un gran sentido del humor. Era acogedor, muy ameno y humorista en su conversación".

No puedo dejar de reconocer y exaltar su vena artística, su sensibilidad y aprecio por las pequeñas cosas, su interés por cualquier faceta del arte, su creatividad tanto en los escritos, como en la pintura y muy especialmente en la escultura. Sus extraordinarias obras escultóricas, en papel, terracota y bronce fundidas por Codina, fueron exaltadas por artistas y profanos que, pudimos admirar y reconocer en su contemplación, la obra de un verdadero artista.

Hoy, todos lo echamos en falta y le enviamos nuestro agradecimiento, con un sentido y cariñoso recuerdo.

DESCANSE EN PAZ

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

En primer lugar quiero expresar a la familia en nombre de la Real Academia Nacional de Medicina nuestro más profundo pesar por el fallecimiento del Prof. Manuel Armijo Valenzuela. Hoy encontramos teñido de negro el sillón número 28 que él ocupó. Si el día que ingresó fue un día feliz, hoy es un día triste para la Academia, para todos los Académicos, de la misma forma que para toda la familia. Recordar como se

ha hecho al Prof. Armijo Valenzuela, solamente lo pueden hacer con la generosidad, la maestría y la entrega que lo hacen los discípulos, como en este caso lo ha hecho el Prof. Rodríguez, acompañado posteriormente también por las palabras de la Prof^a Josefina San Martín.

Gracias Prof. Luis Pablo Rodríguez porque creo que ha hecho una semblanza biográfica tremendamente completa, una semblanza biográfica desde el conocimiento muy cercano en este caso de su maestro y se ve además también que traduce el gran afecto, lealtad, cariño y admiración que tenía por él. Por lo tanto la Real Academia le está muy agradecido y la Junta Directiva por haber hecho este magnífico discurso. Poco más podemos decir del Prof. Armijo salvo insistir en que institucionalmente ha sido un Académico modélico, un Académico que sentía la Academia, un Académico que venía a la Academia con una asiduidad verdaderamente importante, un Académico que sentía lo que hacían los otros Académicos, sincronizaba con todos los Académicos, vivía con todos los Académicos, y esto bien sabes ustedes realmente hace Academia, y él hacía Academia. Que Armijo Valenzuela era un señor en toda la expresión de la palabra, yo creo que todos los que lo conocimos sabemos que lo era, era un hombre profundamente prudente, un hombre elegante, un hombre inteligente, un hombre metódico, un hombre con una enorme cantidad de atributos, que hacía que uno realmente intentara reflejarse en él.

Había cosas que uno veía en Armijo Valenzuela que uno quería ser como él. Su capacidad de transmitir algo y poder dejar algo que los demás quisieran incorporar era manifiesta. Armijo Valenzuela venía a la Academia con esa su elegancia natural, con esa sonrisa que le caracterizaba, lleno de prudencia, no quería molestar a nadie. Presumía de lo joven que estaba porque realmente estaba muy joven, y hasta unos años antes de fallecer era verdaderamente un prodigio cuando lo veíamos aquí y él nos decía que seguía estudiando e interesándose por todo, que iba a natación, con las limitaciones que últimamente había tenido, de las ganas de vivir y sobre todo siempre de la proyección que tenía de lo que quería hacer y de lo que quería hablar en esta Academia. Yo creo que desde el ingreso a que ha hecho referencia el Prof. Luis Pablo Rodríguez sobre la sauna filandesa, hemos oído aquí conferencias verdaderamente espectaculares del Prof. Armijo Valenzuela desde esta tribuna. Institucionalmente quiero resaltar que además Armijo Valenzuela, como aquí ha quedado dicho, lo ha dicho el Prof. Luis Pablo Rodríguez, lo ha dicho también la Prof^a. San Martín y el propio Prof. Pedro Sánchez, era un grandísimo farmacólogo. No podemos olvidar

sobre todo tres aportaciones, que en su momento causaron sensación: una que fue la demostración de la acción espasmolítica de la lobelina, algo que no se había hecho hasta entonces. En segundo lugar lo que ha referido también el Prof. Luis Pablo Rodríguez sobre el empleo de la dosis masiva de vitamina A, y en tercer lugar algo verdaderamente importantísimo y es que fue pionero en el mundo en la demostración de la acción del ácido acetil salicílico sobre la coagulación. Pero es que además de un grandísimo farmacólogo, se dedicó en la Universidad en el campo de la Hidrología, obviamente con todo su bagaje anterior de haber sido como ha dicho el Prof. Rodríguez, médico de baños en diferentes lugares. Como Catedrático de Hidrología lo hizo de una forma verdaderamente magistral porque de la alguna forma reivindicó en un momento muy complejo la especialidad de Hidrología. Consiguió además de la Escuela Profesional para formar especialistas que la especialidad de Hidrología Médica en España se consolidara. Él tenía una gran referencia siempre de lo que ocurría en Francia, de lo que ocurría en Alemania y él era siempre su ejemplo, lo quería trasladar aquí y verdaderamente lo consiguió. Como persona era una persona verdaderamente espectacular. Ha dicho y ha hecho una mención el Prof. Rodríguez a la relación que él tuvo con mi padre, yo lo agradezco porque él me lo decía muchas veces en el Salón Amarillo. Se me acercaba, me saludaba o le saludaba yo, y con mucha frecuencia y con mucha reiteración siempre me recordaba cuando él llegó a Cádiz en el año 1946, como las puertas de la casa de mis padres, se abrieron al matrimonio Armijo, y lo felices que fueron en Cádiz entre el año 1946 y el año 19449, con un conjunto además también de otros catedráticos que había por entonces como eran Tomás Sala, pediatra, como era Orts Llorca, Pérez Llorca, y un largo etcétera. Siempre lo recordaba y además lo recordaba con profundo agradecimiento, tenía un agradecimiento que me transmitía a mi y lo hacía como digo de forma reiterada. A mi siempre me causó una gran admiración como profesor, como Académico y como persona y yo en nombre de la Real Academia quiero una vez más dejar testimonio que ese sillón nunca será ocupado por alguien con tanta personalidad como el Prof. Armijo con todos los atributos personales y profesionales que tenía. En nombre de la Real Academia querida familia, les transmito el profundo sentimiento de todos los Académicos y de la Corporación. Nunca podremos olvidar al Prof. Manuel Armijo Valenzuela. Muchísimas gracias a todos los Académicos que han intervenido y especialmente al Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.

Se levanta la Sesión.

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 17 DE ENERO DE 2012	
Memoria de Secretaría 2012, por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás	4
Discurso inaugural, por el Prof. Juan José López-Ibor Aliño.....	18
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Julián Sanz Esponera.....	19
I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 31 DE ENERO DE 2012	
«Reflexiones sobre la realidad social y la gestión de salud», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero	27
II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE FEBRERO DE 2012	
«Aspectos clínicos de la histiocitosis de células de la langerhans en la infancia», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frias.....	51
III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE FEBRERO DE 2012	
«Canales eléctricos, genética y muerte súbita cardíaca. el síndrome brugada como ejemplo», por el Ilmo. Sr. D. Josep Brugada Terradellas.....	67
IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE FEBRERO DE 2012	
«Neurobiología de los circuitos neuronales implicados en la depresión», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	75
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	97
Del Prof. Fernández Alonso	97
Del Prof. Blázquez Fernández	99
V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 28 DE FEBRERO DE 2012	
«Aguas subterráneas», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada.....	105
«La esquizofrenia y las infecciones premórbidas», por el Excmo. Sr. D. José Gutiérrez Fernández.....	123
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez	133
Del Prof. Maroto Vela.....	133
Del Prof. Piédrola Angulo	134

Del Prof. Rubia.....	134
Del Prof. García Sagredo	134
VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 6 DE MARZO DE 2012	
«Nuevas estrategias para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino», por el Ilmo. Sr. D. José Antonio Vidart Aragón.....	137
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	146
Del Prof. Clavero Núñez.....	146
Del Prof. Fernández Escudero.....	147
VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 13 DE MARZO DE 2012	
«Ingeniería tisular del nervio periférico», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz.....	151
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	160
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	160
Del Prof. Guillén García.....	160
Del Prof. Blázquez Fernández	161
Del Prof. Ribera Casado.....	161
Del Dr. Miguel Alaminos	162
«El fenómeno anancástico en psiquiatría (anclajes y albures en la vida mental)», por el Ilmo. Sr. D. Carlos Alberto Rojas Malpica	163
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	175
Del Prof. Alonso Fernández	175
Del Ilmo. Sr. D. Santiago Martínez-Fornés.....	176
VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE MARZO DE 2012	
«El Monasterio de Guadalupe y la docencia de la medicina», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín.....	181
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	211
Del Prof. Domínguez Carmona.....	212
Del Prof. José Manuel Pérez García.....	213
«El Académico D. Pedro Mata en el II Centenario de su nacimiento», por el Ilmo. Sr. D. Javier Sanz Serrulla	213
Intervenciones:	
Del Prof. Vila Rubia.....	227
Del Prof. Domínguez Carmona.....	227
Del Prof. Ribera Casado.....	227
Del Prof. Lucas Tomás	228
IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE MARZO DE 2012	
«Envejecimiento e inflamación: Klotho, dieta y la conexión renal», por el Ilmo. Sr. D. Alberto Ortiz Arduan.....	231
Intervenciones:	

Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	242
Del Prof. Blázquez Fernández	243
Del Prof. Lucas Tomás	244
X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE ABRIL DE 2012	
«Robert Koch, eminente bacteriólogo médico gran impulsor de la microbiología aplicada y su técnica», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández....	247
Intervenciones:	
Del Prof. Escudero Fernández.....	263
Del Prof Rey Calero	264
«Nueva estrategia de prevención frente a la enfermedad meningocócica: vacuna frente al meningococo B», por el Ilmo. Sr. D. Ángel Gil de Miguel...	267
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	275
XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE MAYO DE 2012	
«Las experiencias cercanas a la muerte», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila.....	281
Intervenciones:	
Del Prof. Manuel Dominguez Carmona	292
Del Prof. Robledo Aguilar	293
Del Prof. Ribera Casado.....	293
«Tratamiento y prevención de la drogadicción tabáquica. La vacuna antinicotina», por el Ilmo. Sr. D. Pedro Lorenzo Fernández.....	295
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	304
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE MAYO DE 2012	
«Papel actual del pet-tac en el linfoma difuso de células B grandes», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	308
«Vitamina D. Visión actual desde la geriatría», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado.....	319
XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE JUNIO DE 2012	
«El Instituto de Academias de Andalucía», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Angulo	345
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	355
Del Prof. Guillermo Suárez.....	356
«Secuenciación y su utilización en el estudio de los virus fundamentales del VIH», por la Excmo. Sra. D ^a . M ^a . del Carmen Maroto Vela.....	357
Intervenciones:	
Del Prof. Guillermo Suárez.....	365
Del Prof. Seoane.....	366

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE JUNIO DE 2012

«Los retos de la oncología médica: un fármaco, un biomarcador», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García	371
---	-----

SESIÓN NECROLÓGICA. —EL DÍA 19 DE JUNIO DE 2010

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

«Discurso de Precepto», por el Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez....	387
Intervenciones:	
Del Prof. Garcia-Sancho Martín.....	429
De la Prof ^{ta} . San Martín Bacaicoa.....	429